

Оглавление

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!	45
ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА РУССКОГО ИЗДАНИЯ	46
ПРЕДИСЛОВИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ.....	46
УЧАСТНИКИ РУССКОГО ИЗДАНИЯ	47
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР	47
ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ	47
ПЕРЕВОДЧИКИ.....	47
РЕДАКТОРЫ	49
МЕНЕДЖЕРЫ ПРОЕКТА	49
СПИСОК АВТОРОВ.....	50
БЛАГОДАРНОСТИ	60
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	62
DISCLAIMER / ПРАВОВАЯ ОГОВОРКА	66
ВВЕДЕНИЕ	67
ГЛАВА 01. СБОР АНАМНЕЗА И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	68
РЕЗЮМЕ	68
ВВЕДЕНИЕ	68
АНАМНЕЗ	68
ВВЕДЕНИЕ	68
ОСНОВЫ СБОРА АНАМНЕЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	70
БОЛЬ В ГРУДИ (ТАБЛ. 1.4)	72
АНЕВРИЗМЫ	76
ОДЫШКА (DYSPOE).....	76
ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ОДЫШКА	77
ДЫХАНИЕ ЧЕЙНА-СТОКСА	77
СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ	77
КАШЕЛЬ	78
СЕРДЦЕБИЕНИЕ (АРИТМИИ)	78
ПРЕДОБМОРОЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОБМОРОК (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 26).....	79
ОТЕКИ И АСЦИТ	80
БЫСТРАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ	80
МЕНЕЕ ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	81

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ АНАМНЕЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТЕПЕНИ РИСКА	81
НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ АНАМНЕЗА, ТРЕБУЮЩИЕ ПРИСТАЛЬНОГО ВНИМАНИЯ ...	82
БОЛЬНОЙ С ПОРОКОМ СЕРДЦА.....	82
ОБСЛЕДОВАНИЕ	82
ВВЕДЕНИЕ	82
ОБЩИЙ ОСМОТР.....	84
ОБСЛЕДОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	87
ОБСЛЕДОВАНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ	103
ПРАВИЛА ОБСЛЕДОВАНИЯ	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	107
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 1	107
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 2	107
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 3	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 4	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 5	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 6	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 7	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 8	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 9	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 10	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 11	108
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 12.....	109
КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 13.....	109
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	109
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	109
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ГЛАВА 02. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ.....	111
РЕЗЮМЕ	111
ВВЕДЕНИЕ	112
РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА	112
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОТВЕДЕНИЯ	115
АНАТОМИЧЕСКАЯ ПОЗИЦИЯ СЕРДЦА	117
НОРМАЛЬНЫЕ ЗУБЕЦ Р И СЕГМЕНТ PQ.....	118

НОРМАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС QRS.....	119
ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПОЗИЦИЯ СЕРДЦА: ОСИ Р, QRS И Т	120
ДЕКСТРОКАРДИЯ.....	122
РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ.....	122
УВЕЛИЧЕНИЕ/ГИПЕРТРОФИЯ КАМЕР СЕРДЦА	123
УВЕЛИЧЕНИЕ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ.....	123
УВЕЛИЧЕНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ.....	125
УВЕЛИЧЕНИЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА	126
УВЕЛИЧЕНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	127
УВЕЛИЧЕНИЕ ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ	130
ИШЕМИЯ И ИНФАРКТ.....	131
ИЗМЕНЕНИЯ СЕГМЕНТА ST ПРИ ИШЕМИИ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВЫ 16 И 17).....	131
ИШЕМИЧЕСКИЙ ЗУБЕЦ Т	137
ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА QRS: ЗУБЕЦ Q	137
АРИТМИИ И НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ.....	139
НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ	141
ПРЕДСЕРДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ	141
НАРУШЕНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ПРОВЕДЕНИЯ.....	141
БЛОКАДА НОЖЕК ПУЧКА ГИСА, СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27	143
БЛОКАДА РАЗВЕТВЛЕНИЙ НОЖЕК ПУЧКА ГИСА	146
ДВУХПУЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ	148
БЛОКАДА ОБЕИХ НОЖЕК ПУЧКА ГИСА И ТРЕХПУЧКОВАЯ БЛОКАДА.....	150
ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 28).....	151
ВОЛНА ДЕЛЬТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ.....	151
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ БЕЗ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ.....	157
ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ	159
ИНТЕРВАЛ Q-Т	159
ВРОЖДЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-Т (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)	160
ВРОЖДЕННОЕ УКРОЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q-Т (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)	161
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 28)	161
ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ	162
ГИПОТЕРМИЯ.....	163
СИНДРОМ БРУГАДА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)	164

"ПАМЯТЬ" ЗУБЦА Т	165
ПЕРИКАРДИТЫ И ВЫПОТ В ПОЛОСТЬ ПЕРИКАРДА	166
ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 19)	166
ВЫПОТ В ПОЛОСТЬ ПЕРИКАРДА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 19)	167
ПОДХОД К РАСШИФРОВКЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ	168
ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ АРИТМИЙ.....	169
БРАДИКАРДИИ	169
ТАХИКАРДИИ	170
ТАХИКАРДИИ С УЗКИМИ КОМПЛЕКСАМИ QRS	171
ТАХИКАРДИИ С ШИРОКИМ КОМПЛЕКСОМ QRS	172
СТРЕССОВАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ.....	174
ПРОБА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ...	174
СТРЕССОВАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА	176
АМБУЛАТОРНОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ	176
ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ПЕТЛЕВЫЕ РЕГИСТРАТОРЫ	177
КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ.....	178
СИГНАЛ-УСРЕДНЕННАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ	178
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА	178
МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЯ ЗУБЦА Т	179
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	179
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	180
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	180
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	182
ГЛАВА 03. ВЫБОР МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ	191
РЕЗЮМЕ	192
ВВЕДЕНИЕ	192
ПАЦИЕНТ В СТАБИЛЬНОМ СОСТОЯНИИ С БОЛЯМИ В ГРУДИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.....	194
ПАЦИЕНТЫ С НИЗКОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	194
ПАЦИЕНТЫ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ВЫСОКОЙ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ИЛИ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ	196
ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТА В СТАБИЛЬНОМ СОСТОЯНИИ С БОЛЬЮ В ГРУДИ	198
БОЛЬНЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	199

ЭТИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	201
ИШЕМИЯ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ.....	202
РАЗМЕР И ФОРМА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	203
МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ.....	207
НУЖНА ЛИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ, С КАРДИОВЕРТЕРОМ- ДЕФИБРИЛЯТОРОМ ИЛИ БЕЗ НЕГО?	209
КАКАЯ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩАЯ МЕТОДИКА ПОДХОДИТ ПАЦИЕНТУ?.....	212
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	212
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	213
ГЛАВА 04. ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	215
РЕЗЮМЕ	215
ФИЗИЧЕСКИЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ	215
ПРИНЦИПЫ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ. ОЦЕНКА СКОРОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ ДОППЛЕРОГРАФИИ И МЕТОДИКИ "SPECKLE TRACKING"	215
ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ.....	219
ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ И ПРОТОКОЛ СТАНДАРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	228
ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.....	230
СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.....	232
КОНТРАСТНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.....	235
ТРЕХМЕРНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.....	236
ДРУГИЕ МЕТОДИКИ И НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ	238
ОТДЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	239
ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК	239
ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК	245
ЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ И ЛЕГОЧНЫЕ ВЕНЫ	247
ПРАВООЕ ПРЕДСЕРДИЕ, МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ ПЕРЕГОРОДКА И ПОЛЫЕ ВЕНЫ	249
КЛАПАНЫ СЕРДЦА.....	251
ПЕРИКАРД	264
ОПУХОЛИ	265
АОРТА	266
ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИЯ	268
ХАРАКТЕРНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ.....	268
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (СМ. ЛАВЫ 6 И 17)	268

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	270
КАРДИОМИОПАТИИ, МИОКАРДИТ И ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ	270
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	274
КАРДИОГЕННАЯ ЭМБОЛИЯ.....	275
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В НЕОТЛОЖНЫХ СИТУАЦИЯХ	277
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ И ИНВАЗИВНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	277
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	278
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	278
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	279
ГЛАВА 05. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА.....	282
РЕЗЮМЕ	282
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ	282
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	283
ИНФАРКТ МИОКАРДА	290
ЗОНА НЕКРОЗА.....	290
ЗОНА ПОТЕНЦИАЛЬНО ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА	293
ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	294
ПРОБА С ДОБУТАМИНОМ	294
ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА	296
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 16).....	299
ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ	300
СОСУДИСТАЯ СТЕНКА.....	302
ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА	304
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 18).....	304
ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 18).....	306
ГЕМОХРОМАТОЗ СЕРДЦА.....	308
АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВЫ 9 И 18).....	310
САРКОИДОЗ СЕРДЦА	311
АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА	311
НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД	312
МИОКАРДИТ	312
КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА.....	313
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 10)	317
ТРАНСПОЗИЦИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ.....	317
ПРЕДСЕРДИЯ И ВПАДАЮЩИЕ В НИХ ВЕНЫ	317

ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ СООБЩЕНИЯ.....	318
ЖЕЛУДОЧКИ.....	318
КЛАПАНЫ	318
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ АРТЕРИИ И БОТАЛЛОВ ПРОТОК.....	318
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	319
ТЕТРАДА ФАЛЛО	319
ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ	320
ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ	320
СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ МЕТОДИКАМИ	321
МАГИСТРАЛЬНЫЕ СОСУДЫ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 31).....	321
ПЕРИКАРД (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 19).....	324
ОПУХОЛИ И ДРУГИЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ СЕРДЦА	326
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	328
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	329
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	329
ГЛАВА 06. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА	337
РЕЗЮМЕ	337
ВВЕДЕНИЕ	337
ОСНОВЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ	337
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА	340
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА.....	344
ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ	346
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА.....	349
КАЛЬЦИНОЗ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ.....	349
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ СТЕНОЗА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ	351
АНОМАЛИИ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ	357
ОЦЕНКА ПРОХОДИМОСТИ ШУНТОВ	357
КОРОНАРНЫЕ СТЕНТЫ	358
ВИЗУАЛИЗИЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК	359
ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА И ПЕРИКАРДА	360
КРУПНЫЕ СОСУДЫ.....	364
ДИАГНОСТИКА ПРИ ОСТРОЙ БОЛИ В ГРУДИ	366
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ	366
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ КЛАПАНОВ.....	367
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА В ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ	367

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА ПРИ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА.....	368
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	368
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	369
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	369
ГЛАВА 07. РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА В КАРДИОЛОГИИ	374
РЕЗЮМЕ	374
ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	375
ТИПИЧНЫЕ БОЛИ В ГРУДИ.....	375
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (СМ.ГЛАВУ16).....	392
ДИАГНОСТИКА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ	393
ПРОГНОЗ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	395
ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (СМ. ГЛАВУ 34).....	396
ВЫБОР ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА (СМ. ГЛАВУ 17).....	397
ИНФАРКТ МИОКАРДА (СМ. ГЛАВУ 16).....	397
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА И ГИБЕРНАЦИЯ.....	398
ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	399
ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	401
СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ С ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЕЙ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	402
БОЛЕЗНЬ "МАЛЫХ СОСУДОВ" (СМ. ГЛАВУ 17).....	402
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	404
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	404
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	405
ГЛАВА 08. ИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИКИ И ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ.....	406
РЕЗЮМЕ	406
ВВЕДЕНИЕ	407
МЕТОДЫ ЧРЕСКОЖНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ КАМЕР СЕРДЦА	407
ПРАВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА.....	407
ЛЕВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА.....	409
ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА	412
ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ.....	412
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КИСЛОРОДА В КРОВИ. РАСЧЕТЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОТОКА И ШУНТИРОВАНИЯ	412

ПРОТОКОЛ КАТЕТЕРИЗАЦИИ	415
ПРОБЫ ВО ВРЕМЯ КАТЕТЕРИЗАЦИИ	417
ОБЪЕМ ЖЕЛУДОЧКОВ.....	417
СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ	420
РАСЧЕТ ПЛОЩАДИ РАСКРЫТИЯ КЛАПАНА	420
ИНВАЗИВНЫЕ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОРФОЛОГИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ	422
КОРОНАРОГРАФИЯ.....	422
ВНУТРИКОРОНАРНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	433
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	450
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	455
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВотоКА.....	456
ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ПРОЦЕДУРЫ.....	457
ОСОБЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВотоКА	459
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВотоКА ПРИ СТЕНОЗАХ РАЗЛИЧНОГО ТИПА.....	461
ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ	468
ОШИБКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И НЕДОСТАТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ	469
ДРУГИЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА.....	470
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	471
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	472
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	472
ГЛАВА 09. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	478
РЕЗЮМЕ	478
МОНОГЕННЫЕ МЕНДЕЛЕВСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОБЩИЙ ОБЗОР	479
МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ МИОКАРДА.....	483
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	483
ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	488
НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	491
АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	492
СИНДРОМ МАРФАНА	497
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА.....	497
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	498
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА.....	498
СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T	500
СИНДРОМ БРУГАДА	506

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ДЕФЕКТ ПРОВОДИМОСТИ И СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА	509
ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ	510
СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T	510
КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ...	512
ПОЛИГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	515
ВВЕДЕНИЕ	515
МОНОГЕННАЯ ПРИЧИНА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ	515
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ	517
ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПРИНЦИПЫ	517
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	518
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОМА С ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА.....	520
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ МЕТААНАЛИЗЕ	521
НОВЫЕ ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА....	522
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (СМ. ГЛАВУ 13).....	523
ПОЛИГЕННОСТЬ НАСЛЕДОВАНИЯ	523
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	523
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	524
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	525
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	525
ГЛАВА 10. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ	533
РЕЗЮМЕ	533
ВВЕДЕНИЕ	533
НОМЕНКЛАТУРА.....	534
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	536
ЭТИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА	538
КРОВООБРАЩЕНИЕ ПЛОДА.....	539
КРУГИ КРОВООБРАЩЕНИЯ	539
РАБОТА СЕРДЦА.....	540
ИЗМЕНЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ.....	540
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	541
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	542
ЦИАНОЗ.....	543

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	545
ОБСЛЕДОВАНИЕ	546
РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ.....	546
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ.....	546
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЗОВ КРОВИ.....	547
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.....	547
КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ.....	547
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	548
ЛЕЧЕНИЕ.....	550
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ.....	550
ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ.....	550
МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	554
ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ	555
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПОРОКИ СЕРДЦА	556
ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ	556
ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ.....	560
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ МЕЖДУ ПРЕДСЕРДИЯМИ И ЖЕЛУДОЧКАМИ	562
ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК.....	566
ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТВОЛ.....	567
КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ	569
ПЕРЕРЫВ ДУГИ АОРТЫ	571
ОБСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ЖЕЛУДОЧКА	572
СИНДРОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА.....	576
СТЕНОЗ ПУЛЬМОНАЛЬНОГО КЛАПАНА	579
АТРЕЗИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИНТАКТНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ	
ПЕРЕГОРОДКОЙ.....	581
МОРФОЛОГИЯ.....	581
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	582
ДИАГНОСТИКА	582
ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ	583
ЛЕЧЕНИЕ.....	583
ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ	583
ТЕТРАДА ФАЛЛО	583
АНОМАЛИЯ ЭБШТЕЙНА	588
АНОМАЛЬНЫЙ ДРЕНАЖ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН.....	591
ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ	594

ВРОЖДЕННО СКОРРЕКТИРОВАННАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ.....	596
УНИВЕНТРИКУЛЯРНОЕ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ (ЕДИНСТВЕННЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК)	598
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	601
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	601
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	601
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	602
ГЛАВА 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ	611
РЕЗЮМЕ	611
ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	611
ФАРМАКОДИНАМИКА.....	611
ЗАВИСИМОСТЬ "ДОЗА-ЭФФЕКТ".....	614
ФАРМАКОКИНЕТИКА	616
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ И ВРЕМЯ ВЫВЕДЕНИЯ (РАЗРУШЕНИЯ)	620
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ.....	620
КЛАССОВЫЙ ЭФФЕКТ	621
ПЛЕОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ	622
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	622
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ	623
ВЛИЯНИЕ НЕКАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	623
КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.....	624
ФАРМАКОГЕНОМИКА, ФАРМАКОГЕНЕТИКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	625
ПОЛЬЗА И РИСК НАЗНАЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТДЕЛЬНЫМ БОЛЬНЫМ	627
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ	629
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА КАК ОСНОВА ФАРМАКОТЕРАПИИ	629
СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	630
СТАНДАРТЫ ОТЧЕТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ	630
ЧТО ЕСТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ?.....	633
КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	633
ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ.....	634
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ: АБСОЛЮТНОЕ И ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ РИСКА.....	635
РАЗМЕР ВЫБОРКИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	636

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КРИВОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ	638
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	639
МЕТААНАЛИЗ.....	640
ОТДЕЛЬНЫЕ КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ	641
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	658
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	659
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	659
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	659
ГЛАВА 12. ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	666
РЕЗЮМЕ	666
ВВЕДЕНИЕ	667
СОЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	667
СТАТИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕВРОПЕ.....	668
НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ.....	673
ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ПОДХОД.....	676
МОДИФИКАЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	676
ПРИОРИТЕТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	677
ВЛИЯНИЕ ПОЛА И ВОЗРАСТА	677
ОЦЕНКА ОБЩЕГО РИСКА	679
HEARTSCORE®	682
СТРАТЕГИИ ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ	683
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА	684
КУРЕНИЕ	684
КУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	684
ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ	685
ЛЕЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАБАКА, ПРОГРАММЫ ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ..	686
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.....	687
НИЗКАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	687
ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	688
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ	689
АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ	691
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	691
ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ.....	692

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 13)	692
ПИТАНИЕ	692
ПИТАНИЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	692
ДИЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	693
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	696
ОЖИРЕНИЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМ ПРОБЛЕМЫ	697
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ	697
ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ.....	699
ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ	699
ЛИПИДЫ	700
ЛИПИДЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК	700
МЕДИКАМЕНТОНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ	701
ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ.....	704
ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ.....	705
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	706
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	706
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	707
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	707
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	707
ГЛАВА 13. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	715
РЕЗЮМЕ	716
ВВЕДЕНИЕ	716
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ.....	716
СИСТОЛИЧЕСКОЕ, ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ И ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ	716
КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	717
ОБЩИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК	717
ДИАГНОСТИКА	720
ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	720
СЕМЕЙНЫЙ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ	724
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	724
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	724
СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ	724
ВЫЯВЛЕНИЕ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	727
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	731
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ	732

КОГДА НАЧИНАТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ	732
ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ	733
ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ.....	735
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ.....	737
ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ.....	742
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ	748
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	752
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ.....	752
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	753
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	753
ГЛАВА 14. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	765
РЕЗЮМЕ	765
ВВЕДЕНИЕ	765
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ	766
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ.....	766
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	768
ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ	769
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС	769
НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	774
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	776
ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ И ТРОМБОЗЫ	781
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	783
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	783
АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	791
АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	792
ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.....	792
ВЕГЕТАТИВНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕЙРОПАТИЯ И БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА	792
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА.....	794
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	796
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	797
КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ	797
ОЖИРЕНИЕ	800
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ	801

АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ	802
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	803
ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И НАКЛОННОСТЬ К ТРОМБОЗАМ	804
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	805
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	805
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	806
ГЛАВА 15. СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	819
ВВЕДЕНИЕ	819
ГЛАВА 15А. СЕРДЦЕ И МОЗГ	820
РЕЗЮМЕ	820
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	821
КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	822
ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	823
КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ И ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО	826
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	826
АНТИАГРЕГАНТЫ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА	827
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	829
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	831
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ СТЕНОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ	831
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	833
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	833
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	834
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	834
ГЛАВА 15Б. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	837
РЕЗЮМЕ	837
ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОГО РИСКА.....	838
ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ	842
ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРИЧИНЫ СМЕРТИ	842
ИССЛЕДОВАНИЯ, КОТОРЫЕ ПОКАЗАНЫ БОЛЬНЫМ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	843
НЕФРОПАТИЯ, СВЯЗАННАЯ С РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ.....	843

ОСТРЫЕ РЕАКЦИИ И НЕФРОГЕННЫЙ ФИБРОЗ КОЖИ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГАДОЛИНИЕМ	844
ПУТИ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА.....	845
КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	845
СТАТИНЫ	845
КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ЭРИТРОПОЭТИНОМ.....	845
β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ	846
ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ	846
ВИТАМИН D	846
ФОСФАТЕМИЯ.....	846
ОГРАНИЧЕНИЕ СОЛИ И КОНТРОЛЬ ОБЪЕМА ЖИДКОСТИ.....	847
ГОМОЦИСТЕИН.....	847
АПНОЭ ВО СНЕ И ДЕПРЕССИЯ.....	847
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	848
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	848
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	849
ГЛАВА 15В. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ	850
РЕЗЮМЕ	851
ВВЕДЕНИЕ	851
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ ВО ВРЕМЯ ПОЛОВОГО АКТА.....	852
РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	853
ОЦЕНКА РИСКА, СВЯЗАННОГО С СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ.....	853
ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ	854
ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	854
ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ БЕССИМПТОМНОГО ПОРАЖЕНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ	855
ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	857
ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ.....	860
ОЖИРЕНИЕ	860
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.....	861
КУРЕНИЕ	861
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	861
АЛКОГОЛЬ.....	862
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ.....	862
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5	862

СИЛДЕНАФИЛ (ВИАГРА♣)	864
ТАДАЛАФИЛ (СИАЛИС♣).....	865
ВАРДЕНАФИЛ (ЛЕВИТРА♣).....	866
БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	866
ПАРЕНТЕРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.....	866
ВНУТРИУРЕТРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	867
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ	867
ПСИХОТЕРАПИЯ	867
ВАКУУМНЫЕ ПОМПЫ.....	867
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	867
ТЕСТОСТЕРОН.....	868
РЕКОМЕНДАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ ПО ВОПРОСАМ ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ.....	868
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	870
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	870
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	870
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	871
ГЛАВА 16. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ.....	874
РЕЗЮМЕ	874
ВВЕДЕНИЕ	875
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	876
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ.....	877
ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.....	878
ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	878
ПОЛ И ВОЗРАСТ	878
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ	878
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	878
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СМ. ГЛАВУ 14).....	879
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (СМ. ГЛАВУ 13).....	879
НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (СМ. ГЛАВЫ 9 И 17).....	880
РАЗЛИЧНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА.....	880
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	881
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	882
АТЕРОСКЛЕРОЗ.....	882
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОВЫШЕНИЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ.....	884
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА.....	884

НЕСТАБИЛЬНАЯ БЛЯШКА	886
РАЗРЫВ БЛЯШКИ	888
ЭРОЗИЯ БЛЯШКИ	889
РЕАКТИВНЫЙ ТРОМБОЗ	890
ЛОКАЛЬНЫЕ ТРОМБОГЕННЫЕ СУБСТРАТЫ	890
ЛОКАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОТОКА	890
СИСТЕМНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ТРОМБОЗАМ	890
ТРОМБОЦИТЫ, ФИБРИН И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ	890
РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗА И МИКРОЭМБОЛИЗАЦИЯ	891
РАЗВИТИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА	892
РЕПЕРфуЗИЯ И РЕПЕРфуЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ	894
ФЕНОМЕН "NO REFLOW"	894
ДИАГНОСТИКА И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	895
ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ	895
ОСМОТР	898
ЭКГ	898
БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ	900
МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	911
ГРАДАЦИЯ РИСКА	912
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	916
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST	916
АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	916
АНТИКОАГУЛЯНТЫ	918
АНТИАГРЕГАНТЫ	922
ИНГИБИТОРЫ IIB/IIIA РЕЦЕПТОРОВ	925
ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ	928
ОСЛОЖНЕНИЯ	931
СРАВНЕНИЕ ИНВАЗИВНОЙ И КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ	933
ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST	936
ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА	939
ВЫБОР МЕТОДА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ	940
ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ	940
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	941
ТРОМБОЛИЗИС	941

ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ	944
ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	947
РАННИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	949
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОЙ СТАДИИ	953
ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ ИНФАРКТОВ И ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ	954
ПОЗДНИЕ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА	956
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА	957
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	961
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	961
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	961
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	962
ГЛАВА 17. ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	988
РЕЗЮМЕ	988
ВВЕДЕНИЕ	989
КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ СЕРДЦА	989
ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ	989
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ В СОСУДАХ СЕРДЦА	991
ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ В СОСУДАХ СЕРДЦА	992
РЕАКЦИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ КРОВОТОКА	992
РЕАКЦИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ: АУТОРЕГУЛЯЦИЯ	994
РЕАКЦИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ В ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ	996
РЕАКЦИЯ НА КРАТКОСРОЧНУЮ КОРОНАРНУЮ ОККЛЮЗИЮ: РЕАКТИВНАЯ ГИПЕРЕМия	998
КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ	999
ИЗМЕРЕНИЕ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА	1003
ИШЕМИЯ МИОКАРДА	1003
ПРИЧИНЫ ИШЕМИИ МИОКАРДА	1004
ПОСЛЕДСТВИЯ ИШЕМИИ МИОКАРДА	1009
КОЛЛАТЕРАЛЬНОЕ КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ	1015
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	1016
ДИАГНОСТИКА СТЕНОКАРДИИ	1018
ОСОБЕННОСТИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ	1018
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ	1019
ЭКВИВАЛЕНТЫ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ	1021

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ.....	1022
ДИАГНОСТИКА СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ	1023
ЖАЛОБЫ И ОСМОТР.....	1023
НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	1024
НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ.....	1032
ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ.....	1032
ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.....	1033
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ.....	1034
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ	1034
ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	1035
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ	1036
ОЦЕНКА КОРОНАРОГРАММЫ	1038
ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ.....	1039
СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА: ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ	1039
МЕРОПРИЯТИЯ ПО УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ.....	1042
МЕРОПРИЯТИЯ ПО УМЕНЬШЕНИЮ СИМПТОМОВ И ИШЕМИИ МИОКАРДА.....	1053
ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	1058
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА	1059
ЧРЕСКОЖНАЯ АНГИОПЛАСТИКА	1060
АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ.....	1065
СРАВНЕНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ И АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	1069
ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИИ.....	1072
ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	1074
МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ.....	1074
ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ	1077
ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ.....	1080
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1084
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1085
ГЛАВА 18. БОЛЕЗНИ МИОКАРДА.....	1102
РЕЗЮМЕ	1102
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ.....	1103
ПЕРВИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА.....	1104
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1104

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1118
РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1132
АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1148
НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	1154
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА	1158
ВТОРИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА	1169
ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1169
АЛКОГОЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1170
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КАРДИОМИОПАТИИ	1171
КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОТСУБО	1171
ТАХИКАРДИОМИОПАТИЯ	1172
КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЯХ	1173
ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1173
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1176
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	1176
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1177
ГЛАВА 19. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА	1190
РЕЗЮМЕ	1190
ВВЕДЕНИЕ	1190
ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ	1191
ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1191
РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПЕРИКАРДИТ	1198
ТАМПОНАДА СЕРДЦА	1198
ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ	1202
ДИАГНОСТИКА	1203
ЛЕЧЕНИЕ НЕЗНАЧИТЕЛЬНОГО ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ВЫПОТА	1203
ЛЕЧЕНИЕ УМЕРЕННОГО И БОЛЬШОГО ВЫПОТА	1203
ХРОНИЧЕСКИЙ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ	1205
КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1205
ХРОНИЧЕСКИЙ КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1205
ПОДОСТРАЯ ЭЛАСТИЧЕСКАЯ КОНСТРИКЦИЯ	1207
ЭКССУДАТИВНО-КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1207
ПРЕХОДЯЩАЯ КОНСТРИКЦИЯ ПЕРИКАРДА	1208
АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИИ ПЕРИКАРДИТОВ	1209
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА	1209

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ/ВИРУСНЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1209
ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1210
ГНОЙНЫЙ ПЕРИКАРДИТ.....	1210
ПОСТИНФАРКТНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИКАРДА.....	1210
НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПЕРИКАРДИТЫ	1211
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	1211
ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИКАРДА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	1211
ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИКАРДА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	1212
АУТОИММУННЫЙ ПЕРИКАРДИТ	1212
ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ	1212
ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ.....	1212
ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ	1212
РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	1212
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1213
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1214
ГЛАВА 20. ОПУХОЛИ СЕРДЦА.....	1219
РЕЗЮМЕ	1219
ВВЕДЕНИЕ	1219
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	1221
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	1224
ДИАГНОСТИКА НА ОСНОВЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА	1225
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 4).....	1225
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ.....	1226
ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ	1230
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА	1233
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ.....	1233
МИКСОМА	1233
ПАПИЛЛЯРНАЯ ФИБРОЭЛАСТОМА	1236
ЛИПОМА	1237
ГЕАНГИОМА.....	1238
КИСТОЗНАЯ ОПУХОЛЬ АВ-УЗЛА.....	1239
ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ КИСТА	1239
КИСТА ПЕРИКАРДА	1239
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ.....	1239

РАБДОМИОМА.....	1239
ФИБРОМА	1241
ТЕРАТОМА.....	1243
ГИСТИОЦИТОЗНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ.....	1243
РЕДКИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ.....	1243
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЕРДЦА	1244
АНГИОСАРКОМА	1244
ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ГЕМАНГИОЭНДОТЕЛИОМА	1245
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЛЕОМОРФНАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПЛЕОМОРФНАЯ САРКОМА)	1245
ФИБРОСАРКОМА И МИКСОИДНАЯ ФИБРОСАРКОМА	1246
РАБДОМИОСАРКОМА	1247
ЛЕЙОМИОСАРКОМА.....	1247
ЛИПОСАРКОМА.....	1248
СИНОВИАЛЬНАЯ САРКОМА	1249
ЛИМФОМА СЕРДЦА	1249
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕРИКАРДА.....	1249
СОЛИТАРНАЯ ФИБРОЗНАЯ ОПУХОЛЬ	1249
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА	1250
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ	1250
МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ СЕРДЦА.....	1250
ХИМИОТЕРАПИЯ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ. КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОПРЕПАРАТОВ.....	1251
НЕОПУХОЛЕВЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ	1253
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1255
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1256
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1257
ГЛАВА 21. КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА	1262
РЕЗЮМЕ	1262
ВВЕДЕНИЕ	1262
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1262
ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ	1264
КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	1264
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	1265
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА.....	1266

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ	1267
ЭТИОЛОГИЯ.....	1267
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1267
ДИАГНОСТИКА	1270
ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1274
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1276
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1276
ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	1277
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ	1278
ОСОБЫЕ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ.....	1280
АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	1281
ЭТИОЛОГИЯ.....	1281
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1282
ДИАГНОСТИКА	1282
ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1287
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1287
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1288
СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ.....	1291
ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ.....	1293
МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ.....	1293
ЭТИОЛОГИЯ.....	1293
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1293
ДИАГНОСТИКА	1294
ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1297
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1297
ЧРЕСКОЖНАЯ МИТРАЛЬНАЯ КОМИССУРОТОМИЯ	1298
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1299
СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ.....	1300
МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	1302
ЭТИОЛОГИЯ.....	1302
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1303
ДИАГНОСТИКА	1305
ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1311
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1312
ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	1312

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.....	1314
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1314
СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ.....	1318
ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ.....	1320
ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА.....	1322
ВВЕДЕНИЕ	1322
ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ И КЛАПАННЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ	1322
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	1324
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ.....	1326
ВЫБОР ПРОТЕЗА ДЛЯ КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА	1328
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КЛАПАНАХ	1329
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1334
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1335
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	1336
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1336
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1336
ГЛАВА 22. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ	1352
РЕЗЮМЕ	1352
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1352
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1353
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ	1353
ФАКТОРЫ РИСКА	1355
ЭТИОЛОГИЯ.....	1356
СТРЕПТОКОККИ.....	1357
СТАФИЛОКОККИ	1357
ЭНДОКАРДИТ ПРИ КУ-ЛИХОРАДКЕ.....	1357
ЭНТЕРОКОККИ	1357
ГРИБЫ.....	1357
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	1357
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ.....	1357
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	1361
ДИАГНОСТИКА	1362
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА	1363
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА.....	1367
ЭНДОКАРДИТ НА ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНАХ	1367

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ЛИЦ, ВВОДЯЩИХ НАРКОТИКИ ВНУТРИВЕННО	1368
ЛЕЧЕНИЕ.....	1368
ПОКАЗАНИЯ, СРОКИ ВЫПОЛНЕНИЯ И ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	1369
АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ.....	1370
ПРОГНОЗ.....	1370
ПРОФИЛАКТИКА	1370
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1373
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1373
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1374
ГЛАВА 23. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	1376
РЕЗЮМЕ	1376
ВВЕДЕНИЕ	1376
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1378
ЭТИОЛОГИЯ.....	1383
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1386
КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ.....	1386
АНЕМИЯ	1387
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС И КАХЕКСИЯ	1387
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1387
ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1389
СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА	1390
РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И СДАВЛЕНИЕ СЕРДЦА ВСЛЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИКАРДА.....	1390
ПЕРЕГРУЗКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ДАВЛЕНИЕМ И ОБЪЕМОМ	1391
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	1391
РЕАКЦИЯ СЕРДЦА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА И УМЕНЬШЕНИЕ УДАРНОГО ОБЪЕМА	1392
МЕХАНИЗМ ФРАНКА-СТАРЛИНГА.....	1392
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ.....	1393
СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ	1394
ДИАГНОСТИКА	1398
ЖАЛОБЫ.....	1398
ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ	1400
СТАНДАРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	1401

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ	1403
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ	1404
ПРОЧИЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕРДЦА	1406
ДРУГИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	1408
ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА	1408
ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ	1409
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	1409
ЛЕЧЕНИЕ	1416
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	1417
ОРГАНИЗАЦИЯ УХОДА	1440
ОБУЧЕНИЕ	1442
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УЧЕТОМ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	1444
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА И ХИРУРГИЯ	1446
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1452
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	1453
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ	1453
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	1453
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	1454
ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОТЕК ЛЕГКИХ	1454
АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	1455
ПАЛЛИАТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	1455
БЛАГОДАРНОСТИ	1455
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1456
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	1456
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	1456
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1457
ГЛАВА 24. ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	1472
РЕЗЮМЕ	1472
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	1473
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	1475

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА I (И I?)	1475
КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА II	1477
КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА III	1477
КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА IV	1477
КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА V	1478
ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ГРУППА I)	1478
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ	1478
ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	1489
ЛЕЧЕНИЕ	1492
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	1500
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА (ГРУППА II)	1506
ДИАГНОСТИКА	1506
ТЕРАПИЯ	1506
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ (ГРУППА III)	1507
ДИАГНОСТИКА	1507
ТЕРАПИЯ	1507
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ (ГРУППА IV)	1508
ДИАГНОСТИКА	1508
ЛЕЧЕНИЕ	1508
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1509
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	1509
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1509
ГЛАВА 25. РЕАБИЛИТАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ	1516
РЕЗЮМЕ	1516
ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ КАК РАЗДЕЛА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ	1517
ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ	1517
ЗАДАЧИ РЕАБИЛИТАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ	1517
ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ	1517
КОМПОНЕНТЫ ПРОГРАММЫ	1518
НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	1523
ВВЕДЕНИЕ	1523
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕСТОВ С ПОСТЕПЕННО ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ	1524

БЕЗОПАСНОСТЬ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ	1529
МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	1531
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ФИЗИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВАННОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1533
ОТЛИЧИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВАННОСТИ	1533
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН	1533
ФИЗИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВАННОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН	1534
СРАВНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВАННОСТИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	1535
ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	1536
НИЗКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ КАК КЛЮЧЕВОЙ СИМПТОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	1536
КАРДИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ	1536
ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ	1537
ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ В РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ	1537
ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРЕНИРОВКАМ	1537
ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	1538
ЧАСТНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ	1556
КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА	1566
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1566
ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	1568
ДИЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ	1568
ПРЕКРАЩЕНИЕ КУРЕНИЯ	1570
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА	1571
СЕКСУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ	1573
ВОЗВРАТ К ТРУДУ	1573
ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ИЗМЕНЕНИЮ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ	1573
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1573
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	1574
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1575
ГЛАВА 26. ОБМОРОК	1581
РЕЗЮМЕ	1581
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1582

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1583
КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1585
РЕФЛЕКТОРНЫЕ (НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ) ОБМОРОКИ.....	1589
СИНДРОМ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТОЛЕРАНТНОСТИ И ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ.....	1591
АРИТМИЯ.....	1592
ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА.....	1592
ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПОТЕРЕЙ СОЗНАНИЯ.....	1593
ОЦЕНКА РИСКА.....	1593
ОЦЕНКА МЕХАНИЗМА КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПОТЕРИ СОЗНАНИЯ КАК ОСНОВА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	1598
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ.....	1603
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.....	1603
МАССАЖ КАРОТИДНОГО СИНУСА.....	1604
ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА.....	1605
МОНИТОРИНГ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ (ВНЕШНИЙ ИЛИ С ПОМОЩЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ УСТРОЙСТВ).....	1607
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	1613
НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ.....	1614
КОРОНАРОГРАФИЯ.....	1615
ТЕСТ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ.....	1615
НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	1615
РАСПОЗНАВАНИЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ОБМОРОКОВ.....	1615
ЛЕЧЕНИЕ.....	1617
НЕОБЪЯСНИМЫЕ ОБМОРОКИ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СМЕРТИ.....	1617
КАРДИОГЕННЫЙ ОБМОРОК.....	1618
РЕФЛЕКТОРНЫЕ (НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ) ОБМОРОКИ.....	1619
ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И СИНДРОМЫ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТОЛЕРАНТНОСТИ.....	1621
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ.....	1621
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1622
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1623
ГЛАВА 27. БРАДИКАРДИЯ.....	1632
РЕЗЮМЕ.....	1632
ВВЕДЕНИЕ.....	1632
АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА.....	1632
ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРАДИКАРДИИ.....	1635

ЭТИОЛОГИЯ БРАДИКАРДИИ	1636
КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	1637
ЖАЛОБЫ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	1637
СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА.....	1637
НАРУШЕНИЯ ПРОВЕДЕНИЯ К ЖЕЛУДОЧКАМ	1639
ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ БРАДИКАРДИИ.....	1640
ЛЕЧЕНИЕ БРАДИКАРДИИ	1644
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ.....	1644
УСТАНОВКА ВРЕМЕННОГО КАРДИОСТИМУЛЯТОРА.....	1644
ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОСТИМУЛЯТОРА.....	1644
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1672
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1672
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1673
ГЛАВА 28. НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ	1682
РЕЗЮМЕ	1682
ВВЕДЕНИЕ	1682
НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ.....	1682
ВИДЫ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ.....	1683
ПРЕДСЕРДНЫЕ И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ УЗЛОВЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ	1683
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	1683
ПАТОГЕНЕЗ.....	1685
ДИАГНОСТИКА	1685
ЛЕЧЕНИЕ.....	1688
НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ	1688
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	1688
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ	1689
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ В 12 ОТВЕДЕНИЯХ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2).....	1689
ДЛИТЕЛЬНОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)	1690
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)	1691
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	1691
ВАГУСНЫЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ	1691
КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ.....	1691
ПРЕДСЕРДНАЯ ТАХИКАРДИЯ.....	1692
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1692
ПАТОГЕНЕЗ.....	1692

ДИАГНОСТИКА	1695
ЛЕЧЕНИЕ	1703
ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ	1706
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	1706
ПАТОГЕНЕЗ	1708
ДИАГНОСТИКА	1711
ЛЕЧЕНИЕ	1714
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ УЗЛОВАЯ РЕЦИПРОКНАЯ ТАХИКАРДИЯ	1716
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1716
ПАТОГЕНЕЗ	1718
ДИАГНОСТИКА	1720
ЛЕЧЕНИЕ	1723
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ, СИНДРОМЫ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ТАХИКАРДИИ	1724
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	1724
ПАТОГЕНЕЗ	1726
АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	1733
СИНДРОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА	1735
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1735
ДИАГНОСТИКА	1738
ЛЕЧЕНИЕ	1747
ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ "МЕХАНИЗМОВ МАХАЙМА"	1751
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ	1751
ДИАГНОСТИКА	1751
ЛЕЧЕНИЕ	1752
СКРЫТЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ	1753
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1753
ПАТОГЕНЕЗ	1753
ДИАГНОСТИКА	1753
ЛЕЧЕНИЕ	1753
ПОСТОЯННАЯ УЗЛОВАЯ РЕЦИПРОКНАЯ ТАХИКАРДИЯ	1753
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1753
ПАТОГЕНЕЗ	1754
ДИАГНОСТИКА	1756
ЛЕЧЕНИЕ	1758

ДРУГИЕ НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ	1758
ФОКАЛЬНАЯ УЗЛОВАЯ ТАХИКАРДИЯ	1758
НЕПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ УЗЛОВАЯ ТАХИКАРДИЯ	1758
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1758
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1759
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1759
ГЛАВА 29. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1775
РЕЗЮМЕ	1775
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1776
ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ.....	1776
ТИПЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1777
РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ	1780
ПОСЛЕДСТВИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.....	1786
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	1789
АКТИВАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ПОДДЕРЖАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ	1789
ИЗМЕНЕНИЯ В ПРЕДСЕРДИЯХ	1790
ЧТО ПРОВОЦИРУЕТ ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ?	1795
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1796
ОБСЛЕДОВАНИЕ	1797
ОБНАРУЖЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1797
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	1797
НЕМАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1798
ПЕРВЫЕ ШАГИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1798
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1800
ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА.....	1801
ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1803
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1804
ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ.....	1813
КАРДИОВЕРСИЯ.....	1814
КАРДИОВЕРСИЯ С ЧРЕСПИЩЕВОДНЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ	1815
АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1816
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1817
ПОДДЕРЖАНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЕМ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	1817

ВЫБОР АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА	1821
КОГДА НАЗНАЧАТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ.....	1822
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ	1822
ПРОФИЛАКТИКА ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1826
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ	1832
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ АБЛЯЦИИ ОЧАГОВ ВОЗБУЖДЕНИЯ В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ.....	1832
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ РИТМА	1832
ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	1838
ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ	1838
ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ.....	1839
ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ	1840
ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОСТИМУЛЯТОРЫ И ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ	1842
ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27)	1842
МИНИМИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ	1844
"ПРЕВЕНТИВНАЯ" СТИМУЛЯЦИЯ.....	1844
"АНТИТАХИКАРДИТИЧЕСКАЯ" СТИМУЛЯЦИЯ.....	1845
ПРЕДСЕРДНЫЙ ДЕФИБРИЛЛЯТОР (ФУНКЦИЯ ИМПЛАНТИРУЕМОГО КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА)	1845
СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1846
ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЫЗВАННОЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ..	1847
КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА	1848
АБЛЯЦИЯ И УСТАНОВКА КАРДИОСТИМУЛЯТОРА	1848
АБЛЯЦИЯ И УСТАНОВКА КАРДИОВЕРТЕРА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27)	1849
АБЛЯЦИЯ ОЧАГОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	1849
РОЛЬ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	1850
МЕТОДЫ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ.....	1851
ВИЗУАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АБЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН	1854
ОСЛОЖНЕНИЯ	1855
ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ	1858
ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ.....	1861
ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	1862
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1862
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	1863
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1863

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1865
ГЛАВА 30. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ.....	1891
РЕЗЮМЕ	1891
ВВЕДЕНИЕ	1892
ТЕРМИНОЛОГИЯ	1892
ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ	1892
ОСТАНОВКА СЕРДЦА	1892
ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ.....	1892
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ	1895
ОТЛИЧИЯ НАДЖЕЛУДОЧКОВОЙ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ	1896
ЗОНА ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ	1900
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ.....	1902
РЕЦИПРОКНЫЕ (RE-ENTRY) ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ	1902
АРИТМИИ ВСЛЕДСТВИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОГО АВТОМАТИЗМА	1904
ТРИГГЕРНАЯ АКТИВНОСТЬ.....	1904
ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ.....	1906
ТАХИКАРДИЯ С ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ QRS: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД	1906
НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	1907
ИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	1910
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА.....	1910
СНИЖЕННАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	1910
ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ И НЕУСТОЙЧИВАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ	1911
МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЯ ЗУБЦА Т	1911
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, БАРОРЕФЛЕКТОРНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)	1912
ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЕРДЦА.....	1913
НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ УСТОЙЧИВОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ...	1913
ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ	1913
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ	1916
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.....	1919
ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ	1919

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ	1925
РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ИЛИ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ У БОЛЬНЫХ С ИМПАНТИРОВАННЫМ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ	1926
ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА	1926
АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	1926
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	1927
ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ И КЛАПАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 21)	1929
ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ).....	1929
ПОДДАЮЩАЯСЯ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА.....	1929
НЕПОДДАЮЩАЯСЯ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА	1931
МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ.....	1934
МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T	1934
ТОКСИЧНОСТЬ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ	1935
ПРИБРЕТЕННЫЙ СИНДРОМ БРУГАДА	1936
РЕАНИМАЦИЯ	1936
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ	1936
РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАНИМАЦИИ	1939
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАНИМАЦИИ.....	1939
АВТОМАТИЧЕСКИЙ НАРУЖНЫЙ ДЕФИБРИЛЛЯТОР	1940
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1941
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	1941
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	1941
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	1941
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	1942
ГЛАВА 31. ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ. ТРАВМЫ СЕРДЦА И АОРТЫ	1951
РЕЗЮМЕ	1951
АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ.....	1951
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	1951
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1954
ЭТИОЛОГИЯ.....	1954
ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	1962
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	1963

ДИАГНОСТИКА	1963
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1966
ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	1967
РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ	1973
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1974
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ.....	1977
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	1980
ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ.....	1983
ДИАГНОСТИКА	1985
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	1987
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	1988
ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	1992
ДОЛГОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И НАБЛЮДЕНИЕ	1996
АОРТИТ.....	1997
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	1997
ПАТОГЕНЕЗ.....	1997
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	1999
ДИАГНОСТИКА	2000
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	2001
АТЕРОСКЛЕРОЗ АОРТЫ: ТРОМБОЭМБОЛИЯ И ХОЛЕСТЕРИНОВАЯ ЭМБОЛИЯ	2002
ТРАВМАТИЧЕСКИЙ РАЗРЫВ АОРТЫ.....	2003
ЭТИОЛОГИЯ.....	2003
ПАТОГЕНЕЗ.....	2004
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	2004
ДИАГНОСТИКА	2005
ЛЕЧЕНИЕ.....	2005
ТРАВМЫ СЕРДЦА.....	2009
ЭТИОЛОГИЯ.....	2009
ПАТОГЕНЕЗ.....	2009
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	2010
ЛЕЧЕНИЕ.....	2011
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2014
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	2015
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2015
ГЛАВА 32. СПОРТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	2032

РЕЗЮМЕ	2032
ВВЕДЕНИЕ	2033
КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ СПОРТА	2033
СПОРТИВНОЕ СЕРДЦЕ	2035
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ.....	2037
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ	2037
РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 30).....	2038
ПРИЧИНЫ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ	2039
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ.....	2045
ИТАЛЬЯНСКИЙ ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	2045
ЦЕННОСТЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ У СПОРТСМЕНОВ.....	2049
СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ БЛАГОДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ.....	2050
СООТНОШЕНИЕ ЗАТРАТ И РЕЗУЛЬТАТОВ	2050
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В США	2051
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ СПОРТСМЕНОВ	2052
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ	2052
ПРАВИЛЬНАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ СПОРТСМЕНОВ...	2053
ВЕДЕНИЕ СПОРТСМЕНОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	2055
КАРДИОМИОПАТИИ	2056
МИОКАРДИТ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 18).....	2058
НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ	2059
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	2064
ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ.....	2064
КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ.....	2065
ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ.....	2066
ПРИМЕНЕНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ НАРУЖНЫХ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ	2066
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2067
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2067
ГЛАВА 33. БЕРЕМЕННОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	2074
РЕЗЮМЕ	2074
АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	2075
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	2075

ОБЪЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ И СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС.....	2076
ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	2077
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ.....	2077
ГЕМОСТАЗ.....	2077
РОДЫ И РАННИЙ ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД.....	2077
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	2077
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	2078
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	2079
ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	2081
СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НИЗКИМ РИСКОМ.....	2082
СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВЫСОКИМ РИСКОМ.....	2083
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ.....	2083
ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2083
НАРУШЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ.....	2084
ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ.....	2085
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И БЕРЕМЕННОСТЬ.....	2085
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА "СИНЕГО" ТИПА БЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	2090
СОСТОЯНИЯ ПЛОДА, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВЫСОКИМ РИСКОМ.....	2091
ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ.....	2092
СТЕНОЗ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	2092
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ.....	2093
ИСКУССТВЕННЫЙ КЛАПАН СЕРДЦА.....	2093
СИНДРОМ МАРФАНА.....	2095
СИНДРОМ ТУРНЕРА.....	2096
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА.....	2096
ПЕРЕСАДКА СЕРДЦА.....	2097
ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ.....	2097
АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2099
СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T.....	2099
БЕРЕМЕННЫЕ С ВОДИТЕЛЕМ РИТМА ИЛИ ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ.....	2099
ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ.....	2100
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	2100
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ.....	2107

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	2107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2107
ГЛАВА 34. НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....	2113
РЕЗЮМЕ	2113
ВВЕДЕНИЕ	2113
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	2114
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА.....	2115
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	2117
ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	2119
КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА	2120
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК	2120
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	2121
АРИТМИИ	2122
ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ	2122
НЕИНВАЗИВНЫЕ ТЕСТЫ	2123
СТРЕСС-ТЕСТЫ	2123
СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (СМ. ГЛАВУ 4).....	2123
ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА.....	2124
ПЕРФУЗИОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ МИОКАРДА (СМ. ГЛАВУ 5).....	2126
КОМПЬЮТЕРНАЯ СТРЕСС-ТОМОГРАФИЯ МИОКАРДА.....	2127
ИНВАЗИВНЫЕ ТЕСТЫ.....	2128
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	2128
β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ	2128
СТАТИНЫ	2132
АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ	2135
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ.....	2136
ПРЕВЕНТИВНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА	2136
ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА	2139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	2140
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2141
ГЛАВА 35. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА	2149
РЕЗЮМЕ	2149
ВВЕДЕНИЕ	2149

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2150
ДЕПРЕССИЯ.....	2150
ТРЕВОГА	2151
ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	2151
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ.....	2152
ТИП D ЛИЧНОСТИ	2153
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2156
ДЕПРЕССИЯ.....	2156
ТРЕВОГА	2157
ДРУГИЕ ФАКТОРЫ	2157
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ.....	2158
ТИП ЛИЧНОСТИ D	2158
НЕЗАВИСИМЫЙ РИСК ИЛИ СМЕШАННЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ?	2160
МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ С	
НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ	2161
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ	2162
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ.....	2163
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ И ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ	2165
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	2167
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	2168
ПОДХОД К УСТРАНЕНИЮ СТРЕССОВ	2168
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ	2169
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	2172
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2172
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ	2173
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	2174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2174
ГЛАВА 36. НЕКОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ	2182
РЕЗЮМЕ	2182
АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	2182
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	2182
ВВЕДЕНИЕ	2183
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА.....	2183
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ	2185
КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ	2186

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА.....	2187
ТЯЖЕЛЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК	2188
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ.....	2188
ПОДХОДЫ К РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ	2191
ЛЕЧЕНИЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	2199
ПЕРВИЧНАЯ АМПУТАЦИЯ.....	2199
ОСТРАЯ ИШЕМИЯ КОНЕЧНОСТИ.....	2200
АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	2200
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (СМ. ГЛАВУ 15).....	2200
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	2201
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ	2201
ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И ВРЕДА У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИШЕМИИ И БЕЗ НИХ	2203
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	2205
ТАКТИКА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ.....	2205
СТЕНТИРОВАНИЕ СОННОЙ АРТЕРИИ: ТЕХНИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТА.....	2206
СТЕНТИРОВАНИЕ СОННОЙ АРТЕРИИ И КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЯ: ЧТО ЛУЧШЕ?	2211
АТЕРОСКЛЕРОЗ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ.....	2212
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (СМ. ГЛАВУ 13).....	2212
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА.....	2212
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	2213
ДИАГНОСТИКА	2214
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	2214
ТАКТИКА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ.....	2215
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2219
БЛАГОДАРНОСТЬ.....	2220
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	2220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2221
ГЛАВА 37. ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ	2229
РЕЗЮМЕ	2229
ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	2230
ЭТИОЛОГИЯ.....	2230
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	2233
ТИПЫ ОСТРОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН.....	2233

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	2236
ПОСЛЕДСТВИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ	2238
ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ КАК ХРОНИЧЕСКОЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ	2238
ДИАГНОСТИКА	2240
ЖАЛОБЫ, АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	2240
ДИАГНОСТИКА	2240
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ	2249
ЛЕЧЕНИЕ.....	2252
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОСТРОЙ ФАЗЕ	2253
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.....	2257
РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ.....	2258
ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ.....	2261
ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ.....	2262
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2264
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	2265
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2265
ГЛАВА 38. ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ И ЭКСПЕРТНЫЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2270
РЕЗЮМЕ	2270
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2271
ВВЕДЕНИЕ	2271
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ УСЛОВИЯ ТРУДА.....	2271
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ВРЕДНОСТИ.....	2271
ОГРАНИЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА И ОБЩЕСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	2273
ВВЕДЕНИЕ	2273
ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАНСПОРТА	2273
ИНСТРУКЦИИ ПО ВОЗДУШНОМУ ТРАНСПОРТУ	2274
ОТДЕЛЬНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	2275
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	2285
БЛАГОДАРНОСТЬ.....	2285
ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ.....	2285
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	2285
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	2286

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

От имени Всероссийского научного общества кардиологов мы рады представить вам "Болезни сердца и сосудов" - всемирно известное фундаментальное руководство Европейского общества кардиологов. Данное руководство является настольной книгой любого врача-кардиолога в Европе; во всём мире им пользуются в ежедневной работе специалисты-кардиологи, терапевты и врачи многих других специальностей.

В настоящее время врачи нашей страны имеют доступ к различной литературе по кардиологии. Под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) разрабатываются, издаются и регулярно обновляются клинические рекомендации по наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям. С участием ведущих специалистов России, а также при поддержке ВНОК издается и обновляется национальное руководство "Кардиология".

Настоящее издание "Болезни сердца и сосудов", впервые выходящее на русском языке при участии и поддержке ВНОК - уникальное руководство, не имеющее аналогов в современной литературе по кардиологии. Руководство является базисным, регулярно обновляемым изданием Европейского общества кардиологов, подготовленным на основе европейских и других международных клинических рекомендаций.

В руководстве представлены не только важнейшие, фундаментальные сведения о физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, необходимые любому практикующему врачу-терапевту, но и тонкости, интересующие специалистов.

Особенно необходимо отметить, что издание руководства на русском языке выходит с минимальным отставанием от оригинального издания на английском языке, что чрезвычайно важно с учетом непрерывного прогресса современной кардиологии. Перевод и научное редактирование руководства выполнены в рекордно сжатые сроки высокопрофессиональной командой переводчиков и редакторов под руководством директора Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, чл.-кор. РАН, вице президента ВНОК Е.В. Шляхто. Книга предназначена всем, кто так или иначе связан с болезнями сердца и сосудов: участковым терапевтам и врачам общей практики, кардиологам, врачам-терапевтам, работающим в стационарах, специалистам в области профилактической медицины, интенсивной терапии, врачам смежных специальностей, врачам-исследователям, интернам, ординаторам и аспирантам, студентам старших курсов медицинских вузов.

Сердечно-сосудистые заболевания уже на протяжении многих десятилетий являются главной причиной смертности и одной из основных причин высокой заболеваемости в большинстве стран мира. Особенно важно отметить, что именно заболевания сердца и сосудов доминируют среди причин, обуславливающих высокую смертность людей трудоспособного возраста в России. В связи с этим сегодня особенно актуальны

вопросы информационного обеспечения и повышения квалификации врачей в области лечения, профилактики, диагностики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний. Современный врач для поддержания и пополнения своих знаний должен заниматься непрерывным профессиональным совершенствованием. Существует множество способов непрерывного образования - информацию можно получить из сети Интернет, на конгрессах и симпозиумах, от коллег, однако главным источником информации для специалиста на сегодняшний день остаются регулярно обновляемые руководства. Преимуществом современных высококачественных руководств является обобщенная научно обоснованная (достоверная) информация и возможность ознакомиться с передовыми достижениями современной науки и клинической практики.

Впервые читатели нашей страны вместе с печатным изданием получают индивидуальный доступ к *on-line*-версии руководства, доступной через Интернет, с удобной системой чтения в электронном виде и поиска. *On-line*-версия руководства разработана издательской группой "ГЭОТАР-Медиа" в рамках системы "Консультант врача - электронная медицинская библиотека", предназначенной для информационной

поддержки врачей и непрерывного медицинского образования (доступна по адресу www.rosmedlib.ru).

Издание руководства "Болезни сердца и сосудов" на русском языке - значимое событие для специалистов, работающих в России и странах СНГ. Уверен, что это издание в качестве

настолярного руководства станет незаменимым в вашей ежедневной работе и окажет неоценимую помощь тем, кто стремится к дальнейшему профессиональному развитию и росту.

Президент Всероссийского научного
общества кардиологов, академик РАМН *Р.Г. Оганов*

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА РУССКОГО ИЗДАНИЯ

Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами первый перевод на русский язык Европейского руководства по сердечно-сосудистой патологии, в котором собрана вся наиболее совершенная информация по диагностике и лечению различных заболеваний сердца и сосудов. Подобное руководство является регулярным изданием, в котором каждые два года обновляются все разделы с учетом появления новых официальных рекомендаций профессиональных обществ и результатов последних клинических исследований. В современном мире, в век доказательной медицины, быстрого развития медицинских технологий, в эпоху инноваций огромное значение имеет быстрый доступ к источникам информации, к новейшим достижениям, самым последним рекомендациям специалистов. Постоянное обновление и периодическое издание тематических руководств во всем мире является основой успешного повышения квалификации врачей.

Коллектив Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова по предложению Европейского общества кардиологов взял на себя труд перевести самое последнее руководство по кардиологии и представляет его российским читателям. Коллектив переводчиков и научных редакторов надеется, что подобный опыт издания международных руководств на русском языке станет успешным и поможет российским специалистам в различных областях повысить свой уровень знаний по интересующей проблеме.

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
директор Федерального центра
сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова *Е.В. Шляхто*

ПРЕДИСЛОВИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Основная миссия Европейского общества кардиологов - увеличение продолжительности и улучшение качества жизни населения Европы за счет снижения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого Европейское общество кардиологов взяло на себя ответственность за обучение кардиологов и распространение знаний (посредством организации конгрессов), за разработку рекомендаций, докладов, а также за подготовку руководства по кардиологии, второе издание которого доступно в настоящее время.

Мы бы хотели воспользоваться возможностью и поблагодарить всех, кто вложил опыт, время и силы в новое издание, особенно авторов и редакторов. Трудно переоценить их опыт в деле передачи самой актуальной информации нашим коллегам в Европе и во всем мире.

При рассмотрении нового проекта, такого, как новое издание руководства "The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine", возникает закономерный вопрос: нужно ли оно? Ответ очевиден: да, оно необходимо.

За последние 50 лет кардиология достигла огромных успехов, более значительных, чем во всех остальных областях медицины, вместе взятых, и если продолжительность жизни увеличилась за этот период в среднем на 10 лет, то на 60% это произошло благодаря развитию кардиологии. Однако сердечно-сосудистые заболевания остаются самой частой причиной смертности и инвалидизации в странах Западной Европы и станут основной причиной смертности к 2020 г. во всем мире. Кардиологи пока еще не добились успеха в устранении сердечно-сосудистых

заболеваний, а лишь смогли увеличить продолжительность жизни пациентов. Даже это, вне всякого сомнения, имеет исключительную важность, но совершенно ясно, что нам необходимо еще многое узнать о сердечно-сосудистых заболеваниях, и прежде всего понять их патогенез, а также усовершенствовать диагностические методы. Огромный прогресс в области диагностики в сочетании с новыми биологическими тестами, особенно основанными на анализе генома и протеомики, позволяет точнее ставить диагноз, но и требует качественно нового уровня знаний, и представление их является одной из задач, стоящих перед новым изданием руководства "The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine".

Кроме того, быстро меняются принципы ведения пациентов, от сбора анамнеза до анализа возрастных изменений и контролируемых аспектов заболевания, и это также нашло глубокое отражение в руководстве. Всё более популярным становится спорт, не в последнюю очередь в связи с его важной ролью в профилактике заболеваний. Эта тема, а также проблемы некардиологических вмешательств у кардиологических больных выступают новым, отдельным разделом второго издания. Новые разделы вводятся как дополнение к расширенным и дополненным разделам старого издания в соответствии с новейшими целями и задачами Европейского общества кардиологов. Мы уверены, что второе издание станет заметной вехой в развитии кардиологии в Европе и за ее пределами, и гордимся этим.

Роберто Феррари (*Roberto Ferrari*),

President of the European Society of Cardiology,

2008-2010,

Майкл Комада (*Michel Komajda*),

President Elect of the European Society of Cardiology,

2008-2010

УЧАСТНИКИ РУССКОГО ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Евгений Владимирович - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, директор ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова", вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ

Конради Александра Олеговна - д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Большакова Ольга Олеговна - д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом доказательной медицины клинических исследований ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

ПЕРЕВОДЧИКИ

Бернгардт Эдвард Робертович - канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической физиологии кровообращения ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Большакова Ольга Олеговна - д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом доказательной медицины клинических исследований ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Бондаренко Борис Борисович - д-р мед. наук, проф., заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Вандер Марианна Александровна - кардиолог отделения рентгенохирургии аритмий и электрокардиостимуляции № 1

Галагудза Михаил Михайлович - д-р мед. наук, директор Института экспериментальной медицины ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Гарасим Мария Генриховна - заведующая психотерапевтическим отделением ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Гончарова Наталья Сергеевна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Горлова Ирина Александровна - научный сотрудник лаборатории профилактической кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Гринева Елена Николаевна - д-р мед. наук, доцент, директор Института эндокринологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Гуреев Сергей Викторович - канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургии аритмий и электрокардиостимуляции № 1

Демченко Елена Алексеевна - д-р мед. наук, заведующая НИЛ реабилитации ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Звартау Надежда Эдвиновна - канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальных гипертензий ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Зверев Дмитрий Анатольевич - канд. мед. наук, заведующий НИЛ рентгеноэндоваскулярной хирургии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Иванов Дмитрий Олегович - д-р мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Иртюга Ольга Борисовна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Казеннова Наталья Владимировна - канд. мед. наук, научный сотрудник НИЛ нарушений ритма сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Карелкина Елена Викторовна - младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Кашерининов Юрий Робертович - канд. мед. наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Козленок Андрей Валерьевич - канд. мед. наук, заведующий НИЛ спортивной кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Конради Александра Олеговна - д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Корженевская Карина Вячеславовна - канд. мед. наук, научный сотрудник НИЛ ишемической болезни сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Костарева Анна Александровна - канд. мед. наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, заведующая НИЛ молекулярной кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Курапеев Дмитрий Ильич - канд. мед. наук, заведующий НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Курьянов Павел Сергеевич - канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИЛ сердечно-сосудистой хирургии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Малев Эдуард Геннадьевич - канд. мед. наук, заведующий НИЛ ультразвуковых методов исследования ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Мамонтов Олег Викторович - канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Михайлов Евгений Николаевич - канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории НИЛ интервенционной аритмологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Накацева Елена Владимировна - канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Павлыш Елена Федоровна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Парижская Елена Николаевна - старший научный сотрудник НИЛ организации высокотехнологичной медицинской помощи ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Пармон Елена Вальерьевна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующая отделом аспирантуры и докторантуры ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Ротарь Оксана Петровна - канд. мед. наук, заведующая НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Рыжкова Дарья Викторовна - д-р мед. наук, заведующая НИЛ ядерной кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Савелло Виктор Евгеньевич - д-р мед. наук, проф., заведующий НИЛ компьютерной томографии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Ситникова Мария Юрьевна - д-р мед. наук, проф., заведующая отделом ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Смирнова Анна Юрьевна - научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии, врач-нейрофизиолог ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

РЕДАКТОРЫ

Баранова Елена Ивановна - д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Галагудза Михаил Михайлович - д-р мед. наук, директор Института экспериментальной медицины ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Гринева Елена Николаевна - д-р мед. наук, доцент, директор Института эндокринологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Зверев Дмитрий Анатольевич - канд. мед. наук, заведующий НИЛ рентгеноэндоваскулярной хирургии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Иванов Дмитрий Олегович - д-р мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Козленок Андрей Валерьевич - канд. мед. наук, заведующий НИЛ спортивной кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Конради Александра Олеговна - д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Костарева Анна Александровна - канд. мед. наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, заведующая НИЛ молекулярной кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Лебедев Дмитрий Сергеевич - д-р мед. наук, заведующий научно-исследовательским отделом интервенционной аритмологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Моисеева Ольга Михайловна - д-р мед. наук, проф., заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца, заведующая лабораторией НИЛ кардиомиопатий ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Недошивин Александр Олегович - д-р мед. наук, ученый секретарь, руководитель научно-образовательного комплекса ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Панов Алексей Владимирович - д-р мед. наук, проф., заведующий научно-исследовательским отделом ишемической болезни сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Рыжкова Дарья Викторовна - д-р мед. наук, заведующая НИЛ ядерной кардиологии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Савелло Виктор Евгеньевич - д-р мед. наук, проф., заведующий НИЛ компьютерной томографии ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Ситникова Мария Юрьевна - д-р мед. наук, проф., заведующая отделом ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Татарский Борис Алексеевич - д-р мед. наук, заведующий НИЛ нарушений ритма сердца ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Трешкур Татьяна Васильевна - канд. мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом клинической физиологии кровообращения ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

МЕНЕДЖЕРЫ ПРОЕКТА

Мальцева Ольга Николаевна - заместитель главного врача по организационной работе ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова"

Мешков Алексей Дмитриевич - менеджер отдела переводной литературы издательской группы "ГЭОТАР-Медиа"

Сайткулов Камиль Ильясович - генеральный директор издательской группы "ГЭОТАР-Медиа"

СПИСОК АВТОРОВ

Штефан Ахенбах (*Stephan Achenbach*)

Department of Cardiology, University of Erlangen, Erlangen, Germany.

Глава 6

Ибрагим Акин (*Ibrahim Akin*)

Department of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Unit, University of Rostock, Rostock, Germany.

Глава 31

Тони А. Акснес (*Tonje A. Aksnes*)

Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway.

Глава 13

Штефан Анкер (*Stefan Anker*)

Department of Cardiology, Division of Applied Cachexia Research, Charite, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany.

Глава 23

Жан-Пьер Бассанд (*Jean-Pierre Bassand*)

Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjoz, Besancon, France.

Глава 16

Кристина Бассо (*Cristina Basso*)

Associate Professor, Cardiovascular Pathology, Department of Medical-Diagnostic Sciences and Special Therapies, University of Padua Medical School, Padua, Italy.

Главы 20 и 32

Жероен Дж. Бакс (*Jeroen J. Bax*)

Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Глава 3

Жуан Бенезет (*Juan Benezet*)

Department of Cardiology, Fundación Jiménez Díaz - CAPIO, Madrid, Spain.

Глава 28

Жан-Жак Бланк (*Jean-Jacques Blanc*)

Departement de Cardiologie, Hospital de la Cavale Blanche, CHU de Brest, Brest Cedex, France.

Глава 26

Жакомо Дж. Бокуцци (*Giacomo G. Boccuzzi*)

Unità di Cardiologia Invasiva, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, Italy.

Глава 33

Михаэль Бём (*Michael Böhm*)

Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany.

Глава 15а

Анри Бунамо (*Henri Bounameaux*)

Professor of Medicine and Director of Division of Angiology and Homeostasis, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland.

Глава 37

Паскаль Буске (*Pascal Bousquet*)

Professor of Pharmacology, Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Cardiovasculaire, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

Глава 11

Гюнтер Брейтардт (*Günter Breithardt*)

Emeritus Professor of Medicine and Cardiology, Hospital of the University of Münster, Münster, Germany.

Глава 30

Мишель Бриньоль (*Michele Brignole*)

Head of Department, Arrhythmologic Centre, Department of Cardiology, Ospedali del Tigullio, Lavagna, Italy.

Глава 26

Гарри Р. Буллер (*Harry R. Büller*)

Professor and Chair, Department of Vascular Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

Глава 37

Паоло Дж. Камики (*Paolo G. Camici*)

Professor of Cardiovascular Pathophysiology, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK.

Главы 7 и 17

А. Джон Кэмм (*A. John Camm*)

British Heart Foundation Professor of Clinical Cardiology, Head of the Division of Cardiac and Vascular Sciences, St. George's University of London, London, UK.

Глава 29

Фаусто Кастриота (*Fausto Castriota*)

GVM Hospitals of Care and Research, Interventional Cardio Angiology Unit, Cotignola (RA), Italy.

Глава 36

Доменико Коррадо (*Domenico Corrado*)

Professor of Cardiovascular Medicine, Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua, Padova, Italy.

Глава 32

Франческо Косентино (*Francesco Cosentino*)

Division of Cardiology, 2nd Faculty of Medicine, University 'La Sapienza', Ospedale Sant'Andrea, Rome, Italy.

Глава 14

Франциско Дж. Косио (*Francisco G. Cosío*)

Chief Cardiology Service, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.

Глава 2

Филиппо Креа (*Filippo Crea*)

Professor of Cardiology, Director, Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy.

Глава 17

Альберто Кремонези (*Alberto Cremonesi*)

GVM Hospitals of Care and Research, Interventional Cardio Angiology Unit, Cotignola (RA), Italy.

Глава 36

Жан Даллонгевилли (*Jean Dallongeville*)

Service d'Epidémiologie et Santé Publique, INSERM 744, Institut Pasteur de Lille, Lille, France.

Глава 12

Вернер Дж. Даниэль (*Werner G. Daniel*)

Professor of Internal Medicine, University of Erlangen, Erlangen, Germany.

Главы 4 и 22

Эстебан Карвальо де Кампос Мартинс (*Estêvão Carvalho de Campos Martins*)

GVM Hospitals of Care and Research, Interventional Cardio Angiology Unit, Cotignola (RA), Italy.

Глава 36

Рафаэль Де Катерина (*Raffaele De Caterina*)

Director of University Cardiology Division, Università degli Studi di Chieti G D'Annunzio, Chieti, Italy.

Глава 17

Пим Дж. де Фейтер (*Pim J. de Feyter*)

Department of Cardiology and Radiology, Erasmus Medical Center, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.

Глава 6

Джон И. Динфилд (*John E. Deanfield*)

Head of Cardiothoracic Unit, Institute of Child Health, University College London, London, UK.

Глава 10

Джоан Денолле (*Johan Denollet*)

Professor of Medical Psychology, Department of Medical Psychology and Neuropsychology, Center of Research on Psychology in Somatic diseases (CoRPS), Tilburg, The Netherlands.

Глава 35

Карло Ди Марио (*Carlo Di Mario*)

Royal Brompton Hospital & Imperial College, London, UK.

Глава 8

Николя Дьем (*Nicolas Diehm*)

Swiss Cardiovascular Center, Division of Clinical and Interventional Angiology, Inselspital, University of Bern, Switzerland.

Глава 36

Ганс-Кристоф Динер (*Hans-Christoph Diener*)

Department of Neurology and Stroke Center, University Hospital Essen, Germany.

Глава 15а

Роберт Дион (*Robert Dion*)

Head of Cardiac Surgery, ZOL-Campus St-Jan, Genk, Belgium.

Глава 21

Ларс Эккард (*Lars Eckardt*)

Professor and Head of Department of Electrophysiology, Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Münster, Germany.

Глава 30

Холгер Эггебрехт (*Holger Eggebrecht*)

Department of Cardiology, West-German Heart Center Essen, University Duisburg-Essen, Germany.

Глава 31

Раймонд Эрбел (*Raimund Erbel*)

Head of Cardiology, University of Essen, Essen, Germany.

Глава 31

Сабина Эрнст (*Sabine Ernst*)

Consultant Cardiologist, Royal Brompton and Harefield Hospital, London, UK.

Глава 29

Роберто Г. Фагард (*Robert H. Fagard*)

Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, University of Leuven, Leuven, Belgium.

Глава 13

Джанлука Фаггиоли (*Gianluca Faggioli*)

Department of Vascular Surgery, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy.

Глава 36

Джеронимо Фарре (*Jerónimo Farré*)

Professor and Chairman, Department of Cardiology, Fundación Jiménez Díaz - Capio, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

Глава 28

Франк А. Флешкампф (*Frank A. Flachskampf*)

Professor of Internal Medicine, University of Erlangen, Erlangen, Germany.

Главы 4 и 22

Пьетро Франция (*Pietro Francia*)

Division of Cardiology, 2nd Faculty of Medicine, University 'La Sapienza', Ospedale Sant'Andrea, Rome, Italy.

Глава 14

Наззарено Гали (*Nazzareno Galiè*)

Pulmonary Hypertension Center, Institute of Cardiology, Bologna University Hospital, Bologna, Italy.

Глава 24

Рой Гарднер (*Roy Gardner*)

Golden Jubilee, West of Scotland Heart Centre, Glasgow, UK.

Глава 23

Мауро Гаргиуло (*Mauro Gargiulo*)

Department of Vascular Surgery, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy.

Глава 36

Стефан Жюльен (*Stephan Gielen*)

Assistant Professor of Medicine, University of Leipzig - Heart Center, Department of Internal Medicine / Cardiology, Leipzig, Germany.

Глава 25

Кристиан Дж.М. Грот (*Christianne J.M. Groot*)

Gynaecologist/Obstetrician, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Глава 33

Роджер Холл (*Roger Hall*)

Professor of Cardiology, University of East Anglia; Consultant Cardiologist, Norfolk and Norwich University Hospital; Visiting Professor of Cardiology, Imperial College School of Medicine; Honorary Consultant Cardiologist, Hammersmith Hospital, UK.

Глава 1

Райнер Хамбрехт (*Rainer Hambrecht*)

Professor of Medicine, Medical Director, Klinikum Links der Weser, Department of Cardiology and Angiology, Bremen, Germany.

Глава 25

Кристиан В. Хэмм (*Christian W. Hamm*)

Professor of Medicine and Medical Director, Kerckhoff Klinik, Heart and Thorax Center, Bad Nauheim, Germany.

Глава 16

Аксель Хаверич (*Axel Haverich*)

Head of Cardiothoracic Surgery, University of Hannover, Hannover, Germany.

Глава 31

Отто М. Гесс (*Otto M. Hess*)

Department of Cardiology, Universitätsklinik Inselspital, Bern, Switzerland.

Глава 18

Гай Р. Хейндрих (*Guy R. Heyndrickx*)

Onze Lieve Ziekenhuis Cardiovascular Center Aalst, Belgium.

Глава 8

Санне Хёкс (*Sanne Hoeks*)

Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Глава 34

Штефан Хонлосер (*Stefan Hohnloser*)

Professor of Medicine and Cardiology, J.W. Goethe University, Department of Cardiology, Division of Clinical Electrophysiology, Frankfurt, Germany.

Глава 30

Стив Е. Хамфрис (*Steve E. Humphries*)

Centre for the Genetics of Cardiovascular Disease, British Heart Foundation Laboratories, Rayne Building, Royal Free and University College London Medical School, London, UK.

Глава 9

Бернард Янг (*Bernard lung*)

Cardiologist, Bichat Hospital, Paris, France.

Глава 21

Грехэм Джексон (*Graham Jackson*)

Honorary Consultant Cardiologist, Guy's and St Thomas' NHS Trust, London, UK.

Глава 15с

Демосфен Дж. Катритсис (*Demosthenes G. Katritsis*)

Department of Cardiology, Athens Euroclinic, Athens, Greece; Cardiothoracic Centre, Guy's and St Thomas' Hospitals, London, UK.

Глава 38

Филипп А. Кауфман (*Philipp A. Kaufmann*)

Professor and Director of Cardiac Imaging, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland.

Глава 7

Пауль Киршоф (*Paulus Kirchhof*)

Professor, Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Münster, German Atrial Fibrillation competence NETwork (AFNET), Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany.

Глава 29

Сверре Е. Кьелдсен (*Sverre E. Kjeldsen*)

Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway.

Глава 13

Мишель Комайда (*Michel Komajda*)

Department of Cardiology, Pitie Salpetriere Hospital, University Pierre et Marie Curie, Paris, France.

Глава 23

Нина Купер (*Nina Kupper*)

Department of Medical Psychology and Neuropsychology, Center of Research on Psychology in Somatic diseases (CoRPS), Tilburg, The Netherlands.

Глава 35

Гаэтано А. Ланца (*Gaetano A. Lanza*)

Università Cattolica di Roma, Istituto di Cardiologia, Rome, Italy.

Глава 17

Грегори И.Г. Лип (*Gregory Y.H. Lip*)

Professor of Cardiovascular Medicine, Haemostasis Thrombosis and Vascular Biology Unit, University Department of Medicine, City Hospital, Birmingham, UK.

Глава 29

Массимо Ломбарди (*Massimo Lombardi*)

Consultant, Head Magnetic Resonance Laboratory, Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Pisa, Italy.

Глава 20

Джузеппе Манчия (*Giuseppe Mancia*)

Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy.

Глава 13

Алессандра Манэ (*Alessandra Manes*)

Pulmonary Hypertension Center, Institute of Cardiology, Bologna University Hospital, Bologna, Italy.

Глава 24

Генрих Маттле (*Heinrich Mattle*)

Department of Neurology, University Hospital Bern, Bern, Switzerland.

Глава 15а

Геркулес Е. Мавракис (*Hercules E. Mavrakis*)

Senior Registrar in Cardiology, Heraklion University Hospital, Crete, Greece.

Глава 27

Уильям Мак-Кенна (*William McKenna*)

Department of Cardiology, The Heart Hospital, London, UK.

Глава 18

Джон Мак-Мюррей (*John McMurray*)

BHF Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK.

Глава 23

Фолкерт Дж. Мейбум (*Folkert J. Meijboom*)

Pediatric and GUCH Cardiologist, Departments of Cardiology and Pediatric Cardiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

Глава 10

Линда Дж. Меллбин (*Linda G. Mellbin*)

Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

Глава 14

Алессандро Меззани (*Alessandro Mezzani*)

Fondazione Salvatore Maugeri, Division of Cardiology, Veruno, Italy.

Глава 25

Хельга Мёллманн (*Helge Möllmann*)

Kerckhoff Klinik, Heart and Thorax Center, Bad Nauheim, Germany.

Глава 16

Лорент Монасье (*Laurent Monassier*)

Professor of Pharmacology, Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Cardiovasculaire, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

Глава 11

Ангел Мойя (*Angel Moya*)

Department of Cardiology, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Глава 26

Барбара Дж.М. Мулдер (*Barbara J.M. Mulder*)

Department of Cardiology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Глава 10

Карло Наполитано (*Carlo Napolitano*)

Molecular Cardiology Laboratories, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italy; and Cardiovascular Genetics, Leon Charney Division of Cardiology, Langone Medical Center, New York University School of Medicine, New York, USA.

Глава 9

Козн Ньюман (*Koen Nieman*)

Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.

Глава 6

Кристоф А. Ньюнабер (*Christoph A. Nienaber*)

Head of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Unit, University of Rostock, Rostock, Germany.

Глава 31

Амброзио Нуньез (*Ambrosio Núñez*)

Cardiology Service, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.

Глава 2

Жозе Палациос (*José Palacios*)

Cardiology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

Глава 2

Августин Пастор (*Agustín Pastor*)

Cardiology Service, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.

Глава 2

Сюзанна С. Педерсен (*Susanne S. Pedersen*)

Associate Professor, Department of Medical Psychology and Neuropsychology, Center of Research on Psychology in Somatic diseases (CoRPS), Tilburg, The Netherlands.

Глава 35

Антонио Пелицио (*Antonio Pelliccia*)

Institute of Sports Medicine and Science, Rome, Italy.

Глава 32

Дадли Дж. Пенелл (*Dudley J. Pennell*)

Professor of Cardiology, National Heart and Lung Institute, Imperial College; and Director, Cardiovascular MR Unit, Royal Brompton Hospital, London, UK.

Глава 5

Джон Пеппер (*John Pepper*)

Consultant Cardiac Surgeon, Royal Brompton Hospital, London, UK.

Глава 21

Джоп Перк (*Joep Perk*)

Professor of Health Sciences, School of Human Sciences, University of Kalmar, Kalmar, Sweden.

Глава 12

Марк Петри (*Mark Petrie*)

Golden Jubilee, West of Scotland Heart Centre, Glasgow, UK.

Глава 23

Люк Пьерард (*Luc Piérard*)

Head of Cardiology, C.H.U. Du Sart-Tilman, Université de Liège - Service De Cardiologie, Liège, Belgium.

Глава 21

Нико Г.Дж. Пюлс (*Nico H.J. Pijls*)

Catharina University Hospital, Eindhoven, The Netherlands.

Глава 8

Дон Полдерманс (*Don Poldermans*)

Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Глава 34

Сания Прасад (*Sanjay Prasad*)

Consultant Cardiologist, Cardiovascular Magnetic Resonance Unit, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK.

Глава 5

Франческо Прати (*Francesco Prati*)

San Giovanni Battista Hospital, Rome, Italy.

Глава 8

Патриция Пресбитеро (*Patrizia Presbitero*)

Chief of Interventional Cardiology Department, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italy.

Глава 33

Сильвия Дж. Приори (*Silvia G. Priori*)

Molecular Cardiology Laboratories, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, and Department of Cardiology University of Pavia, Pavia, Italy; and Cardiovascular Genetics, Leon Charney Division of Cardiology, Langone Medical Center, New York University School of Medicine, New York, USA.

Глава 9

Фрэнк И. Рейдмейкер (*Frank E. Rademakers*)

Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium.

Глава 5

Эндрю Ремпипис (*Andrew Remppis*)

Department of Internal Medicine, Divisions of Nephrology and Cardiology, Ruperto-Carola University Heidelberg, Heidelberg, Germany.

Глава 15b

Эберхарт Ритц (*Eberhard Ritz*)

Department of Internal Medicine, Divisions of Nephrology and Cardiology, Ruperto-Carola University Heidelberg, Heidelberg, Germany.

Глава 15b

Жюльен В. Рус-Хесселинк (*Jolien W. Roos-Hesselink*)

Cardiologist, Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Глава 33

Анника Розенгрен (*Annika Rosengren*)

Professor, Department of Medicine, Sahlgrenska Academy/Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden.

Глава 12

Жозе М. Рубио (*José M. Rubio*)

Director, Arrhythmia Unit, Department of Cardiology, Fundación Jiménez Díaz - CAPIO, Madrid, Spain.

Глава 28

Франк Рушичка (*Frank Ruschitzka*)

Department of Cardiology, Center for Heart Diseases, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland.

Глава 15a

Ларс Риден (*Lars Rydén*)

Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm.

Глава 14

Жэме Сагроста-Сауледа (*Jaume Sagristà-Sauleda*)

Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Глава 19

Хьюго Санэ (*Hugo Saner*)

Professor of Medicine, Medical Director, Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Department of Cardiology, Swiss Cardiovascular Center, Inselspital, Berne, Switzerland.

Глава 25

Ирина Савельева (*Irina Savelieva*)

Lecturer in Cardiology, Division of Cardiac and Vascular Sciences, St. George's University of London, London, UK.

Глава 29

Себастьян М. Шеллонг (*Sebastian M. Schellong*)

Head of Medical Division 2, Municipal Hospital Friedrichstadt, Dresden, Germany.

Глава 37

Джоанн Д. Шьюф (*Joanne D. Schuijf*)

Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Глава 3

Хайнс-Питер Шультейс (*Heinz-Peter Schultheiss*)

Professor and Director Cardiology and Pulmonology, University Hospital Benjamin Franklin, Berlin, Germany.

Глава 18

Удо П. Зектем (*Udo P. Sechtem*)

Chief, Division of Cardiology, Robert-Bosch Hospital, Stuttgart; and Associate Professor of Medicine and Cardiology, University of Tübingen, Germany.

Глава 5

Ян Симпсон (*Iain Simpson*)

Consultant Cardiologist, Wessex Regional Cardiac Unit, Southampton University Hospital, Southampton, UK.

Джеймс Скипворт (*James Skipworth*)

Centre for the Genetics of Cardiovascular Disease, British Heart Foundation Laboratories, Rayne Building, Royal Free and University College London Medical School, London, UK.

Глава 9

Джорди Солер-Солер (*Jordi Soler-Soler*)

Professor of Cardiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Глава 19

Андреа Стелла (*Andrea Stella*)

Department of Vascular Surgery, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy.

Глава 36

Ричард Саттон (*Richard Sutton*)

St Mary's Hospital and Imperial College, London, UK.

Глава 26

Карл Шведберг (*Karl Swedberg*)

Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital / Ostra, Goteborg, Sweden.

Глава 23

Гаэтано Тиен (*Gaetano Thiene*)

Full Professor, Cardiovascular Pathology - Department of Medical-Diagnostic Sciences and Special Therapies, University of Padua Medical School, Padua, Italy.

Главы 20 и 32

Вильям Д. Тофф (*William D. Toff*)

Senior Lecturer in Cardiology, University of Leicester, Leicester, UK.

Глава 27

С. Ричард Андервуд (*S. Richard Underwood*)

Professor of Cardiac Imaging, National Heart and Lung Institute, Imperial College, Royal Brompton Hospital, London, UK.

Глава 7

Алек Вайниан (*Alec Vahanian*)

Head of Cardiology, Bichat Hospital, Paris, France.

Глава 21

Мариялуиза Валенте (*Marialuisa Valente*)

Full Professor, Pathological Anatomy - Department of Medical-Diagnostic Sciences and Special Therapies, University of Padua Medical School, Padua, Italy.

Глава 20

Нико Р. Ван де Вейре (*Nico R. Van de Veire*)

Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Глава 3

Франц Ван де Верф (*Frans Van de Werf*)

Professor and Head of Department of Cardiology, Gasthuisberg University Hospital, Leuven, Belgium.

Глава 16

Панос И. Вардас (*Panos E. Vardas*)

Professor of Cardiology, University of Crete and Head of the Cardiology Department, Heraklion University Hospital, Crete, Greece.

Глава 27

Жан-Ив Войт (*Jens-Uwe Voigt*)

Professor of Cardiology, University of Leuven, Leuven, Belgium.

Глава 4

Эрнст И. ван дер Уолл (*Ernst E. van der Wall*)

Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Глава 3

Мишель М. Вебб-Пеплоу (*Michael M. Webb-Peploe*)

Cardiothoracic Centre, Guy's and St Thomas' Hospitals, London, UK.

Глава 38

Хейн Дж. Дж. Велленс (*Hein J.J. Wellens*)

Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht, The Netherlands.

Глава 28

Роберт Уайтс (*Robert Yates*)

Great Ormond Street Hospital, London, UK.

Глава 10

Файер Заннад (*Faiez Zannad*)

Chairman, ESC Working Group on Pharmacology and Drug Therapy; Professor of Therapeutics and Cardiology, Director, Clinical Investigation Center INSERM; Head, Heart Failure and Hypertension Unit, Department of Cardiology, CHU and University Henri Poincaré, Nancy, France.

Глава 11

БЛАГОДАРНОСТИ

Редакторы выражают благодарность рецензентам, участвовавшим в подготовке второго издания этого руководства. Вот их имена:

Мария Джоао Анраде (*Maria João Andrade*), Гельмут Баумгартнер (*Helmut Baumgartner*), Карина Бломстрём Лундквист (*Carina Blomström Lundqvist*), Кеннет Дикстейн (*Kenneth Dickstein*), Поль Дубач (*Paul Dubach*), Кжистоф Дж. Филипак (*Krzysztof J. Filipiak*), Дан Гайата (*Dan Gaita*), Тьерри Гилберт (*Thierry Gillebert*), Гилберт Хабиб (*Gilbert Habib*), Гейн Гейдбухель (*Hein Heidbuchel*), Мишель Джой (*Michael Joy*), Десмонд Джулиан (*Desmond Julian*), Петер Керни (*Peter Kearney*), Сесилия Линде (*Cecilia Linde*), Жозе Лопес-Сендон (*Jose Lopez-Sendon*), Геркулес Мавракис (*Hercules Mavrakakis*), Донато Меле (*Donato Mele*), Луис Маура (*Luis Moura*), Элс Пипер (*Els Pieper*), Клаудио Рапеззи (*Claudio Rapezzi*), Пета Сеферовик (*Peta Seferovic*), Сания Шарма (*Sanjay Sharma*), Отто Смесет (*Otto Smiseth*), Мишель Тендера (*Michal Tendera*), Адам Торбицки (*Adam Torbicki*), Рене ван ден Бринк (*Renee van den Brink*), Роналд Уалдерс (*Ronald Wilders*).

Редакция благодарит перечисленных ниже авторов первого издания, чьи прекрасные тексты и иллюстрации включены и во второе издание.

Этьенн Элиот (*Etienne Aliot*)

Мориц А. Алесси (*Maurits A. Allessie*)

Берт Андерсон (*Bert Andersson*)

Анналиса Ангелини (*Annalisa Angelini*)

Велислав Н. Батчваров (*Velislav N. Batchvarov*)
Ирис Баумгартнер (*Iris Baumgartner*)
Энтони Байес де Луна (*Antoni Bayés de Luna*)
Жанкарло Биамини (*Giancarlo Biamino*)
Карина Бломстром-Линдквист (*Carina Blomström-Lundqvist*)
Эрик Боерсма (*Eric Boersma*)
Педро Бругада (*Pedro Brugada*)
Хозе А. Кабрера (*José A. Cabrera*)
Алессандро Капуччи (*Alessandro Capucci*)
Кристиан де Шиллу (*Christian de Chillou*)
Гарри Дж.Дж.М. Крюинс (*Harry J.G.M. Crijns*)
Мария Кристина Диджилио (*Maria Cristina Digilio*)
Эрлинг Фолк (*Erling Falk*)
Кейт А.А.Фокс (*Keith A.A. Fox*)
Ким Фокс (*Kim Fox*)
Лив Хетли (*Liv Hatle*)
Кристофер Хейшен (*Christopher Heeschen*)
Ароон Хингорани (*Aroon Hingorani*)
Вибеке Е. Хьортда (*Vibeke E. Hjortda*)
Роджер Хулин (*Roger Hullin*)
Пьер Джес (*Pierre Jaïs*)
Лукас Каппенбергер (*Lukas Kappenberger*)
Поль Котвински (*Paul Kotwinski*)
Уве Кёхл (*Uwe Köhl*)
Кристоф Леклерк (*Christophe Leclercq*)
Сесилия Линде (*Cecilia Linde*)
Раймонд Мак-Аллистер (*Raymond MacAllister*)
Феликс Майлер (*Felix Mahler*)
Бернгард Майш (*Bernhard Maisch*)
Марек Малик (*Marek Malik*)
Бруно Марино (*Bruno Marino*)
Раад Г. Мохиаддин (*Raad H. Mohiaddin*)
Джон Морган (*John Morgan*)
Мишель Нуатсиас (*Michel Noutsias*)
С. Бертил-Ольсен (*S. Bertil Olsson*)
Матиас Паушингер (*Mathias Pauschinger*)
Генри Пурсель (*Henry Purcell*)
Генрик М. Реймс (*Henrik M. Reims*)
Арсен Д. Ристик (*Arsen D. Ristic*)
Джос Ройландт (*Jos Roelandt*)
Марко Роффи (*Marco Roffi*)
Срижита Сен-Чоудри (*Srijita Sen-Chowdhry*)
Дьорк Шейнерт (*Dierk Scheinert*)

Андре Шмидт (*Andrej Schmidt*)
Питер Дж. Шварц (*Peter J. Schwartz*)
Кристиан Сейлер (*Christian Seiler*)
Мэри Н. Шеппард (*Mary N. Sheppard*)
Жеральд Симонно (*Gerald Simonneau*)
Марко Турина (*Marko Turina*)
Патрик Валланс (*Patrick Vallance*)
Вильям Винс (*William Wijns*)
Феликс Жильстра (*Felix Zijlstra*)

Хотя подписи к иллюстрациям первого издания были перенесены во второе, не представилось возможным сохранить их в абсолютной точности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

^Р - лекарственное средство не зарегистрировано в РФ

^а - лекарственное средство в РФ аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств

2D - двухмерный (two-dimensional)

3D - трехмерный (three-dimensional)

â - средняя ось комплекса электрокардиограммы

AB - атриовентрикулярный

ABPT - АВ-реципрокная тахикардия

ABУРТ - АВ-узловая реципрокная тахикардия

АД - артериальное давление

АДФ - аденозиндифосфат

АК - аортальный клапан

АКМП - аритмогенная кардиомиопатия

АКШ - аортокоронарное шунтирование

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АНД - автоматический наружный дефибриллятор

анти-Ха - ингибиторы фактора Ха

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АСК - ацетилсалициловая кислота

АСР - абсолютное снижение риска

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТФ - аденозинтрифосфат

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БКА - баллонная коронарная ангиопластика

БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса

БНПГ - блокада ножки (ножек) пучка Гиса

БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса

БРА - блокатор рецепторов ангиотензина

ВА - вентрикулоатриальное (ретроградное проведение возбуждения с желудочков на предсердия)

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
ВКМП - воспалительная кардиомиопатия
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ВСР - вариабельность сердечного ритма
ВСС - внезапная сердечная смерть
ВСУЗИ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ВТЭ - венозная тромбоэмболия
ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
ГМГ-КоА - 5-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А
ДЗЛА - давление заклинивания в легочной артерии
ДИ - доверительный интервал
ДКМП - дилатационная кардиомиопатия
ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП - дефект межпредсердной перегородки
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПП - дополнительные пути проведения (возбуждения из предсердий к желудочкам)
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ЖТ - желудочковая тахикардия
ЖЭС - желудочковая экстрасистола (экстрасистолия)
иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЛГ - идиопатическая легочная гипертензия
ИМ - инфаркт миокарда
ИМТ - индекс массы тела
ИЭ - инфекционный эндокардит
КДД - конечно-диастолическое давление
КДО - конечно-диастолический объем
КДР - конечно-диастолический размер
КМП - кардиомиопатия
КПС - кратковременная потеря сознания
КР - кардиологическая реабилитация
КСД - конечно-систолическое давление
КСО - конечно-систолический объем
КСР - конечно-систолический размер
КТ - компьютерная томография
КТИ - кавотрикуспидальный очаг (тахикардии)
КФК - креатинфосфокиназа
ЛА - легочная артерия (легочный ствол)
ЛВ - легочные вены
ЛВА - левая венечная артерия
ЛГ - легочная гипертензия
ЛЖ - левый желудочек

ЛНПГ - левая ножка пучка Гиса
ЛП - левое предсердие
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНА - левая передняя нисходящая артерия (левая передняя нисходящая ветвь левой венечной артерии)
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
ЛС - лекарственные средства
МЕТ - метаболический эквивалент
МЖП - межжелудочковая перегородка
МК - митральный клапан
МНО - международное нормализованное отношение
МОД - минутный объем дыхания
МРТ - магнитно-резонансная томография
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
НЖТ - наджелудочковая тахикардия
НЖЭС - наджелудочковая экстрасистола (экстрасистолия)
НМГ - низкомолекулярный гепарин
НМЛЖ - некомпактный миокард левого желудочка
НПВС - нестероидное противовоспалительное средство
НФГ - нефракционированный гепарин
ОА ЛВА - огибающая ветвь левой венечной артерии
ОАС - общий артериальный ствол
ОКС - острый коронарный синдром
ОЛСС - общее легочное сосудистое сопротивление
ОПН - острая почечная недостаточность
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСН - острая сердечная недостаточность
ОСР - относительное снижение риска
ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПВА - правая венечная артерия
ПЖ - правый желудочек
ПК - пульмональный клапан
ПКМП - перипортальная кардиомиопатия
ПЛГ - первичная легочная гипертензия
ПМК - пролапс митрального клапана
ПНО - пароксизмальная ночная одышка
ПНПГ - правая ножка пучка Гиса
ПП - правое предсердие
ПТС - посттромбоэмболический синдром
ПУРТ - постоянная узловая реципрокная тахикардия
ПЦР - полимеразная цепная реакция
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС - ренин-ангиотензиновая система
РКМП - рестриктивная кардиомиопатия
РНК - рибонуклеиновая кислота
РСТ - ресинхронизирующая терапия
РФП - радиофармацевтический препарат
РЧА - радиочастотная абляция
СА - синоатриальный
СД - сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СН - сердечная недостаточность
ССЗ - сердечно-сосудистое заболевание
СССУ - синдром слабости синусового узла
ТГВ - тромбоз глубоких вен
ТК - трехстворчатый клапан
ТМА - транспозиция магистральных артерий
ТП - трепетание предсердий
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ - ультразвуковое исследование
УО - ударный объем
ФВ - фракция выброса
ФЖ - фибрилляция желудочков
ФК - функциональный класс
ФП - фибрилляция предсердий
ФРК - фракционный резерв кровотока
ХМ - холтеровское мониторирование
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН - хроническая почечная недостаточность
ХС - холестерин
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
цГМФ - циклический гуанидинмонофосфат
ЦНС - центральная нервная система
ЦОГ - циклооксигеназа
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЧТА - чрескожная транслюминальная ангиопластика (венечных артерий)
ЭД - эректильная дисфункция
ЭКГ - электрокардиография, электрокардиограмма
ЭЛКТ - электронно-лучевая компьютерная томография
ЭОС - электрическая ось сердца
ЭПГ - электрограмма пучка Гиса (гисограмма)
ЭС - экстрасистола, экстрасистолия
ЭФИ - электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ - эхокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалограмма
AA-амилоидоз - вторичный амилоидоз
AL-амилоидоз - первичный амилоидоз
ANP - предсердный натрийуретический пептид (типа A)
(atrial natriuretic peptide)
aVR, aVL, aVF - усиленные отведения от конечностей
BNP - мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide)
HU - единица Хаунсфилда
I, II, III (отведения) - стандартные отведения от конечностей
NT-proANP - N-терминальная часть прогормона ANP
NT-proBNP - N-терминальная часть прогормона BNP
NYHA - Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association)
 P_aCO_2 - парциальное давление (напряжение) углекислого газа в артериальной крови
 P_aO_2 - парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови
 PCO_2 - парциальное давление (напряжение) углекислого газа
 PO_2 - парциальное давление (напряжение) кислорода
WPW - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (Wolff-Parkinson-White)

DISCLAIMER / ПРАВОВАЯ ОГОВОРКА

The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Second Edition was originally published in English in 2009. This translation is published by "GEOTAR-MEDIA" PUBLISHING GROUP by arrangement with Oxford University Press.

© European Society of Cardiology, 2009

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of "GEOTAR-MEDIA" PUBLISHING GROUP in respect of the translation and Oxford University Press and/or Oxford Publishing Limited ("OPL") in respect of the underlying rights, or as expressly permitted by law.

"GEOTAR-MEDIA" PUBLISHING GROUP is solely responsible for this translation. Oxford University Press and European Society of Cardiology ("the Society") are not responsible or liable for any errors, omissions or inaccuracies within the translation.

All reasonable precautions were taken by Oxford University Press and the original editors to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the Textbook. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the Textbook and reproduced in this Translated Edition, and in interpretation of published material, lies with the medical practitioner. Oxford University Press and the Society cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom. Please inform "GEOTAR-MEDIA" PUBLISHING GROUP of any errors.

The use of registered names, trade marks etc in this Translated Edition does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant laws and regulations and therefore free for general use.

"The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Second Edition" было опубликовано на английском языке в 2009 г. Настоящий перевод опубликован ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" с согласия Oxford University Press.

© European Society of Cardiology, 2009

Все права защищены. Никакая часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в системе автоматического поиска или распространена в какой-либо форме, каким бы то ни было способом - электронным, механическим, в виде копий или записей, а также любым

иным способом - без предварительного письменного разрешения ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" в отношении русского издания и Oxford Publishing Limited ("OPL") в отношении преимущественных прав или за рамками, разрешенными действующим законодательством.

ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" несет ответственность за качество перевода. Oxford University Press и European Society of Cardiology не несут ответственность за любые ошибки и неточности, допущенные при переводе.

Oxford University Press и редакторы оригинального издания приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в книге лекарственных средств и дозировок, результатов научных экспериментов и клинических исследований. Однако врач полностью несет ответственности за назначение указанных в русском издании препаратов, а также за интерпретацию и понимание опубликованных данных. Oxford University Press и European Society of Cardiology не берут на себя никакой ответственности в отношении претензий за нанесенный вследствие публикации ущерб. Пожалуйста, обо всех ошибках и неточностях в переводе сообщайте ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" (119021, Москва, ул. Россолимо, 4; тел.: (495) 921-39-07; факс: (499) 246-39-47; e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>).

В русском переводе не предполагается использование никаких зарегистрированных и торговых наименований, даже при условии, что такие наименования не подвергаются никаким ограничениям законодательных норм и являются безрецептурными.

ВВЕДЕНИЕ

Европейское общество кардиологов играет ведущую роль в совершенствовании клинической практики в кардиологии и является первым из профессиональных обществ, опубликовавшим руководство по этому вопросу. С момента первой публикации в 2004 г. руководство по кардиологии было распространено в количестве многих тысяч экземпляров и переведено на иностранные языки, включая польский, турецкий и испанский. Поскольку медицинская наука быстро движется вперед, особенно в области кардиологии, данное, второе, издание напомним всем врачам о необходимости оставаться на переднем крае науки и клинической практики.

Второе издание руководства по кардиологии составлено в соответствии с учебной программой подготовки кардиологов в Европе и может быть использовано для обучения и самообучения. Соединяя в себе рекомендации Европейского общества кардиологов, доклады рабочих групп и научные документы, руководство является достаточно всеобъемлющим, чтобы нести обширную информацию о современной клинической практике в кардиологии и служить для подготовки к аттестации и переекспертации кардиологов в Европейском союзе и за его пределами.

Новое издание содержит семь новых глав: "Сбор анамнеза и физикальное обследование больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы", "Выбор метода визуализации", "Сопутствующая патология при сердечно-сосудистых заболеваниях", "Спорт и сердечно-сосудистые заболевания", "Некардиохирургические оперативные вмешательства у кардиологических больных", "Психологические факторы и заболевания сердца", "Профессиональные и экспертные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний". Мы также объединили в одну главу такие темы, как фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, острый коронарный синдром, хроническая ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, ранее составлявшие две главы. Новое издание имеет больший объем за счет этих изменений.

Так же, как и в предшествующем издании, каждая глава начинается кратким резюме и заканчивается "личной точкой зрения" авторов, которая характеризует их взгляд на будущее вопроса. Содержание приводится на первой странице главы. Каждая глава призвана обеспечивать информацией высокого уровня, доказательной базой, лежащей в основе рекомендаций, и, где необходимо, самими рекомендациями.

Создание этой книги было бы невозможно без тесного взаимодействия с Образовательным комитетом Европейского общества кардиологов. Мы хотели бы выразить нашу признательность за понимание тем, кто внес свой вклад только в первое издание. Мы также благодарим многих авторов этого издания, сделавших свою работу в отведенные сжатые сроки. Мы признательны сотрудникам издательства "Oxford University Press", особенно Трейси Миллз (*Tracey Mills*), Хелен Липман (*Helen Liepman*), Джулии Джинс (*Julia Jeans*), Менди Хилл (*Mandy Hill*), Келли Хевинсон (*Kelly Hewinson*) и Кейт Ванвимолак (*Kate Wanwimolruk*), которые работали с воодушевлением и без недовольства над новым изданием.

А. Джон Кэм (*A. John Camm*),
Томас Ф. Люшер (*Thomas F. Lüscher*),
Патрик В. Серруис (*Patrick W. Serruys*)

ГЛАВА 01. СБОР АНАМНЕЗА И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Roger Hall, Iain Simpson

РЕЗЮМЕ

В кардиологии сбор анамнеза и обследование пациента служат ключом к точной диагностике, а следовательно, и к правильному лечению каждого конкретного больного. Время, потраченное на тщательный опрос и осмотр больного, никогда не бывает потраченным зря, поскольку при этом удается не только получить сведения о заболевании, но и помочь пациенту почувствовать себя комфортно, наладить доверительные отношения с больным, что необходимо для эффективного лечения. В настоящей главе описаны основные принципы сбора анамнеза и физикального осмотра кардиологического больного, а также сделана попытка проанализировать значимость отдельных признаков и симптомов для общей клинической картины. Предполагается, что у врача всегда есть время для полноценного опроса и физикального обследования больного, однако неотложные клинические ситуации зачастую диктуют свои условия, и тщательный осмотр становится невозможным, а в ряде экстренных случаев даже неуместным. В данной главе освещены возможности дифференцированного подхода в различных клинических ситуациях. Навыки, необходимые для опроса и осмотра больного, приобретаются с опытом, и в этом разделе предложен структурированный подход к сбору анамнеза и осмотру пациента, который следует рассматривать в качестве основы для приобретения дальнейшего клинического опыта. Также описано использование иерархического подхода к интерпретации конкретных симптомов и признаков в зависимости от их значения в различных условиях. Принципы первичного осмотра больного изменились в современных условиях в связи с новыми достижениями науки и появлением сложных визуализирующих методов исследования. Классические симптомы, получившие свои названия по именам "классиков" клинического осмотра, сегодня представляют в основном исторический интерес (см. табл. 1.20).

ВВЕДЕНИЕ

Тщательный сбор анамнеза и внимательный осмотр больного - наименее дорогостоящие, самые доступные и весьма информативные методы, имеющиеся в арсенале врача [1]. Для их эффективного использования необходимы специальные навыки и опыт. Нужно понимать, что крайне редко встречается сочетание классического анамнеза с классической клинической картиной болезни. Следует обращать внимание на особенности анамнеза и физикальных данных, а также пытаться найти объяснения этим клиническим признакам. Крайне опасны попытки "подогнать" полученные сведения под определенный диагноз.

АНАМНЕЗ

ВВЕДЕНИЕ

Необходимо представлять себе сложности, с которыми врач сталкивается при сборе анамнеза [2]. Обычно, хотя и не всегда, больные стараются говорить правду так, как они ее понимают. Опытный врач должен чувствовать, когда он неверно интерпретирует информацию, предоставляемую пациентом.

Взаимодействие врача и пациента зависит от большого количества факторов (табл. 1.1). Больные с не очень хорошим уровнем владения языком с трудом описывают симптомы и жалобы, при этом они могут легко согласиться с предположением, сделанным врачом, не очень понимая, что именно было им сказано. Многие больные плохо оценивают время и расстояние (параметры, важные для сбора анамнеза в кардиологии), но чтобы не признаваться в этом, они готовы просто согласиться с доктором. Стиль изложения больным жалоб и анамнеза зависит от уровня его образования и характера работы [3]. Врач, собирающий анамнез, не должен переоценивать медицинские знания

больного. Среди врачей существует тенденция употреблять медицинский жаргон, который абсолютно непонятен больным. К примеру, больные часто не понимают, что инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт - разные состояния, и термин "инсульт" может ввести их в заблуждение. Точно так же больные могут описывать остановку сердца и ИМ как "сердечный приступ". Этой проблемы можно избежать, если расспрашивать больного о течении болезни, а не о названии заболевания. Это же относится и к описанию симптомов. К примеру, пациент может употреблять термин "сердцебиение", не очень хорошо понимая, что это на самом деле такое. Эти аспекты сбора анамнеза подробно освещены в соответствующем разделе.

Таблица 1.1. Сбор анамнеза: факторы, приводящие к ошибкам

Факторы, зависящие от пациента
Языковой барьер
Культурный уровень пациента
Образование и род занятий
Неверная оценка данных, например времени или расстояния
Преуменьшение/преувеличение фактов
Ответы под влиянием:
• алкоголя
• наркотиков
Факторы, зависящие от врача
Плохая формулировка вопроса
Неверная оценка медицинских знаний пациента
Недостаток терпения
Наводящие вопросы, склоняющие пациента к определенным ответам

Особые сложности возникают, когда врач общается с больным через посредников, и ему приходится прикладывать много усилий, чтобы убедиться, что информация поступает от пациента и не интерпретируется его родственником или переводчиком. Очень часто переводчики предлагают свою собственную версию развития событий, а не расспрашивают больного, какие именно симптомы у него возникли. Это может иметь значение, когда существует значительная разница в культурном уровне врача и пациента. В некоторых ситуациях, например когда женщина не знает языка, а ее муж выступает в качестве переводчика, существенную роль играет его собственная интерпретация анамнеза и жалоб. Иногда общение без посредника невозможно, но чрезвычайно важно, чтобы врач помнил о трудностях, возникающих в такой ситуации (см. ключевое положение 1, с. 23).

Реакция больного на появление у него тех или иных симптомов очень сложна [4]. Красочное описание симптомов (например, "у меня было семь сердечных приступов", когда на самом деле больной перенес один инфаркт и несколько приступов стенокардии) может быть очень важным для больного, особенно если болезнь повышает его чувство собственной значимости. Кроме того, если пациент часто повторяет свою не совсем правдивую историю, он начинает сам в нее верить. Напротив, в экстренной ситуации, особенно у молодых больных, возможно преуменьшение

значения симптомов, особенно если больной стремится избежать госпитализации и уйти домой (блок 1.1). Это очень типично для молодых мужчин и мужчин среднего возраста, впервые госпитализированных по поводу боли в грудной клетке ишемического генеза. Обычно больные не оценивают ситуацию как экстренную, если не возникло беспокойства у членов их семьи или коллег (см. ключевые положения 2 и 3, с. 23). Врач должен быть очень внимателен, когда имеет дело с больным, доставленным в приемный покой рано утром, не имеющим анамнестических указаний на какие-либо заболевания и преуменьшающим значение симптоматики. У таких пациентов, как правило, диагностируют патологию.

Блок 1.1. Ситуация 1: преуменьшение значимости симптомов - больной хочет уйти домой

45-летний мужчина, курящий (выкуривает 20 сигарет в день), доставлен в приемный покой в 02:00. Беспокоило ощущение тяжести за грудиной в течение 45 мин, однако это ощущение прошло, прежде чем пациент был доставлен в стационар. Около 21:00 накануне вечером больной ел острую пищу, употреблял алкоголь в умеренном количестве. В настоящее время настаивает, что его жалобы - "просто небольшие проблемы с пищеварением", однако при электрокардиографии (ЭКГ) зарегистрированы неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Несмотря на возражения пациента, риск развития острого коронарного синдрома высок, и больной нуждается в дальнейшем наблюдении.

Врач должен анализировать клиническую ситуацию и собирать точные анамнестические сведения, что в современных условиях может представлять особые сложности, в связи с тем что некоторые больные получают информацию из Интернета и приходят к врачу с уже сформировавшимся представлением о своем заболевании. Очень важно дать больному возможность рассказывать самому, но иногда требуются наводящие вопросы для получения точной информации.

Целесообразно в конце беседы с пациентом суммировать информацию, полученную от него, и спросить, соответствуют ли сведения тому, что пациент хотел сообщить врачу. Правда, существует опасность, что больной согласится - просто чтобы не расстраивать доктора, но если все сделать тщательно, такой прием может быть очень полезен для установления объективной картины заболевания.

ОСНОВЫ СБОРА АНАМНЕЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В части случаев заболевания сердечно-сосудистой системы могут приводить к появлению практически любых симптомов. Наиболее распространенные из них представлены в табл. 1.2. Основные принципы анализа каждого симптома остаются неизменными, однако очень важно использовать системный подход (табл. 1.3). Больной может неверно оценивать время или расстояние (блоки 1.2 и 1.3). Если у больного присутствует какой-либо часто повторяющийся симптом, его описание будет практически одинаковым в каждом случае. Всегда нужно считать, что предыдущий эпизод, приписываемый пациентом идентичной ситуации, может оказаться не связанным с ней, так же как и поставленный диагноз может быть неверным. И, наконец, анамнез может быть настолько характерным, что предварительный диагноз можно с уверенностью поставить даже по телефону (блок 1.4).

Таблица 1.2. Анамнез при сердечно-сосудистом заболевании

Анамнез заболевания и семейный анамнез
Факторы риска
Род занятий: может иметь значение при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (например, профессиональные водители, летчики и т.п.)
Боль в груди и ее иррадиация
Одышка/кашель
Сердцебиение: наличие неритмичных сокращений

Головокружения, неустойчивость
Потери сознания и падения
Слабость, быстрая утомляемость
Отеки лодыжек (видимые или выявляемые при врачебном осмотре)
Менее частые симптомы
• Боль в животе
• Рвота на фоне ИМ
• Полиурия, возникающая во время приступа тахикардии
• Пульсация в области шеи, ассоциированная с тахикардией и трикуспидальной регургитацией
• Увеличение объема живота - асцит
• Слабость в ногах
• Боль в спине

Таблица 1.3. Подробная характеристика симптомов

Характер и выраженность симптомов
Продолжительность симптома
• Когда появился?
• Как долго длится?
• Как часто возникает?
Провоцирующие и купирующие факторы
Сходство с ранее имевшимися эпизодами
Влияние на повседневную активность и работоспособность

Блок 1.2. Ситуация 2: ощущение времени

Пациент описывает типичные приступы стенокардии, однако говорит, что боль проходит лишь через 20 мин после прекращения нагрузки, вследствие чего диагноз "стенокардия" маловероятен. Боль действительно длится так долго, или больной неверно оценивает время?

Решение

Спросите больного, который находится на приеме менее 5 мин: "Ваша боль длится столько же времени, сколько Вы находитесь в этой комнате?" Часто больные понимают, что они ошибочно оценили время, и болевой синдром длится значительно меньше, чем они находились в комнате. После этого пациент может изменить свое мнение

Блок 1.3. Ситуация 3: оценка расстояния

Пациент не может сказать, какое расстояние он проходит до появления симптомов

Решение

Спросите больного, смог ли он дойти от автомобильной стоянки до клиники без остановки, или используйте другой аналогичный пример

Блок 1.4. Ситуация 4: использование данных анамнеза для быстрого принятия решения в экстренной ситуации

65-летний мужчина, получающий терапию по поводу артериальной гипертензии и не имеющий указаний на другие заболевания, вернулся к своему автомобилю после посещения магазина. Наклонившись, чтобы положить покупки в багажник, он почувствовал очень сильную жгучую боль между лопатками и упал. Боль была настолько сильной, что больному казалось, что ему воткнули раскаленный прут в спину. Врач скорой помощи обнаружил больного лежащим на земле, очень бледным, жалующимся на боль, но в полном сознании. По телефону пациент был проконсультирован дежурным врачом стационара. Учитывая данные анамнеза, кардиолог заподозрил расслаивающую аневризму аорты и предложил госпитализировать больного в кардиохирургическое отделение. Немедленно после госпитализации была выполнена чреспищеводная эхокардиография, подтвердившая наличие расслаивающей аневризмы аорты типа А, и больной был направлен в операционную. Пациент оказался на операционном столе через 90 мин с момента появления симптомов. Хирургическое вмешательство было успешным, и мужчина был выписан через 10 дней

БОЛЬ В ГРУДИ (ТАБЛ. 1.4)

В связи с большой распространенностью и опасностью ишемической болезни сердца (ИБС, см. главы 16 и 17) всегда необходимо устанавливать, имеет ли боль в груди ишемический генез (табл. 1.5). Кардиальная боль в грудной клетке обычно описывается врачами как типичная или нетипичная. Термин "типичная" относится к болевому синдрому, характерному для ишемии миокарда. Терминология, характеризующая ишемическую боль в грудной клетке, может быть неоднозначной. Ишемический болевой синдром имеет схожие характеристики, но может отличаться по интенсивности. В целом боль в груди, связанная с развитием ИМ, отличается наибольшей интенсивностью, затем следует боль при остром коронарном синдроме (ОКС), а после нее - боль, возникающая на фоне провоцирующих факторов. Ишемическую боль, возникающую под влиянием провоцирующих факторов, обычно называют стенокардией напряжения, а постоянную боль, появляющуюся спонтанно и часто обусловленную ОКС, - просто ангинозной болью в грудной клетке.

Таблица 1.4. Варианты болей в грудной клетке

Кардиальная
Стенокардия (ИБС)
Перикардит
Аневризма аорты
Не имеющая отношения к сердцу
Плевральная
При патологии опорно-двигательного аппарата
Обусловленная патологией желудка и пищевода

Возникшая по другим причинам

Таблица 1.5. Ишемическая боль

Локализация
<ul style="list-style-type: none">• За грудиной или несколько левее
<ul style="list-style-type: none">• Может возникать в любом месте между лобком и теменем. Боль способна локализоваться только в местах иррадиации, а не в грудной клетке
Характер: ноющая, давящая, сжимающая (например, "слон сел на грудь", "сдавило")
Иногда боль описывают как жгучую или острую
Язык жестов: больной, сообщая, что боль носит сжимающий характер, может положить сжатый кулак на грудь. Это встречается очень часто и указывает на сжимающий характер испытываемого ощущения
Иррадиация боли
<ul style="list-style-type: none">• Часто - левая рука, шея, челюсть
<ul style="list-style-type: none">• Реже - правая рука (или обе руки), спина, живот, зубы

Типичная ангинозная боль (табл. 1.6, см. табл. 1.5) почти всегда свидетельствует об ишемии миокарда и, как правило, возникает вследствие атеросклероза венечных артерий. Однако стенокардия может возникать у пациентов с нормальными венечными артериями на фоне аортального стеноза [см. главу 21] (и в редких случаях аортальной регургитации) за счет гипертрофии миокарда, что увеличивает потребность кардиомиоцитов в кислороде, с доставкой которого не справляются даже интактные венечные артерии. Иногда ангинозный приступ может возникать у больных с поражением правых камер сердца, в частности при выраженной легочной гипертензии (см. главу 24), а также при первичной легочной гипертензии, синдроме Эйзенменгера (см. главу 10) и тяжелом митральном стенозе (см. главу 21). Это обусловлено тем, что в таких случаях возможно уменьшение оксигенации крови, поставляемой коронарными сосудами гипертрофированному правому желудочку (ПЖ). Еще более ярким примером этого феномена служит острая перегрузка ПЖ при массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Сочетание выраженного снижения насыщенности артериальной крови кислородом с увеличением нагрузки на ПЖ может привести к ишемии ПЖ и появлению ишемического болевого синдрома.

Таблица 1.6. Факторы, провоцирующие возникновение ишемической боли

Отсутствие таких факторов: <ul style="list-style-type: none">• дебют ОКС;• спазм венечных артерий;• аритмия
Физическая нагрузка
Эмоциональное напряжение (приступ стенокардии может быть более длительным, чем при физической нагрузке): <ul style="list-style-type: none">• тревога;• злость

Вызванная стрессом дисфункция левого желудочка (синдром такоцубо)
Приступы, возникающие в положении лежа (<i>stenocardia decubitus</i>) - частый признак нестабильного течения заболевания
<p>Стенокардия возникает чаще, чем обычно:</p> <p>после еды, поскольку возникает перераспределение крови и кровоток концентрируется в области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);</p> <p>при очень жаркой или очень холодной погоде;</p> <p>если недавно возникла анемия;</p> <p>при тиреотоксикозе</p> <p>на фоне гипоксии, например в дебюте сердечной недостаточности</p>

Приступ стенокардии, как правило, не возникает в отсутствие провоцирующих факторов (см. табл. 1.6). Боль в груди, появляющаяся в состоянии покоя на фоне хорошего самочувствия, редко носит кардиальный характер. Исключение составляет первый эпизод ОКС (см. главу 16), который возникает без провоцирующих факторов, или их наличие сложно выявить при опросе больного. Две основные ситуации, при которых возникает ангинозная боль без очевидных провоцирующих факторов, - аритмии, не сопровождающиеся субъективными жалобами в виде сердцебиения или расстройств сознания, и спазм венечных артерий. Наиболее частые факторы, провоцирующие ишемический болевой синдром, приведены в табл. 1.6. В большинстве случаев, когда приступ стенокардии вызван усилением работы сердца, боль проходит в течение 5 мин (или раньше) после прекращения воздействия провоцирующего фактора.

Очень важно расспросить больного не только о появлении боли, но и о ее прекращении. Затяжной приступ боли в грудной клетке, например сохраняющийся длительно после физической нагрузки, как правило, не имеет отношения к стенокардии, за исключением случаев развития ОКС. Фактом, который сложно выявить, если тщательно не расспросить больного, бывает возникновение болей после физической нагрузки, а не во время нее. Типичным примером может служить ситуация, когда пациент подвергся какой-то физической нагрузке, к примеру принес домой сумки из магазина, и лишь после этого испытал дискомфорт в области грудной клетки. Чаще всего это боль мышечного характера, обусловленная напряжением грудной стенки во время физического усилия. Такой болевой приступ обычно длится более 5 мин, в отличие от стенокардии, и сохраняется в покое.

Более длительный болевой синдром обычно указывает на возможность развития ОКС или внесердечные причины боли. Исключение составляет боль, возникающая в момент сильного психоэмоционального напряжения. Такая боль обычно проходит медленно, поскольку затихание чувства раздражения или тревоги также требует времени. Иногда стенокардия может возникать в положении лежа (*stenocardia decubitus*). Этот симптом обычно указывает на тяжелую ИБС и бывает вызван увеличением венозного возврата в положении лежа, что ведет к усилению работы сердца. Этому могут сопутствовать сердечная недостаточность (СН) и начинающийся отек легких (см. главу 23). Боль, возникающую, когда больной лежит, необходимо дифференцировать с болью в пищеводе на фоне рефлюкс-эзофагита. Такая дифференциальная диагностика обычно сложна и часто, при наличии лишь клинических данных, невозможна. Если боль уменьшается под воздействием антацидов, скорее всего, ее причина - эзофагит. Также в этом случае нельзя ориентироваться на эффект нитроглицерина. Быстрое облегчение боли свидетельствует в пользу стенокардии, однако боль в пищеводе может быть связана с его спазмом, который также уменьшается под воздействием нитроглицерина или блокаторов кальциевых каналов (табл. 1.7).

Таблица 1.7. Эффекты нитроглицерина

Стенокардия проходит через 1-5 мин после приема нитроглицерина. Если требуется больше времени, диагноз "стенокардия" требует подтверждения
Нитроглицерин уменьшает выраженность одышки, связанной с левожелудочковой недостаточностью, вследствие уменьшения венозного возврата
Может уменьшать болевой синдром, связанный со спазмом гладкомышечных клеток, особенно

при эзофагите, но иногда даже и при печеночной колике

Если больной говорит, что боль прошла через 5-10 мин после приема нитроглицерина, это, скорее всего, не эффект препарата, а спонтанное прекращение болевого приступа
--

Больные часто описывают приступ стенокардии как дискомфорт, а не боль. Пациент может сказать, что он испытывает дискомфорт в грудной клетке, не вызывающий боль, но крайне неприятный. Иногда ощущения описывают как нехватку воздуха, потому что сжимающий характер приступа стенокардии приводит к ощущению невозможности сделать глубокий вдох. В свете этого очень часто нелегко отличить стенокардию от одышки на основании данных анамнеза. Клинически иногда невозможно провести дифференциальную диагностику, однако выраженное чувство сдавления и затруднения дыхания в результате этого сдавления свидетельствуют в пользу стенокардии, тогда как жалобы на то, что пациент задыхается, как если бы пробежал большое расстояние, - признак одышки. И наконец, если параметры функции легких и показатели функций левого желудочка (ЛЖ) в норме, диагноз "стенокардия" становится наиболее вероятным.

С одной из самых сложных ситуаций врач сталкивается при острой боли в грудной клетке, если у пациента очень низка вероятность серьезных заболеваний [5]. Классическая ситуация - боль в грудной клетке, очень похожая на типичную стенокардию, у молодой женщины. Хотя вероятность стенокардии у 20-летних женщин крайне мала, нельзя не признать, что иногда у пациенток в этом возрасте обнаруживают тяжелое поражение коронарных артерий, и недооценка их жалоб может иметь серьезные и даже фатальные последствия. Следовательно, хотя вероятность того, что диагноз "ИБС" будет подтвержден, мала, последствия невнимательного отношения к жалобам такого больного могут быть столь серьезными, что вести пациента следует как больного с ОКС до тех пор, пока не будет доказано обратное.

БОЛЬ В ГРУДИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 16)

Боль, обусловленная ОКС, обычно похожа на боль при стенокардии, однако, как правило, хотя и не всегда, бывает более интенсивной, длительной и возникает в отсутствие очевидных провоцирующих факторов. Помимо интенсивной боли, пациент может жаловаться на потливость, тошноту, обморочное состояние, а также на общее недомогание, более выраженное, чем при обычной стенокардии напряжения. У больных с ИМ также нередко возникает рвота.

БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Боль при патологии опорно-двигательного аппарата, источником которой может быть любой отдел грудной клетки, как правило, представляет собой наиболее сложную проблему для дифференциальной диагностики с болью ишемического генеза: как и в случае с эзофагитом, клинически различить эти состояния в части случаев невозможно. Хотя такая боль может быть спровоцирована физической нагрузкой, для проведения дифференциальной диагностики следует учитывать некоторые особенности провоцирующих факторов, длительность и локализацию боли. Боль мышечно-скелетного происхождения может быть не связана с какими-либо провоцирующими факторами. Эта боль способна появляться во время или после физической нагрузки, и всегда необходимо выявить возможные предшествующие травмы. Такая боль может усиливаться при дыхании или движении. Как правило, боль имеет большую длительность, чем приступ стенокардии, и часто локализуется на ограниченном участке грудной клетки. Иногда больной способен точно указать пальцем место локализации боли. В то же время больной со стенокардией обычно не может локализовать боль или болевые ощущения занимают площадь по крайней мере несколько квадратных сантиметров и более. Нередко анамнестические данные позволяют диагностировать мышечный характер болей. К примеру, эпизод острой боли, длящейся несколько секунд и локализованной на небольшом участке в межреберном промежутке, как правило, не имеет отношения к стенокардии. Зачастую отличить боль, возникшую вследствие патологии опорно-двигательного аппарата, от ишемической боли по клиническим данным представляется невозможным, в свете чего показано дополнительное обследование.

Врачи часто проводят пальпацию грудной клетки, чтобы выявить, усиливается ли при этом болевой синдром [6]. Это может быть полезно при типичном болевом синдроме (приступ стенокардии не усиливается при этом воздействии), однако подобный прием чреват опасностью. Молодой сильный врач может вызвать боль в грудной клетке у пожилого пациента, которому сложно отличить ее от его типичного болевого синдрома. В ситуации, когда боль может иметь ишемический генез, крайне опасно игнорировать жалобы больного на основании того, что врач

якобы может воспроизвести болевой синдром надавливанием на грудную клетку. И, наконец, боль, в основе которой лежат заболевания перикарда или плевры, может усиливаться при пальпации грудной клетки вследствие ее деформации.

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ БОЛИ, НЕ ИМЕЮЩЕЙ ОТНОШЕНИЯ К ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Больные с признаками тревоги и/или депрессии часто жалуются на "стеснение в груди", которое очень похоже на стенокардию, что может быть связано с гипервентиляцией. Такая боль обычно длится несколько часов, не связана с нагрузкой, может стать более выраженной в состоянии покоя и обычно не ограничивает возможность переносить физические нагрузки. Хотя анамнестические данные часто оказываются полезными, нельзя быть уверенным, что болевой синдром не обусловлен ИБС. Для таких больных часто характерна низкая устойчивость к физической нагрузке при проведении нагрузочного теста с бегущей дорожкой (так называемый тредмил-тест), а ангиография для них становится слишком психотравмирующей процедурой. В таких случаях предпочтительными могут стать визуализирующие исследования с физической нагрузкой (см. ключевое положение 4, стр. XXX).

БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИКАРДА

Боль при поражении перикарда (см. главу 19) возникает вследствие соприкосновения его воспаленных листков при каждом сокращении сердца, а также при движениях и дыхании. Эта боль почти всегда острая и, хотя может быть постоянной, обычно усиливается при движении, дыхании и надавливании на грудину и переднюю поверхность грудной клетки. Типично уменьшение боли при наклоне больного вперед, и иногда диагноз удается поставить быстро, когда врач видит пациента, сидящего на кровати, склонившимся.

Другие причины кардиальной боли

Боль при миокардите может быть похожа на болевой синдром при поражении перикарда (миоперикардит). Как правило, боль при миокардите ноющая, но возможно ее сходство с ОКС, хотя обычно интенсивность боли меньше.

АНЕВРИЗМЫ

Для аневризм грудного отдела аорты (см. главу 31) болевой синдром, как правило, нехарактерен. Однако если аневризма быстро прогрессирует, может появиться неспецифический дискомфорт в грудной клетке, который больному трудно описать и причину которого врачу сложно диагностировать. Расслаивающая аневризма аорты приводит к появлению очень интенсивных болей. Как правило, боль возникает внезапно, больные сравнивают ее с сильным ударом в грудь или спину и описывают как разрывающую. Боль может локализоваться по передней поверхности тела, но часто возникает боль в спине. Она часто иррадирует, в том числе в ноги, и способна локализоваться в области живота. Начало болевого синдрома может сопровождаться коллапсом. Пациент не всегда теряет сознание, но часто падает на землю из-за внезапности и тяжести появившихся симптомов. Кроме того, возможна и истинная ишемическая боль, когда расслоение вовлекает устья венечных артерий (чаще всего, правой). Возможна также неврологическая симптоматика, если в расслоение вовлечены крупные сосуды головы и шеи.

ОДЫШКА (DYSPNOE)

Термин "одышка" означает, что больной испытывает затруднение при дыхании, вызывающее дискомфорт. Этот симптом следует отличать от гиперпноэ (увеличения глубины дыхания) и приступа стенокардии. Умеренное увеличение глубины дыхания при физических нагрузках у здоровых людей - типичный пример гиперпноэ, однако на фоне превышения индивидуальных возможностей такое дыхание начинает вызывать дискомфорт и может восприниматься как одышка. Гиперпноэ, как правило, не причиняет беспокойства пациентам и может возникать при состояниях, приводящих к увеличению дыхательных экскурсий, например вследствие ацидоза при диабетическом кетоацидозе (см. ключевое положение 5, с. 23).

Основная задача при сборе анамнеза - определение причины, вызывающей одышку [7]. Наиболее значимы кардиальные причины, обычно связанные с левожелудочковой СН (см. главу 23), заболевания дыхательной системы и увеличение потребности в кислороде при отсутствии патологии сердца и легких. Последняя ситуация часто возникает у больных с выраженным ожирением, но и тяжелая анемия способна приводить к аналогичным симптомам. У пациентов часто присутствует несколько причин возникновения одышки. Типичный пример - больной с умеренно выраженной СН вследствие ИБС, страдающий хроническим бронхитом на фоне курения и выраженным ожирением. У таких пациентов сложно определить, в какой степени одышка

обусловлена тем или иным фактором. Единственный способ - лечить то, что поддается лечению, а затем оценить результат. Некоторые данные анамнеза помогают установить причины. В классических случаях одышка, связанная с патологией сердца, нарастает в положении лежа (ортопноэ) [табл. 1.8]. Выраженность ортопноэ обычно оценивают по количеству подушек, необходимых больному, но врач должен учитывать, сколько подушек этот пациент использует обычно. Значение будет иметь не количество подушек, а изменение их количества. Некоторые люди, не имеющие заболеваний сердца, предпочитают спать с высоким изголовьем, в положении полусидя. Иногда пациенты спят сидя по другим причинам, наиболее часто из-за гастроэзофагеального рефлюкса. Хотя ортопноэ свидетельствует в пользу патологии сердца, больные с тяжелыми заболеваниями легких также часто не могут лежать низко и предпочитают сидеть с фиксированным плечевым поясом, чтобы иметь возможность использовать вспомогательную мускулатуру при дыхании. Более того, люди с ожирением испытывают трудности с принятием горизонтального положения вследствие значительного увеличения размеров живота и повышенного давления на диафрагму. При сборе анамнеза важно спросить больного, что случается, если он соскальзывает с подушек во время сна. Больные с ортопноэ обычно просыпаются из-за одышки, тогда как остальные могут продолжать спать.

Таблица 1.8. Одышка в положении лежа и больные, предпочитающие спать сидя

СН - ортопноэ
ИБС - <i>stenocardia decubitus</i>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Патология легких - использование вспомогательной мускулатуры, что легче сделать в положении сидя с фиксацией плечевого пояса
Ожирение/асцит
Беременность
Привычка

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ОДЫШКА

Этот симптом необходимо выявлять при сборе анамнеза и по возможности дифференцировать его от ортопноэ. При возникновении пароксизмальной ночной одышки (ПНО) больной просыпается из-за выраженной одышки, ему необходимо сесть, а чаще даже встать. Больные часто подходят к окну, поскольку им кажется, что свежий воздух, "содержащий больше кислорода", им поможет. Это, разумеется, не так, но принятие вертикального положения значительно уменьшает венозный возврат и, следовательно, снижает выброс из ПЖ, а также уменьшает выраженность застойных явлений в легких. ПНО - весьма специфичный симптом, свидетельствующий о тяжелой патологии сердца. Она может сопровождаться кашлем с появлением пенистой розовой мокроты. ПНО соответствует стадии левожелудочковой СН, непосредственно предшествующей отеку легких (см. главу 23).

ДЫХАНИЕ ЧЕЙНА-СТОКСА

Прерывистое дыхание, часто возникающее из-за малого сердечного выброса, - физикальный симптом. Его зачастую замечают родственники пациента во время ночного сна, когда дыхание замедляется и прекращается на несколько секунд, прежде чем возобновиться. При этом пациенты могут знать об этой проблеме и нередко засыпают при замедлении и прекращении дыхания, а просыпаются при его возобновлении.

СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ

Пациенты, страдающие синдромом ночного апноэ, обычно имеют избыточную массу тела и плетору, основной жалобой бывает сонливость в дневное время, а в качестве осложнения у них иногда возникает СН. Однако, как и в случае с дыханием Чейна-Стокса, лучший источник

информации - родственники больного. Обычно их сон нарушается громким храпом пациента, и они отмечают периоды прекращения дыхания, а затем храп возобновляется.

КАШЕЛЬ

Хотя кашель обычно рассматривают как симптом, указывающий на патологию дыхательной системы, существуют ситуации, когда кашель может быть проявлением проблем с сердцем [8]. Кашель, особенно в ночное время, - возможный ранний признак левожелудочковой СН. Ночной кашель также может быть симптомом бронхиальной астмы или гастроэзофагеального рефлюкса.

СЕРДЦЕБИЕНИЕ (АРИТМИИ)

Пациенты обычно воспринимают аритмию (см. главы 28-30) как ощущение работы сердца, они могут жаловаться на удары в грудной клетке, а также частое сердцебиение или трепетание в груди. Аритмология - один из самых сложных разделов кардиологии с точки зрения сбора анамнеза. Этот процесс может быть затруднен, поскольку пациент напуган имеющимися симптомами и, более того, с трудом их описывает. Старинный способ попросить больного "выстучать" на столе или на колене его сердечный ритм может быть очень полезен. Часто больные затрудняются с воспроизведением аритмии таким способом, но если врач приведет им несколько примеров, пациенты обычно способны это сделать. Доктор может привести большое количество примеров, в частности частый регулярный, частый нерегулярный ритм и другие варианты, и попросить больного выбрать тот ритм, который наиболее похож на его аритмию. Важно также определить, ощущение сердцебиения возникает внезапно или появляется постепенно. В большинстве случаев аритмия появляется внезапно. Теоретически прекращение приступа также должно быть внезапным, но это не всегда так. Хотя больные могут описать классическое острое начало, в дальнейшем они привыкают к этому ритму, и прекращение приступа может быть не таким внезапным. При этом данные ЭКГ могут свидетельствовать о внезапном прекращении приступа, тогда как больной описывает его постепенное прекращение.

Очень важно установить, что провоцирует аритмию (блок 1.5), если такие факторы существуют. Необходим тщательный опрос пациента, поскольку больной может быть смущен, например при появлении симптомов во время сексуальных контактов, или не видеть связи, в частности при хроническом эмоциональном напряжении. Врач должен попытаться установить, является ритм правильным или неправильным (что иногда удается при выстукивании ритма, как было описано выше), а также выяснить, есть ли сопутствующие симптомы. У некоторых больных отмечают головокружение или даже обмороки, тогда как у других частый ритм способен привести к ишемии миокарда и сопровождаться ишемическим болевым синдромом. И наоборот, если у больного возникают необъяснимые головокружения, обмороки (см. главу 26) или боль в грудной клетке, необходимо выяснить, не сопровождаются ли эти симптомы сердцебиением, которое может быть проявлением аритмии, вызывающей эти симп-томы.

Блок. 1.5. Ситуация 5: триггеры аритмий

37-летний пациент с избыточной массой тела жалуется на внезапное частое ритмичное сердцебиение, возникшее во время игры в футбол и сопровождавшееся одышкой и небольшой слабостью. При проведении 24-часового ЭКГ-мониторирования, выполненного при обычном режиме пациента, было зарегистрировано несколько экстрасистол. Пациент успокоился, однако аналогичный, но более длительный эпизод возник вновь во время игры в футбол через несколько месяцев. На ЭКГ была зарегистрирована желудочковая тахикардия, а у больного диагностирована кардиомиопатия. Выполнена имплантация кардиовертера.

Вывод

Всегда следует внимательно расспрашивать больного для выявления факторов, провоцирующих аритмию. Попробуйте обследовать больного в подобных условиях и не оставляйте попыток, пока не удастся зарегистрировать аритмию. Нужно было провести пробу с физической нагрузкой прежде, чем успокаивать пациента

Наиболее часто встречаются симптомы, обусловленные предсердными или желудочковыми экстрасистолами (ЭС). Больные описывают их по-разному: как ощущение того, что сердце "пропустило" удар или "споткнулось", или возник сильный удар, характерный для постэкзотического сокращения, которое бывает более сильным вследствие удлинения периода наполнения желудочков.

Иногда пациенты, описывающие сердцебиение, на самом деле рассказывают о нормальном синусовом ритме. Сокращения могут быть более сильными на фоне тревоги или без явных причин, и больные затем ощущают учащение нормального ритма сердца. Частота ритма при синусовой тахикардии обычно значительно меньше, чем при истинных тахиаритмиях, и, как правило, не превышает 110 в минуту. Синусовая тахикардия обычно развивается постепенно в течение нескольких минут, затем медленно прекращается и не имеет внезапного начала. Как большинство менее значимых аритмий, она может быть наиболее выраженной, когда больной лежит в постели на левом боку, что приводит сердце в соприкосновение с грудной клеткой. Медленные регулярные тяжелые "удары" могут быть проявлением желудочковой бигеминии или (редко) синусовой брадикардии.

ПРЕДОБМОРОЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОБМОРОК (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 26)

Сбор анамнеза направлен главным образом на проведение дифференциальной диагностики между сердечно-сосудистыми и неврологическими причинами обморока (табл. 1.9). Это может представлять сложности, как для больного, так и для врача [9, 10]. При неврологических причинах часто присутствует головокружение, при этом на фоне нарушений координации часто отсутствуют предвестники потери сознания. Возможна тошнота. Предобморочные состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как правило, не сопровождаются головокружением; больные иногда описывают свои ощущения как легкое головокружение, хотя на самом деле это начало потери сознания на фоне артериальной гипотензии. Если пациент не описывает вращение предметов вокруг себя и у него появляется чувство близкой потери сознания, наиболее вероятно ССЗ (см. ключевые положения 6 и 7, с. 24).

Таблица 1.9. Анамнестические данные при потере сознания: сердечно-сосудистые и неврологические причины обморока

Сердечно-сосудистые причины	Неврологические причины
Нет предвестников	Есть предвестники (аура)
-	Недержание мочи или кала
-	Прикус языка
Больной обычно молчит	Стоны, произвольные звуки
Выраженная бледность	Часто цианоз (особенно в тонической фазе)
Обездвиженность	Судороги (могут быть выражены незначительно)
<i>После обморочного эпизода: обычно чувство усталости, но нет дезориентации, чаще всего больные быстро приходят в себя</i>	<i>После обморочного эпизода: часто дезориентация, чувство неуверенности, возможен также остаточный паралич</i>

Иногда уменьшение кровоснабжения головного мозга вследствие сердечно-сосудистых причин может провоцировать судороги. У больных, которые жалуются на внезапные "провалы", необходимо точно установить, действительно ли они теряют сознание. Некоторые пациенты говорят, что потеряли сознание, хотя на самом деле у них просто возникает ощущение, что они теряют связь с окружающим миром. Такое ощущение "лишения своего тела в полном сознании" часто связано с тревожными состояниями и другими психологическими проблемами. Ошибки диагностики могут также возникать в ситуации, когда больной говорит, что терял сознание, хотя на самом деле он упал на землю, оставаясь в сознании. Если пациент помнит момент удара о землю, необходимо принимать во внимание такую возможность и проводить далее дифференциальную диагностику. Существуют больные, у которых "подгибаются ноги" в отсутствие каких-либо ССЗ. Это больные с так называемыми "приступами падения".

Очень важно выяснить, были ли свидетели потери сознания, и расспросить их о начале, окончании и длительности эпизода, а также о цвете кожных покровов больного, его поведении, характере дыхания и скорости восстановления сознания. Иногда свидетели регистрируют пульс пациента. В век мобильных телефонов можно позвонить свидетелю, пока больной еще находится в клинике.

При проведении дифференциальной диагностики между сердечно-сосудистыми и неврологическими причинами потери сознания важно выяснить обстоятельства, при которых это произошло. Если эпизод возник в результате испуга, сильного волнения, длительного стояния, мочеиспускания, дефекации, следует учитывать, что большинство этих ситуаций приводит к повышению тонуса блуждающего нерва и может вызывать вазовагальные обмороки (блок 1.6). Такие приступы часто называют "ситуационными". Они характерны для молодых пациентов без сопутствующей патологии, хотя обмороки на фоне мочеиспускания или дефекации наиболее часто возникают у пожилых. Такой ситуационный вазовагальный приступ необходимо отличать от потери сознания у больного с удлинением интервала Q-T, когда громкий шум или другие обстоятельства могут способствовать возникновению опасных аритмий.

Блок 1.6. Ситуация 6: влияние положения тела

Женщина среднего возраста без указаний на сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе отметила появление частого сердцебиения после употребления тяжелой пищи в ресторане. Она решила, что ей следует посетить туалет, встала и пошла к двери, однако через несколько метров потеряла сознание

Объяснение

Аритмия вызывает умеренное снижение сердечного выброса, однако когда пациент сидит, эти гемодинамические изменения могут быть менее выражены. Как только больная встала, действие гравитации привело к еще большему снижению сердечного выброса, и пациентка потеряла сознание

У больных, описывающих травмы во время потери сознания, следует предполагать отсутствие предвестников и серьезные причины обморока. Наличие предвестников свидетельствует в пользу неврологических причин, особенно если предвестники имеют форму ауры, то есть необычных ощущений, предшествующих приступу потери сознания. Их нельзя путать с коротким предобморочным периодом, возникающим непосредственно перед потерей сознания. После потери сознания, связанной с ССЗ, больной может ощущать слабость, но обычно не чувствует выраженного недомогания. Напротив, больные, у которых произошел судорожный приступ, как правило, чувствуют себя крайне плохо в течение длительного времени, жалуясь на головные боли, сонливость и то, что они называют "размытостью". Короткий остаточный паралич (паралич Тодда) возможен после обморока, обусловленного неврологическими заболеваниями.

Иногда больные рассказывают об эпизоде коллапса и обморока, после которого они приходят в себя с ощущением сильного сердцебиения. Это может быть обусловлено тем, что причина, вызвавшая обморок, привела также к возникновению тахикардии. Однако чаще всего внезапное снижение сердечного выброса, вызванное тахикардией и дилатацией периферических сосудов, способствует выраженному снижению артериального давления (АД) и потере сознания. Затем рефлекторная вазоконстрикция ведет к повышению АД, несмотря на сохраняющуюся тахикардию, и пациент приходит в себя.

ОТЕКИ И АСЦИТ

Хотя отеки и асцит - физикальные признаки, больные способны о них рассказать.

БЫСТРАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ

Повышенная утомляемость встречается очень часто, однако сложно определить, с чем она связана, поскольку существует множество причин. Очень показательной может быть ситуация, когда пациент после успешного лечения осознает, насколько его беспокоила слабость до начала терапии. Если этот симптом возникает периодически, в его основе может лежать серьезное заболевание, однако выявить его бывает сложно (блок 1.7).

Блок 1.7. Ситуация 7: утомляемость - симптом, сложный для интерпретации

55-летний мужчина, длительное время успешно принимавший участие в национальных велогонках, иногда во время езды на велосипеде начинал внезапно испытывать чувство резкой усталости и полное отсутствие сил. Это заставляло его прекращать участие в соревнованиях.

Указанные симптомы исчезали через несколько минут, и пациент вновь чувствовал себя нормально. Никаких других жалоб не было. При проведении суточного ЭКГ-мониторирования было выявлено, что во время такого приступа внезапной усталости регистрируется трепетание предсердий (ТП) с проведением 1:1. Больному была выполнена абляция, и он возобновил участие в соревнованиях

МЕНЕЕ ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РВОТА

Профузная рвота может возникать у больных с ранней стадией ИМ. Иногда сложно установить, способствовали ли стресс и дегидратация, вызванная рвотой, инфаркту, или наоборот [11, 12].

ПОЛИУРИЯ [13, 14]

Больные, страдающие наджелудочковой тахикардией (НЖТ), могут описывать выраженную полиурию, возникающую через несколько минут после начала приступа (см. главу 28). Этот симптом очень характерен и обусловлен, по-видимому, повышением внутрипредсердного давления, сопровождающимся высвобождением предсердного натрийуретического фактора, вызывающего натрийурез и диурез. Особенно часто это происходит при фибрилляции предсердий (см. главу 29) и пароксизмальной узловой реципрокной атриовентрикулярной (АВ) тахикардии.

ДАВЛЕНИЕ В ОБЛАСТИ ШЕИ И БОЛЬ В ПРАВОМ ВЕРХНЕМ КВАДРАНТЕ ЖИВОТА [15]

Больные с высоким давлением в правом предсердии (ПП) могут отмечать чувство давления в области шеи. Это особенно часто встречается у пациентов с выраженной трикуспидальной регургитацией. В дополнение к этому обратный венозный ток в печени приводит к растяжению ее капсулы и вызывает дискомфорт в правом верхнем квадранте живота.

ПУЛЬСАЦИЯ В ОБЛАСТИ ШЕИ, СВЯЗАННАЯ С ТАХИКАРДИЕЙ

Чувство пульсации в области шеи на фоне правильного частого ритма может свидетельствовать в пользу узловой реципрокной АВ-тахикардии [16]. Это происходит из-за того, что предсердие сокращается одновременно с желудочком, то есть когда трехстворчатый клапан (ТК) закрыт, волна передается вверх в область шеи, а не вперед в ПЖ.

ШУМЫ В ОБЛАСТИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Очень необычным, но ярким симптомом бывает жалоба больного на то, что он слышит высокий "пищащий" звук в груди, часто связанный с другими симптомами. Это может возникать на фоне аритмии у пациента с пролапсом митрального клапана (ПМК, см. главу 21), а также при внезапном развитии высокой степени митральной регургитации вследствие разрыва хорды или спонтанного повреждения створки искусственного клапана.

Еще одним примером может служить больной с искусственным механическим клапаном (см. главу 21), который слышит внезапное прекращение тона работы клапана, сопровождающееся другими симптомами, а затем его возобновление. Этот симптом встречается очень редко, но может свидетельствовать о механическом повреждении клапанного протеза.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ АНАМНЕЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТЕПЕНИ РИСКА

Очень опасно, если серьезное ССЗ не будет диагностировано и больной, находящийся в стационаре, будет выписан без дальнейшего обследования. Если дифференциальную диагностику проводят между серьезным ССЗ (например, ОКС) и значительно более легкой патологией (например, гастроэзофагеальным рефлюксом), необходимо, исходя из интересов больного, первоначально склоняться в сторону более серьезного диагноза и проводить исследования, позволяющие подтвердить или исключить его. Зачастую врач не склонен диагностировать более серьезное из двух возможных заболеваний и необоснованно убеждает больного в отсутствии у него значимой патологии. Такой практики следует избегать. Очень важно помнить, что проведение дифференциальной диагностики на основании лишь клинических данных в подобных ситуациях в части случаев невозможно.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ АНАМНЕЗА, ТРЕБУЮЩИЕ ПРИСТАЛЬНОГО ВНИМАНИЯ

ПАЦИЕНТ ХОЧЕТ УЙТИ ДОМОЙ

Пациент находится в приемном покое, в момент сбора анамнеза чувствует себя хорошо, госпитализирован с жалобами на дискомфорт в грудной клетке (весьма вероятно патология сердца). Больной связывает эти симптомы с нарушением пищеварения. Данные ЭКГ нормальны. Диагноз не может быть поставлен на основании анамнестических данных, пациент нуждается в наблюдении и дальнейшем обследовании. Если он будет находиться в стационаре и симптомы начнут прогрессировать, может быть проведено необходимое лечение, включая экстренную реваскуляризацию, а также реанимационные мероприятия в случае остановки сердца. После выписки подобные меры не могут быть предприняты, а реанимационные мероприятия, выполненные вне стационара, редко бывают эффективными. Совсем несложно оставить больного в стационаре на сутки, убедиться, что его симптомы не обусловлены ишемией миокарда, а затем отпустить домой. Катастрофой будет выписать больного, который умрет вследствие неправильной интерпретации его жалоб.

НЕДАВНО ВОЗНИКШИЙ ОБМОРОК НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

Пациент госпитализирован в связи с потерей сознания, возникшей впервые в жизни. Это крайне сложная ситуация. Многие больные имеют относительно доброкачественную причину подобного состояния, однако у некоторых присутствуют весьма серьезные заболевания, требующие немедленного лечения. В отношении таких больных необходимо получить дополнительную информацию. К примеру, больной, перенесший массивную ТЭЛА, может быстро прийти в себя после эпизода эмболии, однако в момент потери сознания у него могла быть одышка, а также снижение оксигенации крови. Подобные данные могли быть получены в машине скорой помощи. В любой острой ситуации крайне важно получить информацию от родственников больного и сотрудников скорой помощи, а также проанализировать записи, сделанные бригадой скорой помощи. Еще одним примером может служить больной с расслаивающей аневризмой аорты, у которого возникли потеря сознания и внезапная боль в спине, однако он быстро пришел в себя и к моменту госпитализации чувствует себя хорошо. Сопутствующие симптомы могут свидетельствовать о серьезном заболевании, лежащем в основе данного состояния.

БОЛЬНОЙ С ПОРОКОМ СЕРДЦА

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ОДЫШКА ИЛИ ОБМОРОЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ

Эти симптомы могут быть связаны с периодически возникающей дисфункцией клапана. Диагностика в данном случае сложна, однако если больной с механическим клапанным протезом отмечает исчезновение тона работающего протеза или изменение его характеристик, необходимо подумать о дисфункции протеза.

БОЛЬНОЙ С НЕОБЪЯСНИМЫМ УХУДШЕНИЕМ ТЕЧЕНИЯ ПОРОКА СЕРДЦА И НЕСПЕЦИФИЧНЫМИ СИМПТОМАМИ

Если больной жалуется на общее недомогание, появление более различной локализации, снижение массы тела и лихорадку, необходимо подумать об инфекционном эндокардите. Последствия недооценки жалоб могут быть весьма серьезными. У таких больных необходимо исследовать маркеры воспаления, провести эхокардиографию и выполнить бактериологическое исследование крови (посев).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Физикальное обследование остается основным методом диагностики в кардиологии (табл. 1.10). Тщательное обследование сердечно-сосудистой системы требует времени, а зачастую необходимо провести быструю оценку, особенно в острой ситуации. Время может быть ограничено даже при осмотре амбулаторного пациента, и при определенных обстоятельствах полное обследование нецелесообразно. Наличие плана обследования помогает экономить время в неотложной ситуации. Примеры такого подхода освещены в данной главе. Необходимо понимать значение того или иного клинического признака.

Таблица 1.10. Обследование больных с сердечно-сосудистой патологией: главное

Перечень основных мероприятий	Примечания
Наблюдайте за больным, когда он входит в помещение / ложится на кушетку	Возможно появление одышки или болей
Правильное положение больного	Полулежа под углом 45° - для оценки пульса на яремных венах
Общий осмотр	
Руки	Линейные подногтевые кровоизлияния/периферический цианоз
Лицо / глаза	Бледность, цианоз, желтуха
Глазное дно	Изменения, характерные для сахарного диабета, артериальной гипертензии, эндокардита
Пульс	
На лучевой артерии (на обеих руках)	Определяют характеристики стенки артерий и пульс
На сонных артериях	Наилучшее место для оценки пульса, пульсации яремных вен и шумов
Бедренный пульс	Ослабленный/несимметричный/шумы - заболевание периферических артерий.
	Задержка по отношению к пульсу на лучевой артерии - коарктация аорты
На стопах	Заболевания периферических сосудов
Артериальное давление	
Измерьте его сами	Используйте манжету нужного размера..
	Для определения диастолического АД ориентируйтесь на исчезновение, а не ослабление тонов
	Измеряйте АД на руках и на ногах
Пульс на яремных венах	
Если пульсация не видна: • надавите на область печени; • посадите больного, если пульсация не видна из-за высокого расположения	Необходимо хорошее освещение, голова больного должна быть слегка повернута в противоположную сторону

сосуда	
В норме <4 см над яремной вырезкой	Лучше определяется с левой стороны
	Легкое надавливание пальцем приводит к прекращению пульсации
Грудная клетка	
Осмотр	Шрамы, деформации, подвижность
Пальпация	Телосложение оказывает существенное влияние на пальпацию и аускультацию
Оцените тоны и возможные шумы	<p>Определите местоположение верхушки - оцените всю грудную клетку на наличие толчков, дрожаний и т.п. При необходимости оцените влияние следующих факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • положение тела; • дыхание; • физическая нагрузка
Необходима тишина в помещении	При аритмичном пульсе сравните его с ритмом сердца при аускультации

ОБЩИЙ ОСМОТР

По возможности осмотр следует проводить в удобном теплом помещении с хорошим освещением, хотя клиническая ситуация может диктовать необходимость проведения осмотра в совсем иных условиях. Устранение внешних раздражителей помогает обследованию и способствует соблюдению конфиденциальности.

Осмотр начинают еще до того как больной лег на кушетку, и ценные сведения можно получить уже при наблюдении за походкой и движениями больного. Важно обращать внимание на одышку и признаки дискомфорта, когда пациент входит в помещение и ложится на кушетку. Общий осмотр позволяет оценить рост, выявить ожирение, очевидные деформации скелета (например, кифосколиоз) [см. ключевые положения 8 и 9, с. 24].

Анамнестические данные следует дополнять и уточнять во время проведения осмотра, и если выявляются неожиданные физикальные признаки, это должно способствовать дальнейшему расспросу пациента. Возможно, что о каком-либо проявлении больной знает уже давно (например, в случае деформации пальцев в виде "барабанных палочек").

Существует множество клинических признаков, выявляемых при физикальном осмотре и свидетельствующих о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы (табл. 1.11).

Таблица 1.11. Физикальные признаки, выявляемые при осмотре

	Причины	Примечания
Распространенные признаки		
Анемия	Кровопотеря..	Многие причины, приводящие к анемии, могут также вызвать тахикардию, СН
	Инфекционный эндокардит	
	Гипотиреоз	

Центральный цианоз	Внутри- и внесердечные шунты, снижение насыщения крови кислородом	Любая ситуация, приводящая к смешению венозной и артериальной крови
Периферический цианоз	Вазоконстрикция.	Может зависеть от внешних факторов, например при синдроме Рейно
	Низкий сердечный выброс	
Липоидная дуга роговицы	Возрастное изменение.	-
	Гиперлипидемия	
Ксантелазмы (рис. 1.1)	Гиперлипидемия	Могут быть вариантом нормы
Подногтевые кровоизлияния (рис. 1.2)	Инфекционный эндокардит..	Одно или два кровоизлияния могут присутствовать в норме
	Местная травма	
	Васкулит	
Тремор	Гипертиреоз..	-
	Абстинентный синдром	
	Связан с приемом препарата в	
Капиллярный пульс	Тяжелая аортальная недостаточность	Симптом Квинке
Сыпь или петехии	Васкулит, эндокардит, ревматизм	Крайне неспецифичный признак, но очень важный.
		Часто ассоциируется с артралгиями и артропатиями
Редкие признаки		
Деформация пальцев в виде "барабанных палочек"	Инфекционный эндокардит.	Также при раке легких и других заболеваниях легких
	"Синие" врожденные пороки сердца.	
	Идиопатические - семейные формы	
Румянец на скулах	Митральный стеноз	Может также возникать при системной красной волчанке
Пятна Рота	Инфекционный эндокардит	Кровоизлияния на сетчатке с белыми пятнами в центре

Кровоизлияния Джейнуэя	Инфекционный эндокардит	Приподнятые кровоизлияния на кистях и стопах
Дисморфизм лица	Синдромы Дауна, Тернера, Нунан	Различные хромосомные аномалии
Голубые склеры	<i>Pseudoxanthoma elasticum</i> . Синдром Элерса-Данло	Основная сердечно-сосудистая проблема - поражение аорты. Наиболее часто возникает при нарушении остеогенеза
Кушингоидное лицо	Синдром Кушинга. Терапия глюкокортикоидами	Артериальная гипертензия. Задержка жидкости
Плотные отеки	Гипотиреоз	-
Арахнодактилия.	Синдром Марфана	Ассоциируется с поражением аорты и ПМК
Длинные руки.		
Подвывих хрусталика.		
"Готическое" нёбо		



Рис. 1.1. Типичная ксантелазма у больного с выраженной гиперхолестеринемией. Обратите внимание на желтоватые отложения вокруг глаз.



Рис. 1.2. Кровоизлияния под ногтевые пластины. Линейные подногтевые кровоизлияния в виде "занозы". Одно или два таких кровоизлияния могут присутствовать и у здоровых людей, однако многочисленные "занозы" типичны для инфекционного эндокардита или васкулита.

Шрамы после перенесенных хирургических вмешательств важны, если больной находится без сознания или дезориентирован. Несмотря на то что срединную стернотомию выполняют при многих кардиологических операциях, она может свидетельствовать о наличии в прошлом заболеваний средостения, например вилочковой железы (*myasthenia gravis*) или щитовидной железы. Левосторонняя торакотомия может быть следствием операции на аорте, например по поводу коарктации, а правосторонняя - указывать на вмешательство на митральном клапане (МК). Необходимо также оценить наличие шрамов на голених и предплечьях, свидетельствующих о заборе сосудов для аортокоронарного шунтирования (АКШ). Шрамы на грудной клетке могут быть также результатом вмешательства на легких, которое способно привести к смещению органов средостения, что затрудняет интерпретацию физикальных данных.

Некоторые характерные деформации грудной клетки могут быть следствием сердечно-сосудистой патологии. Так, наличие *pectus excavatum* (воронкообразной деформации грудной клетки) может создать ложное представление о кардиомегалии за счет смещения сердца влево, а также несколько деформировать ПЖ, что ведет к появлению функционального шума. *Pectus excavatum* и *pectus carinatum* (килевидная грудь) могут развиваться при синдроме Марфана (см. главу 31) [17]. У больных с выраженной кардиомегалией, появившейся в раннем детстве, можно обнаружить сердечный горб.

ОБСЛЕДОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ПУЛЬС

Частоту, ритм, свойства пульса и характеристики сосудистой стенки в большинстве случаев можно оценить при определении пульса на *a. radialis*. Несмотря на то что параметры пульса позволяют сделать вывод о характере ритма, для подтверждения всегда необходима ЭКГ. Легко пальпируемая стенка артерии, как правило, указывает на ее утолщение и возможную кальцификацию, что свидетельствует о генерализованном поражении сосудов (см. ключевое положение 10, с. 24).

Характеристики пульса важны, и их следует также оценивать на центральных сосудах - предпочтительно на сонной артерии, но можно также и на плечевой. Исключение составляет пульс при выраженной аортальной регургитации, хотя он и определяется на сонной артерии, но лучше его оценивать на лучевой при подъеме руки выше головы.

Некоторые типичные характеристики пульса представлены на рис. 1.3. Медленно нарастающая пульсовая волна (рис. 1.3, В и 1.4) наиболее характерна для выраженного аортального стеноза [18] (см. главу 21). Регистрируют увеличение времени до максимального систолического АД, которое по мере прогрессирования стеноза и снижения пульсового объема достигается позже. Однако представление о том, что нормальное или высокое систолическое АД исключает наличие выраженного аортального стеноза, неверно. ЛЖ обладает способностью создавать давление до 300 мм рт.ст. В данном случае градиент давления на АК 100 мм рт.ст. все еще оставляет возможность повысить АД до 200 мм рт.ст.! Типичный замедленный подъем пульсовой волны может быть нивелирован стенозом сонной артерии, поэтому определение пульса на обеих сонных артериях может прояснить ситуацию. Иногда можно обнаружить выраженный аортальный стеноз без типичного медленно нарастающего пульса. Такой феномен встречается у больных пожилого возраста с выраженными склеротическими изменениями сосудов, что способствует усилению пульсовой волны.

Рис. 1.3, В и 1.4 иллюстрируют скорый пульс, характерный для выраженной аортальной регургитации (см. главу 21). С каждым сокращением ЛЖ должен изгнать не только объем, обеспечивающий поддержание сердечного выброса, но и то количество крови, которое вернется обратно в желудочек во время ранней диастолы. Этот увеличенный объем крови изгоняется с дополнительным усилием в аорту, что ведет к быстрому нарастанию пульсовой волны, а затем сразу большой объем крови возвращается в ЛЖ, создавая эффект "коллапса". Аналогичные характеристики пульса могут появляться в любой ситуации, когда происходит отток большого объема крови из центральной циркуляции, например при большой артериовенозной фистуле или у больного с открытым артериальным протоком (см. главу 10). При состояниях, сопровождающихся увеличением сердечного выброса, например при беременности, лихорадке, анемии, болезни Педжета, пульс будет наполненным. В этих ситуациях характеристики пульса будут похожи на таковые при скором пульсе, однако есть некоторые отличия. Нарастание и спадение пульсовой волны происходят не так быстро, поскольку отсутствует обратный ток крови в диастолу.

И наконец, рис. 1.3, Г иллюстрирует двойной пульс (*pulsus bisferiens*), характерный для сочетания аортального стеноза с аортальной регургитацией. Регистрируются два пика, разделенных спадом в середине систолы. Двойной пульс - редкий, но очень яркий признак.

A_0

A_c

A

Б

В

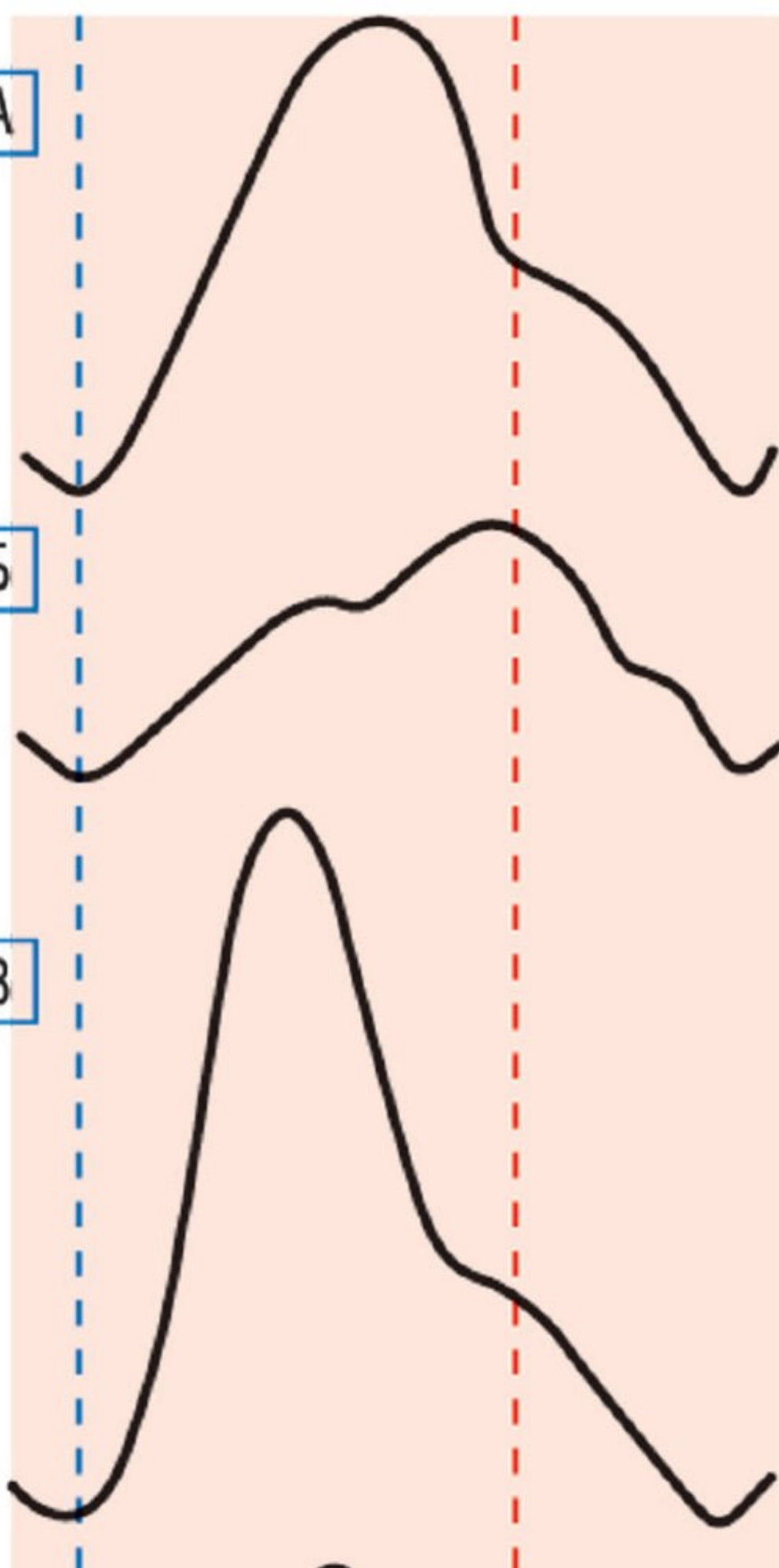


Рис. 1.3. Характеристики пульса. А - нормальный пульс. Вслед за фазой А_о отмечается достаточно быстрый подъем пульсовой волны до максимума, а затем постепенное ее снижение, включающее непальпируемый "дикротический" спад - результат закрытия АК. Б - медленный пульс. Подъем пульсовой волны постепенный, пик возникает с запозданием и находится на более низком уровне. Характерен для аортального стеноза. В - скорый пульс, характерен для тяжелой аортальной регургитации. Резкий подъем и быстрый спад пульсовой волны после пика. Г - двойной пульс (pulsus bisferiens). Часто наблюдается при сочетании аортального стеноза и аортальной регургитации, характеризуется двойным пиком, разделенным среднедиастолическим спадом. Ас - закрытие АК, Ао - открытие АК.

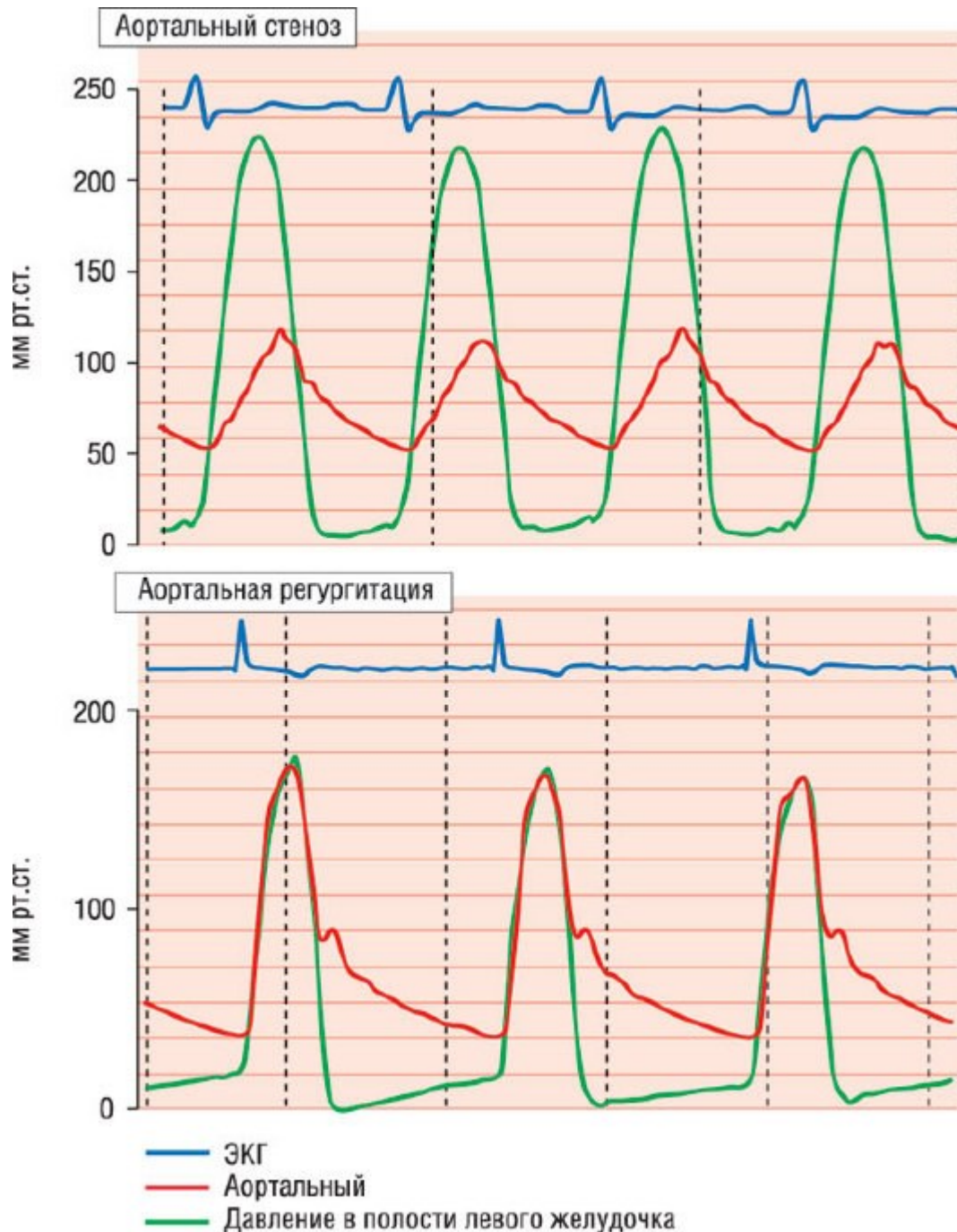


Рис. 1.4. Пульсовая волна. Иллюстрация пульсовой волны при аортальном стенозе и аортальной регургитации при одновременной регистрации давления в ЛЖ. При аортальном стенозе давление в аорте нарастает медленно, достигает пика в конце систолы, при этом имеется градиент давления между ЛЖ и аортой. При аортальной регургитации давление в аорте и ЛЖ одинаково во время систолы, но резкое снижение давления в аорте в диастолу приводит к высокому пульсовому давлению и появлению скорого пульса.

ПАРАДОКСАЛЬНЫЙ ПУЛЬС

Парадоксальный пульс (рис. 1.5) возникает, когда давление пульса снижается более чем на 10 мм рт.ст. во время каждого вдоха [19]. Определить это при пальпации довольно сложно, если только снижение давления не превышает 20 мм рт.ст. Этот признак можно выявить при медленном сдувании манжеты для измерения АД при одновременной аускультации и наблюдении за дыханием больного. Причина данного феномена - тампонада перикарда (см. главу 19). Механизм его возникновения сложен, но основная причина заключается в том, что камеры сердца не могут расшириться из-за наличия жидкости в полости перикарда в тот момент, когда на вдохе увеличивается приток крови к ПЖ. Наполнение ЛЖ уменьшается, что в свою очередь ведет к уменьшению сердечного выброса во время вдоха. Вдох также вызывает смещение сердца книзу, и сферическая форма сердца становится цилиндрической. Это в еще большей степени уменьшает объем камер сердца, поскольку объем цилиндра меньше, чем у сферы с той же площадью поверхности. При констриктивном перикардите (см. главу 19) перикард оказывает такое же действие на объем камер сердца. У больных с очень выраженной одышкой, например при бронхиальной астме, перепады внутригрудного давления также могут способствовать появлению парадоксального пульса [20].



Рис. 1.5. Парадоксальный пульс. Кривая давления в аорте характеризует изменение наполнения пульса в зависимости от фаз дыхания, давление уменьшается на вдохе.

АЛЬТЕРНИРУЮЩИЙ ПУЛЬС

Регистрируют чередования сильного и слабого пульса на фоне регулярного ритма. Этот феномен - признак тяжелого нарушения функций ЛЖ, может проявиться особенно отчетливо на фоне гиповолемии. Его следует отличать от *pulsus bigeminus*, возникающего при чередовании сильных и слабых пульсовых волн вследствие желудочковых (реже предсердных) ЭС, чередующихся с нормальными синусовыми сокращениями. В отличие от альтернирующего пульса, для *pulsus bigeminus* характерен нерегулярный ритм. При альтернирующем пульсе на ЭКГ часто регистрируют электрическую альтернацию комплексов QRS, то есть их разный вольтаж, а при *pulsus bigeminus* - экстрасистолы.

ДРУГИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПУЛЬСА

Различия характеристик пульса (объемных и временных) могут возникать и при заболеваниях артерий, в том числе при расслоении аневризмы. Патологию артерий подтверждают выявлением асимметрии АД, для чего необходимо измерение АД на обеих руках или обеих ногах.

Исследование пульса на нижних конечностях позволяет выявить поражение периферических сосудов (см. главу 36). Наличие или отсутствие пульса на бедренной артерии имеет значение, когда планируют катетеризацию сердца. При большой загруженности клиники, когда нет времени на определение пульса на бедренной артерии у пожилого пациента, разумной альтернативой будет исследование пульсаций на стопах. Если пульсации на всех сосудах стоп сохранены (*aa. dorsalis pedis* и *tibialis posterior*) с обеих сторон, крайне маловероятно, что у больного коарктация аорты, особенно при нормальном АД. При наличии артериальной гипертензии необходимо оценить пульс на бедренных артериях для исключения коарктации (см. главу 10), хотя этот диагноз очень редко ставят в зрелом возрасте. Пульсовая волна должна достигать бедренной и лучевой артерий одновременно, поскольку они находятся приблизительно на одинаковом расстоянии от сердца. При коарктации, когда ток крови ниже сужения аорты осуществляется по коллатералям, пульс на бедренной артерии запаздывает.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Иногда АД (см. главу 13), измеренное медсестрой при первичном осмотре, просто переносится в записи врача, и врач повторно АД не измеряет. Такая практика имеет недостаток: исходный

параметр принимают за постоянный показатель у данного больного, тогда как АД может изменяться. Эта проблема становится особенно актуальной в век электронных историй болезни, когда один и тот же блок записей просто копируют, и информацию переносят из одного описания осмотра больного в другое. С увеличением количества больных с ожирением особую актуальность приобретает использование специальной широкой и длинной манжеты для измерения АД у тучных пациентов, иначе можно получить искаженные (завышенные) значения [21].

ПУЛЬС НА ЯРЕМНОЙ ВЕНЕ (ТАБЛ. 1.12)

Оценка пульса на яремной вене представляет собой одну из самых сложных проблем в кардиологии [22, 23]. Этот венозный пульс образуется в результате передачи пульсации с внутренней яремной вены на поверхность кожи и представляет собой главным образом пульсацию, а не саму вену. Необходимо оценивать два показателя - степень пульсации и ее характер (форму волны). Давление во внутренней яремной вене такое же, как в ПП. Пульсация часто невидима, особенно при наличии ожирения у больного. Если ее действительно не видно, следует написать "не видна", а не "нормальная". Набухание поверхностных вен может быть обусловлено особенностями венозного русла при входе в грудную клетку, а не указывать на наличие пульса на яремной вене.

Таблица 1.12. Причины высокого пульса на яремной вене

Правожелудочковая СН
ИМ правого желудочка
Легочная гипертензия
Гиперволемия
Сдавление верхней полой вены
Стеноз ТК
Трикуспидальная регургитация
Снижение эластичности ПЖ
Констриктивный перикардит / тампонада перикарда

Пульс на яремной вене оценивают в положении больного полулежа под углом около 45°, голова должна быть частично повернута в сторону. В норме пульсация видна на уровне яремной вырезки или несколько выше нее позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Необходимо оценивать пульс с обеих сторон. Следует помнить, что иногда в норме пульс на яремной вене слева выше, чем справа, поскольку при вхождении безымянной вены в грудную клетку может возникать ее незначительное сдавление. Если пульсация не видна, следует попросить пациента лечь ниже, чтобы усилить пульс на яремной вене; надавливание на область печени приведет к дальнейшему его усилению. По нашему опыту, гепатоюгулярный рефлекс не имеет иного значения при обследовании пациента, хотя некоторые авторы полагают, что он способствует диагностике СН [24]. Пульс на яремной вене может быть не виден вследствие его локализации за углом нижней челюсти, и визуализация становится возможной, лишь когда больной принимает более вертикальное положение. На поверхность шеи может также передаваться пульсация сонных артерий, которую следует дифференцировать от пульсации яремных вен. Во-первых, их отличает форма волны. Пульсация сонных артерий обычно представлена одной волной. Во-вторых, венозный пульс можно устранить легким надавливанием пальцев, при этом не будет ощущаться пульсация, тогда как пульсация сонных артерий ощущается всегда, и ее невозможно прекратить легким прижатием. Лишь в одной ситуации можно пальпировать пульс на яремных венах - при наличии выраженной трикуспидальной регургитации, приводящей к формированию V-волны вследствие прямой передачи давления в момент сокращения ПЖ на ПП, а затем на яремную вену. В этом случае пульсация может ощущаться в области шеи и часто передается в область печени.

Характеристики пульса на яремных венах

Нормальная форма пульса на яремных венах представлена на рис. 1.6. Волна "а" - результат повышения давления вследствие сокращения предсердия, представляет собой основную волну нормального пульса на яремных венах. Ее амплитуда увеличена при гипертрофии ПЖ, легочной гипертензии или стенозе ТК (см. главу 21) из-за усиления сокращения ПП, а при фибрилляции предсердий (ФП) она исчезает. При нормальном пульсе на яремных венах вслед за волной "а" давление снижается (кривая "х") вследствие расслабления предсердия во время систолы ПЖ, которая приводит к прогибу ТК в сторону верхушки. Затем возникает волна "v" в результате фазы пассивного наполнения ПЖ, когда ТК закрыт. При наличии трикуспидальной регургитации волна "v" возникает раньше, амплитуда ее усилена, и она становится доминирующей волной (рис. 1.7). Это происходит вследствие того, что волна "v" в данной ситуации имеет совершенно иной генез, но сохраняет прежнее название. Она является результатом прямой передачи систолического сокращения ПЖ на ПП и вверх на яремную вену, а не пассивного наполнения ПЖ при закрытом ТК. Когда этот клапан открывается, давление снижается (кривая "у") до тех пор, пока пассивное наполнение предсердия не начинает вновь повышать венозное давление, что заканчивается очередным сокращением предсердия с формированием волны "а". Поскольку кривая "у" - следствие открытия ТК, она возникает после II тона. Кривая "у" особенно выражена при констриктивном перикардите, когда венозное наполнение осуществляется главным образом в раннюю диастолу. Важный признак - повышение пульса яремных вен на вдохе (признак Куссмауля) [25], патологическая ситуация, когда уменьшение внутригрудного давления способствует притоку крови и соответственно снижению пульса. Этот признак может также появляться и в других клинических ситуациях, например при инфаркте ПЖ [26].

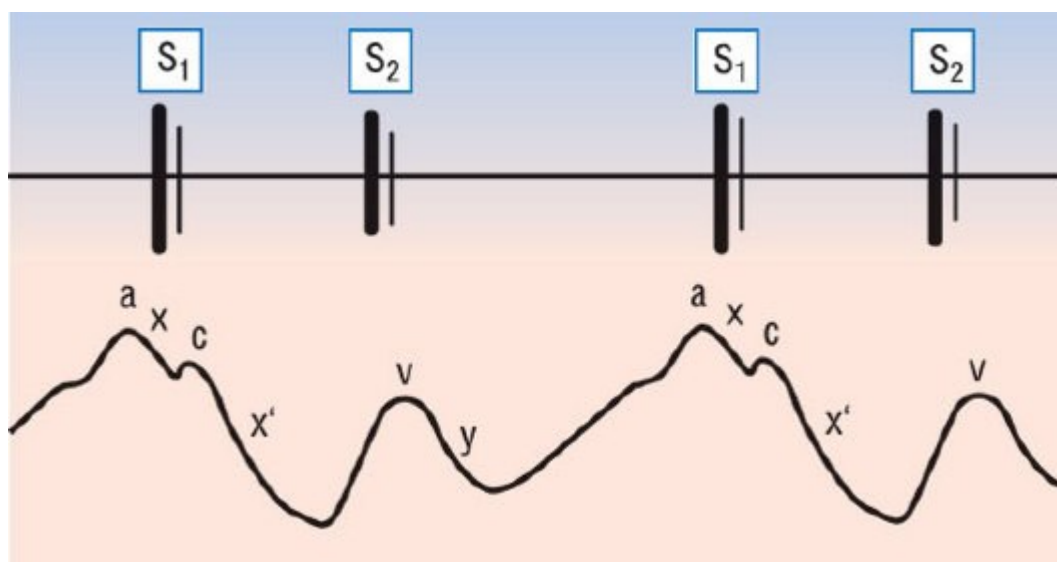


Рис. 1.6. Характеристика пульса на яремных венах. Волна "а" возникает в результате повышения давления вследствие сокращения предсердий, это основная волна при нормальном пульсе яремных вен. Ее амплитуда увеличивается при гипертрофии ПЖ, легочной гипертензии или стенозе ТК, а при ФП она исчезает. Кривая "х": следует за волной "а" и является следствием расслабления предсердий и систолы ПЖ, вызывающей отклонение створок ТК по направлению к верхушке в результате продольного укорочения желудочка при сокращении. Волна "с": прерывает кривую "х" вследствие пульсации сонных артерий. Волна "v": отражает повышение давления в результате пассивного наполнения предсердия при закрытом ТК. Кривая "у": отражает снижение давления в полости ПП вследствие открытия ТК. После этого возникает пассивное наполнение предсердия, и появляется волна "а". Волна "у" - результат открытия ТК, возникает после II тона, служащего важным ориентиром для оценки пульсовой волны.

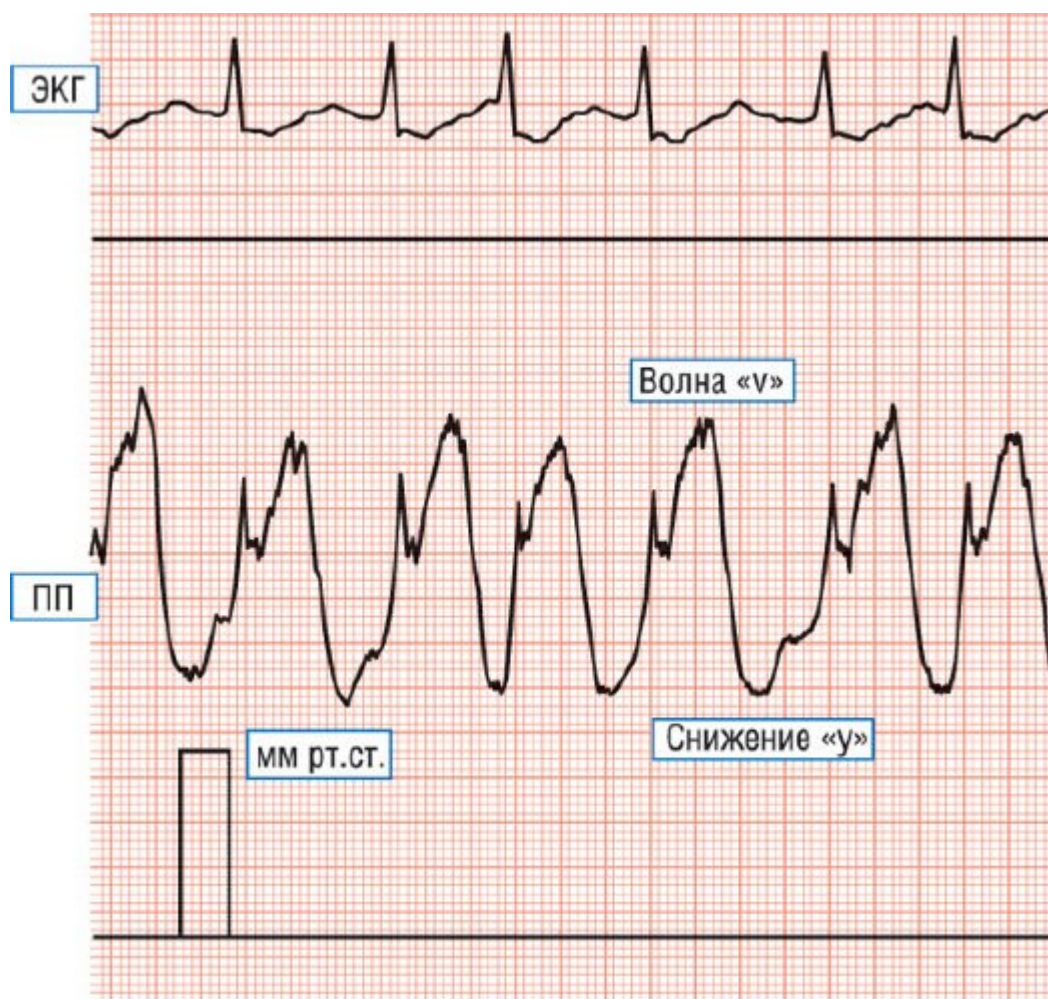


Рис. 1.7. Трикуспидальная регургитация. Кривая давления в ПЖ при трикуспидальной регургитации иллюстрирует раннее появление доминирующей волны "v".

Если ПП и ПЖ сокращаются одновременно, в частности при АВ-диссоциации (например, при полной АВ-блокаде, см. главу 27), кровь из предсердия не может поступать в ПЖ, поскольку ТК закрыт во время систолы ПЖ, и, следовательно, кровь выбрасывается вверх во внутреннюю яремную вену, формируя так называемую пушечную волну. Такая волна иногда бывает также следствием желудочковых экстрасистол (ЖЭС), которые приводят к закрытию ТК, но не проводятся на предсердия, которые сокращаются в нормальном режиме. Соответственно сокращение ПП приводит к поступлению крови в сосуды шеи. Этот феномен может присутствовать и у больных с желудочковой тахикардией (ЖТ) без вентрикулоатриального проведения (ВА-проведения). Регулярные пушечные волны регистрируют при ЖТ с сохраненным ретроградным проведением, а также при АВ-узловой реципрокной тахикардии (см. главу 28).

ПАЛЬПАЦИЯ ОБЛАСТИ СЕРДЦА

Обследование сердечно-сосудистой системы всегда включает пальпацию передней поверхности грудной клетки. Это способствует выявлению патологических толчков, связанных с сокращением сердца, а также дрожания, отражающего наличие шума. Изменения можно выявить при пальпации грудной клетки больного, находящегося в положении сидя с наклоном вперед, в положении на левом боку. Дрожание отражает наличие шума, и пальпируемый шум, как правило, очень громкий. Дрожание обычно лучше всего определяется в точке максимальной интенсивности шума. Если есть подозрение на коарктацию аорты (см. главу 10), при пальпации спины можно выявить диффузную пульсацию, обусловленную наличием большого количества коллатералей, снабжающих мышцы спины. Этот признак свидетельствует о выраженной коарктации.

При легочной гипертензии (см. главу 24) расширение пульмонального ствола ведет к появлению толчка во II межреберье слева от грудины и усилению пульмонального компонента II тона (S_2).

Верхушечный толчок

Верхушечный толчок пальпируется в области нижней латеральной границы сердца. Некоторые врачи определяют верхушечный толчок как область максимальной пульсации, однако это не всегда так. Верхушечный толчок обычно располагается в пятом межреберье на уровне срединно-ключичной линии или несколько медиальнее. Деформации грудной клетки, заболевания легких и ожирение приводят к ослаблению верхушечного толчка или делают его пальпацию невозможной. В этих ситуациях можно попросить больного лечь на левый бок, что облегчает обнаружение верхушечного толчка за счет приближения сердца к грудной стенке.

Изменения верхушечного толчка

Наиболее частые изменения верхушечного толчка следующие.

- Усиление верхушечного толчка, или "приподнимающий" толчок, расположенный нормально или несколько смещенный влево. Это характерно для концентрической гипертрофии ЛЖ, возникающей при аортальном стенозе или артериальной гипертензии.
- Верхушечный толчок может стать разлитым и смещенным влево. Это обнаруживают, как правило, при наличии объемной перегрузки, например при митральной или аортальной регургитации. Аналогичный характер изменений верхушечного толчка возникает при тяжелой дисфункции и дилатации ЛЖ. Если у больного при этом выслушивается ритм галопа, его тоже можно ощутить при пальпации области верхушки [27, 28].
- Митральный стеноз (см. главу 21) приводит к формированию очень характерного верхушечного толчка, который обычно усилен. Это происходит вследствие того, что I тон (S_1) становится громким из-за усиления закрытия МК, и этот усиленный звук передается на грудную клетку как "хлопок".
- Констриктивный перикардит (см. главу 19), который редко встречается в развитых странах, может привести к втяжению межреберных промежутков во время систолы, поскольку ЛЖ притягивается к грудной стенке пораженным перикардом [29].

Сердечный толчок

Гипертрофия и/или дилатация ПЖ приводит к возникновению патологического толчка в области нижнего края грудины, обычно слева. У больного с патологией легких и легочным сердцем этот признак может отсутствовать из-за эмфиземы легких, которые становятся буфером между сердцем и грудной стенкой и препятствуют передаче импульса на поверхность грудной клетки.

АУСКУЛЬТАЦИЯ

Этот метод обследования сердечно-сосудистой системы все еще играет важную роль, однако навыки аускультации постепенно утрачиваются в связи с почти повсеместной доступностью эхокардиографии (ЭхоКГ). Как правило, тоны и шумы несложно идентифицировать по отношению к сердечному циклу, но если возникают сложности, помогает пальпация пульса на сонных артериях. Систола возникает практически одновременно с появлением каротидного пульса, поскольку сонная артерия находится очень близко к АК, и пульс сонной артерии пальпируется через миллисекунды после сокращения ЛЖ. Диастоле соответствует промежуток между пульсовыми волнами.

НОРМАЛЬНЫЕ ТОНЫ СЕРДЦА

В норме, как правило, выслушиваются только I и II тоны (рис. 1.8, А), хотя у молодых людей и спортсменов может присутствовать тихий III тон.

I тон - следствие закрытия МК и ТК, состоит из двух близко расположенных компонентов [30]. Клинически расщепление обычно очень незначительно и не слышно, если у больного нет блокада левой ножки пучка Гиса (БПНПГ), которая приводит к отставанию сокращения ПЖ и, следовательно, к более позднему закрытию ТК. Этот признак не имеет клинического значения.

II тон возникает вследствие закрытия АК и ПК [31], и в норме также может быть расщеплен, при этом доминирующий аортальный компонент возникает раньше. Это расщепление обычно более выражено на вдохе и может присутствовать у большинства пациентов. Легочная гипертензия (см. главу 24) способствует усилению пульмонального компонента, а системная артериальная гипертензия (см. главу 13) ведет к усилению аортального компонента [32].

Расщепление II тона свидетельствует о том, что оба клапана подвижны. Обычно расщепление становится более отчетливым на вдохе, поскольку большее количество крови поступает в ПЖ за счет уменьшения внутригрудного давления. В связи с этим систола ПЖ удлиняется, что ведет к отставанию пульмонального компонента. В табл. 1.13 представлены наиболее частые изменения II тона, а на рис. 1.9 продемонстрировано широкое фиксированное расщепление II тона.

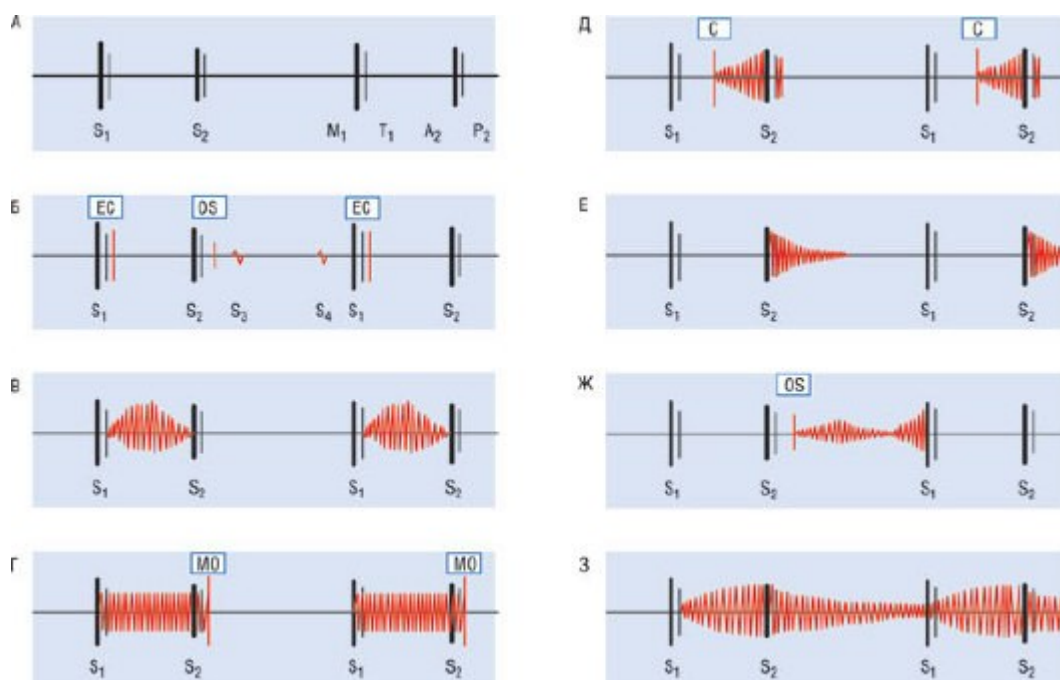


Рис. 1.8. Тоны и шумы. А - нормальное расположение сердечных тонов. S1 - I тон; S2 - II тон. I тон имеет два компонента: M1 - закрытие МК, T1 - закрытие ТК; M1 обычно громче. II тон также состоит из двух компонентов, обусловленных закрытием АК (A2) и ПК (P2), при этом A2 более громкий. Б - дополнительные тоны. III тон (S3) в ранней диастоле возникает вследствие раннего наполнения желудочков. IV тон (S4) в поздней диастоле возникает вследствие снижения эластичности ЛЖ. ЕС - щелчок (или тон) выброса; короткий высокочастотный звук, возникающий в систолу и обусловленный аномалией (обычно врожденной) АК или ПК. OS - щелчок открытия МК, характерный для митрального стеноза. В - среднесистолический шум (шум изгнания). Типичен для аортального стеноза, нарастает в раннюю систолу и уменьшается в позднюю систолу (тип "крещендо-декрещендо"), возникает при открытом клапане и продолжающемся изгнании. Шум начинается сразу после I тона и прекращается перед II тоном. Г - пансистолический (голосистолический) шум. Типичен для митральной регургитации, интенсивность шума практически не изменяется на протяжении систолы (равномерный - типа "плато"). Начинается одновременно с I тоном и продолжается до II тона, иногда перекрывая его, прекращается при открытии МК. Д - поздний систолический шум. Типичен для ПМК, начинается в середине или конце систолы, перед ним часто слышен систолический щелчок. Как и Г, этот шум может перекрывать II тон, прекращаясь в момент открытия МК. Е - ранний диастолический шум - типичен для аортальной или пульмональной регургитации. Начинается сразу за II тоном, его интенсивность уменьшается на протяжении диастолы по мере уменьшения разницы давления между соответствующим сосудом и желудочком. Ж - среднедиастолический шум с пресистолическим усилением. Типичен для митрального стеноза; шум низкой интенсивности, "рокочущий", слышимый в середине диастолы. Перед ним может быть слышен щелчок открытия МК при условии сохранения подвижности створок. При наличии синусового ритма интенсивность шума нарастает в конце диастолы в результате усиленного сокращения предсердия, прекращается при возникновении усиленного митрального компонента I тона. З - систолодиастолический шум. Шум, начинающийся в систолу, перекрывающий II тон и продолжающийся в диастолу. Является результатом шунта между левыми и правыми камерами сердца, что приводит к сбросу крови через эту патологическую структуру на протяжении и систолы, и диастолы.

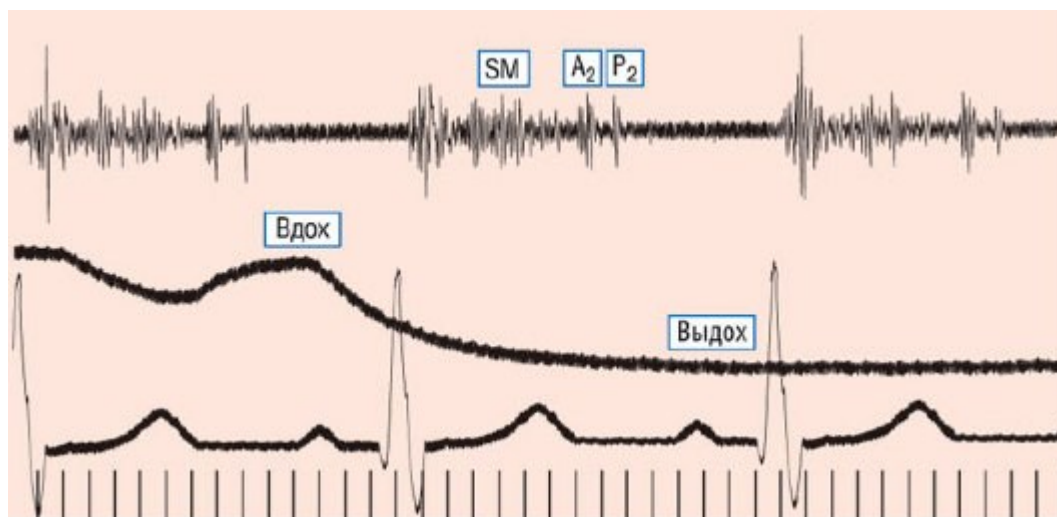


Рис. 1.9. Широкое фиксированное расщепление II тона. Аортальный (A2) и пульмональный (P2) компоненты II тона возникают в разное время. Обратите внимание, что расщепление не изменяется в зависимости от фаз дыхания. SM - систолический шум.

Таблица 1.13. Изменение II тона

Изменение	Причина	Объяснение
Широкое расщепление	БЛНПГ (см. главу 2)	Отставание систолы ПЖ приводит к отставанию пульмонального компонента
Обратное (парадоксальное) расщепление (увеличивающееся на выдохе)	БЛНПГ (см. главу 2).	Отставание систолы ЛЖ приводит к тому, что пульмональный компонент возникает перед аортальным. Вдох приводит к тому, что пульмональный компонент задерживается, это способствует уменьшению степени расщепления
	Нарушение функций ЛЖ	
	Тяжелый аортальный стеноз (см. главу 21)	
Единый II тон (нет расщепления)	Поражение АК или ПК (см. главу 21)	Неподвижные створки пораженного клапана не генерируют звук закрытия клапана
Широкое фиксированное расщепление (см. рис. 1.9)	ДМПП - умеренный или большой (см. главу 10)	ДМПП способствует кровотоку между предсердиями, и, следовательно, на вдохе не происходит увеличения наполнения ПЖ и отставания пульмонального компонента II тона. Также неполная БЛНПГ приводит к отставанию пульмонального компонента

ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса.

ВЛИЯНИЕ ДЫХАНИЯ НА ДАННЫЕ АУСКУЛЬТАЦИИ

Практические рекомендации таковы.

- Если шумы или тоны (например, тон выброса) усиливаются на вдохе, они практически всегда имеют отношение к правым камерам сердца, поскольку именно в них увеличивается кровоток в момент вдоха.

- Если шум усиливается на выдохе, он может иметь отношение к левым камерам, однако это необязательный признак, поскольку уменьшение количества воздуха в легких может привести к усилению любого звука.

Дополнительные тоны (см. рис. 1.8, В)

Дополнительные тоны обычно бывают патологическими, только III тон и тон изгнания иногда возникают у здоровых людей (табл. 1.14).

- III тон совпадает с быстрым наполнением ЛЖ [33], может встречаться у здоровых молодых людей и у спортсменов (как правило, молодых), обычно при наличии у них брадикардии и эластичного желудочка. Наполнение ЛЖ происходит достаточно быстро и ведет к появлению глухого III тона. Патологический III тон обычно появляется при дилатации ЛЖ и снижении его податливости [34] или при быстром наполнении ЛЖ, например вследствие тяжелой митральной регургитации и при нормальном ударном объеме (УО). В этом случае происходит регургитация крови в систолу в левое предсердие (ЛП), а в следующую диастолу избыточный объем крови возвращается в ЛЖ.
- Тон изгнания возникает, когда открывается АК или ПК; располагается вблизи I тона и может быть ошибочно принят за его расщепление. Тон изгнания иногда выявляется у здоровых людей, но чаще всего он бывает признаком двухстворчатого АК (см. главу 21).
- IV тон связан с сокращением предсердий и возникает в тех случаях, когда усилены сокращения предсердия, обычно вторично по отношению к гипертрофии и дисфункции желудочка.
- Ритм галопа (трехчленный ритм). До-пол-нитель-ный тон на фоне нормальных тонов сердца может создать аускультативный феномен, напоминающий галоп лошади. Этот признак особенно отчетлив при наличии синусовой тахикардии; в этой ситуации относительно негромкие III и IV тоны могут возникать одновременно и создавать "суммационный галоп".
- Щелчок открытия клапана (митральный или трикуспидальный стеноз; см. главу 21) возникает при открытии МК на фоне высокого давления в предсердии. Митральный щелчок возникает тем раньше и слышен тем громче, чем тяжелее митральный стеноз и, следовательно, чем выше давление в ЛП. Наличие митрального щелчка свидетельствует об отсутствии выраженного кальциноза клапана и потенциальной возможности выполнить вальвулопластику.
- Среднесистолический щелчок. Пролабирующий МК создает напряжение в средней/поздней систоле, что приводит к появлению этого феномена [35]. Его наличие или отсутствие не имеет существенного значения при клиническом обследовании.
- Искусственные клапаны (см. главу 21). Меха-нические протезы обычно приводят к появлению отчетливых дополнительных щелчков открытия клапанов, соответствующих тонам изгнания и щелчкам открытия клапанов. Звуки закрытия соответствуют компонентам тонов, создаваемых клапанами, например митральному компоненту I тона или аортальному компоненту II тона. В норме в момент открытия клапанов звук не возникает. Интенсивный внезапный металлический щелчок открытия механического протеза возникает в случае протезированного АК во время тона изгнания. При протезе МК звук его открытия совпадает по времени с возникновением щелчка открытия МК, регистрируемого при митральном стенозе. Биологические протезы обычно не создают дополнительных аускультативных феноменов. Как механический, так и биологический протез АК чаще всего приводит к возникновению турбулентного кровотока и систолического шума изгнания.
- Тон перикарда. При констриктивном перикардите (см. главу 19) в ранней диастоле может быть слышен тон перикарда, возникающий вследствие быстрого опорожнения предсердий под высоким давлением в желудочки, что ведет к появлению реверберации.

Таблица 1.14. Клиническое значение дополнительных тонов

S ₃	Дисфункция или увеличение наполнения ЛЖ.
	Иногда его можно пропальпировать в области верхушки
S ₄	Дисфункция или гипертрофия ЛЖ
Ритм галопа	Усиление работы сердца.
	Часто пальпируется на верхушке

Тон изгнания	Открытие патологически измененного АК или ПК.
	Может возникать при артериальной гипертензии.
	Наиболее частой причиной бывает двухстворчатый АК
Щелчок открытия клапана	Митральный стеноз (иногда трикуспидальный стеноз).
	Открытие клапана под высоким давлением.
	Чем больше интервал от II тона до щелчка, тем меньше выраженность стеноза, поскольку этот показатель зависит от давления в ЛП
Тоны искусственных клапанов	Исчезновение или ослабление тонов = опасность.
	Протез МК - интервал от II тона до тона открытия протеза отражает давление в ЛП

ШУМЫ

Выявление и интерпретация сердечных шумов нередко представляют сложность и требуют опыта и знаний физиологии и кардиологии. В настоящее время при наличии шума пациента немедленно направляют на ЭхоКГ (см. главу 4). Шумы представляют собой слышимую вибрацию, вызванную турбулентным кровотоком. Их описывают с использованием большого количества характеристик, приведенных в табл. 1.15. Шумы различаются по интенсивности (громкости), как описано в табл. 1.16.

Таблица 1.15. Описание шумов

Интенсивность (громкость)	Степени 1-6 (или 1-4) (см. табл. 1.16)
Продолжительность	От короткого до длинного шума
Характер (форма)	Крецендо, декрецендо, изменчивый, "плато", крецендо-декрецендо
Время	По отношению к фазам сердечного цикла, например среднесистолический, пансистолический, поздний систолический, ранний диастолический
Частота	Высоко- или низкочастотный
Характер	К примеру, дующий, грубый, царапающий, булькающий, скребущий и т.д.
Локализация	Максимальная интенсивность
Проведение	Проведение шума в точки аускультации (в том числе на сосуды шеи)
Изменчивость	Изменчивость в зависимости от фаз дыхания

Таблица 1.16. Градации интенсивности шума

Степени 1-6	Степени 1-4	Описание
-------------	-------------	----------

1	1	Очень слабый шум. Обычно его может выслушать только опытный врач
2	2	Слабый, но отчетливый шум
3	3	Громкий шум без сопутствующего дрожания
4	4	Громкий шум, сопровождаемый едва ощутимым дрожанием
5	4	Громкий шум, сопровождаемый отчетливым дрожанием
6	4	Громкий шум, сопровождаемый дрожанием, различимый при удалении стетоскопа от поверхности грудной клетки

Функциональные шумы

Не все шумы бывают патологическими, довольно часто встречаются функциональные шумы, возникающие при гиперкинетическом кровообращении, например у здоровых детей [36], а также при беременности, тиреотоксикозе, на фоне лихорадки и анемии. Их наличие может потребовать выполнения ЭхоКГ (см. главу 4), чтобы убедиться в том, что шум действительно функциональный. Такие шумы всегда систолические, обычно тихие или умеренной интенсивности, имеют "музыкальный" оттенок, не бывают грубыми или дующими.

Систолические шумы [37]

Кровоток через патологически измененные структуры приводит к формированию шума вследствие наличия градиента давления (на патологически измененном клапане, в области дефекта перегородки, при коарктации и т.п.). Шум тем громче, чем больше градиент давления и чем выше скорость кровотока. К примеру, на рис. 1.8, В представлен шум аортального стеноза (см. главу 21). Шум не возникает, пока не начинается изгнание крови из ЛЖ, и достигает максимума в момент наибольшего кровотока через суженное отверстие. Следовательно, при тяжелом стенозе пик шума регистрируется в позднюю систолу. Шум прекращается до начала II тона, поскольку прекращается сердечный выброс. Следовательно, шум имеет форму крещендо-декрещендо. Такой шум называют шумом изгнания. Поскольку шум зависит от кровотока, он может ослабевать или исчезать, когда степень поражения клапана будет очень выраженной и это приведет к СН. Систолический шум регургитации на МК [38] (см. главу 21) может возникнуть сразу, как только начинается изоволевическое сокращение (см. рис. 1.8, Г), то есть до начала выброса, поскольку обратный ток крови возникает одновременно с началом повышения давления в желудочке и продолжается до появления II тона или заканчивается чуть раньше. Это происходит из-за разницы давления между ЛЖ и ЛП во время систолы. Часто II тон перекрывается шумом. Шумы этого типа, занимающие всю систолу, называют пансистолическими или голосистолическими. Пансистолический шум возникает также при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [см. главу 10]. Однако у многих больных с митральной регургитацией несостоятельность клапана оказывается неполной, и тогда шум начинается в середине или даже в конце систолы и продолжается до II тона (см. рис. 1.8, Д). Поздние систолические шумы могут иметь форму крещендо, что напоминает шум изгнания, однако они возникают гораздо позже в систолу, перекрывают II тон, а затем внезапно обрываются. Опытному врачу несложно это определить, особенно в отсутствие выраженной тахикардии, однако иногда систолический щелчок в середине или конце диастолы ошибочно принимают за II тон, и шум трактуют как диастолический (см. ключевое положение 11, с. 24).

Диастолические шумы (см. рис. 1.8, Е и 1.8, Ж)

Диастолические шумы на АВ-клапанах очень сложно услышать. Эти шумы обычно низкочастотные, и неопытный врач может принять их за внешний шум. Обычно диастолический шум бывает признаком митрального стеноза [см. главу 10] (иногда - стеноза ТК), а эти пороки встречаются все реже в развитых странах. Диастолический шум митрального стеноза усиливается в положении больного на левом боку при выслушивании области верхушки конусом фонендоскопа и/или после физической нагрузки. Среднедиастолические шумы усиливаются непосредственно перед началом следующей систолы, поскольку в пресистоле поток крови через МК возрастает вследствие сокращения предсердия (табл. 1.17). Такое пресистолическое усиление обычно исчезает при развитии ФП, однако иногда может сохраняться [39].

Таблица 1.17. Дифференциальная диагностика систолических шумов

Шум	Причина	Локализация	Комментарий
Систолический шум выброса	Аортальный стеноз	Слева от грудины в области верхней трети, также часто на верхушке. Проводится на сонные артерии	Медленный пульс на сонных артериях, но не всегда выявляется у пожилых. Верхушечный толчок обычно приподнимающий, но не смещен. У молодых шуму может предшествовать тон изгнания. II тон варьирует, при выраженном кальцинозе клапана расщепление отсутствует
	Стеноз легочной артерии (ЛА)	Слева от верхнего края грудины	Усиливается на вдохе. Тон изгнания, возможно запаздывание пульмонального компонента II тона
	ДМПП	-	Фиксированное расщепление II тона. При большом сбросе можно пропальпировать сокращающийся ПЖ по левому краю грудины
	Функциональный	Все точки. "Музыкальный"	Может появляться при высоком сердечном выбросе
Пансистолический	Митральная регургитация	На верхушке, проводится в подмышечную область	Очень сильно варьирует, однако при клапанной регургитации часто дующий и перекрывает II тон. Пульсирующая верхушка. При тяжелом пороке возможно появление среднедиастолического шума и III тона
	Трикуспидальная регургитация	По левому краю грудины	Усиливается на вдохе, выражена v-волна пульса на яремных венах, возможна пульсация печени. Также возможна пульсация слева от грудины - признак легочной гипертензии
	ДМЖП	По левому краю грудины	Обычно грубый, часто сопровождается дрожанием. Единый II тон при большом дефекте
Поздний систолический	Митральная регургитация, связанная с поражением подклапанных структур (ПМК, отрыв хорды)	На верхушке, проводится в подмышечную область, но также может проводиться в область спины и шеи	Часто грубый, шуму может предшествовать систолический щелчок. Приподнимающий верхушечный толчок, среднедиастолический шум и III тон при тяжелой митральной регургитации. Можно перепутать с ранним диастолическим шумом, если ему предшествует поздний щелчок, который принимают за

			II тон
Пресистолический	Митральный стеноз (а также стеноз ТК - очень редко)	На верхушке и по левому краю грудины	Иногда его трудно распознать. Шум часто ошибочно принимают за систолический и связывают с митральной регургитацией. Необходимо тщательно сопоставлять шум с пульсацией сонных артерий

Ранний диастолический шум

Ранние диастолические шумы возникают вследствие регургитации крови на АК или ПК. Они имеют форму декрещендо и следуют непосредственно за II тоном. Это является результатом того, что максимальная разница давления между сосудом и полостью желудочка возникает в начале диастолы. Незначительная аортальная регургитация (см. главу 21) приводит к появлению короткого мягкого раннего диастолического шума, который сложно услышать, однако интенсивность шума может увеличиться при наклоне больного вперед и на выдохе. Эти действия делают регургитацию лучше слышимой за счет более близкого расположения сердца к передней поверхности грудной клетки. Нарастание интенсивности шума может быть связано с увеличением степени порока, но иногда возникают парадоксальные ситуации. Когда хроническая аортальная регургитация бывает очень тяжелой, обратный ток крови из аорты в желудочек возникает очень быстро, и шум становится громким, но очень коротким. Этот феномен выражен еще в большей степени при развитии острой аортальной регургитации вследствие повреждения клапана при эндокардите, расслаивающей аневризме или травме. До возникновения порока ЛЖ имеет нормальный размер, и внезапный большой объем регургитации мгновенно наполняет его до максимального предела, приводя к захлопыванию МК. Это ведет к крайне низкому сердечному выбросу и появлению очень короткого шума [40]. Клиническими признаками бывают коллапс, синусовая тахикардия и появление аускультативной картины, напоминающей ритм галопа. Опытный кардиолог сразу же распознает тяжелую степень острой аортальной регургитации и назначит соответствующее обследование, включая неотложную ЭхоКГ. Зачастую экстренное хирургическое вмешательство на АК позволяет спасти жизнь больного, однако если диагноз не поставить своевременно, последствия могут быть фатальными. Легочная гипертензия (см. главу 24) приводит к появлению раннего диастолического шума, который имеет более низкий тон, чем шум аортальной регургитации. Ранний диастолический шум слышен в верхней части грудины по левому ее краю и следует за громким пульмональным компонентом II тона (признак легочной гипертензии).

Систолодиастолические шумы

Систолодиастолические шумы редко встречаются у взрослых. Это шумы, слышимые на протяжении всего сердечного цикла (см. рис. 1.8, 3) [41]. Систолический компонент обычно громче диастолического, однако создается впечатление, что между ними нет интервала, и им очень подходит название "машинные шумы", поскольку такой шум похож на звук работающего двигателя. Систолодиастолический шум может быть признаком открытого артериального протока (см. главу 10), недиагностированного в детстве. Однако наиболее часто у взрослых систолодиастолический шум бывает признаком остро развившейся фистулы между правыми и левыми камерами сердца. При этом ток крови осуществляется и в систолу, и в диастолу. Наиболее типичным примером служит разрыв синуса Вальсальвы, хотя инфекционный эндокардит (см. главу 22) может привести к формированию артериовенозного и правого левого шунта.

Шумы на сонных артериях

Систолический шум на сонных артериях обладает следующими свойствами.

1. Может проводиться с клапанов сердца - обычно с аортального, хотя громкие митральные шумы также могут быть слышны на шее. Тот же шум будет слышен и над поверхностью грудной клетки.
2. Может возникать вследствие поражения сонных артерий, в этом случае он слышен только на шее. Иногда сложно понять, присутствует сочетанное поражение клапана и сонных артерий или изолированное поражение АК.

Иррадиация шумов

Иррадиация шумов сложна, и в целом любой шум может проводиться в любую точку грудной клетки. Тем не менее есть типичные области - верхушечная/митральная, пульмональная, аортальная и трикуспидальная зоны с иррадиацией на сонные артерии, в спину и/или подмышечную область. Необходимо помнить, что громкие шумы при ПМК и разрыве хорды могут проводиться куда угодно, в том числе на сосуды шеи, и напоминать шум при аортальном стенозе. Более того, для шума аортального стеноза у пожилых больных характерно более громкое звучание на верхушке, чем в классических точках аускультации. Это происходит вследствие эмфиземы легких у пожилых и мешает аускультации, особенно на основании сердца. Аортальные шумы, слышимые только на верхушке, часто проводятся на сонные артерии.

Другие аускультативные феномены

Шум трения перикарда, возникающий при перикардите (см. главу 19), обусловлен трением воспаленных листков перикарда друг о друга с каждым сокращением сердца. Это непостоянный скребущий звук с систолическим и диастолическим компонентами. Он лучше слышен в положении больного лежа на спине, может исчезать, когда пациент садится с наклоном вперед - в этом положении, как правило, уменьшается и боль, связанная с перикардитом. Всегда следует думать о наличии перикардита, когда вы видите больного, сидящего на постели, наклонившегося вперед.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ

Выявление признаков застойных изменений в легких и/или выпота в плевральную полость - важная часть обследования больного с сердечно-сосудистой патологией, так же как обнаружение асцита, спленомегалии и гепатомегалии (пульсирующей и не пульсирующей увеличенной печени), аневризмы брюшного отдела аорты или шумов в проекции сосудов брюшной полости, которые могут указывать на распространенное поражение сосудов или стеноз почечной артерии (глава 13).

ПРАВИЛА ОБСЛЕДОВАНИЯ

В идеальной ситуации врачу всегда хватает времени для полного и всестороннего обследования пациента, однако в реальной жизни необходимо адаптировать план обследования к обстоятельствам.

БОЛЬ В ГРУДИ

Боль в груди - самая частая причина неотложной госпитализации кардиологических больных. Регистрацию данных ЭКГ для оценки динамики сегмента *ST* нужно проводить немедленно, если больной не находится в терминальном состоянии.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* (табл. 1.18)

Если диагностирован ИМ с подъемом сегмента *ST*, необходимо восстановление кровоснабжения миокарда с помощью тромболизиса и первичной чрескожной ангиопластики. Сбор анамнеза и обследование направлены на выявление возможности и безопасности проведения процедуры, в том числе причин, связанных с ИМ, например разрыва межжелудочковой перегородки (МЖП) или повреждения папиллярной мышцы. У больных с подъемом сегмента *ST* необходимо проводить дифференциальную диагностику, особенно в тех случаях, когда данные анамнеза и клинического обследования не соответствуют диагнозу "инфаркт миокарда". Изменения при перикардите могут напоминать таковые при ИМ с подъемом сегмента *ST*, хотя данные ЭКГ при этих состояниях отличаются. Шум трения перикарда не помогает в проведении дифференциальной диагностики, поскольку перикардит может быть осложнением ИМ. ЭхоКГ может выявить жидкость в полости перикарда, а у больных с инфарктом возможно обнаружение зон нарушения сократимости в области повреждения. Наличие в анамнезе указаний на внезапную сильную жгучую боль в сочетании с асимметрией пульса и/или АД может быть признаком расслаивающей аневризмы аорты, вовлекшей в процесс устья венечных артерий.

Таблица 1.18. Обследование при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST*

Общий осмотр
Активность пациента
Дыхание
Признаки периферической вазоконстрикции

Потливость
Признаки повышенной кровоточивости
Пульс на обеих руках
Признаки расслаивающей аневризмы аорты
Артериальное давление
Артериальная гипотензия, требующая активной терапии
Артериальная гипертензия как противопоказание к тромболизису
Пульс на яремных венах
Признаки правожелудочковой недостаточности
Признаки инфаркта ПЖ
Систолический шум
ДМЖП как осложнение инфаркта
Острая митральная регургитация
Аортальный стеноз
Аускультация грудной клетки
Признаки отека легких
Пульс на бедренных артериях
Наличие показаний для первичной ангиопластики
Признаки значимых неврологических расстройств (как возможное осложнение терапии)

У больных с выраженной бледностью и артериальной гипотензией после тромболизиса необходимо исключить внутреннее кровотечение (см. ключевое положение 12, с. 24).

Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

При отсутствии подъема сегмента ST у врача будет больше времени на сбор анамнеза и проведение обследования. Менее явные физикальные признаки, такие как изменение верхушечного толчка или появление IV тона, могут свидетельствовать в пользу ИБС, а повышение пульса на яремных венах, одышка и тахикардия способны указывать на ТЭЛА. Шум трения перикарда может возникать при перикардите, который иногда бывает осложнением ИМ. Боль, которая усиливается при пальпации грудной клетки, может вводить врача в заблуждение (см. ключевое положение 13, с. 25).

ОСТРЫЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОЛЛАПС

В этом случае обычно отсутствуют данные анамнеза, и клиническое обследование крайне важно для постановки правильного диагноза и проведения неотложной терапии. Нужно не забывать побеседовать с родственниками больного и бригадой машины скорой помощи. Врач должен

обследовать больного быстро и тщательно, при этом зачастую одновременно начать неотложные терапевтические мероприятия. Далее следует продолжить анализ анамнеза, данных обследования, полученных результатов инструментальных исследований и результатов начатого лечения.

Начальное обследование аналогично таковому при ИМ с подъемом сегмента *ST* (см. табл. 1.18). Тахикардия может быть результатом нарушений ритма, например ЖТ или обычной синусовой тахикардии, возникшей в ответ на острую ситуацию. Брадикардия может указывать на нарушения проводимости или дисфункцию синусового узла, что иногда требует неотложной кардиостимуляции. Большинство пациентов с этой патологией имеют низкое АД. Однако наличие артериальной гипертензии может свидетельствовать в пользу расслаивающей аневризмы аорты или поражения сосудов почек, отека легких или внесердечных (церебральных) причин. У больных с субарахноидальным кровоизлиянием возможны изменения данных ЭКГ, высокое АД и нарушение сознания. Признаки системной вазодилатации могут указывать на инфекцию, а проявления вазоконстрикции - на нарушение насосной функции сердца, что требует различных подходов к лечению.

Больной с отеком легких стремится сесть, тогда как больные с разрывом миокарда (см. главу 16) или тампонадой сердца, а также с острой ТЭЛА (см. главу 37) обычно не могут этого сделать из-за выраженной артериальной гипотензии. Важной частью обследования должно быть определение парциального давления кислорода в крови (P_{aO_2}). Необходимо также оценить ответ организма на проводимую на начальном этапе терапию, в том числе на терапию кислородом на догоспитальном этапе, поэтому записи бригады скорой помощи могут оказаться важными.

Обследование становится более эффективным, если врач вспоминает все возможные диагнозы, когда обследует больного (см. ключевое положение 13, с. 25).

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ ПОСЛЕ ИНВАЗИВНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ИЛИ ЧРЕСКОЖНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ

В первую очередь необходимо исключить тампонаду сердца вследствие перфорации стенки сердца или венечной артерии во время процедуры. Для этого проводят неотложную ЭхоКГ. Могут также присутствовать физикальные признаки тампонады, однако их достаточно сложно оценить в острой ситуации у больного с выраженной артериальной гипотензией. Тем не менее наиболее частой причиной подобной реакции бывает вазовагальный рефлекс, ассоциированный с дегидратацией, а также страхом и общим дискомфортом. При этом часто регистрируют брадикардию. На фоне введения атропина, восполнения объема жидкости и придания возвышенного положения ножному концу кровати ситуация быстро улучшается. Другими возможными причинами артериальной гипотензии бывают ИМ вследствие эмболии, цереброваскулярные осложнения, ретроперитонеальное кровотечение и пересечение артерии, вызванное катетеризацией. ЭКГ - обязательный метод исследования в данной ситуации.

БОЛЬНЫЕ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ТРАВМАМИ (НАПРИМЕР, ПОСЛЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНОГО ПРОИСШЕСТВИЯ)

Тяжелые черепно-мозговые травмы и травмы конечностей могут показаться наиболее существенной проблемой, однако сопутствующая травма сердца способна угрожать жизни, поэтому ее необходимо исключать у всех больных с травмой грудной клетки. Также подлежат исключению прямое травматическое поражение сердца, тампонада сердца и разрыв или расслоение аорты.

При физикальном обследовании можно выявить тампонаду сердца, а также отсутствие пульса вследствие повреждения аорты. Другие последствия травмы диагностируют при использовании соответствующих методов: ЭхоКГ, рентгенографии или компьютерной томографии (КТ). Всем больным с травмой грудной клетки необходимо выполнить ЭКГ, позволяющую диагностировать контузии сердца, а также травму левой передней нисходящей венечной артерии с развитием ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анамнез и осмотр - основные инструменты кардиолога, которыми он пользуется каждый день. При правильном применении они позволяют быстро поставить диагноз или, по крайней мере, направить диагностический поиск в нужное русло уже на раннем этапе. Для того чтобы правильно использовать эти инструменты, существует несколько "золотых" правил.

- Слушайте пациента.
- Поговорите со свидетелями.

- Запишите все данные анамнеза и обследования, свидетельствующие как "за", так и "против" возможного диагноза.
- Если какой-то признак невозможно оценить, например пульс на яремных венах не виден, напишите "не определяется", а не "в норме".
- Адаптируйте процесс сбора анамнеза и осмотра к конкретному клиническому случаю. В неотложной ситуации необходимо действовать быстро, например сбор анамнеза проводить одновременно с осмотром и началом неотложных мероприятий.
- Всегда ищите подтверждение или опровержение наиболее серьезного из возможных диагнозов. Не отдавайте предпочтение сразу менее серьезной патологии.
- Повторяйте сбор анамнеза и объективный осмотр по всем правилам. Частое исследование целесообразно при острой патологии - ИМ или эндокардите. Все обнаруженные симптомы необходимо регистрировать.
- Принимайте во внимание важность клинических признаков (табл. 11.9). Если присутствует один из важных признаков, не давайте менее важным симптомам увести себя в сторону от верного диагноза. К примеру, пациент, который чувствует себя хорошо, но у которого зарегистрированы тахикардия и снижение P_aO_2 , может находиться на грани сосудистого коллапса. Молодые пациенты зачастую длительно адаптируются к серьезным заболеваниям до наступления коллапса.
- Эпонимы представлены в табл. 1.20.

Таблица 1.19. Значение некоторых клинических признаков

Основные признаки (их, как правило, легко выявить и нельзя игнорировать)	Трудно выявляемые признаки (их обнаружение и интерпретация требуют наличия клинического опыта)
Бледность и потливость. Артериальная гипотензия. Тахикардия или брадикардия. Одышка в покое и увеличение частоты дыхания. Малое наполнение пульса. Парадоксальный пульс. Громкий систолический шум. Несимметричный пульс. Гипоксия (цианоз)	Характер пульса на яремных венах. Характер пульса на сонных артериях. Незначительные изменения характеристик пульса. Патологические тоны. Негромкие шумы. Кровоизлияния в области ногтевого ложа

Таблица 1.20. Известные эпонимы

Эпоним	Состояние	Описание
Шум Остина Флинта	Аортальная регургитация	Среднедиастолический шум вследствие частичного закрытия МК струей аортальной регургитации
Признак Беккера	Аортальная регургитация	Пульсация сосудов глазного дна
Признак Бродбента	Констриктивный перикардит	Втяжение межреберных промежутков в систолу
Шум Кумбса	Ревматическая лихорадка	Ранний диастолический шум, связанный с острым воспалением МК
Признак	Трикуспидальная	Наращение интенсивности систолического шума на вдохе

Карвальо	регургитация	
Дыхание Чейна-Стокса	Сердечная недостаточность	Периодическое дыхание
Пульс Корригена	Аортальная регургитация	"Скорый" пульс, типичный для аортальной регургитации
Признак Мюссе	Аортальная регургитация	Симптом "качающейся головы" в ритме сердечного цикла, связанный с усиленной пульсацией на фоне аортальной регургитации
Признак Дюрозье	Аортальная регургитация	Диастолический шум на бедренной артерии, мягко прижатой стетоскопом
Шум Грэма Стилла	Пулмональная регургитация	Шум пулмональной регургитации, обусловленный легочной гипертензией
Пятна Джейнуэя	Инфекционный эндокардит	Слегка приподнятые над поверхностью кожи геморрагические высыпания на ладонях и стопах
Признак Куссмауля	Констриктивный перикардит	Увеличение пульса на яремных венах во время вдоха
Признак Мюллера	Аортальная регургитация	Пульсация зрачка при аортальной регургитации
Узелки Ослера	Инфекционный эндокардит	Мелкие плотные эритематозные кожные высыпания, обычно на пальцах или на кистях и стопах - результат эмболии
Признак Квинке	Аортальная регургитация	Капиллярный пульс в области ногтевого ложа при аортальной регургитации
Пятна Рота	Инфекционный эндокардит	Кровоизлияния в области сетчатки с просветлением в центре, обычно расположенные рядом со зрительным нервом
Шум Стилла	Функциональный шум	Редкий признак, наблюдаемый обычно у детей; шум бывает следствием вибрации створок нормального клапана ЛА
Признак Траубе	Аортальная регургитация	"Пистолетный выстрел" - систолический тон, выслушиваемый при аускультации бедренных артерий

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 1

Позвольте больному говорить и излагать анамнез своими словами.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 2

Используйте всю доступную информацию.

- Посмотрите записи врача скорой помощи, который мог видеть какие-то признаки на ранней стадии заболевания, потом исчезнувшие, например снижение оксигенации, транзиторную гипотензию, тахи- или брадикардию.
- Посмотрите записи медицинской сестры.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 3

Пациент, госпитализированный в экстренном порядке, как правило, болен, даже если выраженность симптомов уменьшилась.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 4

Будьте осторожны, если боль в груди усиливается при пальпации грудной клетки - это не исключает патологию сердца. Острая боль при патологии опорно-двигательного аппарата, если она выражена настолько, что заставила пациента госпитализироваться, как правило, имеет конкретную причину, например падение или травму.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 5

У пациентов среднего и пожилого возраста, не имевших в прошлом психических заболеваний, не бывает внезапно возникшей гипервентиляции, которой можно объяснить имеющуюся симптоматику. Крайне опасно объяснять выявленные симптомы гипервентиляцией.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 6

Предобморочные состояния: у большинства больных бывают ощущения, схожие с сердечно-сосудистым пред-обморочным состоянием, например при резком вставании в жаркий день. Если пациенту об этом напомнить, он может сопоставить такие ощущения.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 7

Сердцебиение и обморок:

- если есть свидетель, поговорите с ним;
- наличие системного головокружения свидетельствует о неврологическом заболевании;
- попросите больного "выстучать" свою аритмию;
- если у больного произошла внезапная потеря сознания, и он был доставлен в клинику, его нельзя отпускать домой.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 8

Всегда помните об этих состояниях во время обследования больного: анемия, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, инфекционный эндокардит.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 9

Наблюдение за больным, входящим в кабинет и лежащим на кушетку, часто дает важную информацию.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 10

Устойчивая тахикардия при отсутствии других симптомов может быть ранним признаком сосудистой катастрофы:

- нарушение функций ЛЖ;
- ТЭЛА.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 11

Выраженный клапанный порок при отсутствии шума:

- критический аортальный стеноз с низкой фракцией выброса;
- тяжелая парапротезная митральная регургитация;
- острая аортальная регургитация вследствие эндокардита или расслоения сосуда;
- тяжелый митральный стеноз (редко).

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 12

Всегда исключайте альтернативный диагноз:

- расслоение аорты;
 - эмболия венечной артерии;
 - перикардит - тромболизис может привести к гемоперикарду;
- подъем сегмента ST был зафиксирован ранее - другие причины боли в груди.

КЛЮЧЕВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ 13

У больного с сердечно-сосудистым коллапсом всегда исключайте:

- аритмию;
- расслоение аорты;
- ТЭЛА;
- тампонаду сердца;
- разрыв миокарда;
- дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) или митральную регургитацию после ИМ;
- инфекционный эндокардит и другие формы сепсиса;
- кардиогенный шок вследствие ИМ;
- острую аортальную/митральную регургитацию;
- дисфункцию искусственного клапана.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Сбор анамнеза и объективный осмотр - основные навыки кардиолога, которые очень мало изменились с течением времени, причем необходима работа над собой при ежедневном их использовании. Внедрение различных технологий, особенно ЭхоКГ, позволяет объяснить большинство аускультативных феноменов, которые сложно интерпретировать кардиологу. Соответственно некоторые тонкости аускультации становятся менее значимыми при доступности ЭхоКГ. Все более широкое использование миниатюрных эхокардиографов - очень важное дополнение к физикальному обследованию, особенно при большом потоке больных. Однако никакие технологии не могут заменить клинического опыта и способности ответить на вопрос - болен ли пациент? Наиболее важный вопрос обычно - не что показывает тест, а болен ли этот человек и насколько тяжело.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

На следующих сайтах можно найти иллюстрации по теме:

- <http://images.google.com/>;
- <http://www.healcentral.org/index.jsp>;
- <http://www.images.md/users/index.asp>;
- <http://www.omnimedicalsearch.com/images.html>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Douglas G., Nicol F., Robertson C. et al. Macleod's Clinical Examination, 11th edn. - Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

Epstein O., Perkin D.G., Cookson J. et al. Clinical Examination, 4th edn. - London: Mosby Elsevier, 2008.

White P.D. Heart Disease. - New York: The Macmillan Company, 1931.

Wood P. Diseases of the Heart and Circulation. - London: Eyre and Spottiswoode, 1950.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sandler G. The importance of the history in the medical clinic and the cost of unnecessary tests // Am. Heart J. - 1980. - Vol. 100. - P. 928.

- 2.Hickam D.H., Sox H.C.Jr., Sox C.H. Systematic bias in recording the history of patients with chest pain // J. Chron. Dis. - 1985. - Vol. 38. - P. 91-100.
- 3.Ell K., Haywood L.J., Sobel E. et al. Acute chest pain in African Americans: factors in the delay in seeking emergency care // Am. J. Public Health. - 1994. - Vol. 84. - P. 965-970.
- 4.Bradley L.A., Richter J.E., Scarinci I.C. et al. Psychosocial and psychophysical assessments of patients with unexplained chest pain // Am. J. Med. - 1992. - Vol. 92. - Suppl. 5A. - P. 65-73.
- 5.Lehmann J.B., Wehner P.S., Lehmann C.U. et al. Gender bias in the evaluation of chest pain in the emergency department // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 641-644.
- 6.Lee T.H., Cook E.F., Weisberg M. et al. Acute chest pain in the emergency room // Arch. Intern. Med. - 1985. - Vol. 145. - P. 65-69.
- 7.Zema M.J., Masters A.P., Malignoueff D. Dyspnoea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver // Chest. - 1984. - Vol. 85. - P. 59-64.
- 8.Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. et al. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // Am. Rev. Respir. Dis. - 1990. - Vol. 141. - P. 640-647.
- 9.Calkins H., Shyr Y., Frumin H. et al. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block and neurocardiogenic syncope // Am. J. Med. - 1995. - Vol. 98. - P. 365-373.
- 10.Sutton R., Nathan A., Perrins J. et al. Syncope: a good history is not enough // BMJ. - 1994. - Vol. 309. - P. 474.
- 11.Tullmann D.F., Dracup K. Knowledge of heart attack symptoms in older men and women at risk from myocardial infarction // J. Cardiopulm. Rehabil. - 2005. - Vol. 25. - P. 33-39.
- 12.Goff D.C., Sellers D., McGovern P.G. et al. Knowledge of heart attack symptoms in a population survey in the United States: The REACT trial. Rapid early action for coronary treatment // Arch. Intern. Med. - 1998. - Vol. 158. - P. 2329-2338.
- 13.Luria M.H., Adelson E., Lochaya S. Paroxysmal tachycardia with polyuria // Ann. Int. Med. - 1966. - Vol. 65. - P. 461-470.
- 14.Canepa-Anson R., Williams M., Marshall J. et al. Mechanism of polyuria and naturesis in atrioventricular nodal tachycardia // BMJ. - 1984. - Vol. 289. - P. 866-868.
- 15.Economides E., Stevenson L. The jugular veins: knowing enough to look // Am. Heart J. - 1998. - Vol. 136. - P. 6-9.
- 16.Gursoy S., Stearer G., Brugada J. et al. Brief report: the hemodynamic mechanism of pounding in the neck in atrioventricular nodal re-entrant tachycardia // N. Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 327. - P. 772-774.
- 17.McKusick V.A. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome. A heritable disorder of connective tissue // Circulation. - 1955. - Vol. 11. - P. 321-342.
- 18.Robinson B. The carotid pulse. 1. Diagnosis of aortic stenosis by external recordings // Br. Heart J. - 1963. - Vol. 25. - P. 51-60.
- 19.Chabetai R., Fowler N.O., Guntheroth W.G. The hemodynamics of cardiac tamponade and constrictive pericarditis // Am. J. Cardiol. - 1970. - Vol. 26. - P. 480-489.
- 20.Rebuck A.S., Pengelly L.D. Development of pulsus paradoxus in the presence of airways obstruction // N. Engl. J. Med. - 1973. - Vol. 288. - P. 66-69.
- 21.Linfors E.W., Feussner J.R., Blessing C.L. et al. Spurious hypertension in the obese patient. Effect of sphygmomanometer cuff size on prevalence of hypertension // Arch. Intern. Med. - 1984. - Vol. 144. - P. 1482-1485.
- 22.Cook D.J. Clinical assessment of central venous pressure in the critically ill // Am. J. Med. Sci. - 1990. - Vol. 299. - P. 175-178.
- 23.Cook D.J., Simel D.L. Does this patient have abnormal central venous pressure? // JAMA. - 1996. - Vol. 275. - P. 630-634.
- 24.Ducas J., Magder S., McGregor M. Validity of the hepatojugular reflex as a clinical test for congestive heart failure // Am. J. Cardiol. - 1983. - Vol. 52. - P. 1299-1303.
- 25.Bilchick K.C., Wise R.A. Paradoxical physical findings described by Kussmaul: pulsus paradoxus and Kussmaul's sign // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 1940-1942.

- 26.Dell'Italia L., Starling M.R., O'Rourke R.A. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction // Ann. Intern. Med. - 1983. - Vol. 99. - P. 608-611.
- 27.Sutton G.C., Prewitt T.A., Craige E. Relationship between quantitated precordial movement and left ventricular function // Circulation. - 1970. - Vol. 31. - P. 179-190.
- 28.Mantleman S.J., Hakki A.H., Iskandrian A.S. et al. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1983. - Vol. 1. - P. 417-420.
- 29.El-Sherif A., El-said G. Jugular, hepatic and precordial pulsations in constrictive pericarditis // Br. Heart J. - 1971. - Vol. 33. - P. 305-312.
- 30.Leatham A. Splitting of the first and second heart sounds // Lancet. - 1954. - Vol. 267. - P. 607-612.
- 31.Hirschfeld S., Liebman J., Borkat G. et al. Intracardiac pressure-sound correlates of echocardiographic aortic valve closure // Circulation. - 1977. - Vol. 55. - P. 602-604.
- 32.Perloff J.K. Auscultatory and phonocardiographic manifestations of pulmonary hypertension // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1967. - Vol. 9. - P. 303-340.
- 33.Vancheri F., Gibson D. Relation of third and fourth heart sounds to blood velocity during left ventricular filling // Br. Heart J. - 1989. - Vol. 61. - P. 144-148.
- 34.Drazner M.H., Rame J.E., Stevenson C.W. et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pulse and a third heart sound in patients with heart failure // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 574-581.
- 35.Barlow J.B., Pocock W.A., Marchand P. et al. The significance of late systolic murmurs // Am. Heart J. - 1963. - Vol. 66. - P. 443-452.
- 36.Schwartz M.L., Goldberg S.J., Wilson N. et al. Relation of Still's murmur, small aortic diameter and high aortic velocity // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 1344-1348.
- 37.Lembo N.J., Dell'Italia L.J., Crawford M.H. et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs // N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 318. - P. 1572-1578.
- 38.Sutton G.C., Craig E. Clinical signs of severe acute mitral regurgitation // Am. J. Cardiol. - 1967. - Vol. 20. - P. 1416.
- 39.Criley J.M., Hermer A.J. The crescendo presystolic murmur of mitral stenosis with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 1971. - Vol. 285. - P. 1284.
- 40.Morganroth J., Perloff J.K., Zeldis S.M. et al. Acute severe aortic regurgitation: pathophysiology, clinical recognition and management // Ann. Intern. Med. - 1977. - Vol. 87. - P. 223-232.
- 41.Huffman T.A., Goodwin R.S., Leighton R.F. et al. Intracardiac phonocardiography in the differential diagnosis of continuous murmurs // Ann. Intern. Med. - 1965. - Vol. 63. - P. 904-905.

ГЛАВА 02. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Francisco G. Cosío, José Palacios, Agustín Pastor, Ambrosio Núñez

РЕЗЮМЕ

ЭКГ регистрирует электрические поля, возникающие в ходе деполяризации и реполяризации миокарда предсердий и желудочков, которые обозначают как векторы деполяризации и реполяризации. Векторную величину и пространственное направление в соответствии с анатомией и электрофизиологией определяют во множестве отведений. ЭКГ не способна выявлять активацию специализированных проводящих тканей, но косвенно, по данным изменений в векторах и во времени активации, может указать на определенные отклонения. Активация предсердий является "незначительной" частью кардиограммы, тем не менее зубец Р может помочь идентифицировать расширение камер предсердий и, что наиболее значимо, определить механизмы брадикардий и тахикардий. Комплекс QRS, генерируемый активацией желудочков, для облегчения анализа может быть разделен на отрезки по времени. Начальные векторы показывают направление активации перегородки и функционирование ЛНПГ. Патологические отрицательные зубцы явно указывают на рубцы вследствие ИМ. Средние векторы QRS определяют преобладание того или иного желудочка и отражают их увеличение (преобладание правого или левого). БНПГ

сопровождается расширением комплекса QRS, а направление задержанного вектора указывает на заблокированную ветвь. Изменения сегмента ST и зубца T отражают острые метаболические или воспалительные процессы, а изучение этих процессов в динамике помогает контролировать течение болезни. Несмотря на "почтенный возраст", ЭКГ остается важнейшим инструментом кардиолога, терапевта и врача общей практики, а анализ данных ЭКГ в клиническом контексте позволяет недорого и быстро предоставить существенную информацию для принятия диагностического и терапевтического решения.

ВВЕДЕНИЕ

ЭКГ, история которой насчитывает более 100 лет, бросает вызов времени и остается одним из самых популярных и полезных инструментов в современной кардиологии. Десятилетия подготовки учили нас выявлять с помощью ЭКГ частоту сердечных сокращений, тип ритма сердца, нормальную или нарушенную внутрипредсердную или желудочковую проводимость, увеличение предсердий и желудочков, а также рубцы, возникшие после ИМ. Кроме того, изучение процессов реполяризации позволяет получить информацию об ишемии, перегрузке миокарда, фармакологических эффектах, нарушениях электролитного обмена, гипотермии и даже о врожденных заболеваниях ионных каналов, способных привести к внезапной смерти. ЭКГ позволяет выявить синдром ранней деполяризации желудочков у больных с жалобами на сердцебиение или обмороки. Данные ЭКГ, зарегистрированные во время приступа тахикардии, помогают обнаружить наджелудочковые или желудочковые механизмы нарушений ритма, таким образом определяя показания для проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур.

Ценность ЭКГ увеличивается при записи во время нагрузки или других провокационных маневрах, таких как массаж каротидного синуса или наклоны туловища. Длительная запись данных ЭКГ по Холтеру позволяет диагностировать бессимптомные аритмии или выявить причину кратковременного сердцебиения. Кроме того, ЭКГ служит универсальным инструментом "хронометража", используемым при ЭхоКГ, ангиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Несмотря на то что информация, предоставляемая ЭКГ, не является абсолютно чувствительной или специфичной, простота ее получения, низкая стоимость и легкость повторного проведения - причины, по которым ЭКГ в комбинации с клиническими данными стала неотъемлемым инструментом для оценки кардиологического пациента, отбора больных для хирургических вмешательств, скрининга лиц, связанных с опасным видом деятельности и спортивными соревнованиями.

Интерпретация данных ЭКГ может представлять трудности. Существует множество алгоритмов и схем, но они или легко забываются, или сложны в использовании, а в моменты неотложных состояний не способны облегчить и ускорить принятие решения. Некоторые электрокардиографы имеют функцию автоматического анализа ЭКГ и, несмотря на то что автоматический анализ имеет недостатки, он может быть полезным для врача, так как полученный с его помощью результат способен привлечь внимание к выявленным отклонениям, которые в последующем необходимо рассматривать в клиническом контексте. Использование дедуктивной интерпретации, основанной на знании анатомической позиции и механизмов активации сердца, способствует лучшему пониманию данных ЭКГ. Этот подход может сразу указать читателю правильное направление, оставляя на потом необходимость поиска особенностей, использование добавочных тестов, чтение дополнительной литературы или повторную запись данных ЭКГ. В данной главе мы постараемся помочь читателю развить дедуктивный метод мышления. Мы надеемся, что это поможет превратить оборонительную тактику при возникновении сложных клинических ситуаций в развивающие упражнения, которыми и является в большинстве случаев медицинская практика.

РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА

Функционирование сердца циклично, систола (активация/сокращение) чередуется с диастолой (деполяризацией/расслаблением). Каждый цикл начинается с разрядки водителя ритма, обычно это спонтанная деполяризация синусового узла, которая распространяется по предсердиям и желудочкам. При деполяризации части сердца между отрицательно заряженной и положительно заряженной областями формируется электрическое поле. При этом величина и направление этого электрического поля изменяются с ходом активации сердца и отражают величину и направление процесса деполяризации миокарда. Такие изменения электрического поля, с целью демонстрации их полярности (отрицательный заряд является началом вектора), пространственного направления и величины, упрощенно можно представить в виде векторов (рис. 2.1) [1-7].

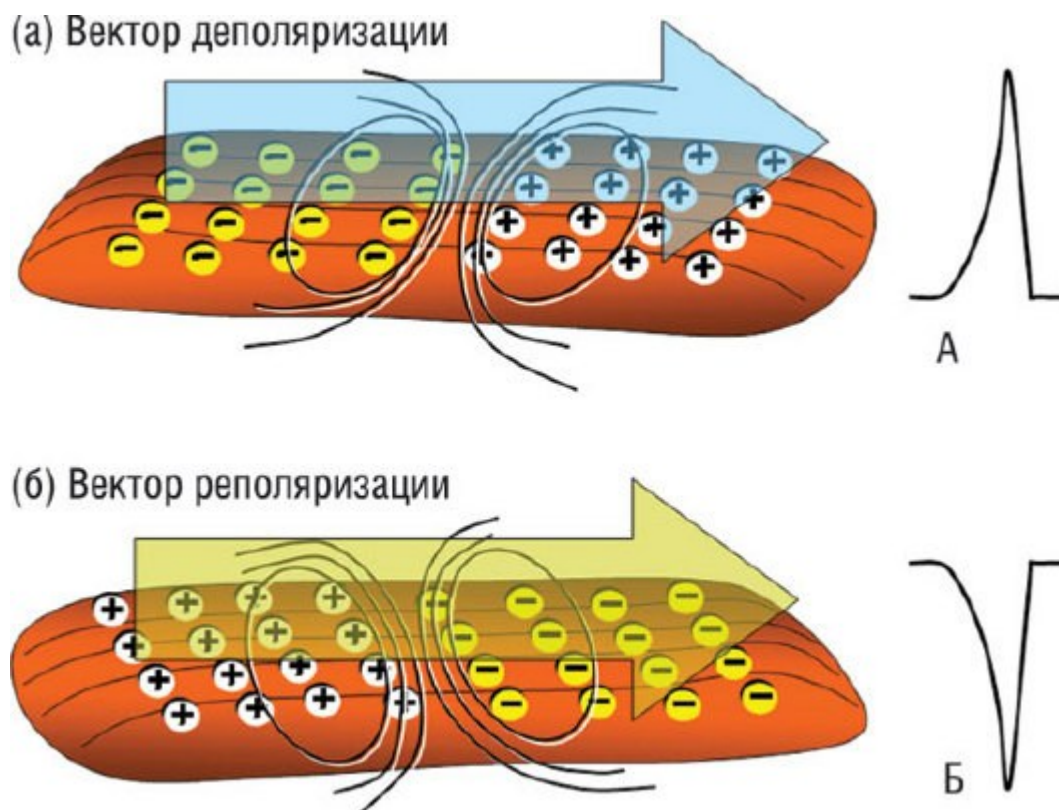


Рис. 2.1. Схематичное представление генеза электрического вектора деполаризации. Слева миокард деполаризован, внеклеточное пространство приобретает отрицательный заряд. На границе между областью деполаризации и реполаризации формируется электрическое поле, представленное вектором. Начало вектора отмечено отрицательными зарядами электрического поля. Вектор реполаризации демонстрирует изменение полярности (отрицательный в начале процесса). Оба вектора движутся в одном направлении, но полярность волны вектора реполаризации, генерируемого в конце участка, отрицательная. Справа смоделированные униполярные электрограммы А и Б показывают различную полярность при записи.

Основные моменты, определяющие последовательность деполаризации, - место возникновения импульса, форма и размер сердца, наличие специализированной проводящей ткани (рис. 2.2). Деполаризация предсердий, начинающаяся в синусовом узле, распространяется по тонкому миокарду предсердий, при этом последовательность образования вектора достаточно легко представить. В желудочках толщина стенок и скорость распространения возбуждения в субэндокардиальных слоях по волокнам Пуркинье изменяет направление активации от эндокарда к эпикарду (рис. 2.3). Это формирует противоположные векторы, которые частично подавляют друг друга, делая векторный анализ комплексным, и объясняет вольтажные изменения, которые происходят при БНПГ и других нарушениях активации.

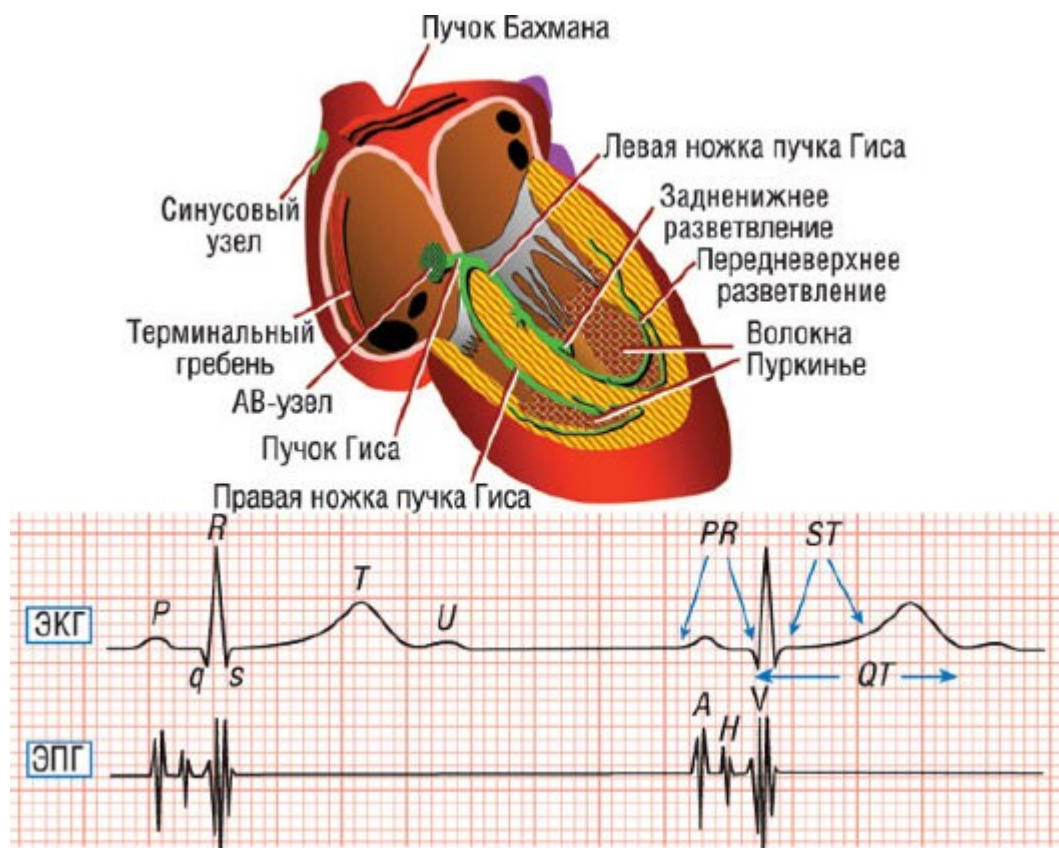


Рис. 2.2. Вверху: схематичное изображение эндокарда и проводящей ткани. Внизу: схематичное изображение электрокардиограммы и смоделированной внутрисердечной электрограммы пучка Гиса (ЭПГ) для демонстрации потенциала предсердий (А), пучка Гиса (Н) и МЖП (V). Потенциал пучка Гиса может регистрироваться только на его электрограмме. Объяснения в тексте.

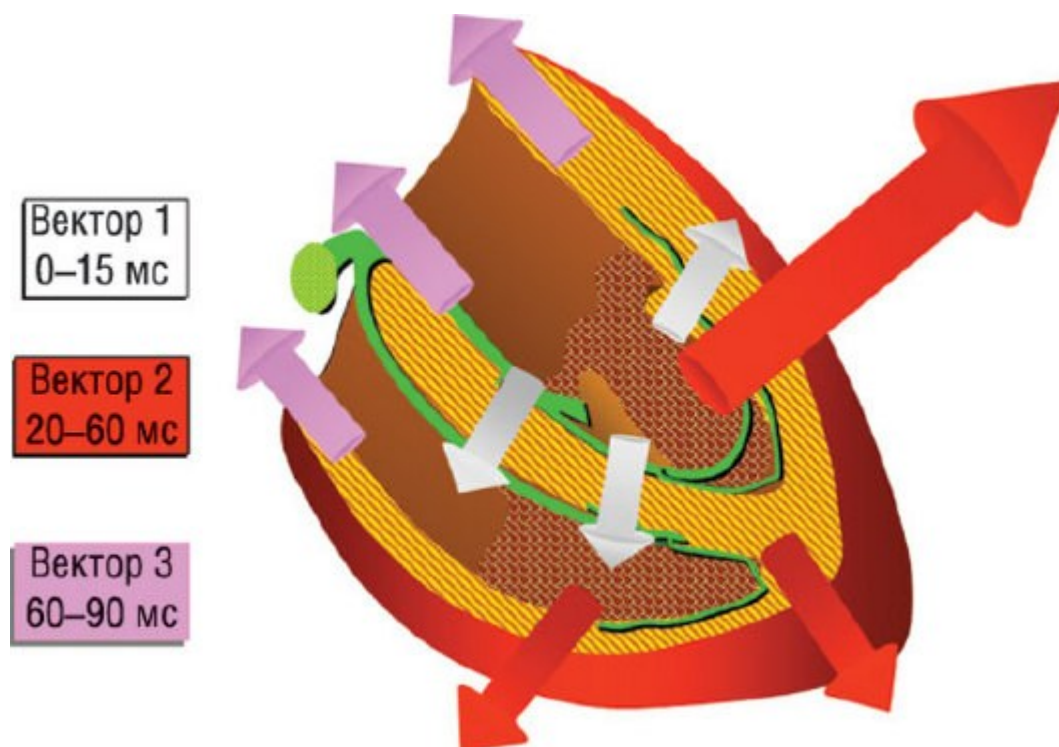


Рис. 2.3. Происхождение трех основных векторов активации желудочков. Белый цвет - три компонента вектора 1, описывающие "перегородочный" q и зубец r в начале комплекса QRS. Красный цвет - компоненты вектора 2, генерируемого активацией основной массы миокарда ЛЖ и ЛЖ (обратите внимание, что они имеют противоположные

направления). Пурпурный цвет - активация базальных отделов ПЖ, перегородки и ЛЖ - вектор 3. См. также рис. 2.2. Объяснения в тексте.

При ЭКГ регистрируют изменение основного потенциала, происходящее в результате деполяризации предсердий (зубец *P*) и желудочков (комплекс *QRS*). При этом амплитуда вектора, генерируемая проводящей тканью (АВ-узел, пучок Гиса и ножки пучка Гиса), очень незначительна для регистрации. По этой причине изучение АВ-проводимости базируется на дедуктивном анализе предсердных и желудочковых комплексов, конечно, если не была выполнена внутрисердечная запись электрограммы (см. рис. 2.2) [8]. За зубцом *P* следует изoeлектрический сегмент различной длины (*PR*), который отражает проведение возбуждения через АВ-узел, пучок Гиса и ножки пучка Гиса.

Деполяризация желудочков генерирует мультифазный комплекс, который часто начинается с небольшого отрицательного отклонения (зубец *q*), за которым следует большое положительное отклонение (зубец *R*), и заканчивается другим небольшим отклонением (зубец *s*), таким образом, доминирует комплекс *QRS* (см. рис. 2.2). Зубцы обозначают буквами, а использование заглавной буквы означает большой зубец. Буквы "*q*" или "*Q*" используют только для обозначения начальных отрицательных зубцов и, если начало комплекса *QRS* положительное, оно именуется зубцом "*R*" (или "*r*"). В случае начала *QRS* с зубца *r* с последующим зубцом *S* и затем еще одним положительным отклонением, последнее обозначают как зубец "*r*" или "*R*".

По прошествии 200-300 мс деполяризации начинается реполяризация - с позиций ЭКГ этот процесс волно-образный (см. рис. 2.1). Область реполяризации отмечена как отрицательно заряженная часть электрического поля, то есть вектор направлен к положительным зарядам, и волны реполяризации в принципе должны находиться в обратной к деполяризации полярности. Это верно для реполяризации предсердий, когда за зубцом *P* следует отрицательная низковольтная волна (рис. 2.4). Однако реполяризация желудочков имеет отличия, и зубец *T* стремится быть положительным там, где комплекс *QRS* положительный. Появление зубца *T* той же полярности, что и *QRS*, происходит вследствие обратной последовательности процесса реполяризации, который в норме начинается от эпикарда, где продолжительность потенциала действия короче, чем в эндокарде [9].

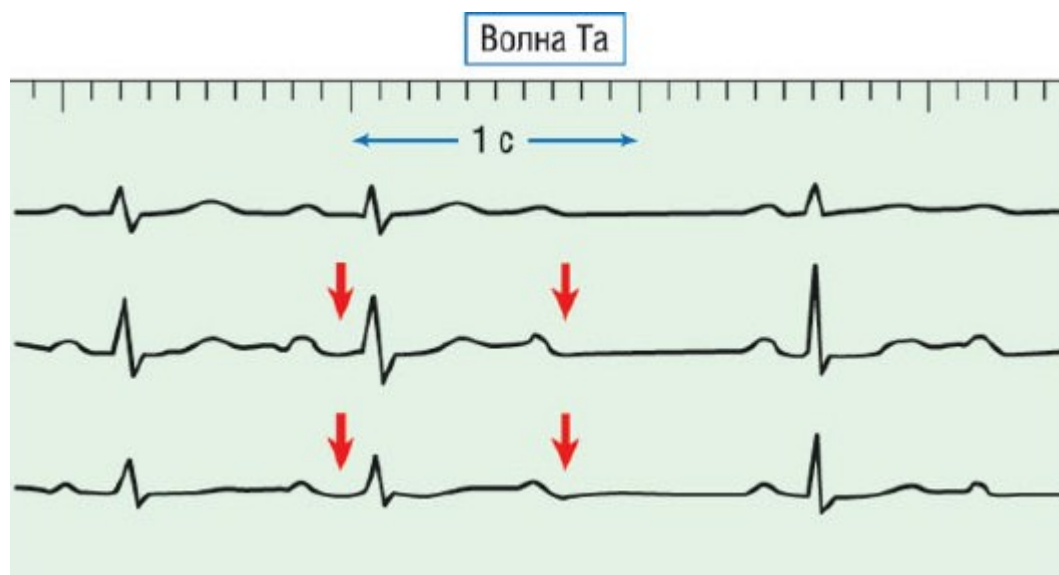


Рис. 2.4. Волна реполяризации предсердий, проявляющаяся в периоде Венкебаха (показано стрелками) в виде низковольтного отрицательного зубца.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОТВЕДЕНИЯ

ЭКГ разработана, чтобы записывать последовательность, направление и величину векторов деполяризации и реполяризации в трех направлениях (верхненижнем, праволевом и переднезаднем). Для этого происходит запись множества отведений путем измерения разницы потенциала между электродами, расположенными на верхних конечностях, левой ноге, а также электродами, расположенными на передней и боковой поверхностях грудной клетки под разными углами и проекциями (рис. 2.5) [1-7]. Биполярные отведения регистрируют разницу потенциалов между верхними конечностями (отведение I), правой рукой и левой ногой (отведение II) и между левой рукой и левой ногой (отведение III). Положительное отклонение указывает, что вектор приблизительно совпадает с направлением к левой руке в отведении I и к левой ноге в

отведениях II и III. Для облегчения понимания представим, что стандартные биполярные электроды составляют равнобедренный треугольник, из центра которого и происходят все векторы. Векторы записываются в каждом отведении в виде ортогональных проекций. Для расчета величины и направления вектора специалист, читающий ЭКГ, разворачивает процесс, начиная с записи отклонений (см. рис. 2.5).

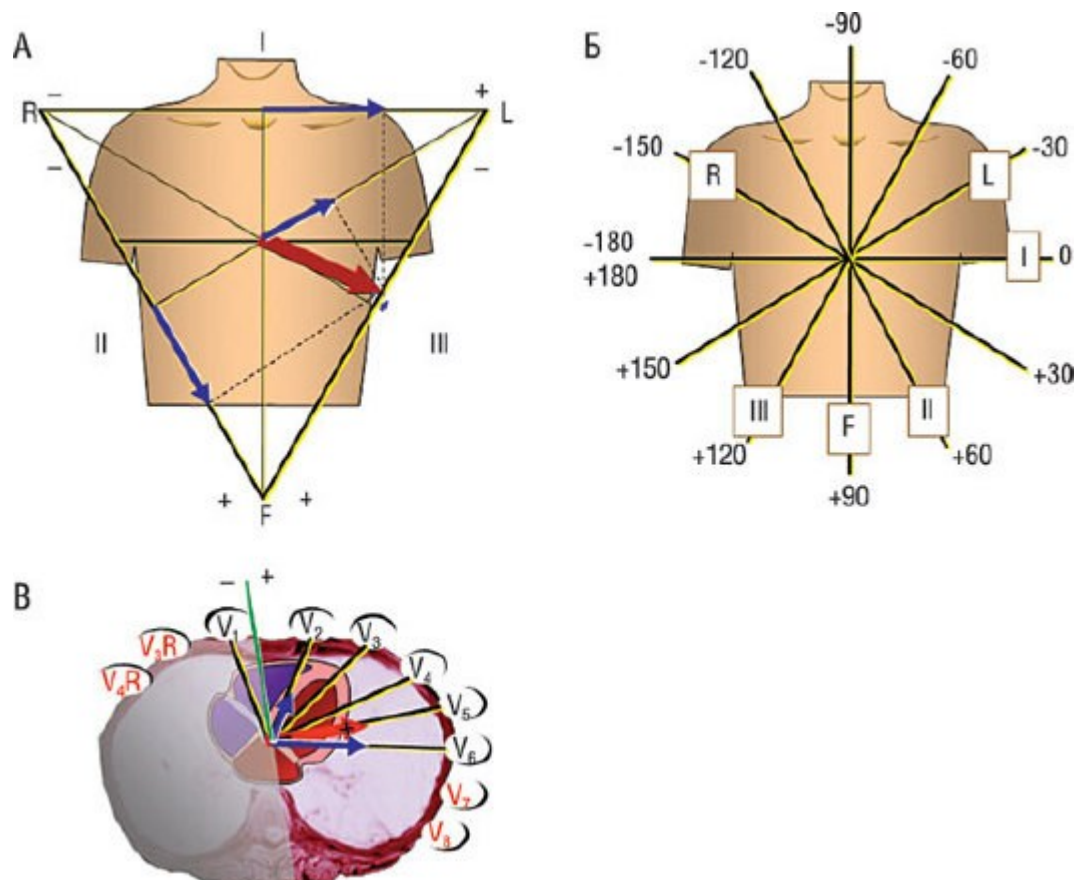


Рис. 2.5. Электрокардиографические отведения. Представлены ортогональные проекции вектора на каждое отведение, что позволяет читателю развернуть процесс для понимания величины и направления вектора. Вектор активации (выделен красным) проецируется с различной вольтажностью в зависимости от того, под каким углом он направлен к оси отведения. А - показана проекция на биполярное отведение (III) и униполярное отведение (aVL); Б - представлена схема из шести униполярных сердечных отведений; В - проекция вектора в системе отведений. Слева под серой окраской скрыты отведения (V1), которые регистрируют отрицательные потенциалы, так как к ним прилежит отрицательная часть вектора. Синяя стрелка показывает проекцию вектора активации на отведения V2 и V6. На (А) отмечен красным вектор, имеющий ось, практически перпендикулярную отведению III и четко положительную в отведении I, то есть близкую к $+30^\circ$.

Униполярные отведения (отведения V) отражают разницу потенциалов между записывающим электродом и нулевым электродом, состоящим из соединенных вместе электродов от верхних конечностей и левой ноги, подключенных через большое сопротивление (устройство Уилсона). Во фронтальной плоскости (конечности) униполярные отведения записываются с увеличенной амплитудой с целью компенсации низкого вольтажа из-за удаленности электродов друг от друга, и поэтому такие отведения называют *усиленными* (aVR, правая рука; aVL, левая рука; aVF, левая нога). Отведения I, II, III записывают векторы в виде проекций на оси отведений (стороны треугольника), в то время как отведения aVR, aVL и aVF регистрируют проекцию векторов на оси, соединяющей соответствующую вершину с центром треугольника. Биполярные и униполярные отведения от верхних конечностей и левой ноги отражают верхненижнее и праволевое направления во фронтальной плоскости (см. рис. 2.5). Униполярные прекардиальные отведения регистрируют переднезаднее и праволевое направления, определяя позицию в горизонтальной плоскости. Как и в aVR, векторы aVL и aVF проецируются на отведения, соединяющие электрод с центром грудины. Правильное расположение прекардиальных отведений в четвертом и пятом межреберных промежутках чрезвычайно важно с целью предупреждения ошибочной трактовки позиции сердца. В ряде случаев регистрацию V₁ и V₂ в третьем или втором, V₅ и V₆ в четвертом

или шестом межреберных промежутках можно использовать для выявления особенностей возбуждения миокарда, но это необходимо отметить, чтобы избежать ошибок.

Направление вектора во фронтальной плоскости определяется величиной угла с положительным направлением от 0° до $+180^\circ$, началом с левой стороны с вращением по часовой стрелке, книзу и вправо, и с отрицательным значением угла от 0° до -180° и вращением против часовой стрелки, вверх и вправо (см. рис. 2.5). Биполярные и униполярные оси отведений разделяют этот круг на секторы величиной 30° , облегчая поиск отведения с максимальной амплитудой (вектор направлен параллельно оси) или минимальной амплитудой (вектор направлен перпендикулярно оси отведения). В горизонтальной плоскости (прекардиальные отведения) расположение в угловом значении не регистрируется, но определяется "вращение" по часовой стрелке (влево) или против часовой стрелки (вправо) (как показано ниже).

Итак, ЭКГ-отведения регистрируют спроецированные векторы, генерируемые при активации миокарда, при этом роль врача состоит в том, чтобы развернуть процесс, то есть вычленив величину и направление вектора, генерируемого в трехмерном пространстве, из отклонений, записанных во множестве ЭКГ-отведений. Таким образом, мы анализируем сердце в его анатомической позиции, а специалисту, дающему заключение по данным ЭКГ, необходимо четко знать топологию различных камер сердца и иметь возможность анатомически расположить записанные векторы для понимания их значения.

Данные ЭКГ регистрируют на бумаге со скоростью 25 мм/с со значением вольтажка $1 \text{ мВ} = 1 \text{ см}$. Различная величина заданного значения 1 мВ (калибровка) или скорость бумаги может быть использована для выделения специфических находок. При этом важно знать, какие скорость и калибровка были использованы при записи данных ЭКГ, чтобы избежать ошибок при определении частоты сердечных сокращений (ЧСС), ритма, продолжительности интервалов или амплитуды различных отклонений.

АНАТОМИЧЕСКАЯ ПОЗИЦИЯ СЕРДЦА

Позиция камер сердца более сложна для описания, чем простое, как это может показаться, распределение на "право" и "лево". Правое предсердие (ПП) располагается справа от позвоночника, левое предсердие (ЛП) - посередине над позвоночником и позади ПП (рис. 2.6). Правый желудочек (ПЖ) локализован спереди от левого желудочка (ЛЖ). Таким образом, левые камеры сердца по анатомическому расположению больше задние, чем левые, и знание этого облегчает понимание направления вектора активации, так как информация, предоставляемая ЭКГ, бывает анатомически правильной.



Рис. 2.6. Магнитно-резонансная томограмма грудной клетки демонстрирует положение предсердий и желудочков. Слева - поперечный (горизонтальная плоскость) срез. Справа - передний косой срез. А и В показывают ЛП в его срединном и заднем положении, а ПЖ - в положении справа и спереди. Б и Г демонстрируют, что ЛЖ располагается сзади от правого МЖП, на самом деле, является передней стенкой ЛЖ.

Некоторые традиционные ошибочные представления могут препятствовать интуитивному пониманию ЭКГ [10]. Верхняя часть сердца, особенно ЛЖ (см. рис. 2.6), обычно называется передней; данный термин способен вызвать путаницу с истинной передней стенкой ЛЖ (МЖП) и отделом сердца (ПЖ). На самом деле верхнее анатомическое расположение основания и боковой части ЛЖ помогают в объяснении ЭКГ-находок при коронарном синдроме и внутрисердечных блокадах. Еще одно важное дополнение состоит в том, что заднее расположение митрального кольца и базальных частей боковой стенки ЛЖ может объяснять активацию в нормальном сердце, при преждевременном возбуждении или при ИМ.

Взглянув на отведения, помещенные на анатомическую модель грудной клетки (см. рис. 2.5), легко понять, что отведения I и aVL оценивают в основном левую боковую и верхнюю стенки ЛЖ, отведения II, III и aVF - нижние стенки ЛЖ и ПЖ, отведения V_1 - V_3 - перегородку и свободную стенку ПЖ, а V_4 - V_6 - верхушку и боковую стенку ЛЖ. Нарушения, такие как ишемия или постинфарктный рубец, локализуются по тем отведениям, в которых наиболее значительно выражены изменения ST, T и QRS. Нестандартное установление датчиков для униполярных отведений в некоторых случаях помогает в локализации ишемии. Так, размещение электродов по передней поверхности грудной клетки справа в положении, симметричном обычному расположению электродов, позволяет изучать ПЖ, а расположение электродов в продолжение V_6 по спине - заднюю стенку ЛЖ (см. рис. 2.5).

НОРМАЛЬНЫЕ ЗУБЕЦ Р И СЕГМЕНТ RQ

Активация предсердий начинается с высоких заднебоковых отделов ПП, близко к верхней полой вене, и затем быстро распространяется вдоль пограничного гребня по пучку Бахмана, генерируя небольшой вектор активации, направленный вниз и влево (рис. 2.7). В норме зубец Р положителен в отведениях I, II и aVF, отрицателен в отведении aVR и может быть сглаженным или двухфазным в отведении III. Вторая половина активации направлена кзади по ЛП, и это проявляется конечным отрицательным отклонением в отведениях V_1 и V_2 . У здоровых людей место происхождения синусового импульса может перемещаться от верхних к средним или даже нижним отделам ПП, изменяя ход активации и морфологию зубца Р [11-14]. Значение оси зубца Р во фронтальной плоскости ($\angle P$) может быть определено геометрической суммой положительной и отрицательной площади зубца Р в отведениях от конечностей. В норме значения $\angle P$ находятся в пределах от 90° до -30° .

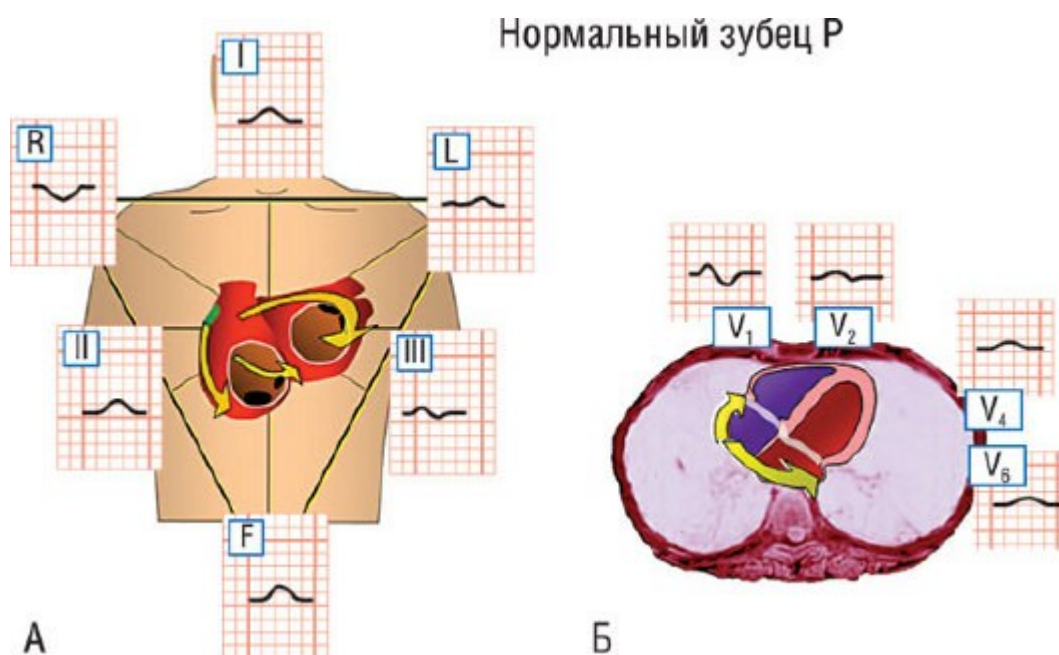


Рис. 2.7. Схематично представлены предсердия во фронтальной (А) и горизонтальной (Б) плоскостях. Схематично отображен зубец Р. Зеленым цветом отмечен синусовый узел. Желтой стрелкой показан основной путь активации предсердий. $\angle P$ близок к $+40^\circ$, так как

зубец Р четко положительный в отведении I и почти изоэлектрический (немного положительный) в отведении III.

АВ-проведение в норме осуществляется через АВ-узел и пучок Гиса, при этом АВ-клапанные кольца функционируют в качестве электрического изолятора. Медленное проведение по АВ-узлу определяет длительный изоэлектрический сегмент, регистрируемый между зубцом Р и комплексом QRS, в то время как деполяризацию АВ-узла, пучка Гиса и его ножек при ЭКГ с наложением электродов на поверхность тела невозможно зарегистрировать (см. рис. 2.2).

НОРМАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС QRS

Для облегчения понимания генерации комплекса QRS последовательность активации желудочков разделяется во времени на три сегмента (векторы 1-3) [см. рис. 2.3] [2, 6, 11, 15, 16]. Вектор 1 (начальные 12-20 мс) отражает начало активации левой половины МЖП и основания сосочковых мышц ЛЖ, он полностью зависит от распространения возбуждения по левой ножке пучка Гиса (ЛНПГ) и ее разветвлениям. Это незначительный вектор, проявляющийся небольшим начальным зубцом *q* в отведениях I, aVL, V₅-V₆ или в отведениях II, III и aVF при вертикальной позиции сердца (рис. 2.8 и 2.9).

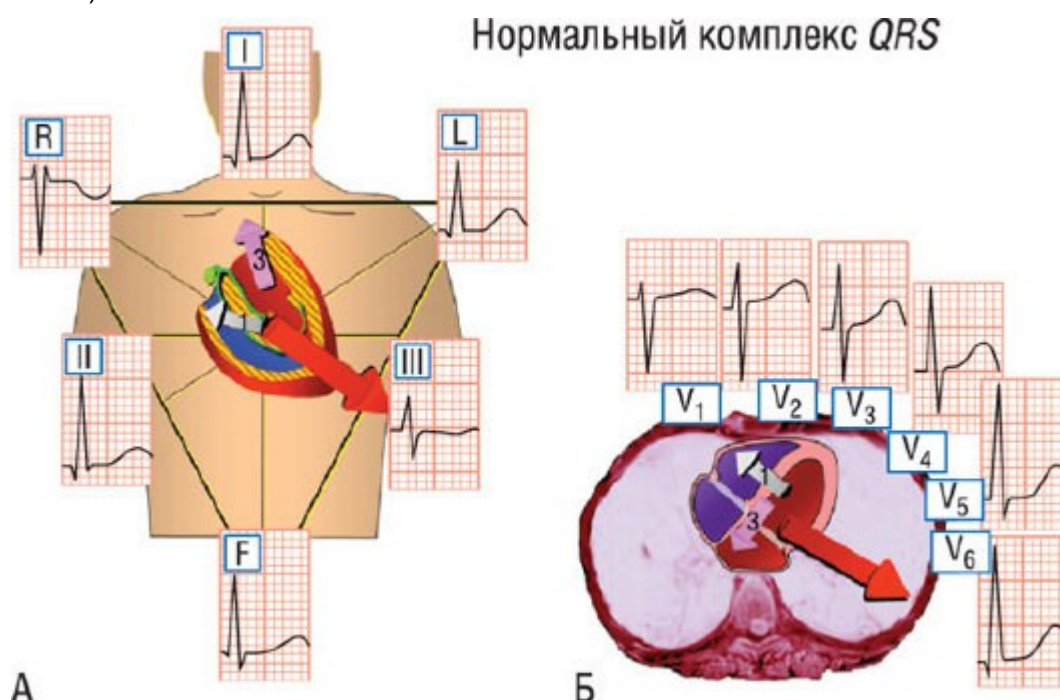


Рис. 2.8. Схематично представлены три основных вектора активации и результирующий комплекс QRS при промежуточной позиции сердца. Вектор 1 - серый, вектор 2 - красный, вектор 3 - пурпурный. $\hat{a}QRS$ перпендикулярен отведению III и может составлять $+30^\circ$ или -150° . Положительный QRS в отведении I подтверждает, что $\hat{a}QRS$ указывает влево, следовательно, составляет $+30^\circ$. $\hat{a}T$ перпендикулярен III отведению и параллелен I ($+30^\circ$).

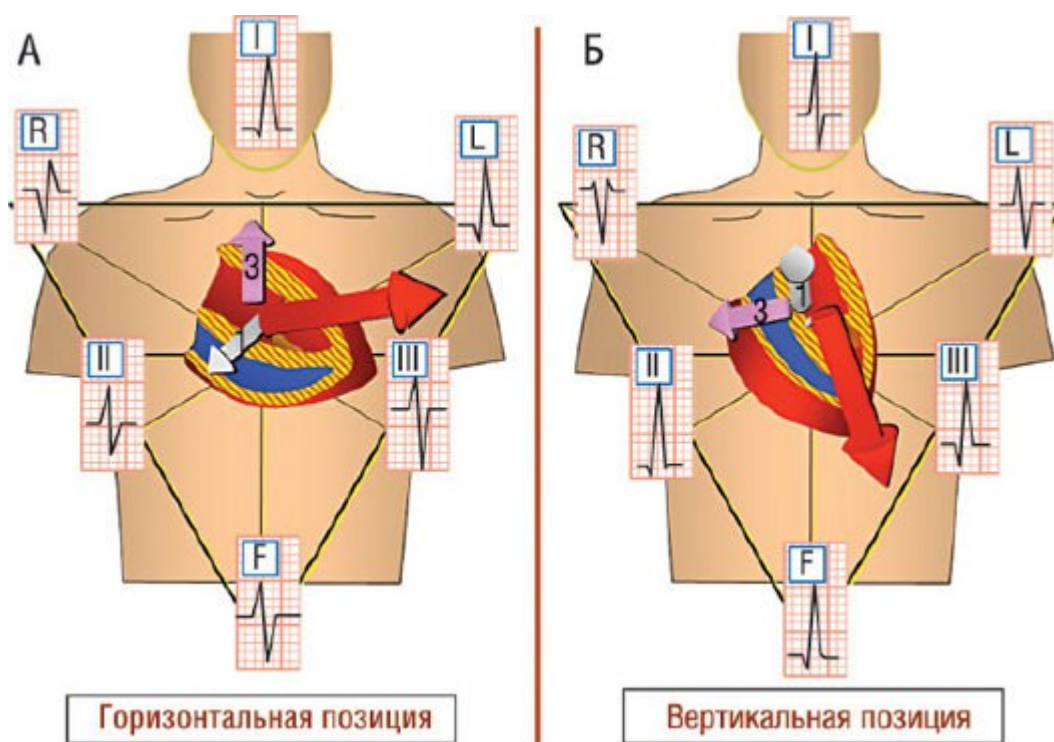


Рис. 2.9. Нормальная вариация электрической позиции сердца во фронтальной плоскости. А - горизонтальная позиция ($\hat{a}QRS -15^\circ$). Обратите внимание, наибольшие положительные комплексы - в отведениях I и aVL, наиболее изоэлектричные - в отведениях II и aVF (немного отрицательные в отведении aVF и немного положительные во II отведении), следовательно, расположение между 0° и -30° (см. рис. 2.5). Б - вертикальная позиция ($\hat{a}QRS +75^\circ$). Наиболее положительный QRS - в отведении II и aVF, незначительно положительный - в I отведении, таким образом, расположение между $+60^\circ$ и $+90^\circ$.

Вектор 2 (промежуточные 20-65 мс) отражает активацию по волокнам Пуркинье основной части МЖП, ПЖ и миокарда ЛЖ в направлении от эндокарда к эпикарду. Этот вектор генерирует высоковольтный остроконечный зубец, несмотря на частичное его подавление со стороны противоположно направленного вектора (см. рис. 2.8 и 2.9). Основная масса ЛЖ направляет вектор 2 влево кзади с верхненижним отклонением в зависимости от позиции сердца. Этот вектор генерирует доминирующий зубец R в отведениях I, aVL и V_5-V_6 , а также зубец S в отведениях aVR и V_1-V_2 . Размер зубца R в каждом из отведений зависит от позиции сердца.

Вектор 3 (последние 65-90 мс) отражает в основном активацию основания ПЖ, ЛЖ и МЖП, включая выносящий тракт ПЖ. Обычно это небольшой вектор, генерирующий медленное отклонение; направлен кзади и вверх с различным отклонением вправо или влево в зависимости от позиции сердца (см. рис. 2.8 и 2.9). Этот вектор может формировать зубец s в отведениях I, II, III или aVF либо выемку в конце зубца R в этих или других отведениях. Активация выносящего тракта ПЖ и терминального гребня может вызывать появление r' в отведении V_1 или V_2 , что при нормальной продолжительности комплекса QRS не следует ошибочно принимать за признак БПНПГ.

Амплитуда комплекса QRS варьирует в каждом отведении в зависимости от направления вектора, однако суммарный вольтаж QRS может быть ненормально низким вследствие изменений миокарда (амилоидоз, рубец), выпота в полость перикарда, увеличения воздушности легких, ожирения. Низкий вольтаж во фронтальной плоскости отмечают в том случае, если величина наибольшего R или S <5 мм (0,5 мВ) во всех отведениях от конечностей либо если сумма вольтаж зубцов комплекса QRS от пика до пика в отведениях I, II и III <15 мм (1,5 мВ). В прекардиальных отведениях низкий вольтаж определяется, когда наибольший зубец R или S <10 мм (1,0 мВ) или сумма вольтаж QRS от пика к пику во всех прекардиальных отведениях составляет <15 мм (1,5 мВ).

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПОЗИЦИЯ СЕРДЦА: ОСИ P, QRS И T

Выполняя геометрическое суммирование всех векторов зубцов P, QRS или T, мы получаем "средний" вектор для каждого из этих зубцов. Построение оси координат из этих векторов вносит понятие электрической оси сердца в пространстве, которая во фронтальной плоскости выражается

в положении средней оси, или "а", с различной степенью отклонения в положительную или отрицательную сторону (см. рис. 2.5). С целью расчета среднего вектора важно брать во внимание то, что суммируется не только амплитуда, но и площадь зубца. Это несложно в отношении зубцов *P* или *T* (см. рис. 2.7 и 2.8); однако комплекс *QRS* часто имеет несколько положительных и отрицательных зубцов, у которых должна быть оценена и ширина, и амплитуда.

Для построения оси координат, следуя обратному дедуктивному процессу, упомянутому выше, легко найти отведение, в котором комплекс *QRS* максимально изо-электричен (положительная часть равна отрицательной или имеет незначительные отклонения в положительную или отрицательную зоны), то есть средний вектор направлен перпендикулярно оси этого отведения. Однако остается выяснить одно из двух возможных направлений отклонения в сторону угла 180°. Определение средней амплитуды в другом отведении позволяет решить эту задачу (см. рис. 2.5 и 2.7-2.9). Процесс определения $\hat{a}QRS$ может также начинаться с поиска отведения с максимальным положительным отклонением, в этом случае вектор будет максимально параллелен оси данного отведения.

Положение электрической оси сердца (оси *QRS*, или $\hat{a}QRS$), как приблизительное отображение позиции сердца, может быть определено геометрической суммой положительных и отрицательных площадей *QRS* в отведениях, расположенных во фронтальной плоскости. Нормальное значение $\hat{a}QRS$ располагается между 100° и -30°, на это значение влияют телосложение, ожирение, повышенная воздушность легких и возраст. С возрастом и появлением ожирения наблюдается тенденция к отклонению $\hat{a}QRS$ влево (вверх), в то же время у лиц моложе 30 лет - к отклонению $\hat{a}QRS$ вправо (вниз) [см. рис. 2.9]. У некоторых пациентов изменения положения сердца при дыхании достаточны для появления циклических изменений $\hat{a}QRS$, обычно проявляющихся изменением амплитуды и конфигурации в нижних отведениях.

Электрическая позиция в горизонтальной плоскости также вариабельна и может отражаться в прекардиальных отведениях, причем эта вариабельность имеет определение "поворота" по часовой стрелке (влево и кзади) или против часовой стрелки (вправо и вверх), если смотреть от низа диафрагмы. "Переходный комплекс" ($R=S$) обычно регистрируется в отведениях V_3 - V_4 (см. рис. 2.8). Поворот против часовой стрелки перемещает переходный *QRS* к V_2 и определяет появление перегородочного зубца *q* в отведениях, предшествующих V_4 . Ротация по часовой стрелке перемещает переходный комплекс к отведению V_5 с присутствием зубца *S* в отведении V_6 (рис. 2.10).

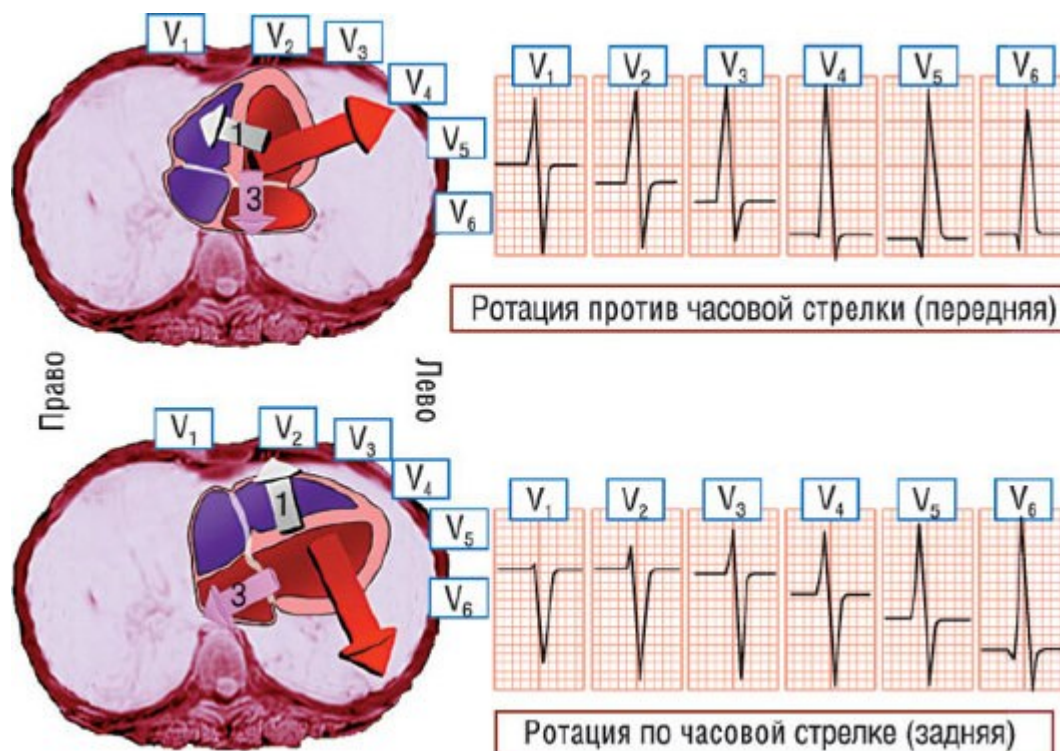


Рис. 2.10. Изменения позиции сердца в горизонтальной плоскости. Схема слева показывает сердце на магнитно-резонансной томограмме грудной клетки, вид снизу. Вверху: ротация сердца против часовой стрелки (кпереди) с переходным комплексом ($R=S$) в отведении V_2 и перегородочным зубцом *q* в отведении V_4 . Внизу: ротация по часовой стрелке с переходным комплексом в V_5 и зубцом *S* в V_6 .

Электрическая позиция сердца во фронтальной плоскости и поворот его в горизонтальной плоскости зависит от многих факторов, включающих возраст, телосложение, деформацию грудной клетки, увеличение камер сердца, рубцы после перенесенного ИМ, нарушение проводимости, наличие предвозбуждения желудочков. Значимость электрической позиции сердца необходимо определять в клиническом контексте.

ДЕКСТРОКАРДИЯ

При декстрокардии (*situs inversus*) все параметры электрической позиции сердца зеркально отражаются справа от срединной линии. Зубец *P* будет отрицательным в отведении I, а ось *QRS* ($\angle QRS$) будет отклонена в правый нижний квадрант (от $+90^\circ$ до $+180^\circ$). В прекардиальных отведениях не будет происходить нормального развития комплекса от *rS* до *qR* к отведениям V_5 - V_6 , но это будет наблюдаться в отведениях, расположенных симметрично на правой половине грудной клетке (V_3R - V_6R) (рис. 2.11). Более часто, чем декстрокардия, встречается ситуация, при которой электроды, неправильно наложенные на верхние конечности, имитируют во фронтальной плоскости декстрокардию, однако в прекардиальных отведениях это не находит подтверждения.

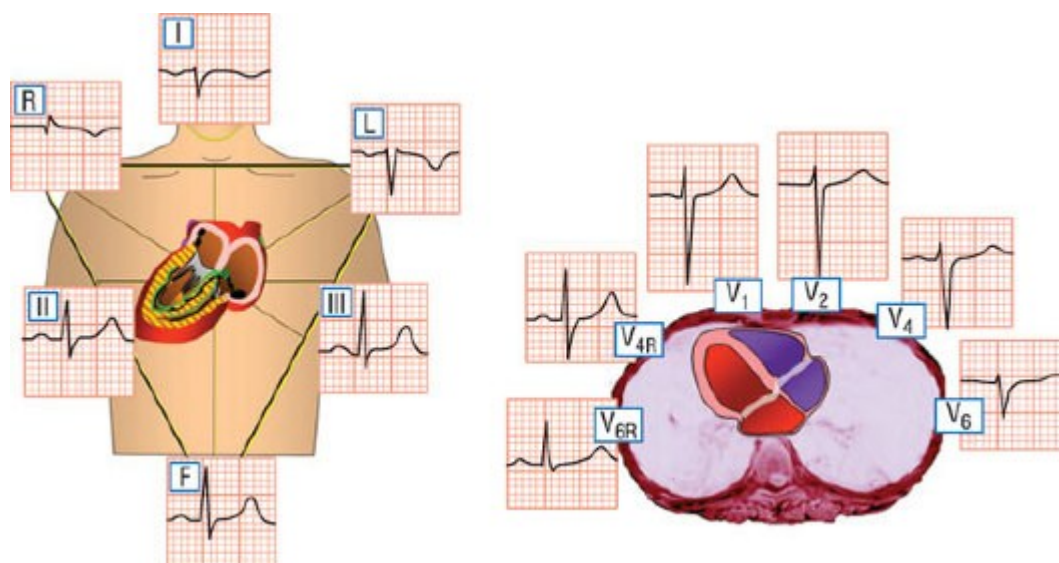


Рис. 2.11. Декстрокардия. Обратите внимание: зеркальные электрокардиографические паттерны, все векторы направлены вправо. Правые прекардиальные отведения регистрируют векторы ЛЖ, в норме регистрируемые слева.

РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ

По окончании комплекса *QRS* ЭКГ возвращается к изолинии, где остается на протяжении 150-200 мс до начала зубца *T* с его пологим началом и крутым возвратом к изолинии. Период между окончанием комплекса *QRS* и началом зубца *T* называют сегментом *ST*, а соединение комплекса *QRS* и сегмента *ST* - точкой *J*. Сегмент *ST* может быть немного приподнят над изолинией (0,5-1 мм) в отведениях с высоким зубцом *R*, а также в правых прекардиальных отведениях (V_1 - V_2) с доминирующим зубцом *S*. Наиболее часто встречающийся вариант нормы, проявляющийся элевацией $ST \geq 1$ мм во многих отведениях, называют синдромом "ранней реполяризации". Нередко он обусловлен увеличением тонуса блуждающего нерва и может служить поводом для дифференциальной диагностики с перикардитом или ишемией миокарда (рис. 2.12) [17].

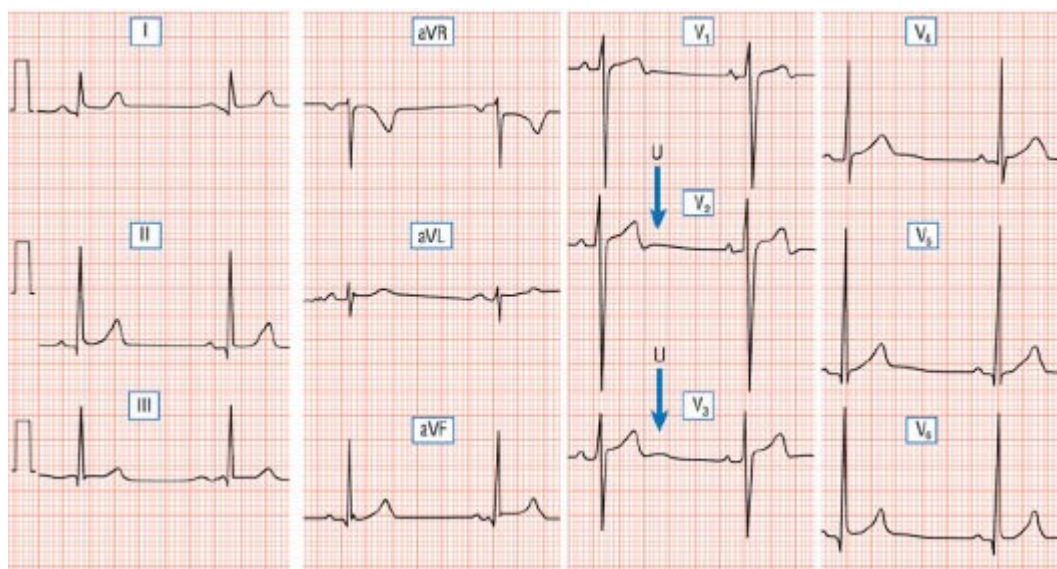


Рис. 2.12. Синдром "ранней реполяризации" у здорового 20-летнего мужчины. Обратите внимание на элевацию сегмента ST в большинстве отведений, стабильную во времени, на фоне отсутствия каких-либо симптомов заболевания сердца. Заметьте также высокий вольтаж QRS в нижних и прекардиальных отведениях, что могло бы свидетельствовать об увеличении ЛЖ, но это норма для 20-летнего возраста. Синей стрелкой указано на нормальный низкоамплитудный зубец U.

Зубец *T* в норме положительный в отведениях I, II, aVL и V₂-V₆, он может быть различным в других отведениях. Средняя ось зубца *T* (\hat{aT}) в отведениях во фронтальной плоскости составляет $<60^\circ$ по отношению к \hat{aQRS} . Зубец *T* может быть отрицательным в правых прекардиальных отведениях (V₁-V₃) у детей до тех пор, пока не произойдет утрата физиологического доминирования ПЖ, а также встречается в норме у женщин и мужчин африканского происхождения негроидной расы.

Следом за зубцом *T* идет низкоамплитудный скругленный зубец *U*, который наиболее часто регистрируют в прекардиальных отведениях (см. рис. 2.12). Зубец *U* отражает задержанную реполяризацию участков миокарда с медленным ответом и, возможно, волокон Пуркинье [9, 18].

УВЕЛИЧЕНИЕ/ГИПЕРТРОФИЯ КАМЕР СЕРДЦА

Увеличение массы миокарда повышает величину вектора, генерируемого при активации, изменяя амплитуду записанных отклонений и зачастую среднюю ось активации вовлеченных камер сердца. Возросший объем камеры также может повышать величину вектора [19], поэтому термин "увеличение" более предпочтителен, чем "гипертрофия". Увеличение камеры изменяет проводимость миокарда вследствие нарушения однонаправленного расположения мышечных волокон или появления интерстициального фиброза, а также может повышать время активации. Наконец, увеличение камер сердца способствует нарушению процесса реполяризации, изменяя нормальную его последовательность с началом от эпикардиальных слоев и, таким образом, вызывая вторичные изменения сегмента *ST* и зубца *T*. Наличие нормальной последовательности активации - необходимое условие для достоверности ЭКГ-критериев диагностики увеличения камер сердца в связи с тем, что нарушения проводимости или эктопические ритмы могут изменить конфигурацию ЭКГ таким же образом [20].

УВЕЛИЧЕНИЕ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Увеличение ПП будет усиливать первоначально направленные вниз компоненты вектора активации ПП, отклоняя ось зубца *P* (\hat{aP}) вниз (более $+75^\circ$) и увеличивая вольтаж зубца *P* в нижних отведениях II, III и aVF (рис. 2.13-2.15). В отведениях V₁ и V₂ также может быть увеличена амплитуда изначально положительного зубца (см. рис. 2.15). Верхняя граница амплитуды зубца *P* в отведениях II, III и aVF составляет 0,25 мВ (2,5 мм) и 0,15 мВ (1,5 мм) - в отведении V₁; при этом ЭхоКГ выявляют небольшую корреляцию с размерами ПП [21, 22]. У больных с эмфиземой легких зубец *P* не всегда достигает вольтажных критериев, но при этом выделяется по сравнению с амплитудой комплекса *QRS*. Увеличение ПП не удлиняет зубец *P*, поскольку векторы ПП, даже поздние, будут перекрываться векторами ЛП. Критерии увеличения ПЖ обладают большим предсказательным значением в плане увеличения ПП, чем изменения зубца *P* [23].

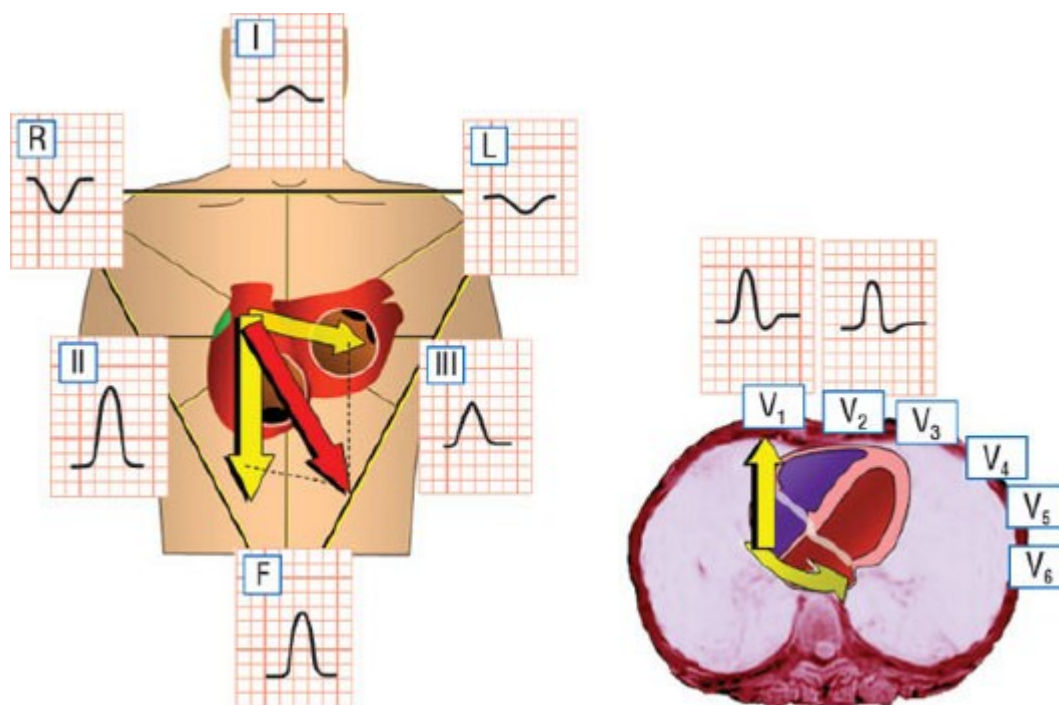


Рис. 2.13. Увеличение ПП повышает величину вертикального компонента вектора и зубца Р в нижних отведениях, придавая ему остроконечную форму. Зубец Р почти параллелен во II и слегка положителен в I отведении, что свидетельствует об $\angle P \approx 80^\circ$. В горизонтальной плоскости увеличение векторов, направленных вперед, может обусловить остроконечные зубцы Р в отведениях V1-V2.

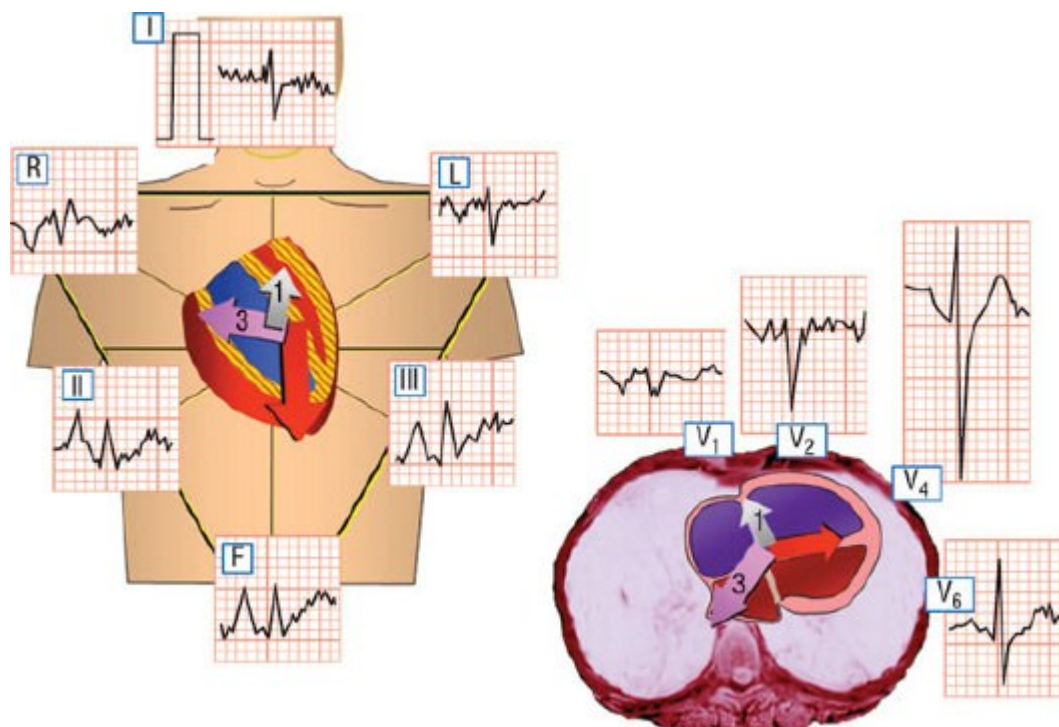


Рис. 2.14. Увеличение правых предсердия и желудочка при *cor pulmonale*. Зубец Р остроконечный и высокий в отведениях II, III и aVF. Ось комплекса QRS составляет 90° , а в горизонтальной плоскости присутствует поворот по часовой стрелке (S в V6). Конечные векторы QRS направлены назад и вправо, что обуславливает зубцы S в отведениях I, V6 и V1. Виден артефакт дыхательной мускулатуры.

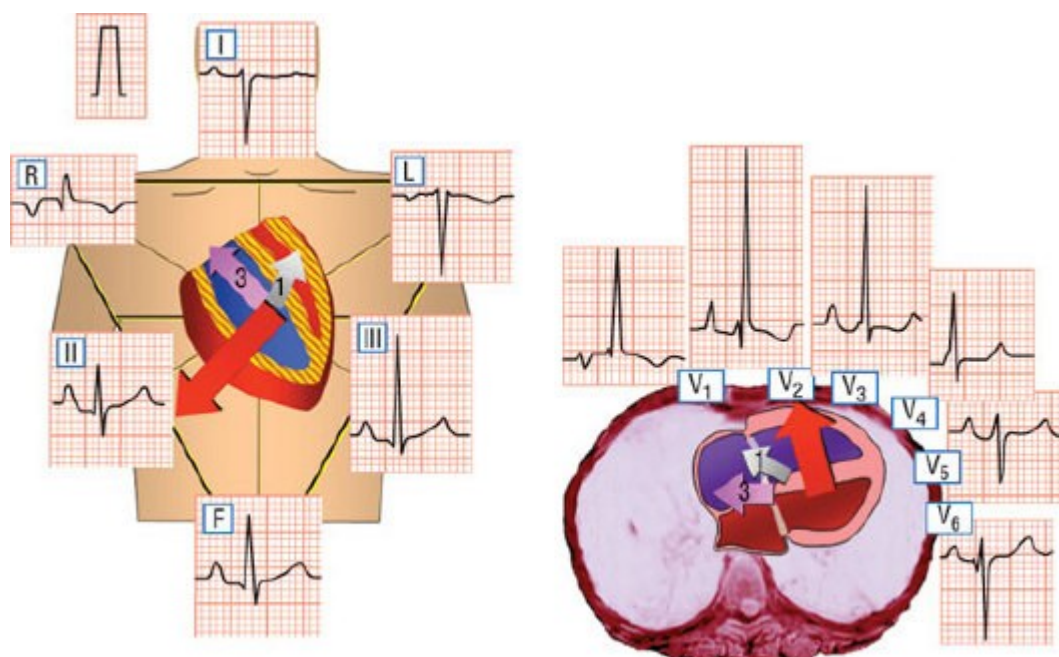


Рис. 2.15. Увеличение правых предсердия и желудочка при стенозе клапана ЛА. Зубец P высокий и остроконечный в отведениях II, aVF и V2-V3. $\hat{a}QRS$ составляет 130° (слабо отрицательный в отведении aVR, слабо положительный во II и явно отрицательный в I отведении). Обратите внимание на высокие зубцы R в отведениях V1-V3 и S в V6.

УВЕЛИЧЕНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Увеличение ЛП усиливает амплитуду и длительность поздних векторов зубца P, направленных влево и назад, и следовательно, стремится сделать $\hat{a}P$ горизонтальным и увеличить длительность зубца P >100 мс. Зубец обычно выглядит двугорбым, М-образным (рис. 2.16). В отведении V₁ направленный назад вектор ЛП может вызвать позднее отрицательное отклонение глубиной >1 мм (0,1 мВ) и шириной >1 мм (0,04 с). Прогностическое значение этих критериев являлось причиной споров [24, 25] при сопоставлении с ЭхоКГ-измерениями предсердия. Одна из возможных причин слабой корреляции - тот факт, что критерии увеличения ЛП могут быть обусловлены или замаскированы нарушениями предсердной проводимости [26], и по этой причине некоторые авторы больше предпочитают говорить о "патологии" ЛП, чем об увеличении. Выяснилось, что размер конечного отрицательного отклонения в отведении V₁ коррелирует с давлением в ЛП, что используют для мониторингирования левожелудочковой недостаточности у больных с острым ИМ [27, 28].

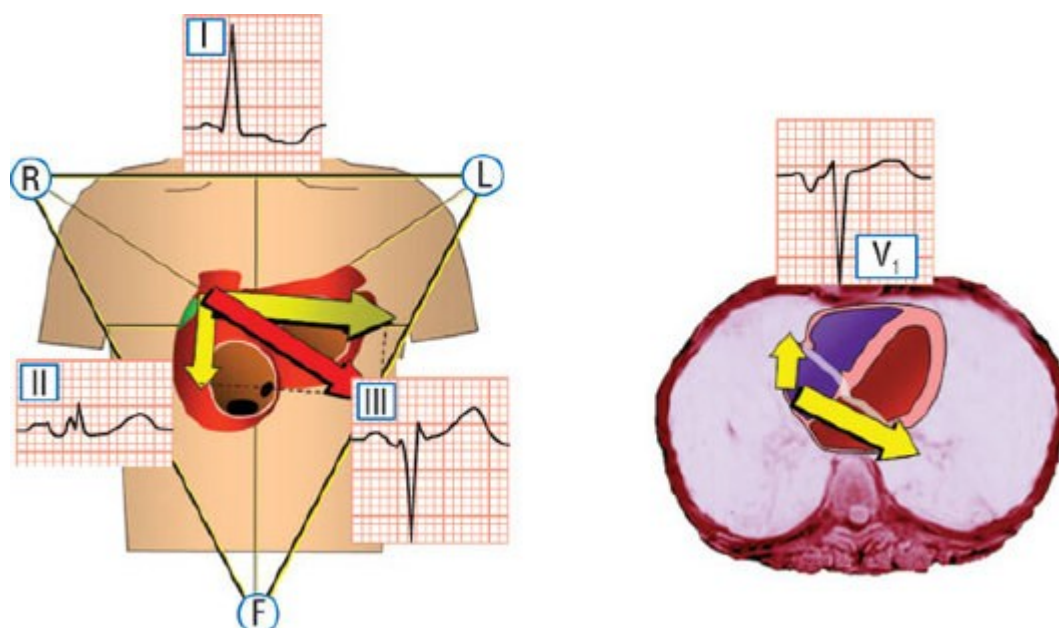


Рис. 2.16. Увеличение ЛП. Зубец Р широкий и двухфазный во II отведении, а в V1 присутствует широкое и глубокое отрицательное конечное отклонение, обусловленное направленными назад конечными векторами ЛП.

Одновременное увеличение ПП и ЛП приводит к совокупности изменений, описанных для каждого предсердия: высокие, широкие и зачастую зазубренные зубцы *P* в стандартных отведениях, а также большие двухфазные зубцы *P* в правых грудных отведениях.

УВЕЛИЧЕНИЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Увеличение ПЖ трудно диагностировать, поскольку многие его признаки могут быть обусловлены строением тела, патологией органов грудной клетки, увеличенной воздушностью легких, молодым возрастом, БНПГ или их разветвлений. Кроме того, явное преобладание векторов активации ЛЖ затрудняет идентификацию увеличения ПЖ небольшой степени. Диагностика увеличения ПЖ не может быть основана на строгих критериях, скорее всего, она строится на многих ЭКГ-признаках, создающих целостную картину, ведущую от предположения к четкому диагнозу. Клинические признаки увеличения ПЖ являются наиболее важным подтверждением. В данном случае, более чем когда-либо, важно интерпретировать данные ЭКГ в свете клинической картины.

Нарастание величины вектора ПЖ может смещать \hat{aQRS} вправо (ниже) [см. рис. 2.14 и 2.15]. В тех случаях, когда области положительного и отрицательного отклонений практически равны во всех стандартных отведениях, а итоговый отрицательный вектор направлен к правому плечу (признак S_I, S_{II}, S_{III}), или *S* тип ЭКГ, \hat{aQRS} определить невозможно (рис. 2.17) [29, 30]. В некоторых случаях дилатация ПЖ приводит к повороту по часовой стрелке по оси "верхушка-основание" с формированием глубоких зубцов *Q* в III отведении и зубца *S* в I отведении. Этот признак часто можно обнаружить при остром легочном сердце вследствие ТЭЛА (см. главу 37). Его можно использовать при дифференциальной диагностике с ИМ нижней стенки.

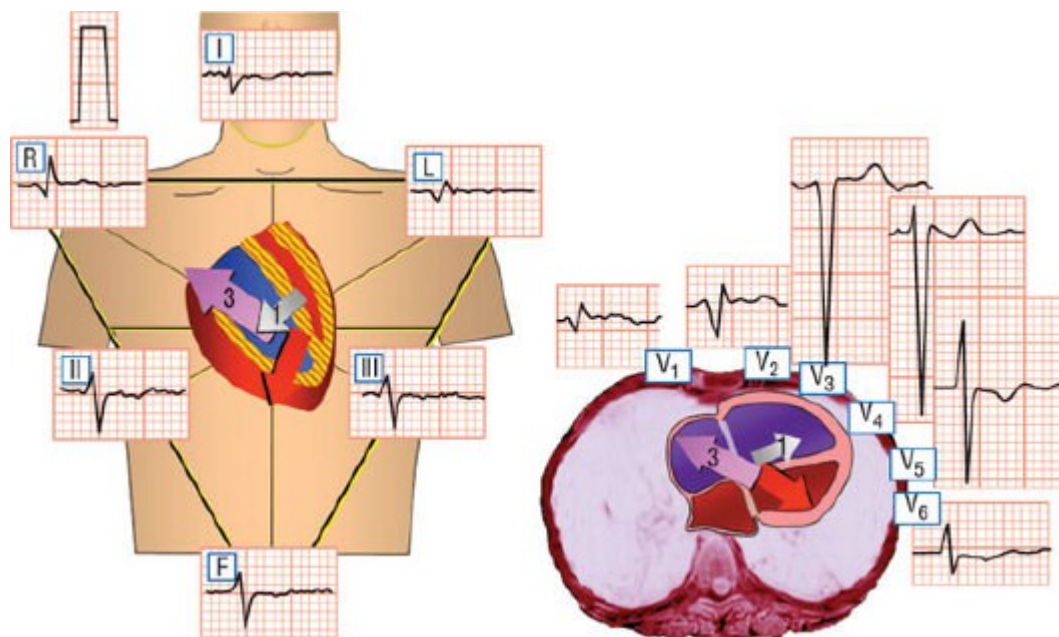


Рис. 2.17. Увеличение ПЖ при *cor pulmonale* и ФП. Обратите внимание на низкий вольтаж во фронтальной плоскости, а также на неопределенную ось (комплексы типа *r/s* во всех отведениях). Поздние векторы направлены к *aVR*, что объясняет зубцы *S* в отведениях I, II и III. В горизонтальной плоскости обратите внимание на смещенный влево вектор 1 (зубцы *Q* в отведениях V1-V3), а также поздний вектор 3, направленный вправо и кпереди (зубцы *R'* в отведениях V1-V2).

В грудных отведениях (горизонтальная плоскость) существует несколько вероятных признаков гипертрофии ПЖ, в частности обусловленных увеличенной массой ПЖ, дилатацией ПП и ПЖ с разворотом кзади (по часовой стрелке), а также анатомическим строением и патологией грудной клетки. Первоначальные зубцы *r* могут снижаться или исчезать, маскируя рубец, локализованный в передней части перегородки (см. рис. 2.14 и 2.17), однако увеличение направленных вперед векторов активации ПЖ может вызвать высокие зубцы *R* (см. рис. 2.15) или поздний зубец *R'* (см. рис. 2.17) в правых грудных отведениях. В зависимости от вида комплексов в грудных отведениях признаки увеличения ПЖ классифицируют на различные типы (А, В, С), но их

клиническая значимость ограничена. На самом деле они представляют собой комбинацию описанных ранее различных изменений, позволяющих предположить увеличение ПЖ.

Гипертрофия ПЖ может вызывать вторичные изменения реполяризации, характеризующиеся отрицательными асимметричными зубцами *T*, в основном в отведениях III и V_1 - V_3 (см. рис. 2.15). Нередко зубцы *T* бывают положительными в правых грудных отведениях (см. рис. 2.17). Изменения реполяризации могут быть острыми при перегрузке ПЖ в связи с ТЭЛА (см. главу 37) и проявляются в виде элевации сегмента *ST* в нижних и/или правых грудных отведениях, а также инверсии зубцов *T*, что представляется подозрительным в плане ишемии и может затруднить дифференциальную диагностику с ИМ, особенно когда патологические зубцы *Q* появляются в связи с поворотом сердца (рис. 2.18).

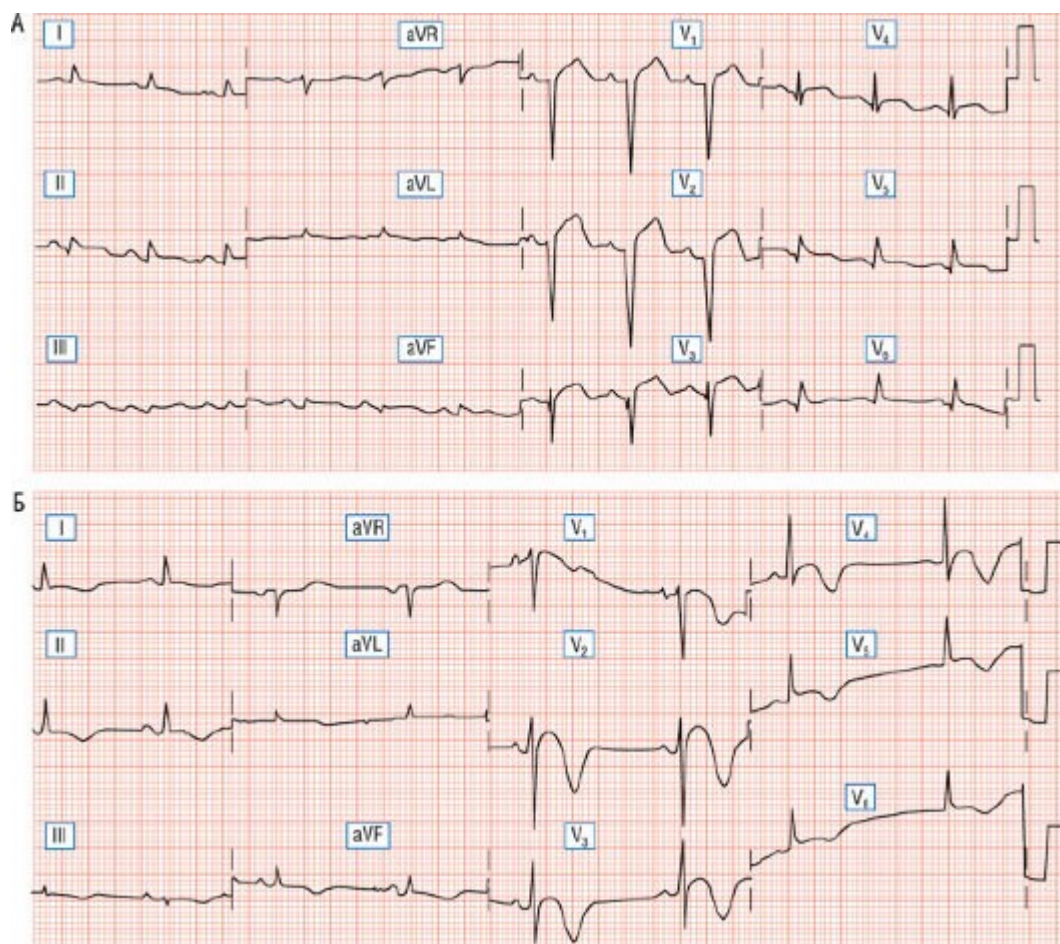


Рис. 2.18. Острая тяжелая ТЭЛА. А - обратите внимание на интервал Q-S в отведениях V_1 - V_3 с элевацией сегмента *ST* в V_1 - V_4 , что похоже на острый передний ИМ. В отведениях II, III и aVF - умеренная элевация сегмента *ST*. Б - динамика через 48 ч. Обратите внимание на появление вновь зубцов *r* в правых грудных отведениях. Элевация сегмента *ST* остается в отведениях V_1 - V_4 . Зубцы *T* становятся диффузно инвертированными, а интервал Q-T удлиннен, что наводит на мысль о развитии ишемии.

У детей, в частности в возрасте до 1 года, диагноз "гипертрофия ПЖ" нужно ставить с особой настороженностью. Выявляемое у плода физиологическое доминирование ПЖ сохраняется, поэтому правый $\hat{a}QRS$ во фронтальной плоскости и преобладание зубцов *R* с отрицательными зубцами *T* в правых грудных отведениях - нормальные явления. Отрицательные зубцы *T* в правых грудных отведениях могут оставаться годами.

Увеличение ПЖ часто приводит к БПНПГ. В этом случае изменения амплитуды и направления вектора и реполяризации, вторичные по отношению к нарушению проводимости, затрудняют диагностику лежащего в основе этого увеличения ПЖ.

УВЕЛИЧЕНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Поскольку вектор 2 в основном генерируется деполяризацией ЛЖ, главными признаками увеличения ЛЖ бывают увеличение вольтажа комплекса *QRS* и большие зубцы *R* в отведениях, характеризующих левую сторону сердца (aVL, I, V_5 - V_6) [рис. 2.19 и 2.20]. В связи с задним

расположением ЛЖ в правых грудных отведениях V_1 - V_2 могут быть глубокие зубцы S . Увеличенная амплитуда будет регистрироваться в различных отведениях, в зависимости от электрической позиции сердца. А это означает, что вольтажные критерии действительны только для заданного отведения, даже при их отсутствии в других отведениях. Для диагностики увеличения ЛЖ вольтажные критерии были предложены различными авторами [30-36], чувствительность и специфичность этих алгоритмов приведены в табл. 2.1. Есть критерии, обладающие значительной специфичностью при низкой чувствительности: зубцы $R > 11$ мм в отведении aVL , > 14 мм в отведении I или > 25 мм в отведениях V_5 - V_6 либо зубцы $S > 25$ мм в V_1 - V_2 . Классические критерии Соколова $[(S \text{ в } V_1 \text{ или } V_2) + (R \text{ в } V_5 \text{ или } V_6) \geq 3,5 \text{ мВ (35 мм)}]$ обладают меньшей специфичностью у лиц молодого возраста. Амплитуда зубцов R и S в отведениях V_3 и V_4 - менее надежный показатель, поскольку в них отражен потенциал вблизи вершины ЛЖ, существенно зависящий от ее анатомических особенностей. Балльная система, предложенная Ромилтом и Эстесом (D. Romhilt, E. Estes), включает отклонение электрической оси, изменения сегмента ST и зубца T , признаки увеличения ЛП для улучшения диагностической чувствительности и специфичности (табл. 2.2).

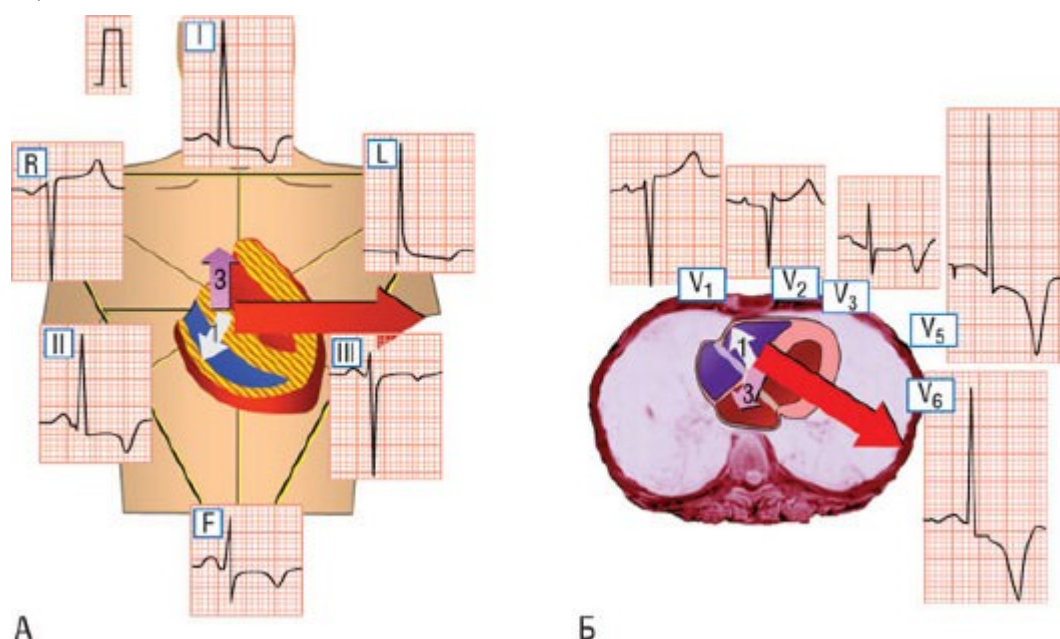


Рис. 2.19. Увеличенный вектор обуславливает высокие зубцы R или глубокие зубцы S в зависимости от направления отведения. А - отведения фронтальной плоскости I и aVL наиболее показательны в плане увеличения ЛЖ. В этой схеме угол вектора 2 нарисован, чтобы показать, как он может быть перпендикулярен оси V_5 - V_6 , не вызывая при этом высоких зубцов R в левых грудных отведениях. Б - в горизонтальной плоскости есть тенденция к высокому вольтажу зубцов R в отведениях V_5 - V_6 и глубокому S в V_1 - V_2 .

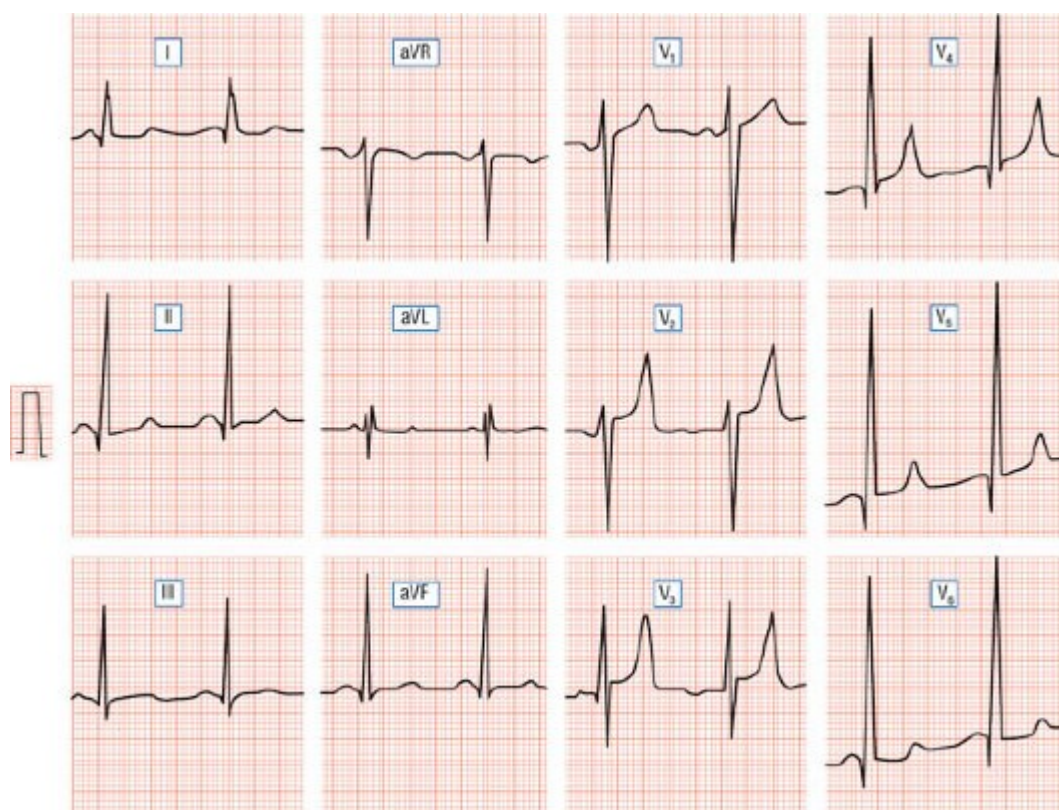


Рис. 2.20. Признаки диастолической перегрузки ЛЖ у больного с тяжелой аортальной недостаточностью. Обратите внимание на глубокие узкие зубцы Q в отведениях V5-V6 и прямые узкие зубцы Т.

Таблица 2.1. Чувствительность и специфичность критериев увеличения левого желудочка

Вольтажные критерии	Чувствительность, %	Специфичность, %
$R \text{ в } I + S \text{ в } III > 25 \text{ мм}$	10,6	100
$R \text{ в } aV > 7,5 \text{ мм}$	22,5	96,5
$R \text{ в } aVL > 11 \text{ мм}$	10,6	100
$R \text{ в } aVF > 200 \text{ мм}$	1,3	99,5
$S \text{ в } V_1 + R \text{ в } V_5-V_6 \geq 35 \text{ мм}$	55,6	89,5
Самый глубокий S + самый высокий R > 45 мм в V ₁ -V ₆	45	93
$R \text{ в } V_5 \text{ или } V_6 > 26 \text{ мм}$	25	98
$R \text{ в } V_6 > R \text{ в } V_5$	50	100
Комбинированные критерии		
Ромилт и Эстес (D. Romhilt, E. Estes)	54	97

Таблица 2.2. Критерии увеличения левого желудочка Ромилта и Эстеса (D. Romhilt, E. Estes)

	Баллы
--	-------

Вольтаж комплекса <i>QRS</i> (любое из нижеследующих):	3
• <i>R</i> или <i>S</i> ≥ 20 мм в отведениях от конечностей	
• <i>S</i> в отведении <i>V</i> ₁ или <i>V</i> ₂ ≥ 30 мм	
• <i>R</i> в отведении <i>V</i> ₄ или <i>V</i> ₅ ≥ 30 мм	
Изменения <i>ST-T</i> :	
• в отсутствие дигоксина;	3
• на фоне дигоксина	2
Увеличение ЛП:	
• периодическое отклонение <i>P</i> в <i>V</i> ₁ ≥ 1 мм или ≥ 40 мс	3
Отклонение $\angle QRS$ влево $\geq -30^\circ$	2
Длительность <i>QRS</i> ≥ 90 мс	1
Внутреннее отклонение ≥ 50 мс в <i>V</i> ₅ или <i>V</i> ₆	1
Сумма баллов:	
вероятное увеличение ЛЖ	4
явное увеличение ЛЖ	≥ 5

При выраженной гипертрофии ЛЖ в связи с увеличенной постнагрузкой, как при аортальном стенозе (см. главу 21) или артериальной гипертензии (см. главу 13), вектор перегородки обычно снижен или даже отсутствует, затрудняя дифференциальную диагностику с перегородочным инфарктом (см. рис. 2.19). С другой стороны, признак диастолической перегрузки был описан у больных с ДМЖП или недостаточностью АК [38], при которых вектор перегородки может быть увеличен, а зубцы *T* становятся прямыми и остроконечными вместо инвертированных (см. рис. 2.20). На фоне гипертрофической кардиомиопатии первоначальные зубцы *q* или *r* могут иметь очень большой вольтаж при асимметричной гипертрофии ЛЖ (см. главу 18).

Гипертрофия ЛЖ зачастую сопровождается нарушениями реполяризации, вторичными по отношению к гипертрофии. Увеличенная толщина миокарда может менять нормальную последовательность реполяризации от эпикарда к эндокарду, таким образом делая зубцы *T* отрицательными в отведениях с максимальным вольтажом зубцов *R*. Обычно регистрируются асимметричные зубцы *T*, поскольку сегмент *ST* начинается в точке *J* чуть ниже изоэлектрической линии и становится все более отрицательным до слияния с зубцом *T* (см. рис. 2.19). Это получило название "феномен перегрузки". Важно знать, что дигоксин в терапевтических дозах может маскировать этот феномен.

УВЕЛИЧЕНИЕ ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ

Этот диагноз трудно поставить по данным ЭКГ, поскольку, когда ЛЖ увеличен и/или гипертрофирован, то увеличенной массе миокарда ПЖ будет трудно проявиться на фоне мощных векторов деполяризации ЛЖ [30]. При наличии признаков увеличения ЛЖ вертикальная или правая $\angle QRS$ или *RSR* в отведении *V*₁ наводит на мысль об ассоциированном увеличении ПЖ. В сложных случаях наряду с данными ЭКГ клиническая картина и ЭхоКГ обеспечат необходимой диагностической информацией.

ИШЕМИЯ И ИНФАРКТ

ЭКГ по-прежнему остается ключевым методом диагностики ишемии миокарда, особенно при повторных исследованиях, регистрирующих изменения реполяризации и деполяризации в динамике. Преходящие изменения сегмента *ST* и зубца *T* в совокупности с клинической картиной даже в отсутствие ангинозных симптомов - ранние и чувствительные признаки ишемии миокарда. Изменения комплекса *QRS* часто постоянные, но могут быть также и преходящими. При этом информация, представляемая ЭКГ, довольно важна: она указывает на локализацию ишемии, ее распространенность и помогает в определении показаний для инвазивной реваскуляризации миокарда. В этом разделе мы постараемся обобщить информацию о возможности по данным ЭКГ выявлять ишемические изменения.

ИЗМЕНЕНИЯ СЕГМЕНТА *ST* ПРИ ИШЕМИИ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВЫ 16 И 17)

Когда возникает выраженная и достаточно длительная (в течение минут) ишемия, миофибриллы полностью или частично погибают, их полярность изменяется так, что область ишемии становится электроотрицательной, возникает ток повреждения, который определяет подъем сегмента *ST*, указывающий на выраженную ишемию [39-41]. Вектор, созданный ишемией, активен только в тот момент, когда миокард реполяризован (сегмент *TP*) и парадоксально исчезает в течение сегмента *ST*, когда миокард деполяризован (рис. 2.21 и 2.22). При трансмуральной ишемии на ЭКГ регистрируется отрицательное отклонение на основном протяжении сердечного цикла, которое становится изоэлектричным только в сегменте *ST*, приводя к его элевации (см. рис. 2.21). В случае субэндокардиальной ишемии, наоборот, основной потенциал положительный, а сегмент *ST* смещается ниже изолинии (см. рис. 2.22). Локальные изменения в амплитуде потенциала действия также определяют смещение сегмента *ST* во время ишемии [39, 40]. Природа преходящих смещений *ST*, наблюдаемых в течение минут или часов, строго обусловлена ишемической причиной, что еще раз подчеркивает важность исследований данных ЭКГ в динамике.

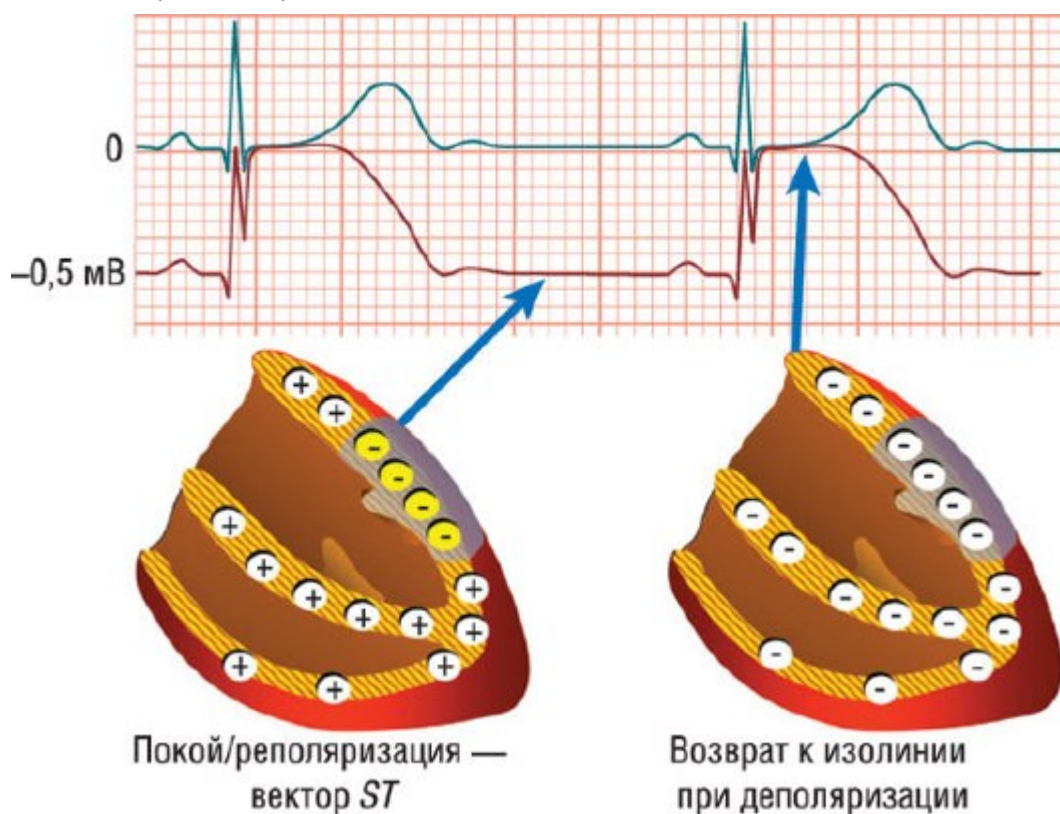


Рис. 2.21. Роль ограниченной деполяризации поврежденной зоны в возникновении элевации сегмента *ST* при трансмуральной ишемии. Разница потенциалов исчезает после того, как весь миокард деполяризован, и появляется вновь в здоровом миокарде после его реполяризации.

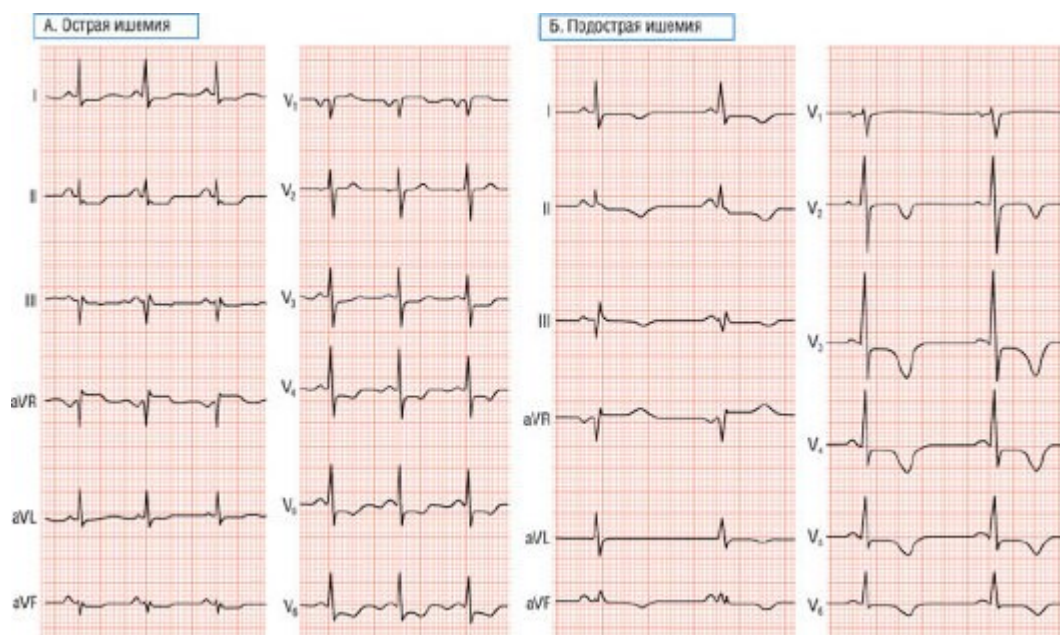


Рис. 2.22. Развитие депрессии сегмента ST в инверсию зубца Т при остром коронарном синдроме. А - при поступлении в стационар зарегистрирована депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVF и V4-V6. Б - по прошествии 24 ч элевации сегмента ST уже нет, при этом наблюдаются инвертированные зубцы Т в тех же отведениях.

Определение отведений, в которых присутствует элевация сегмента ST, и тех отведений, где синхронно наблюдается депрессия сегмента ST, позволяет с определенной долей ошибки локализовать место ишемии и обструкцию соответствующей ветви венечной артерии. Элевация сегмента ST будет отмечаться в тех отведениях, которые находятся над ишемизированным эпикардом, а места, где регистрируется тенденция к депрессии ST, расположены на противоположной стороне сердца (табл. 2.3) [42-55].

Таблица 2.3. Подъем сегмента ST при острой ишемии в зависимости от обтурированной венечной артерии

Обтурированная артерия	V ₁ , V ₃	V ₄ , V ₆	I, aVL	II, III, aVF	V ₄ R	aVR
Проксимальная часть ЛПНА/ЛА	- ≥2 мм	↓ ≥1 мм	-≥1 мм	↓ ≥1 мм		- ≥0,5 мм
Дистальная часть ЛПНА	- ≥2 мм	- ≥1 мм				
Проксимальная часть ПВА			↓ ≥0,5 мм	-≥1,5 мм	- ≥1 мм	
Дистальная часть ПВА	↓ ≥1 мм	- ≥1 мм	↓ ≥0,5 мм	-≥1,5 мм		
Проксимальная часть ОА ЛВА	↓ ≥1 мм		-≥1 мм			
Дистальная часть ОА ЛВА		- ≥1 мм		-≥1 мм (III > II)		
Окклюзия ПВА плюс (трехсосудистое поражение)		↓		-≥1 мм		

		≥1 мм				
--	--	-------	--	--	--	--

Примечания: ОА ЛВА - огибающая ветвь левой венечной артерии; ЛПНА - левая передняя нисходящая ветвь левой венечной артерии; ЛА - основной ствол левой венечной артерии; ПВА - правая венечная артерия; - - элевация сегмента *ST*; ↓ - депрессия сегмента *ST*.

Представленные значения показывают относительную степень выраженности отклонения *ST* в каждом конкретном случае. Иногда смещение сегмента *ST* может присутствовать не во всех указанных отведениях или группе отведений.

В отведениях II, III и aVF будет наблюдаться элевация сегмента *ST* над ишемизированной нижней стенкой (рис. 2.23 и 2.24), что чаще возникает при обструкции ПВА, но в некоторых случаях - вследствие обструкции ОА ЛВА. Если ишемизирована верхушечно-боковая стенка, то элевация сегмента *ST* проявится также в левых прекардиальных отведениях V₅-V₆ [45]. Депрессия *ST* появляется в отведениях I и aVL в том случае, если страдает ПВА, а не ОА ЛВА [43, 47]. Отведения V₁-V₃ демонстрируют депрессию сегмента *ST* в случае ишемии заднебоковой стенки [52, 53] (см. рис. 2.24). При обструкции проксимальной части ПВА до отхождения правожелудочковой ветви ишемия ПЖ манифестирует элевацией *ST* в отведениях V₄R (симметрично отведению V₄ на правой половине грудной клетки) [42, 51, 54]. Депрессия сегмента *ST* в отведениях V₅-V₆, наблюдаемая одновременно с элевацией *ST* в отведениях от нижней стенки, - индикатор трехсосудистого поражения [43, 53].

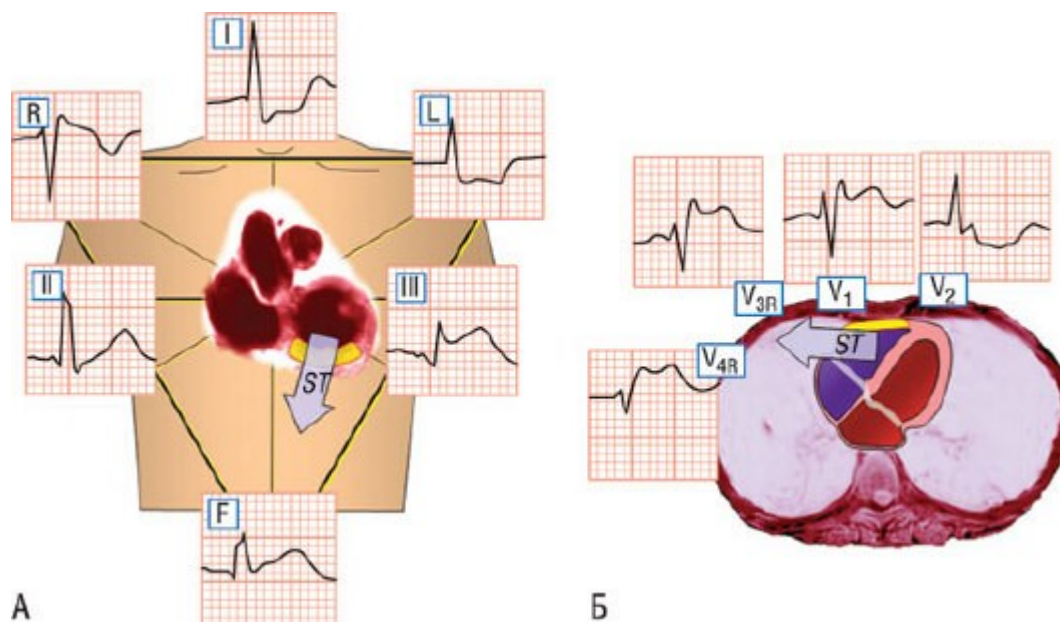


Рис. 2.23. Элевация сегмента *ST* при инфаркте передней стенки с вовлечением ПЖ. А - серой стрелкой показано направление вектора *ST*. Обратите внимание на элевацию *ST* в отведениях III и aVF с реципрокной инверсией в I, aVL и V2. Элевация сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях V₃R и V₄R в результате трансмуральной ишемии/инфаркта ПЖ. Магнитно-резонансное изображение ЛЖ помещено в модель грудной клетки. Б - желтым цветом выделена зона локализации нижнего ИМ. Горизонтальная плоскость с зоной переднего ИМ ПЖ выделена желтым цветом.

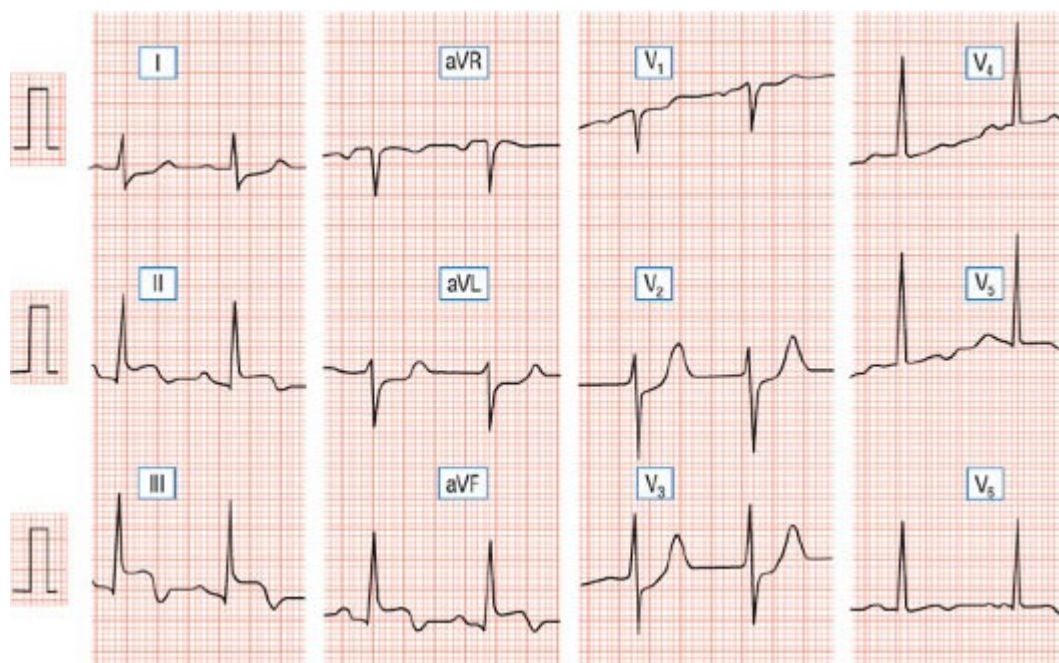


Рис. 2.24. Подострая трансмуральная ишемия нижней стенки (включающая участок ИМ) проявляется элевацией сегмента ST. При этом присутствует депрессия сегмента ST в отведениях aVL и V2-V3, что свидетельствует о присоединении ишемии задней стенки с зеркальным отображением изменений. Зубец T отрицательный в отведениях II, III, aVF и V5-V6, демонстрирующий развитие ишемии.

Обструкция левой нисходящей ветви левой венечной артерии будет сопровождаться элевацией сегмента ST в правых прекардиальных отведениях V₁-V₃, которые снимают потенциал с МЖП (рис. 2.25 и 2.26), а также в отведениях V₃-V₆ в случае передневерхушечной ишемии (см. рис. 2.25). В отведениях I и aVL появится элевация сегмента ST при ишемии в верхнебазальных отделах ЛЖ, а в отведениях от нижней стенки II, III и aVF может наблюдаться депрессия ST, как проявления реципрокных изменений (рис. 2.27, см. рис. 2.25). Депрессия сегмента ST в отведениях V₅-V₆ с элевацией ST в aVR - дополнительный признак проксимальной обструкции левой передней нисходящей ветви основного ствола левой венечной артерии [49, 55].

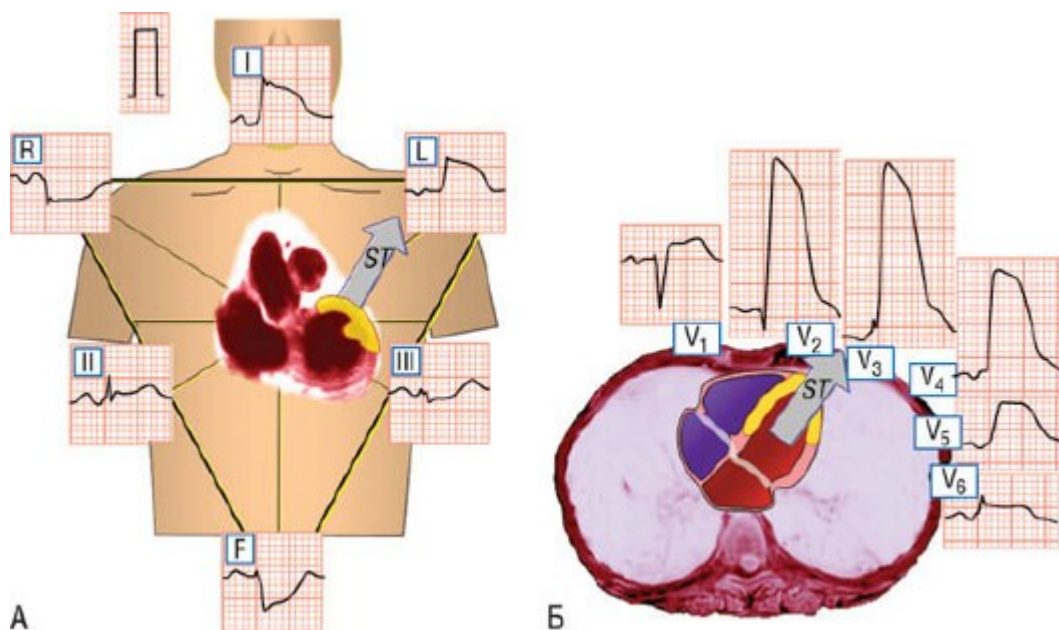


Рис. 2.25. Острая переднебоковая трансмуральная ишемия. Магнитно-резонансное изображение ЛЖ с отмеченной желтым цветом зоной ишемии (А). Обратите внимание на верхнее расположение так называемой "передней" стенки, являющееся причиной регистрации ее потенциала отведением aVL. В горизонтальной плоскости (Б) выраженная зона ишемии в перегородочной и передневерхушечной областях показана желтым цветом.

Регистрируется элевация сегмента ST в отведениях I, aVL и V1-V6, указывающая на довольно распространенную ишемию, возможно, вследствие проксимального повреждения левой передней нисходящей ветви. Обратите внимание на реципрокную депрессию сегмента ST в отведениях III и aVF. Серая стрелка указывает направление вектора ST. Заметьте верхнюю и нижнюю позицию так называемых "передней" и "задней" папиллярных мышц.

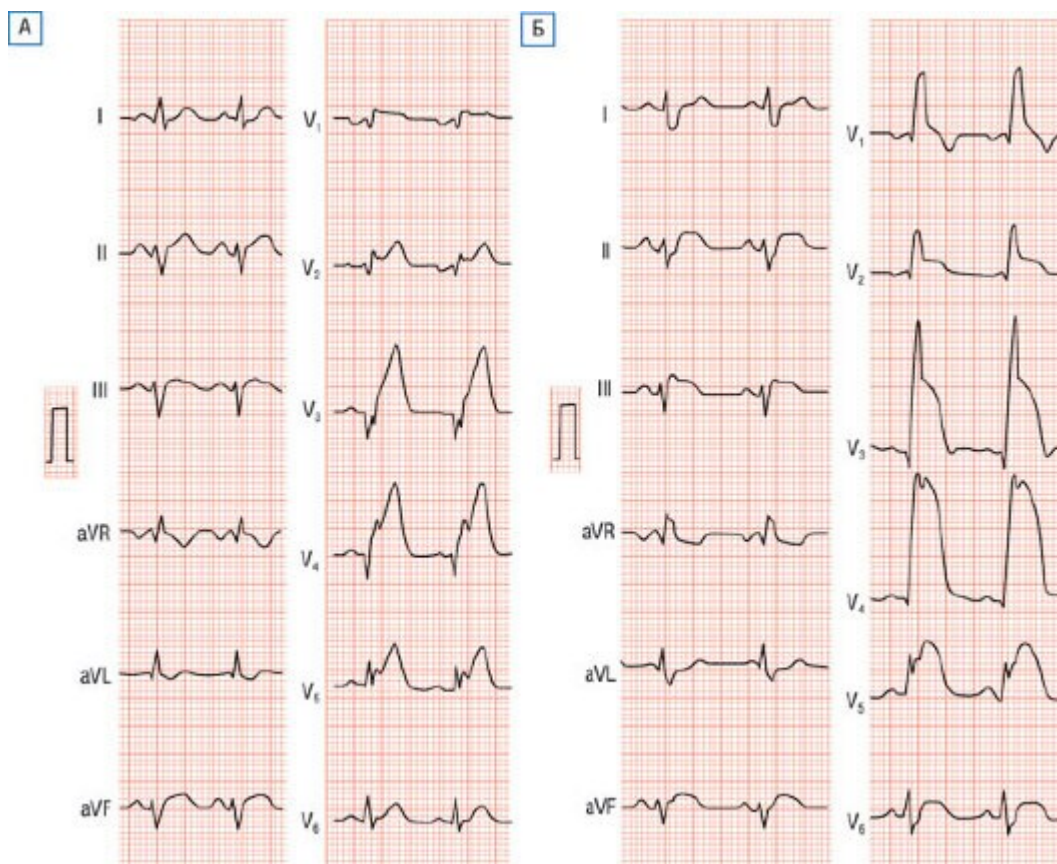


Рис. 2.26. Вновь возникшая БПНПГ при остром переднем ИМ. Более ранняя запись (А) демонстрирует элевацию сегмента ST в отведениях V1-V5, указывающую на трансмуральную переднеперегородочную ишемию, а в отведениях II, III и aVF она указывает на трансмуральную ишемию нижней стенки. Также присутствует патологический зубец Q в отведениях V1-V4 (Б). Через несколько часов значительно увеличилась элевация сегмента ST в отведениях V3-V5 с сохранившейся элевацией в отведениях II, III и aVF. Расширился комплекс QRS с широким зубцом R' в отведениях V1-V3 и зубцом S в отведении I, как проявление БПНПГ. Обратите внимание, что наличие этой блокады не затрудняет регистрацию патологического зубца Q в отведениях V1-V3.

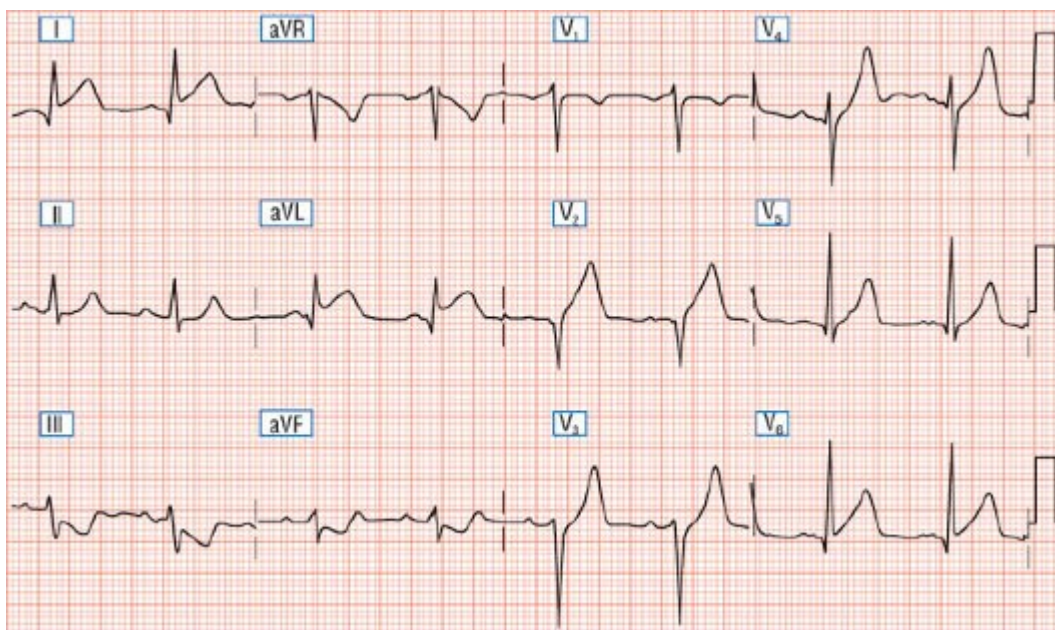


Рис. 2.27. Переднебоковой острый ИМ. Обратите внимание на элевацию сегмента ST в отведениях I, aVL и V5-V6 с реципрокной, зеркально отображенной депрессией сегмента ST в отведениях III и aVF. Зарегистрирован патологически широкий зубец Q в отведении aVL и маленький (или отсутствие такового) зубец r - в V2-V3, указывающие на высокий боковой и переднеперегородочный инфаркт. Заметьте: зубец T имеет широкое основание в отведениях V2-V6, ассоциированное с небольшим подъемом сегмента ST. Это часто бывает единственным признаком ишемии на очень ранних стадиях трансмуральной ишемии/инфаркта.

Обструкция проксимальной части ОА ЛБА приводит к ишемии заднебоковой стенки с элевацией сегмента ST в отведениях I и aVL или депрессии ST в правых прекардиальных отведениях V₁-V₃. Дистальная обструкция ОА ЛБА сопровождается элевацией ST в отведениях II, III и aVF, более выраженной в отведении III по сравнению с II, иногда в сочетании с элевацией ST в V₄-V₆, но без депрессии ST в отведениях I и aVL [43, 45, 47].

Ишемическая элевация сегмента ST, как правило, транзиторная даже при ИМ, спонтанно возвращается к изолинии менее чем через 24 ч и в течение нескольких минут после реперфузии миокарда. Присутствие элевации сегмента ST дольше чем 24 ч указывает на плохой прогноз и развитие серьезного нарушения сокращения пораженного сегмента миокарда.

Депрессия сегмента ST - обычное проявление ишемии, наблюдаемое как в покое, так и при стрессе и физических нагрузках (см. рис. 2.22), хотя возможность локализовать зону ишемии при депрессии ниже, чем при элевации сегмента ST. Наличие депрессии ST в покое указывает на тяжелую ИБС [56-60], особенно когда наблюдается элевация ST в отведении aVR [55].

Диагностика ишемии становится более точной при появлении спонтанно возникающих динамических изменений в течение минут или часов либо вследствие лечения. Смещение сегмента ST может полностью исчезнуть, а в случаях выраженной ишемии возможна инверсия зубца T в тех же отведениях (см. рис. 2.22).

При синдроме "ранней реполяризации" или в случаях перикардита сегмент ST может быть постоянно приподнят или опущен даже при отсутствии острой ишемии (см. рис. 2.12). В поиске диагностических признаков помогает исключительно ЭКГ в динамике. Постоянная элевация ST характерна для больных с аневризмой желудочка; при этом, как правило, патологический зубец Q (см. изменения QRS: зубец Q) будет регистрироваться в отведениях, где обнаруживается элевация сегмента ST. При перикардитах или миокардитах существует тенденция к распространенности элевации ST; так, она возникает в отведениях от верхних и нижних конечностей, а также в прекардиальных отведениях и сохраняется на протяжении многих дней. В норме иногда встречается постоянная депрессия ST <0,1 мВ в левых прекардиальных отведениях, особенно у женщин. Депрессия сегмента ST может быть вызвана гипервентиляцией, особенно при ПМК [59, 60], электролитных нарушениях и при использовании в терапевтических дозах препаратов наперстянки. В свете этого, формируя ЭКГ-заключение при таких находках, необходимо принимать во внимание всю клиническую информацию. У пациентов со здоровым сердцем и проходимыми венечными артериями при пароксизмах НЖТ, узких комплексах QRS и тахикардии возможна значительная депрессия сегмента ST [61].

ИШЕМИЧЕСКИЙ ЗУБЕЦ Т

Причиной появления отрицательных зубцов *T* может стать менее тяжелая ишемия, чем вызывающая изменения сегмента *ST* вследствие нарушения последовательности реполяризации. Ишемические зубцы *T* имеют тенденцию быть симметричными, за исключением случаев элевации или депрессии сегмента *ST* (см. рис. 2.22 и 2.24). При ОКС выраженная инверсия зубцов *T* в прекардиальных отведениях - признак проксимального стеноза левой нисходящей ветви [62] (см. рис. 2.22). Как правило, зубец *T* указывает на подострую ишемию, присутствующую на протяжении нескольких часов после элевации или депрессии сегмента *ST* при остром коронарном синдроме; тем не менее изменения зубца *T* могут быть единственными признаками нарушения кровоснабжения. Ишемические изменения зубца *T* могут регистрироваться месяцами и даже годами при отсутствии клинической симптоматики. В первые моменты трансмуральной ишемии до появления элевации сегмента *ST* возникает широкий высокий положительный зубец *T*, и это кратковременное изменение может быть не зарегистрировано (см. рис. 2.27). Подострая ишемия также способна проявляться остроконечными высокими симметричными зубцами *T*.

Глубокие отрицательные зубцы *T* регистрируют при гипертрофии ЛЖ (признак перегрузки), особенно при верхушечной форме гипертрофической кардиомиопатии. Отрицательные зубцы *T* могут появляться и сохраняться на протяжении нескольких дней после эпизода НЖТ у пациентов без поражения венечных артерий. Острый живот или субарахноидальное кровоизлияние также могут сопровождаться изменениями зубцов *T* по типу "ишемических" (см. также "память" зубца *T*, с. 63).

ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА QRS: ЗУБЕЦ Q

Появление глубокого широкого зубца *Q* - классический признак некроза миокарда. Зубец *Q* может быть охарактеризован, как зубец - отображающий отсутствие зубца *R*, то есть локальное исчезновение эндокардиальной или эпикардиальной активации допускает, что отведение, изучающее ту или иную область, регистрирует отрицательную часть вектора активации. Зубец *Q* - признак необратимого некроза, он становится постоянным элементом ЭКГ после острого эпизода [63] (табл. 2.4). Тем не менее вполне вероятно, что механизм возникновения зубца *Q* более сложный, так как этот зубец может быть транзиторным во время ишемии и способен самопроизвольно исчезать через месяцы или годы после острого коронарного синдрома или хирургической реваскуляризации миокарда. Спонтанное исчезновение зубца *Q* чаще встречается при нижних, чем при передних инфарктах.

Таблица 2.4. Диагностика перенесенного инфаркта миокарда

Любой зубец <i>Q</i> ≥ 20 мс в отведениях V_2 - V_3
Комплекс <i>QS</i> в отведениях V_2 - V_3
Зубец <i>Q</i> ≥ 30 мс и $\geq 0,1$ мВ или комплекс <i>QS</i> в любых двух сгруппированных отведениях:
• I, aVL, V_6 ;
• V_4 - V_6 ;
• II, III, aVF
Зубец <i>R</i> ≥ 40 мс в отведениях V_1 - V_2 и $R/S \geq 1$ с конкордантным положительным зубцом <i>T</i> при отсутствии нарушений проводимости

Источник (с изменениями с разрешения): Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2525-2538.

Отведения, в которых присутствует зубец *Q*, указывают на зону инфаркта, а элевация сегмента *ST* - на зону острой ишемии [64]. По такому принципу ИМ может быть классифицирован на следующие виды: перегородочный, передний, нижний, боковой, нижнебоковой и заднебоковой.

• *Инфаркт нижней стенки* наиболее часто сопровождается появлением зубца *Q* в отведениях III и aVF (рис. 2.28), реже - во II отведении. Изолированное присутствие зубца *Q* в отведении III

наименее специфично, однако наличие широкого и глубокого зубца Q в отведении aVF (≥ 40 мс и $\geq 25\%$ амплитуды зубца R) - более существенный признак нижнего ИМ. В некоторых случаях будет регистрироваться направленный вниз вектор активации перегородки в виде небольшого зубца r в отведениях III и aVF, в то время как во II отведении будет виден полностью отрицательный зубец, подтверждающий диагноз. Нередко при нижнем ИМ можно обнаружить патологические зубцы Q в отведениях V₅-V₆ - в таких случаях можно использовать термин "нижнебоковой ИМ" (см. рис. 2.28). Иногда в отведениях V₅ и V₆, расположенных относительно низко, можно зарегистрировать изменения над нижней стенкой.

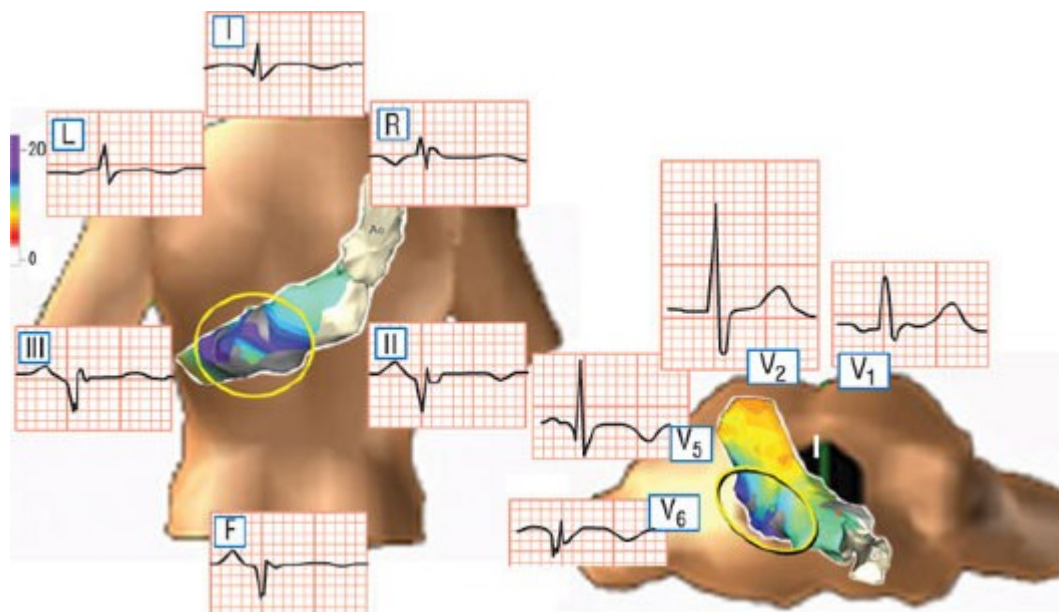


Рис. 2.28. Нижнезадний ИМ у больного с ЖТ. Увеличенное изображение анатомии ЛЖ и аорты, сконструированное компьютерной навигационной системой (NavX™), наложено на изображение торса в том же ракурсе для понимания анатомических корреляций. Цветовой код отражает время активации (стимулируется ПЖ): красным - рано, синим и фиолетовым - позже. Серая зона, окруженная желтым овалом, указывает на эндокардиальный рубец. Обратите внимание на глубокий зубец Q в отведениях II, III, aVF, V6 и доминирующий зубец R в отведениях V1-V2. Сегмент ST незначительно приподнят в отведениях II, aVF и V5-V6 (указывает на перенесенный ИМ), присутствует инверсия зубца T в тех же отведениях (признак ишемии).

- **Инфаркт задней стенки** диагностируют при наличии высоких зубцов R в отведениях V₁-V₂, как отражение утраты вектора активации в основной массе задней стенки ЛЖ (см. рис. 2.28) [65]. Задний ИМ, как правило, сочетается с инфарктом нижней стенки, а при его отсутствии необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими причинами высоких зубцов R в отведениях V₁-V₂, такими как гипертрофия ПЖ, позиционные изменения (поворот против часовой стрелки), предвозбуждение или БПНПГ.

- **Перегородочный или переднеперегородочный инфаркт** регистрируется в правых прекардиальных отведениях V₁-V₃, так как МЖП, по сути, является передней стенкой ЛЖ. Глубокие зубцы Q в этих отведениях считают диагностическими, но и присутствие очень маленьких зубцов r (< 20 мс) в отведении V₂ может быть в этом отношении достаточно важным признаком (см. рис. 2.25-2.27). Гипертрофия ЛЖ (см. рис. 2.19), блокада ЛНПГ (рис. 2.29) и увеличение ПЖ с ротацией по часовой стрелке (см. рис. 2.17 и 2.18) также могут сопровождаться появлением зубца Q или комплекса rS в отведениях V₁-V₃, затрудняя в таких случаях диагностику ИМ.

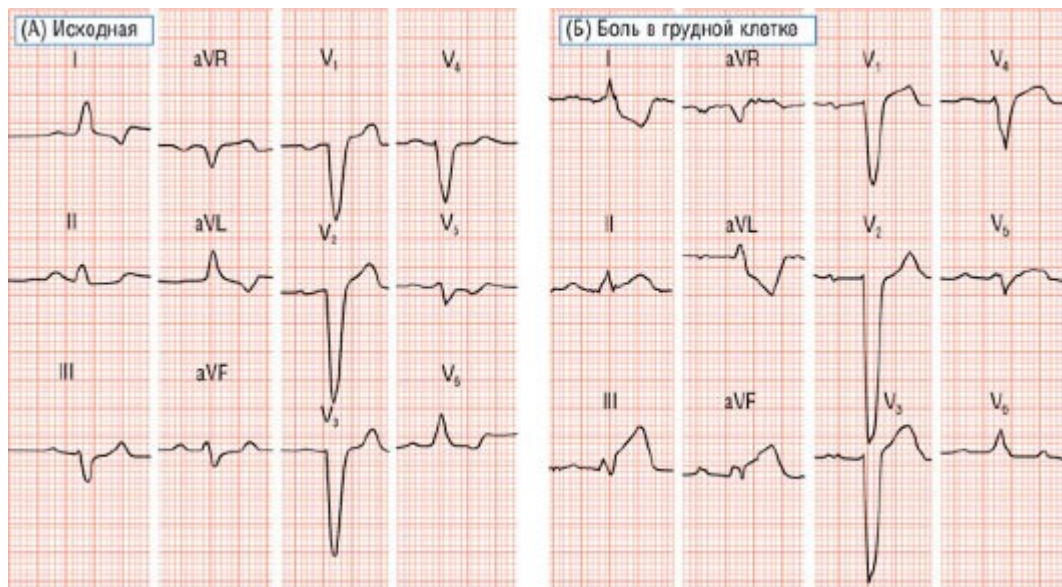


Рис. 2.29. Элевация сегмента ST при трансмуральной ишемии при наличии БЛНПГ. Исходная запись до ишемии. Элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF и акцентуация депрессии сегмента ST в отведениях I и aVL (зеркальное отображение) при остром ИМ нижней стенки.

- *Боковой и переднебоковой инфаркт* определяется в отведениях I и aVL, которые регистрируют потенциал верхней и боковой стенок ЛЖ (см. рис. 2.26). Патологические зубцы Q в этих отведениях служат диагностическими признаками. Исчезновение направленного влево и вверх вектора активации может вызывать отклонение электрической оси вправо.

- *Инфаркт ПЖ* не сопровождается появлением патологического зубца Q на ЭКГ, но он часто появляется при инфарктах нижней стенки. Диагностика основана на присутствии в острой фазе элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V₄R) [см. рис. 2.23], клинического синдрома низкого выброса и увеличения давления в ПЖ. Дифференциальную диагностику следует проводить с острым легочным сердцем вследствие ТЭЛА.

Патологические зубцы Q могут появляться при гипертрофической кардиомиопатии (см. главу 18), предвозбуждении или БЛНПГ. Данные состояния необходимо исключить, а не трактовать, как "старый" (или текущий) ИМ. С другой стороны, корреляционные данные биохимических маркеров и патологических изменений данных ЭКГ показали, что значительный некроз может не сопровождаться присутствием зубца Q, что стало поводом для появления определений "субэндокардиального", "нетрансмурального" или (чаще всего) "не Q" ИМ.

Сочетание ИМ с БНПГ - довольно частое явление в случаях, когда БНПГ присутствовала до инфаркта, или при нарушениях проводимости ишемического генеза. (см. рис. 2.26) [66-69].

При БНПГ диагностические критерии ИМ сохраняются, так как при такой блокаде вектор активации существенно не меняется. Реакция зубца Q и сегмента ST такая же, как и у пациентов с нормальным комплексом QRS (см. рис. 2.26). При БЛНПГ зубец Q не поддается интерпретации [70], но изменение сегмента ST может служить маркером острой трансмуральной ишемии, особенно в нижних отведениях (см. рис. 2.29) [71]. Для подтверждения ишемической природы изменений сегмента ST необходима регистрация данных ЭКГ в динамике. У пациентов с постоянной электрической стимуляцией ПЖ транзиторные изменения ST также значимы для диагностики острого ИМ [72].

АРИТМИИ И НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ

Острая ишемия миокарда изменяет его автоматизм и проводимость, приводя к тахикардиям вследствие как патологического автоматизма, так и *re-entry*. Известно, что наиболее частой причиной появления аритмий бывает трансмуральная ишемия в начале острого ИМ (острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST). При стенокардии Принцметала, возникающей из-за спазма венечных артерий, также возможны серьезные нарушения ритма.

ТАХИАРИТМИИ

ФП (см. главу 29) может возникать при остром ИМ, особенно при окклюзии правой венечной артерии и недостаточности ЛЖ [73-75]. ЖЭС или устойчивая ЖТ могут возникать вследствие

повышения автоматизма, наличия *re-entry* при патологическом распространении импульса на границе зон ишемии и нормального миокарда [76-78]. ЖТ и фибрилляция желудочков (ФЖ) при ИМ могут очень быстро привести к остановке сердца еще на догоспитальном этапе [79]. Увеличение автоматизма бывает причиной ускоренного идиовентрикулярного ритма, как разновидность "медленной" ЖТ с частотой желудочкового ответа менее 130 в минуту, который, как правило, хорошо переносится, но при этом является общепризнанным маркером распространенной ишемии или реперфузии [80] (рис. 2.30).



Рис. 2.30. Ускоренный идиовентрикулярный ритм. Обратите внимание на признаки БЛНПГ во время синусового ритма (первые два цикла). В третьем и четвертом циклах наблюдается укорочение интервала P-R и изменение комплекса QRS, среднее между предыдущим и последующим (сливной комплекс). Пять следующих идиовентрикулярных комплексов имеют морфологию БЛНПГ, и перед ними нет зубцов P. В конце синусовый ритм немного ускоряется, P-R и QRS возвращаются к исходному состоянию.

БЛОКАДА НОЖЕК ПУЧКА ГИСА И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА (ТАКЖЕ СМ. ГЛАВУ 27)

Ишемия может стать причиной нарушений проведения в зонах кровоснабжения артерией, в которой произошла обструкция. В случае острого нижнего ИМ часто возникает блокада АВ-узла [81], проявляющаяся увеличением интервала *P-R*, периодами Венкебаха, фиксированной блокадой 2:1 или 3:1 либо полной АВ-блокадой (рис. 2.31). При этом комплекс *QRS* всегда остается узким даже в случае полной блокады, когда замещающий ритм исходит из пучка Гиса выше его бифуркации. Тогда замещающий ритм бывает относительно быстрым, а его клиническая и гемодинамическая переносимость - хорошей. Ишемическая блокада АВ-узла зачастую поддается коррекции введением атропина, проходит при реперфузии с помощью тромболизиса или ангиопластики. С другой стороны, спонтанное восстановление бывает замедленным; как правило, естественное течение нередко может длиться несколько дней, иногда до 2 нед [82]. Сохраняющаяся полная АВ-блокада возникает крайне редко и может свидетельствовать о некрозе пучка Гиса.

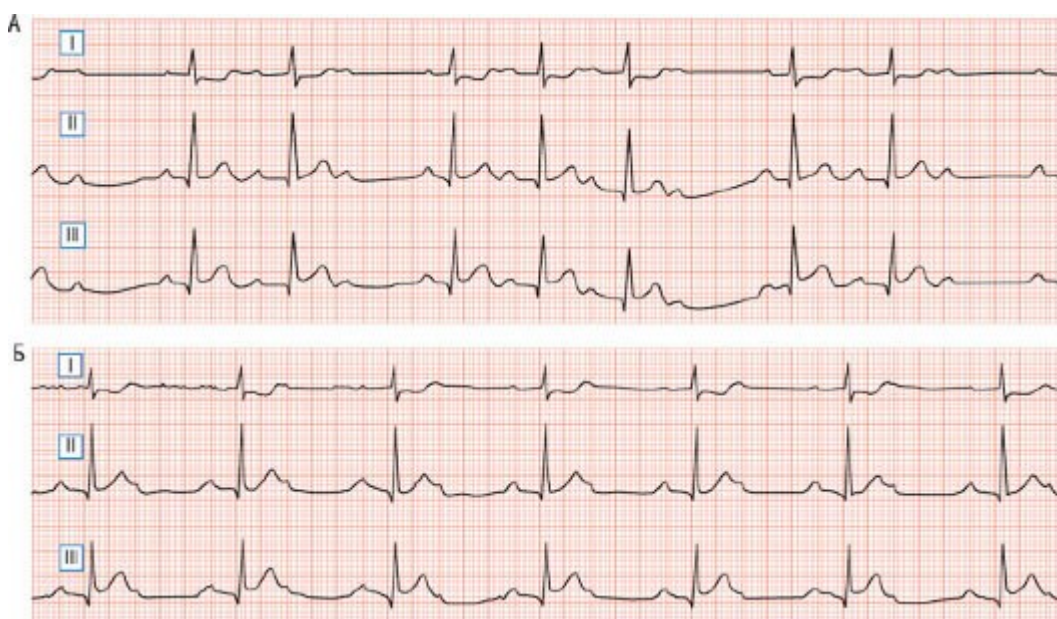


Рис. 2.31. Периоды Венкебаха при АВ-блокаде и блокада 2:1 при остром нижнем ИМ. А - прогрессирующее увеличение интервала P-R перед блокадой зубца Р. Б - обратите внимание на элевацию сегмента ST в отведениях II и III при трансмуральной ишемии нижней стенки.

БПНПГ развивается при переднем остром ИМ, при распространенной ишемии, вовлекающей основные перегородочные ветви левой передней нисходящей артерии (см. рис. 2.26). Она сочетается с большим ишемическим некрозом и подразумевает серьезный прогноз. БПНПГ также может возникать остро, определяя тяжелый прогноз [66-68]. АВ-блокада II или III степени в этом отношении - довольно редко встречающееся нарушение проводимости, но имеет тяжелые гемодинамические последствия из-за медленного замещающего ритма и лежащего в его основе распространенного повреждения миокарда. В этой ситуации необходима срочная временная стимуляция, которую также следует применять, но уже с профилактической целью, при сочетании БПНПГ с блокадой передневерхнего разветвления или увеличением интервала P-R. Выраженную (трехпучковую) блокаду в этом отношении рассматривают как показание для имплантации постоянного электрического стимулятора с целью профилактики рецидивов [66, 67].

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ

ПРЕДСЕРДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ

Увеличение предсердий приводит к изменениям зубца P, вероятно, вследствие нарушений проведения, вызванных дилатацией или фиброзом. Наличие широких, с зазубринами зубцов P всегда отмечают при дилатации ЛП, что отражает нарушение проведения. При этом особое клиническое значение принадлежит этому признаку в "нижних" отведениях II, III и aVF (рис. 2.32), где он вызван нарушением проведения по пучку Бахмана, по которому импульс проводится в ЛП из нижних перегородочных отделов, прилегающих к устью коронарного синуса [14, 83]. От этой нижней точки поздние векторы возбуждения распространяются вверх, приводя к возникновению отрицательной фазы зубца P в "нижних" отведениях. Больные с блокадой проведения по пучку Бахмана предрасположены к возникновению ФП и ТП [84].

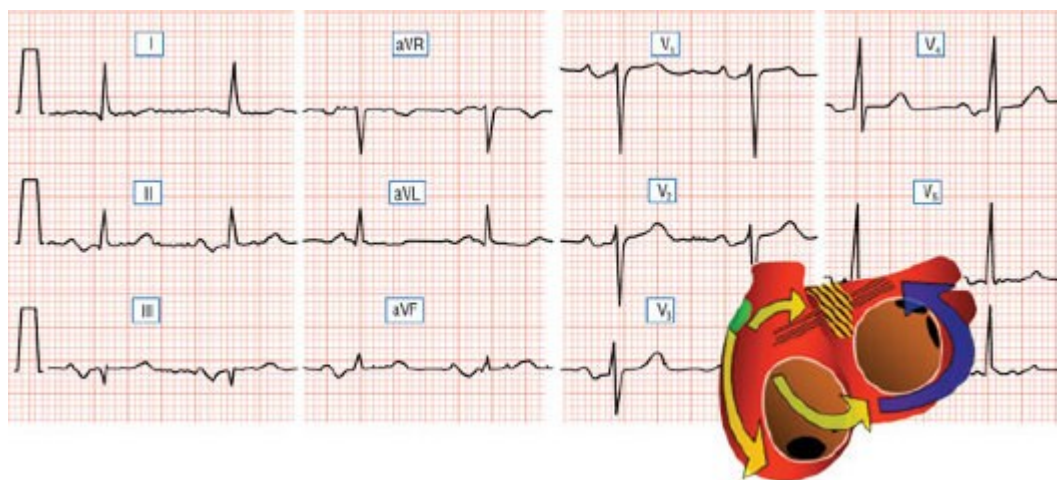


Рис. 2.32. Блокада проведения по пучку Бахмана. На рисунке изображены кольцо ТК и ЛП в левой боковой проекции. Зеленым цветом изображен синусовый узел. Заштрихованная желтым область показывает область блока пучка Бахмана. Желтыми стрелками представлена нормальная активация ПП. Активация ЛП не может идти нормальным путем через свод ЛП. Она начинается в его нижних отделах у межпредсердной перегородки и распространяется вверх и влево (синяя стрелка). Обращает внимание широкий двухфазный зубец Р с поздней отрицательной фазой в отведениях II, III, aVF и V1-V3, что указывает на верхнее и заднее направление позднего вектора активации предсердий.

НАРУШЕНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ПРОВОЖДЕНИЯ

Проведение по АВ-соединению (в том числе и по пучку Гиса) может быть нарушено вследствие заболевания сердца, лекарственных влияний или нарушений регуляции тонуса автономной нервной системы, что приводит к чрезмерной задержке АВ-проведения (удлинение интервала P-R) или блокаде распространения импульса на этом уровне. Удлинение интервала P-R называют АВ-блокадой I степени, неспособность проведения некоторых зубцов P - АВ-блокадой II степени, полную невозможность проведения возбуждения предсердий на желудочки - АВ-блокадой

III степени (полной АВ-блокадой). АВ-блокада может формироваться в АВ-соединении, в пучке Гиса до его бифуркации либо на уровне ветвей пучка Гиса. Данные ЭКГ и клинические проявления различаются в зависимости от уровня блокады [85].

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ УЗЛОВАЯ БЛОКАДА (ТАКЖЕ СМ. ГЛАВУ 27)

Потенциал действия клеток АВ-узла зависит от состояния кальциевых ионных каналов и обладает свойством декрементности, то есть рефрактерный период увеличивается и скорость проведения снижается после преждевременного импульса или при частой стимуляции [86]. Рефрактерность АВ-узла в значительной степени зависит от тонуса симпатической и парасимпатической частей автономной нервной системы и подвержена лекарственному влиянию. Повышение тонуса блуждающего нерва способно приводить к возникновению АВ-блокады II степени у здоровых людей, особенно у спортсменов [87, 88]. С другой стороны, симпатическая стимуляция ускоряет АВ-проведение, облегчая проведение частых импульсов, например во время физической нагрузки. АВ-узел может быть непосредственно вовлечен в патологический процесс при кальцинозе кольца МК, в случае формирования абсцессов как осложнений инфекционного эндокардита либо ятрогенно после кардиохирургических вмешательств. На АВ-проведение оказывают влияние адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, препараты наперстянки и антиаритмические средства [89, 90].

АВ-блокада I степени проявляется увеличением времени проведения через АВ-узел и вызывает удлинение интервала *P-R*, не влияя при этом на комплекс *QRS*. Продолжительность *QRS* остается нормальной или не изменяется в случае ранее существовавшей БНПГ. В норме продолжительность интервала *P-R* в покое колеблется от 110-120 мс у детей до 220 мс у пожилых людей, но может удлиняться во сне из-за повышения тонуса блуждающего нерва и укорачиваться при физической нагрузке на фоне снижения тонуса блуждающего нерва и увеличения симпатической активности. Важно удостовериться в том, что ритм синусовый, так как интервал *P-R* может удлиняться предсердными ЭС или при предсердной тахикардии, даже если частота ритма относительно невелика (менее 120 в минуту) вследствие декрементного проведения (рис. 2.33). Однако на фоне физической нагрузки интервал *P-R* укорачивается, несмотря на увеличение предсердной импульсации по причине положительного дромотропного эффекта адренергической стимуляции.



Рис. 2.33. Увеличение интервала *P-R* и АВ-блокада II степени при эктопической предсердной тахикардии. Интервал *P-R* при синусовом ритме нормальный. Обратите внимание на изменение конфигурации зубцов *P* при тахикардии.

II степень АВ-блокады в случае ее формирования на уровне АВ-соединения обычно проявляется в виде характерной периодики Венкебаха, состоящей в прогрессирующем удлинении интервала *P-R* до полной блокады проведения очередного зубца *P*. Этот тип называют АВ-блокадой II степени с периодикой Венкебаха, или (реже) блокадой типа Мобитц I. При прогрессировании АВ-блокады до соотношения 2:1 не представляется возможным выявить периодику Венкебаха, если запись данных ЭКГ не проводили во время возникновения блокады (см. рис. 2.31). Некоторые простые приемы способствуют топической диагностике АВ-блокады на уровне АВ-узла, например массаж каротидного синуса (степень блокады нарастает) или физические упражнения (степень блокады уменьшается), тогда как в случае блокады проведения в системе Гиса-Пуркинье реакция на подобные приемы отсутствует или носит противоположный характер.

АВ-блокада III степени приводит к полной диссоциации ритма предсердий и желудочков. В случае ФП это способствует появлению правильного желудочкового ритма без изменения морфологии комплекса *QRS*. На фоне физической нагрузки, введения катехоламинов или атропина полная АВ-блокада может перейти в АВ-блокаду II степени [86].

ВНУТРИПУЧКОВАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

Блокада проведения импульса в пучке Гиса до его бифуркации не является частым вариантом и создает особые проблемы для дифференциальной диагностики узлового типа блокады, так как выскальзывающий ритм может быть более медленным, а симптомы более тяжелыми. Периодика Венкебаха встречается редко, блокада зубцов *P* происходит внезапно, без предшествующего удлинения интервала *P-R*. Такой тип блокады называют блокадой Мобитц II типа, или коротко - блокадой Мобитц. В отличие от блокады узла, блокада проведения в пучке Гиса может быть спровоцирована нагрузкой, что объясняет сниженную устойчивость к физической нагрузке у пациентов без видимых причин при неизменных данных ЭКГ [91, 92] (рис. 2.34).



Рис. 2.34. Блокада проведения в пучке Гиса типа Мобитц II, вызванная физической нагрузкой. Неизменная электрокардиограмма в покое, нормальная продолжительность интервала *P-R*. Во время физической нагрузки появляется АВ-блокада 3:2 без предшествующего удлинения интервала *P-R*. Продолжительность комплекса *QRS* остается нормальной. Стрелки указывают на зубцы *P*.

БЛОКАДА НОЖЕК ПУЧКА ГИСА, СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27

Пучок Гиса следует от верхнебазальных отделов МЖП, далее делится на правую и левую ножки, которые следуют по обеим сторонам МЖП, проводя импульс отдельно к каждому желудочку [93] (см. рис. 2.2 и 2.3). ЛНПГ имеет прямой ход, не делится до верхушечных отделов МЖП, затем разветвляется под эндокардом, образуя сеть Пуркинье. От ЛНПГ в начальном отделе отходит небольшая септальная ветвь, затем основной ствол ЛНПГ делится на две ветви - переднюю и заднюю, которые следуют к основаниям соответствующих папиллярных мышц. У животных данные разветвления и ветви ЛНПГ обычно выражены отчетливо [3], тогда как у человека ЛНПГ часто имеет диффузный тип строения. Несмотря на это, термины "переднее разветвление ЛНПГ" и "заднее разветвление ЛНПГ", а также "разветвления ЛНПГ" все же продолжают использовать [93]. Другое важное терминологическое замечание касается истинных анатомических взаимоотношений

папиллярных мышц и пучков ЛНПГ, которые следовало бы называть скорее "верхний" и "нижний", а не "передний" и "задний" (см. рис. 2.23 и 2.25). Мы будем использовать термины передневерхнее и задненижнее разветвление ЛНПГ, принимая во внимание тот факт, что правильное анатомическое наименование облегчает понимание изменений данных ЭКГ, вызываемых блокадами разветвлений ЛНПГ.

БНПГ приводит к значительной задержке возбуждения соответствующего желудочка сердца, так как проведение импульса через МЖП является значительно более медленным, чем по сети Пуркинье; поэтому комплекс *QRS* расширяется до 120 мс и более [2, 3]. После прохождения через МЖП импульс попадает в систему блокированной ножки пучка Гиса дистальнее места блока, откуда возбуждение распространяется в нормальном направлении при отсутствии более диффузного поражения - дистального блока. Вектор миокарда, активируемого системой блокированной ножки пучка Гиса, не испытывает угнетающего влияния вектора, возникающего в здоровом участке сердца, таким образом, вектор возбуждения, задержанный вследствие блокады БНПГ, приводит к аномально высокому вольтажу желудочкового комплекса даже при отсутствии увеличения камер сердца. Направление отсроченного вектора возбуждения определяется анатомическим положением желудочков: в случае ПЖ - кпереди вправо, в случае ЛЖ - кзади и влево (см. рис. 2.6).

Несмотря на то что в данном разделе мы рассматриваем пучок Гиса, следует отметить, что волокна Пуркинье каждой из ножек могут отходить непосредственно от пучка Гиса, таким образом, паттерн БНПГ может формироваться также и при поражении пучка Гиса. В таком случае стимуляция дистальной части пучка нормализует продолжительность комплекса *QRS*, приводя к исчезновению блокады [94].

БЛОКАДА ПРАВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

БНПГ приводит к небольшим изменениям начальных векторов *QRS*, которые по-прежнему формируются при нормальном проведении возбуждения по ЛНПГ. Вектор 1 в норме, изменения направления второго вектора - минимальны.

Отсроченное возбуждение ПЖ приписывают аномально увеличенному, замедленному вектору 3, направленному вперед и вправо [1-7, 15]. Так формируются широкие расщепленные зубцы *S* в отведениях I, aVL и V₅-V₆, а также широкие зубцы *R'* в V₁-V₂ (рис. 2.35, см. рис. 2.26). В некоторых случаях комплекс *QRS* имеет только положительную фазу в отведении V₁ с зазубриной на восходящем колене зубца *R*. При неосложненных случаях БНПГ фронтальная ось *QRS* неопределенная, то есть не может быть четко вычислена в связи с наличием положительной и отрицательной фаз во всех отведениях (см. рис. 2.35). Значение оси *QRS*, хотя и может быть рассчитано во всех случаях, не отражает преобладающего направления распространения возбуждения, так как ось формируется двумя главными векторами, направленность которых противоположна. В присутствии типичного паттерна БНПГ, но при продолжительности комплекса *QRS* менее 120 мс, БНПГ называют неполной [95].

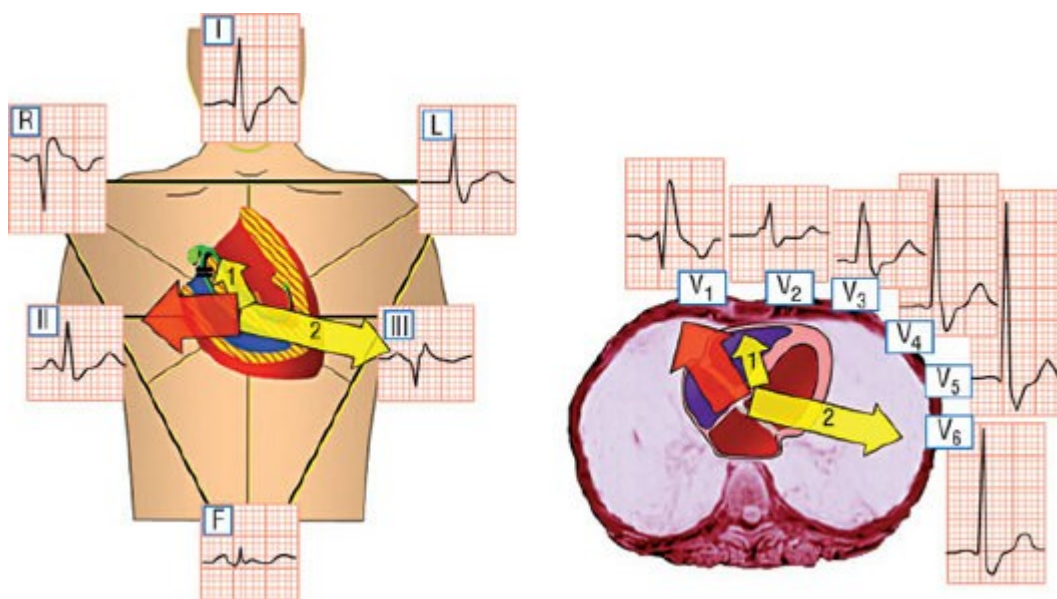


Рис. 2.35. Изменения комплекса QRS при БЛНПГ с точки зрения изменений векторов. Векторы 1 и 2 (желтые) сохраняют нормальное направление, но задержка возбуждения ПЖ формирует большой отсроченный вектор 3 (красный), направленный кпереди и вправо.

Изменения активации ПЖ вызывают изменения реполяризации (вторичные изменения). Зубцы *T* становятся отрицательными в отведениях, где отсроченные векторы деполяризации положительны, особенно в V_1 - V_2 . Зубцы *T* асимметричные, присутствует косо нисходящее смещение сегмента *ST* от точки *J* (см. рис. 2.35). Преобладающие зубцы *R* в отведениях V_1 и V_2 могли бы свидетельствовать об увеличении ПЖ, но в присутствии БЛНПГ диагноз не может быть основан на данных критериях, так как блокада сама по себе может быть причиной измененного вольтажа, а также изменений *ST* и *T*.

БЛНПГ необязательно вызвана структурной патологией сердца и в случае изолированной находки не ухудшает прогноз, хотя при длительном наблюдении отмечают высокую частоту АВ-блокад в данной группе [95-99].

БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Комплекс *QRS* при БЛНПГ изменяется полностью, в отличие от БПНПГ. Возбуждение начинается в МЖП со стороны ПЖ, далее распространяется по МЖП, проникает в систему ЛНПГ и систему Пуркинье ЛЖ [100-103]. Начальный зубец *q*, отражающий возбуждение МЖП, исчезает [104]; преобладающий вектор направлен влево и назад, что приводит к появлению широких расщепленных зубцов *R* в отведениях *I*, *aVL* и V_5 - V_6 (рис. 2.36, см. рис. 2.29). В правых грудных отведениях желудочковый комплекс имеет форму *rS* или *QS*, начальный зубец *r* отсутствует или имеет очень небольшую амплитуду. Конфигурация комплекса *QRS* в других отведениях зависит от направления оси *QRS*, которая варьирует. Продолжительность комплекса *QRS* может превышать 120 мс или быть значительно больше в присутствии дополнительных нарушений внутрижелудочкового проведения (кардиосклероз, повреждение сети Пуркинье). В некоторых случаях, когда происходит задержка проведения, а не полная блокада проведения по ЛНПГ, продолжительность комплекса *QRS* может быть менее 120 мс при той же морфологии. При существующей БЛНПГ судить о наличии увеличения ЛЖ или перенесенного инфаркта миокарда практически невозможно [70, 105, 106].

В отведениях с преобладанием зубца *R* (*I*, *aVL*, V_5 - V_6), где присутствуют отрицательные асимметричные зубцы *T*, отмечают вторичные изменения *ST* и *T*, уже описанные в разделе о БПНПГ (см. рис. 2.29 и 2.36).

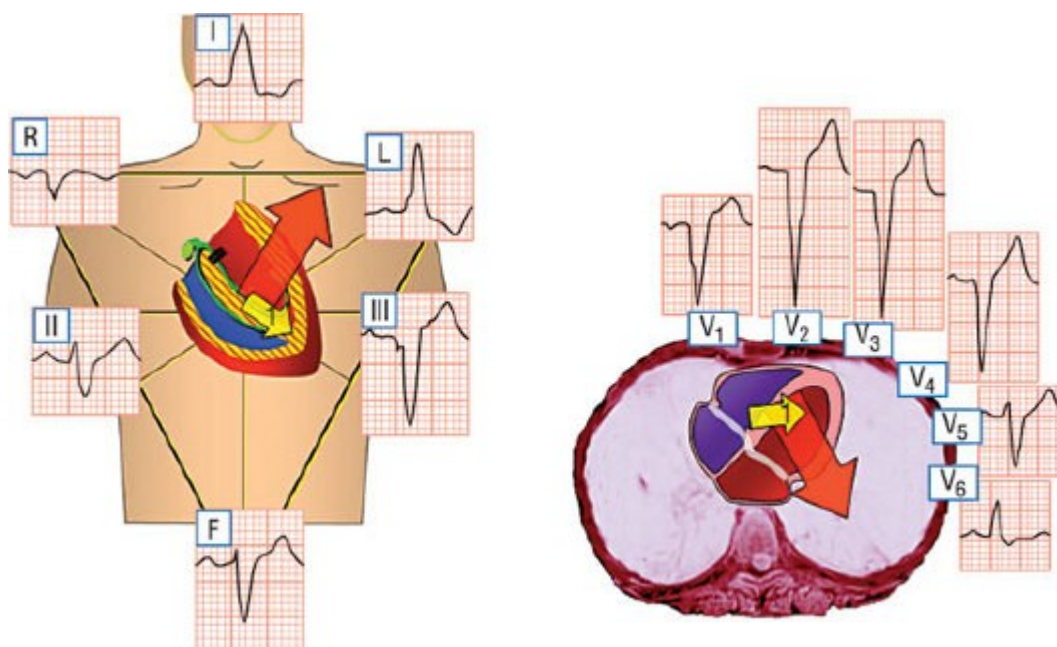


Рис. 2.36. БЛНПГ, создающая ложное представление о наличии переднеперегородочного ИМ. Как и на рис. 2.52, начальные векторы отсутствуют, и в отведениях *I*, *aVL* и V_6 нет "септальных" зубцов *q*. В данном случае зубцы *r* полностью отсутствуют в отведениях V_1 - V_3 , желудочковый комплекс имеет форму *QS*. Электрическая ось *QRS* во фронтальной плоскости смещена влево (-45°).

БЛНПГ в большей степени ассоциирована с наличием ССЗ, чем БПНПГ, и также является фактором, предрасполагающим к возникновению АВ-блокады (при долгосрочном наблюдении) [96-99].

БЛОКАДА РАЗВЕТВЛЕНИЙ НОЖЕК ПУЧКА ГИСА

Формирование представлений о блокаде разветвлений ЛНПГ (полублок) было важным шагом в исследовании механизмов прогрессирования АВ-блокады, так как это позволило выявить вовлечение ЛНПГ в присутствии БПНПГ (бифасцикулярная, или двухпучковая, блокада) [3, 107]. Сначала таким больным (с двухпучковой блокадой) профилактически имплантировали электрокардиостимуляторы, что в настоящее время считают неоправданным в отсутствие явной трехпучковой блокады [108-110]. Блокады разветвлений ЛНПГ (полублок) первоначально были описаны в экспериментах на собаках, у которых ЛНПГ делится на два достаточно отчетливо определяемых пучка. У людей ЛНПГ чаще делится веерообразно по левожелудочковой поверхности МЖП, образуя два отчетливых пучка [93]. По этой причине типичные изменения данных ЭКГ схожи, хотя и необязательно вызваны дискретным поражением одного, четко дифференцированного пучка.

Основные изменения, к которым приводит двухпучковая блокада, состоят в задержке начала возбуждения миокарда, активируемого поврежденным пучком, который, как и при БНПГ, при активации формирует более высокоамплитудный вектор [3, 106]. Задержка начала возбуждения миокарда не очень велика (≤ 20 мс), так как по сети Пуркинье возбуждение быстро распространяется из неповрежденного пучка в заблокированные дистальные места блокады участка. Двухпучковые блокады приводят к небольшому расширению комплекса QRS (≤ 110 мс), однако ось QRS значительно смещается в сторону блока. Полублоки также изменяют направление начальных векторов. Понимание анатомии позволяет объяснить отклонение электрической оси.

БЛОКАДА ПЕРЕДНЕВЕРХНЕГО РАЗВЕТВЛЕНИЯ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Блокада передневерхнего разветвления ЛНПГ смещает начальные векторы (в первые 0-20 мс) вниз и вправо в связи с отсутствием ранней активации передневерхней папиллярной мышцы ЛЖ [3]. В результате в отведениях I и aVL регистрируются зубцы *q*, а в отведениях II, III и aVF - зубцы *r*. Смещение электрической оси вниз может быть достаточным для объяснения небольших зубцов *q* в правых грудных отведениях, которые записываются достаточно высоко в четвертом межреберном промежутке (рис. 2.37). Кардинальный признак блокады передней ветви ЛНПГ - смещение электрической оси QRS до $-45-60^\circ$ вследствие изменения направления вектора 2 влево и вверх [111]. Комплекс QRS имеет форму *qR* в отведениях I, aVL и *rS* - в отведениях II, III и aVF. В грудных отведениях наиболее часто регистрируется значительный поворот по часовой стрелке с зубцами *S* в отведениях V_5 и V_6 , точно так же как и в случаях смещения конечных векторов QRS вправо, но без формирования зубца *S* в отведениях I и aVL. Зубцы *S* в отведениях V_5-V_6 формируются вследствие значительного смещения направления вектора 2 вверх, который может быть даже направлен противоположно отведениям V_5 и V_6 , несмотря на сдвиг влево (см. рис. 2.37). Запись отведений V_5 и V_6 в четвертом межреберном промежутке (вместо обычного положения в пятом) снижает амплитуду или приводит к исчезновению зубца *S*. Продолжительность комплекса QRS незначительно увеличена до ≤ 110 мс, иногда с небольшим расщеплением конечной части. Блокада передней ветви ЛНПГ не сопровождается вторичными изменениями ST или T.

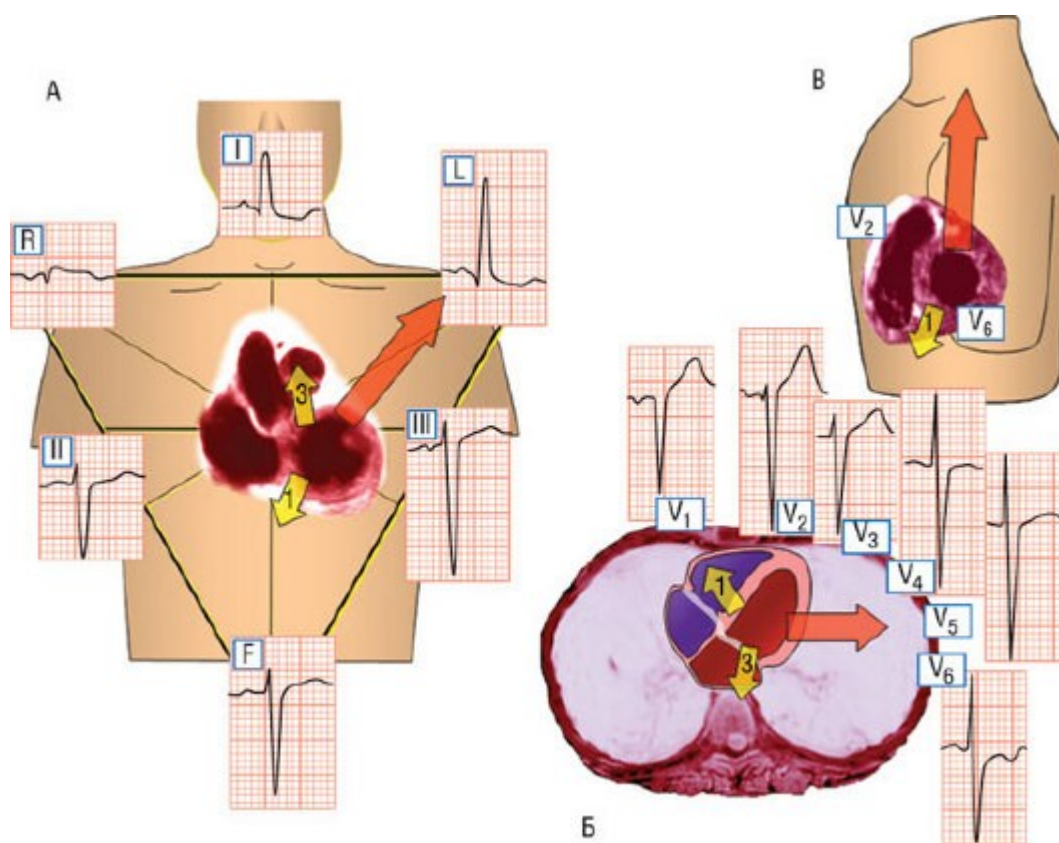


Рис. 2.37. Схематичное и электрокардиографическое отражение изменений, вызываемых блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса. Грудная клетка представлена во фронтальной (А), горизонтальной (Б) и левой боковой (В) плоскостях. Срезы сердца, полученные при МРТ, введены в рисунки для указания анатомического положения (Б). Смещенный вектор 2, определяющий ось комплекса QRS, изображен красным цветом. Важно отметить, что в левой боковой проекции относительно высокое расположение электродов V1 и V2 может быть причиной начального зубца q даже в случае направленного вперед вектора 1 (желтого цвета). Заслуживает внимания также тот факт, что направленный вверх вектор 2 может формировать отрицательную фазу комплекса QRS в отведении V6 в результате его относительно низкого расположения. Более подробное объяснение содержится в тексте.

Дифференциальную диагностику блокады передней ветви ЛНПГ проводят между поворотом сердца по часовой стрелке вследствие различных состояний: увеличения ПЖ, позиционных изменений или деформаций грудной клетки. Наличие выраженных зубцов S в отведениях I и aVL характерно для поворота сердца по часовой стрелке и позволяет различить эти два состояния. Клиническое значение изолированной блокады передней ветви ЛНПГ очень невелико, даже при наличии удлинения интервала H-V (пучок Гиса - волокна Пуркинье) [112].

БЛОКАДА ЗАДНЕНИЖНЕГО РАЗВЕТВЛЕНИЯ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Изолированная блокада задненижнего разветвления ЛНПГ - редкое состояние, чаще диагностируемое в сочетании с БПНПГ. ЭКГ-диагностика данной блокады затруднительна и больше основана на клинических данных [3, 106]. Основной признак блокады задненижнего разветвления ЛНПГ - смещение электрической оси QRS вправо до $+100-120^\circ$, что может наблюдаться и у здоровых людей, особенно в молодом возрасте, а также в случае увеличения ПЖ или деформации грудной клетки. Все эти состояния необходимо исключить перед установлением диагноза блокады задненижнего разветвления ЛНПГ.

Изменения комплекса QRS, вызываемые блокадой задненижнего разветвления ЛНПГ, - практически зеркальное отражение признаков, наблюдаемых при блокаде передневерхнего разветвления ЛНПГ (рис. 2.38). Начальный вектор (вектор 1) смещен вверх, так как "нижняя составляющая", в норме образующаяся при возбуждении задненижней папиллярной мышцы, отсутствует. На ЭКГ это отражают появляющиеся в нижних отведениях (II, III и aVF) зубцы q. Задержка возбуждения задненижней стенки ЛЖ смещает вектор 2 вниз и вправо, что приводит к

смещению угла электрической оси *QRS* вправо и изменению формы комплекса в отведениях II, III и aVF на *qR*. В грудных отведениях каких-либо характерных изменений нет.

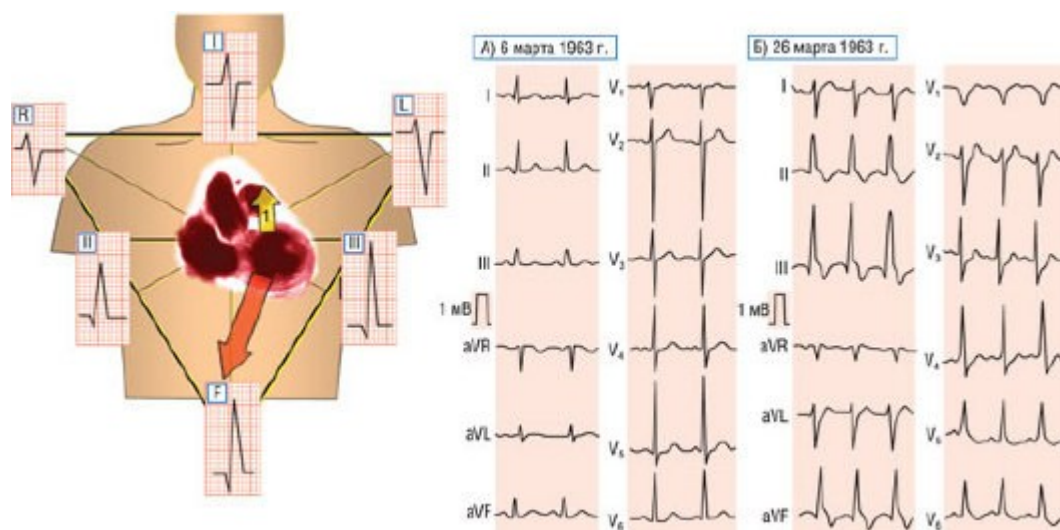


Рис. 2.38. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса вследствие острого нижнего ИМ. Представлена неизменная электрокардиограмма, зарегистрированная за несколько дней до острого эпизода; элевация сегмента ST в отведениях II, III и aVF с начинающейся инверсией зубца T и смещением оси QRS вправо до $+100^\circ$, которое полностью разрешилось после острого эпизода. На рисунке изображены смещения векторов 1 и 2, вызванные блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса.

ДВУХПУЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ

Диагноз двухпучковой блокады устанавливают на основании значительного изменения $\hat{a}QRS$ при наличии БПНПГ. Терминальный зубец S может отсутствовать в I отведении, и диагностика БПНПГ основывается на поздних зубцах R в правых грудных отведениях V_1 и V_2 , обусловленных направленными вперед векторами.

БЛОКАДА ПРАВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА С БЛОКАДОЙ ПЕРЕДНЕВЕРХНЕГО РАЗВЕТВЛЕНИЯ ЛЕВОЙ НОЖКИ

Неосложненная БПНПГ приводит к формированию неопределенной оси во фронтальной плоскости. В сочетании с передневерхним полублоком она значительно отклоняет электрическую ось влево, между -45° и -60° с комплексами *rS* в нижних отведениях, в которых может отмечаться расщепление S, отражающее более позднюю активацию ПЖ вследствие БПНПГ (рис. 2.39). Продолжительность комплекса QRS при данном типе блокады составляет более 120 мс. В I отведении может присутствовать зубец S как отражение отсроченного возбуждения ПЖ. В некоторых случаях желудочковый комплекс в I отведении может иметь форму *qR* вследствие блокады проведения по ЛНПГ. Этот паттерн называют "маскированной" БПНПГ, так как она выглядит как БЛНПГ в стандартных и как БПНПГ - в грудных отведениях. В правых грудных отведениях регистрируют вторичные изменения ST и T, характерные для БПНПГ.

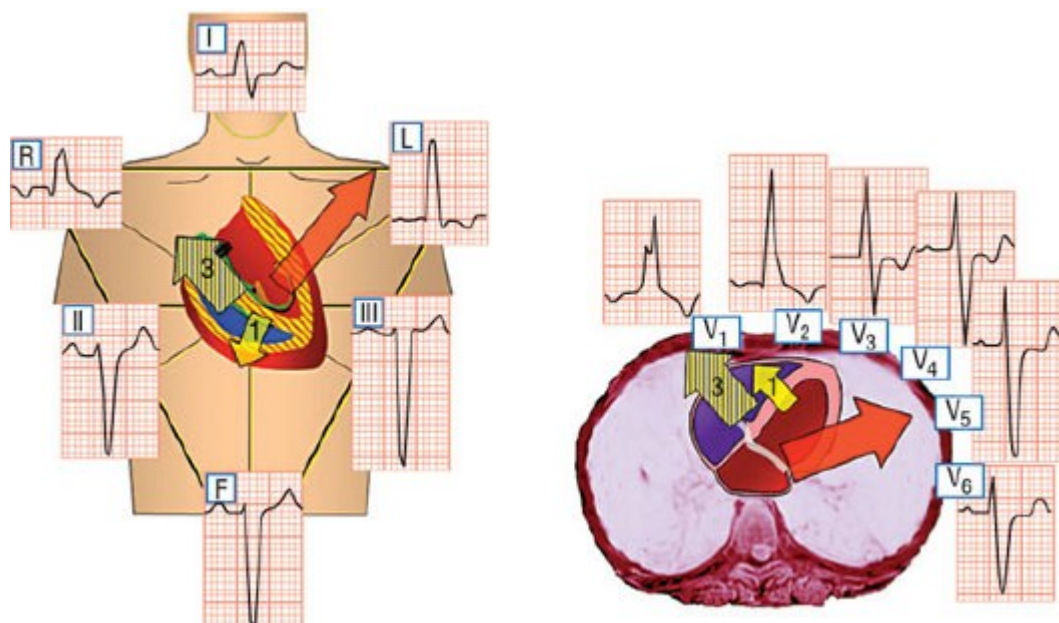


Рис. 2.39. Схематичное изображение изменений векторов возбуждения при БПНПГ в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки. Вектор 2, направленный вверх вследствие блокады передневерхнего разветвления ЛНПГ, изображен красным цветом. Запоздывающий вектор 3, вызываемый БПНПГ, изображен заштрихованной стрелкой. Объяснения в тексте.

БЛОКАДА ПРАВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА С БЛОКАДОЙ ЗАДНЕНИЖНЕГО РАЗВЕТВЛЕНИЯ ЛЕВОЙ НОЖКИ

БПНПГ с блокадой задненижнего разветвления ЛНПГ приводит к значительному смещению оси QRS вниз и вправо до значений между $+100^\circ$ и $+120^\circ$, при этом желудочковый комплекс в нижних отведениях имеет форму qR с расщеплением конечной части (рис. 2.40). Диагноз БПНПГ устанавливают на основании высоких поздних зубцов R в отведениях V_1 - V_2 , что сопровождается выраженными зубцами S в отведениях I и aVL . В правых грудных отведениях регистрируют вторичные изменения ST и T , характерные для БПНПГ.

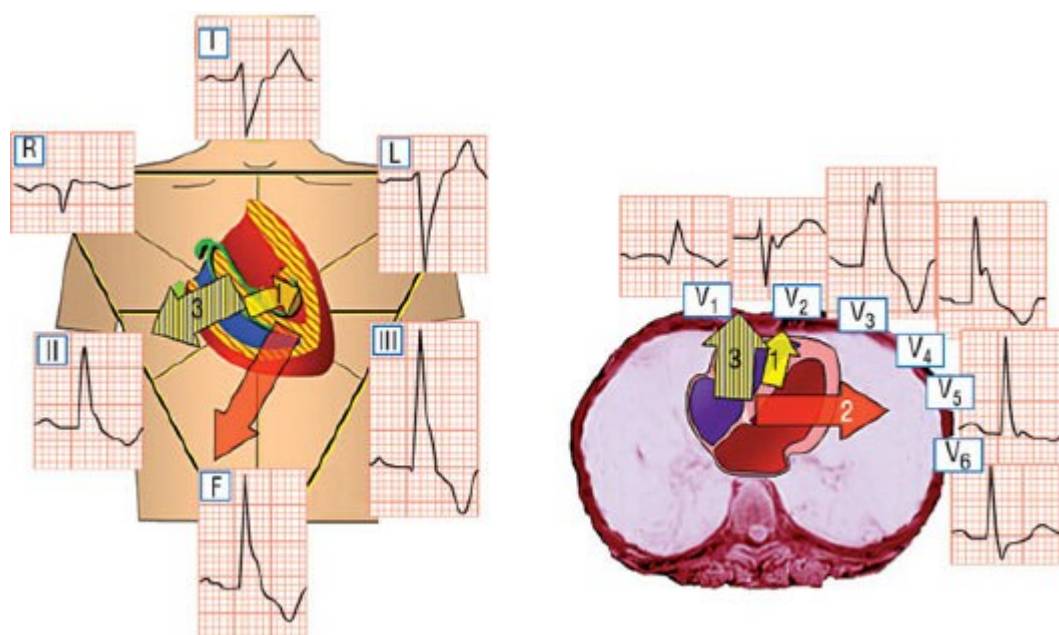


Рис. 2.40. Блокада правой ножки пучка Гиса и задненижнего разветвления левой ножки. Обращает внимание значительное отклонение электрической оси сердца вправо во фронтальной плоскости. У больного АВ-блокада типа Мобитц II и обмороки в анамнезе.

Учитывая относительную редкость блокады задненижнего разветвления ЛНПГ, необходимо дифференцировать ее от других причин отклонения электрической оси сердца вправо при БПНПГ, вызванного сочетанием ее и блокады задненижнего разветвления. Отклонение электрической оси вправо может быть инициировано увеличением ПЖ, позиционными изменениями, деформацией грудной клетки, что подчеркивает важность интерпретации данных ЭКГ с учетом клинических проявлений. Сочетание БПНПГ и блокады задневерхнего разветвления ЛНПГ отражает очень тяжелое поражение проводящей системы сердца и часто приводит к внезапной полной АВ-блокаде.

БЛОКАДА ОБЕИХ НОЖЕК ПУЧКА ГИСА И ТРЕХПУЧКОВАЯ БЛОКАДА

Типичные изменения данных ЭКГ, характерные для БНПГ, могут появляться в случае выраженного замедления проведения. Данные изменения способны становиться более явными при возникновении блокады или замедлении проведения по контралатеральной ножке пучка Гиса. В этом случае отмечают альтернацию желудочковых комплексов в виде чередования БЛНПГ и БПНПГ в сочетании с удлинением интервала *P-R* (рис. 2.41). Альтернирующая БНПГ предполагает выраженные изменения системы Гиса-Пуркинью и значительный риск возникновения АВ-блокады высокой степени. Как и при внутрипучковой блокаде, латентные нарушения проводимости можно выявить при нагрузочном тесте [91, 92].

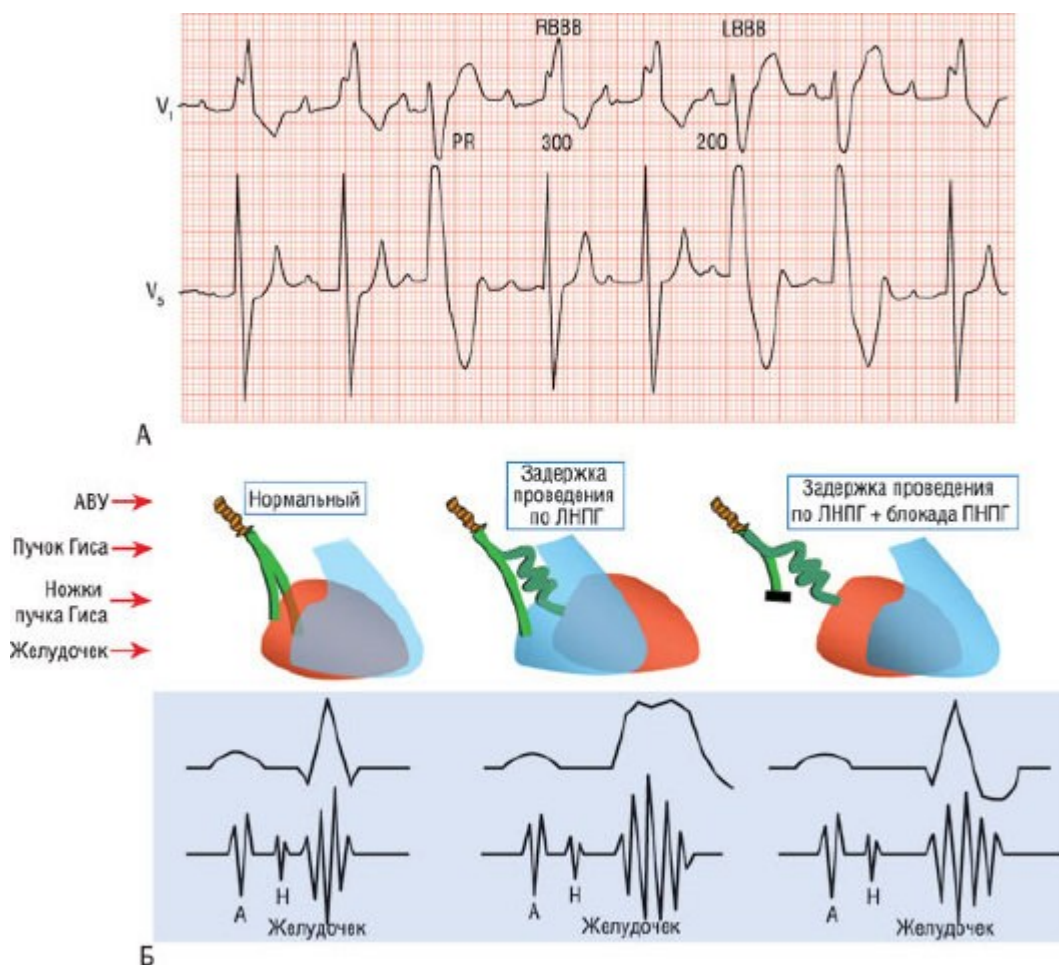


Рис. 2.41. Билатеральная альтернирующая БНПГ. В отведениях V₁ и V₅ показано чередование блокад левой и правой ножек пучка Гиса. Обратите внимание на изменение интервала *P-R*, сопровождающее это чередование. Механизм формирования альтернирующих блокад заключается в сочетании замедления проведения по одной из ножек и интермиттирующей блокады в другой. БЛНПГ возникает в данном случае при замедлении проведения, а не при полной блокаде. Когда происходит блокирование правой ножки, проведение по левой остается замедленным, что проявляется удлинением интервала *P-R* (и интервала проведения возбуждения от пучка Гиса до желудочков), но комплекс *QRS* приобретает вид, как при БПНПГ.

Трехпучковая блокада - разновидность АВ-блокады, вызванная нарушением проводимости по ПНПГ и двум пучкам ЛНПГ. Диагноз ставят по данным ЭКГ при наличии бифасцикулярной

(двухпучковой) блокады и блокады типа Мобитц II. Однако удлинение интервала *P-R* даже в присутствии двухпучковой блокады может возникать при нарушении проведения в АВ-узле и без блокады типа Мобитц II; только регистрация интервала *H-V* позволяет подтвердить замедление проведения по единственному интактному проводящему пучку. В данной группе больных высок риск внезапной смерти, но в большей степени он определяется тяжестью левожелудочковой дисфункции и возникновением желудочковых нарушений ритма сердца, чем развитием полной АВ-блокады [108-110]. При наличии полной АВ-блокады диагноз трех- или двухпучковой блокады устанавливают при частоте выскальзывающего ритма ≤ 35 в минуту и расширении комплекса *QRS*, подтверждающего идиовентрикулярный характер ритма. Другая разновидность трехпучковой блокады - альтернирующая БНПГ.

ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 28)

Вольф, Паркинсон и Уайт (Wolff, Parkinson, White, синдром обозначают WPW) описали синдром, при котором сочетаются короткий интервал *P-R* с широким комплексом *QRS* и приступами тахикардии в анамнезе, связанный с наличием дополнительных АВ-соединений. В норме АВ-узел с пучком Гиса - единственная структура, обеспечивающая проведение импульса от предсердий к желудочкам, тогда как при синдроме WPW присутствуют один или несколько дополнительных путей проведения (ДПП), обходящих АВ-соединение, которые, проникая через кольца клапанов, АВ-перегородку или коронарный синус и его разветвления, соединяют предсердия и желудочки. Анатомическое и электрическое объединение миокарда предсердий и желудочков встречается на ранних стадиях эмбрионального развития, но в норме оно исчезает к 3-му месяцу, когда формируется соединительнотканый каркас сердца, отделяющий предсердия от желудочков, и остается лишь АВ-узел с пучком Гиса как единственное электрическое соединение. ДПП подобны "пробоям" в электрической изоляции, они обеспечивают АВ-проведение (антероградно), ВА-проведение (ретроградно) или даже проведение в обоих направлениях [113]. Их проявлениями могут быть признаки предвозбуждения на ЭКГ, тахикардии с *re-entry* и нормальным комплексом *QRS*, тахикардии с *re-entry*, широким комплексом *QRS* и большой частотой сокращения желудочков, а также тахикардии с выраженной тахисистолией желудочков на фоне ТП или ФП, способные привести к ФЖ.

ВОЛНА ДЕЛЬТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

Если ДПП способен к АВ-проведению, то оно, как правило, быстрее обычного проведения по АВ-узлу, и комплекс *QRS* при синусовом ритме будет результатом слияния нормального возбуждения и предвозбуждения по ДПП [114, 115]. Это относится даже к интермиттирующему предвозбуждению, так как проведение не декрементно (то есть не затухает) при наиболее часто встречающихся формах ДПП. "Предвозбуждаемый" миокард активируется до окончания задержки проведения в АВ-узле и пучке Гиса, поэтому интервал *P-R* дополняется медленным ранним отклонением, названным волной дельта (Δ) из-за ее треугольной формы (рис. 2.42). Поздние участки комплекса *QRS* отражают более резкие отклонения, возникающие при возбуждении через нормальные проводящие пути. Комплекс *QRS* расширен, но в отличие от БНПГ, где деформация *QRS* возникает в середине или конце комплекса, при WPW она появляется в начальной его части и укорачивает интервал *P-R*.

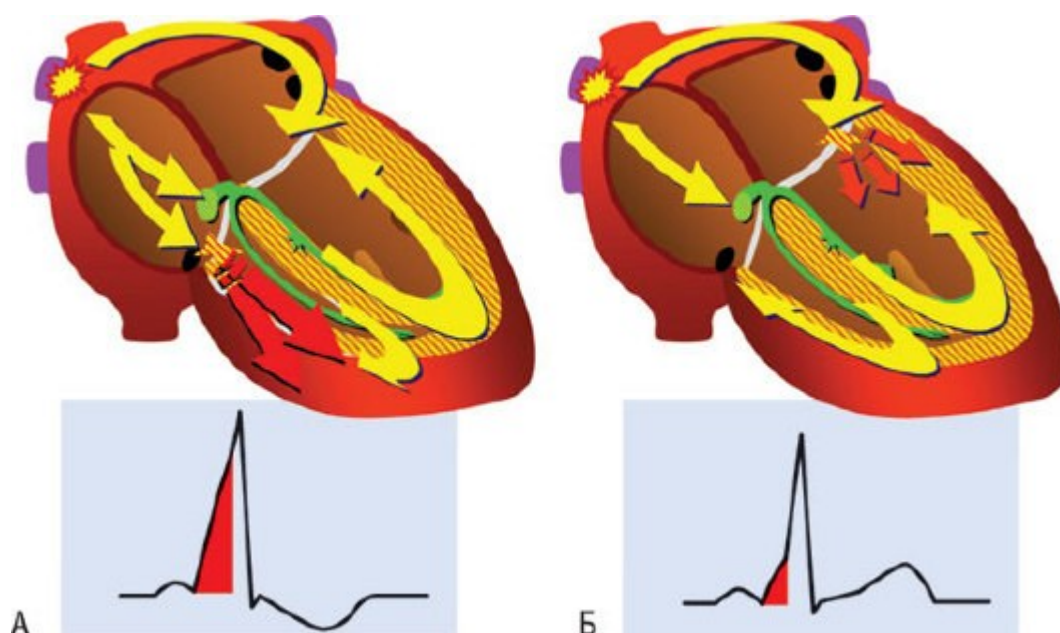


Рис. 2.42. Механизм образования волны дельта (Δ) при WPW-синдроме. Степень предвозбуждения через ДПП (красные стрелки) определяется расстоянием от синусового узла до ДПП. ДПП в области кольца ТК (А) провоцируют быстрое возбуждение ПЖ, короткий интервал P-R и выраженную волну дельта. ДПП в области митрального кольца (Б) начинают возбуждение ЛЖ позже и приводят к формированию более продолжительного интервала P-R и меньшей волны дельта. Возбуждение через комплекс "АВ-узел-пучок Гиса" преобладает при пути проведения "ЛП-ЛЖ", и комплекс QRS выглядит более "нормальным".

Степень расширения комплекса QRS и выраженность волны Δ варьируют в зависимости от близости ДПП к синусовому узлу и длительности АВ-узловой задержки. Эта задержка зависит от индивидуальных различий, изменений вегетативного тонуса и эффектов препаратов; ускоренное АВ-проведение увеличивает долю нормально активируемого миокарда и уменьшает размер волны Δ . Напротив, ДПП, расположенные вплотную к синусовому узлу, начинают предвозбуждение желудочков раньше и активируют большую часть миокарда, создавая более короткий интервал P-R и более выраженную волну Δ (см. рис. 2.42). При одной и той же АВ-узловой задержке ДПП, локализованные в передней и верхней частях кольца ТК, приводят к более короткому интервалу P-R и более выраженной волне Δ (рис. 2.43, 2.44, см. рис. 2.42), чем пути, проходящие через митральное кольцо (рис. 2.45, см. рис. 2.42). ДПП, расположенные в нижней части межпредсердной перегородки вплотную к устью коронарного синуса, приводят к меньшему предвозбуждению, чем находящиеся в свободной стенке ПЖ, потому что возбуждение нижних отделов межпредсердной перегородки наступает относительно поздно [116] (рис. 2.46). Минимальное предвозбуждение отмечают при расположении ДПП в нижнезадней части основания МК, участке предсердия, который при нормальном синусовом ритме возбуждается последним [14].

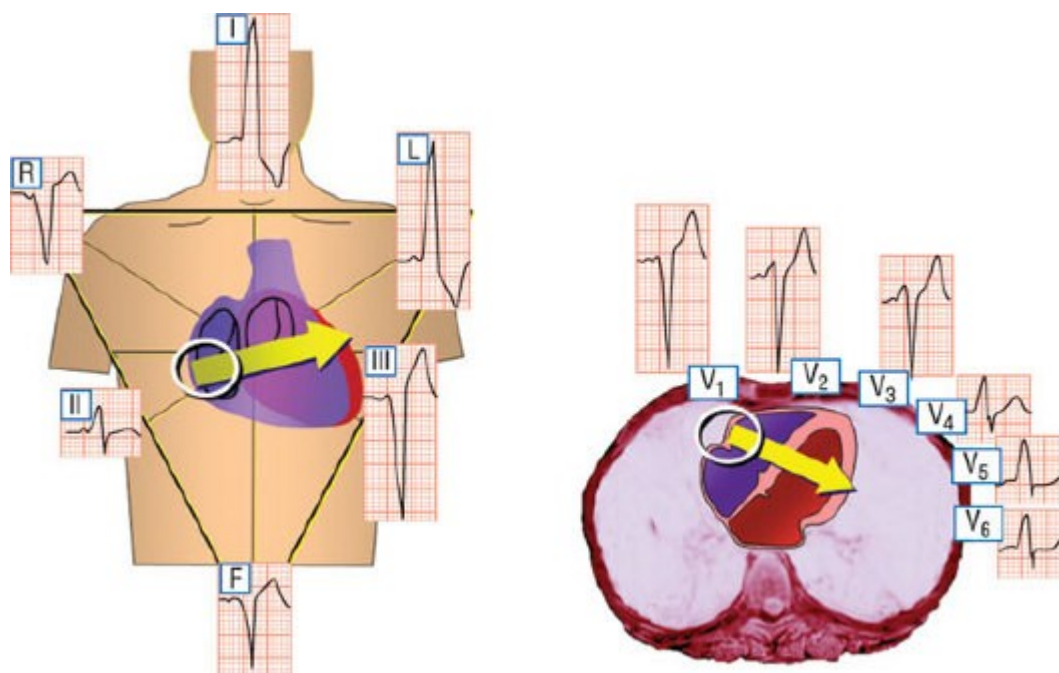


Рис. 2.43. Выраженное предвозбуждение из-за ДПП, расположенного в передней части кольца ТК (белое кольцо). Обратите внимание на очень короткий интервал P-R, расширение и деформацию комплекса QRS, приобретающего остроконечную форму только в его последней части. Срединное расположение и вертикальное (верхненижнее) направление подтверждается горизонтальным положением оси во фронтальной плоскости. Направленность кзади в горизонтальной плоскости отражается в преимущественно отрицательных комплексах QRS в отведениях V1-V3. Эту позицию называют "правой латеральной" в общепринятой хирургической терминологии.

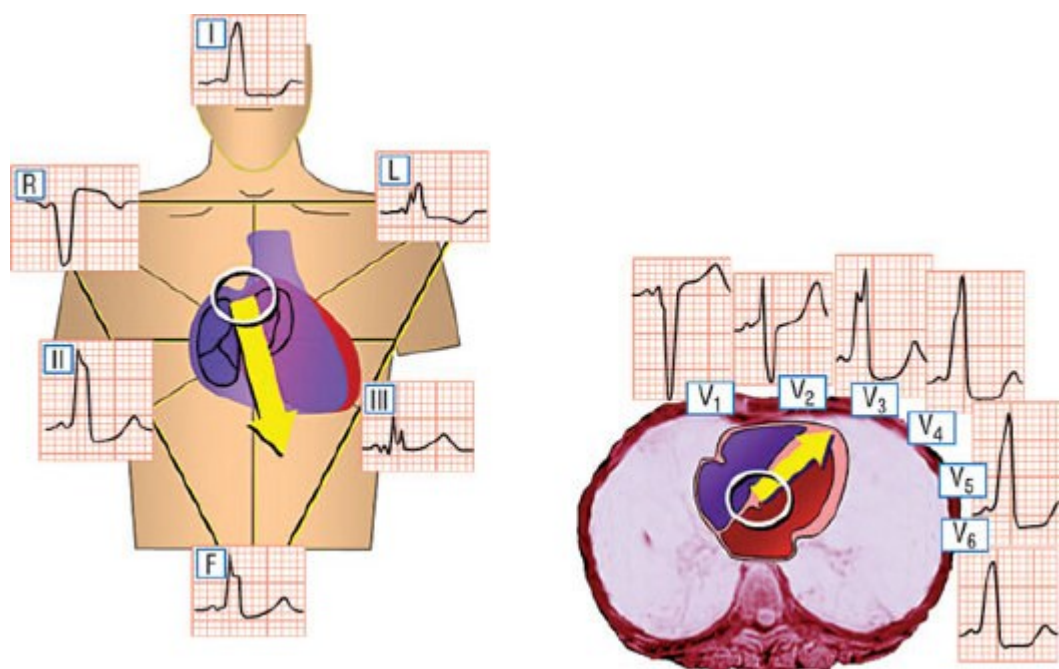


Рис. 2.44. Выраженное предвозбуждение вследствие ДПП, расположенного в верхней части кольца ТК, вплотную к пучку Гиса. Отмечается выраженное предвозбуждение, как на рис. 2.65, однако ось QRS теперь внизу из-за высокого расположения ДПП. В горизонтальной плоскости промежуточное положение пути в переднезаднем направлении определяет меньшее направление вектора кзади и положительный в отведении V3 комплекс QRS. В общепринятой хирургической терминологии эту позицию называют "переднеперегородочной".

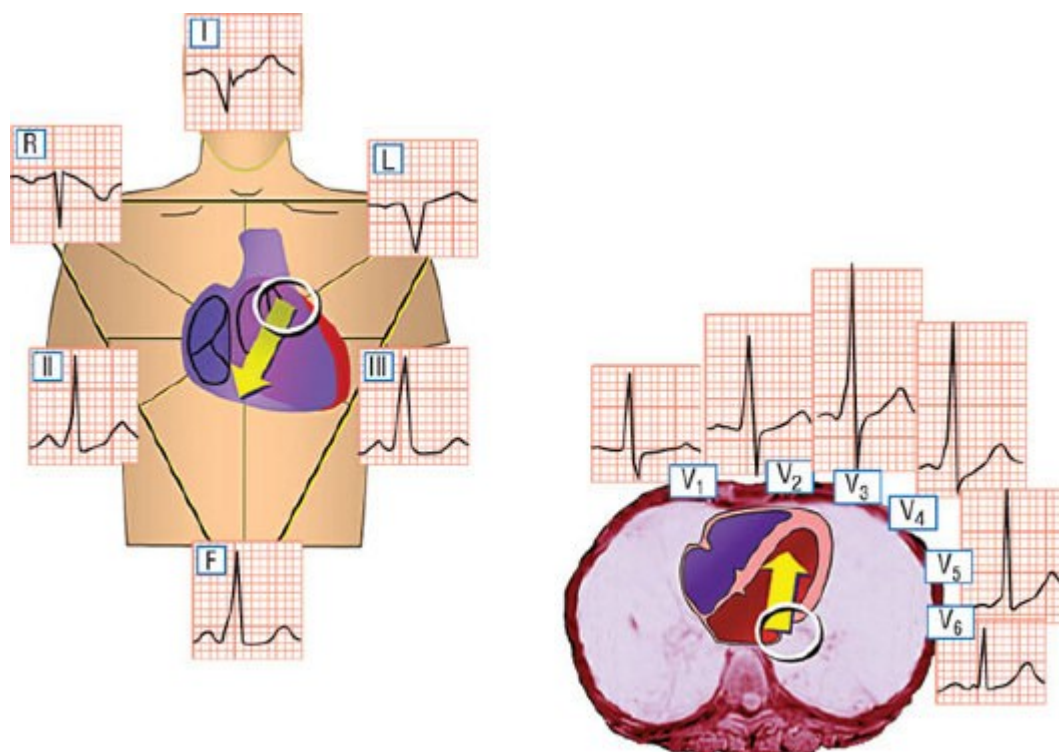


Рис. 2.45. Меньшая степень предвозбуждения при ДПП, расположенном в задневерхнем отделе митрального кольца. Обратите внимание на погранично-нормальный интервал P-R и менее выраженную волну Д, чем на рис. 2.65 и 2.66. Положение ДПП определяет направление QRS вниз и вправо во фронтальной плоскости и преобладающие зубцы R в правых грудных отведениях. Эту позицию называют "левой переднебоковой" в общепринятой хирургической терминологии.

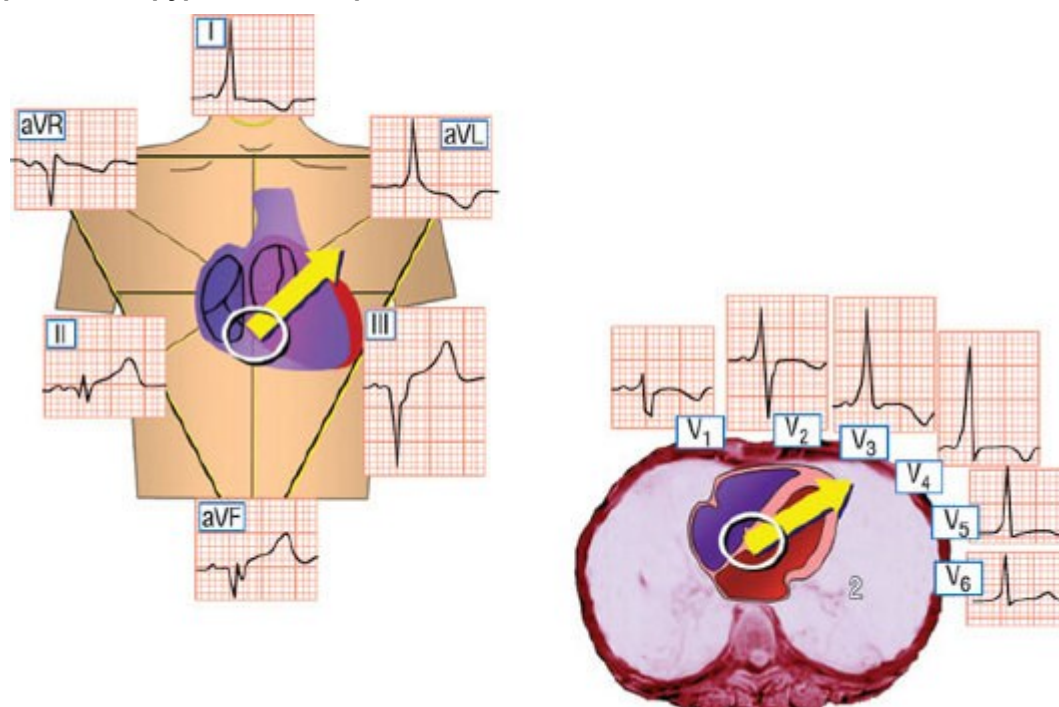


Рис. 2.46. Менее выраженная степень предвозбуждения при низком парасептальном расположении ДПП. Направление оси комплекса QRS вверх во фронтальной плоскости указывает на низкое его расположение. Как и на рис. 2.66, в горизонтальной плоскости показано промежуточное направление векторов (QRS очевидно положительный в отведении V3), типичное для септальных путей. В общепринятой хирургической терминологии это расположение носит название "заднесеептальное".

Мы используем здесь классификацию добавочных путей, совпадающую с их точным анатомическим расположением [10], но в литературе, посвященной синдрому WPW, используют разную терминологию, впервые появившуюся в операционной, которая обозначает как "заднюю" нижнюю часть митрального и трехстворчатого колец и межпредсердную перегородку [117, 118]. Использование анатомической номенклатуры делает трактовку данных ЭКГ более наглядной и последовательной. Принято считать, что ДПП, расположенные в верхних отделах АВ-соединения справа (см. рис. 2.44) или слева (см. рис. 2.45), будут создавать вектор, направленный вниз, и формировать такое же направление ΔQRS . Напротив, ДПП, расположенные ниже, будут создавать вектор и ось QRS , направленные вверх (см. рис. 2.46). Переходная зона в грудных отведениях помогает локализовать ДПП в области кольца ТК - смещена кпереди, перегородки или кольца МК - смещена кзади. ДПП, расположенные в передней части кольца ТК (ПП-свободная стенка ПЖ), создают вектор с выраженной направленностью кзади, и комплекс QRS в отведении V_1 преимущественно отрицательный с переходной зоной в отведениях V_3-V_4 (см. рис. 2.43). Из-за перегородочных ДПП вектор направляется кзади, и комплекс QRS становится положительным в отведениях V_2-V_3 (см. рис. 2.44 и 2.46), а ДПП, расположенные в задней части кольца МК, образуют положительные комплексы QRS в отведениях V_1-V_3 (см. рис. 2.45).

На основании данных ЭКГ создано несколько алгоритмов для определения места желудочкового входа ДПП [118-120]. Их точность зависит от степени предвозбуждения - при небольшой степени предвозбуждения и короткой АВ-задержке определение локализации ДПП затруднено. В случае множественных путей проведения диагностика может быть затруднена, и диагноз устанавливают только по изменению картины предвозбуждения на фоне синусового ритма или ФП либо при переходе от ортодромной к антидромной тахикардии ("Ортодромная тахикардия" и "Антидромная тахикардия" см. ниже) [121, 122].

WPW может имитироваться нарушениями внутрижелудочковой проводимости при гипертрофической кардиомиопатии, которые вызывают деформацию начальной части комплекса QRS , похожую на волну Δ , с укорочением интервала $P-R$ или без него, при отсутствии ДПП [123]. Короткий интервал $P-R$ с нормальным комплексом QRS может быть признаком быстрого проведения через АВ-узел - состоянием, не ассоциированным с приступами тахикардии [124].

ОРТОДРОМНАЯ ТАХИКАРДИЯ

Ортодромная тахикардия - наиболее распространенное проявление WPW. В основе этого нарушения ритма лежит механизм *re-entry* (круговой активации) с последовательным включением предсердий и желудочков (рис. 2.47), при котором возбуждение переходит с желудочков на предсердия (ретроградное, ВА-проведение) по ДПП и возвращается на желудочки через АВ-узел и пучок Гиса. Комплекс QRS во время тахикардии нормальный (тахикардия с узкими комплексами), так как ДПП используются для ВА-проведения, а не для АВ-проведения [125-128].

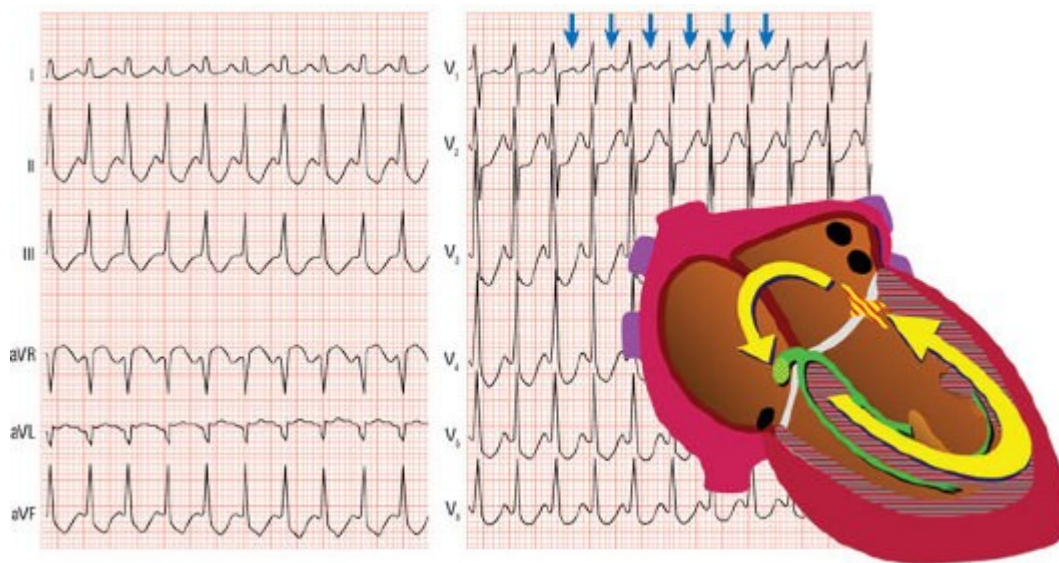


Рис. 2.47. Ортодромная тахикардия при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. ДПП обеспечивает ретроградное проведение при тахикардии, а АВ-узел и пучок Гиса - anterogradное. Возбуждение желудочков обычное, комплекс QRS теряет волну Δ и становится нормальным. Зубец P часто можно видеть на сегменте ST (синие стрелки).

Зубец *P* может накладываться на сегмент *ST* с образованием интервала *R-P*, более короткого, чем *P-R*.

Ортодромная тахикардия полностью регулярная, частота ее может быть от 160 до >200 в минуту. Тахизависимая БНПГ может возникать во время ортодромной тахикардии, создавая проблему дифференциальной диагностики с ЖТ или антидромной тахикардией.

АНТИДРОМНАЯ ТАХИКАРДИЯ

Антидромная тахикардия также связана с кругом большого *re-entry*, включающим предсердия и желудочки, но направленным противоположно, в отличие от ортодромной тахикардии. Для ретроградного ВА-проведения используется пучок Гиса и АВ-узел, а для anterogradного АВ-проведения - ДПП (рис. 2.48). Эта тахикардия регулярная, при ней комплекс *QRS* имеет признаки предвозбуждения (тахикардия с широкими комплексами), а частота аналогична ортодромной тахикардии [129, 130]. Антидромная тахикардия встречается значительно реже ортодромной, возможно, за счет того, что проведение по АВ-узлу медленнее в ортодромном направлении, что способствует возникновению *re-entry*. Антидромная тахикардия может возникать при ДПП, способных только к АВ-проведению, то есть в отсутствие эпизодов ортодромной тахикардии [131, 132]. Как правило, такой вид тахикардии связан с наличием множественных путей проведения, когда в круг тахикардии включается один из нескольких путей для ретроградного (ВА) проведения [121, 122].

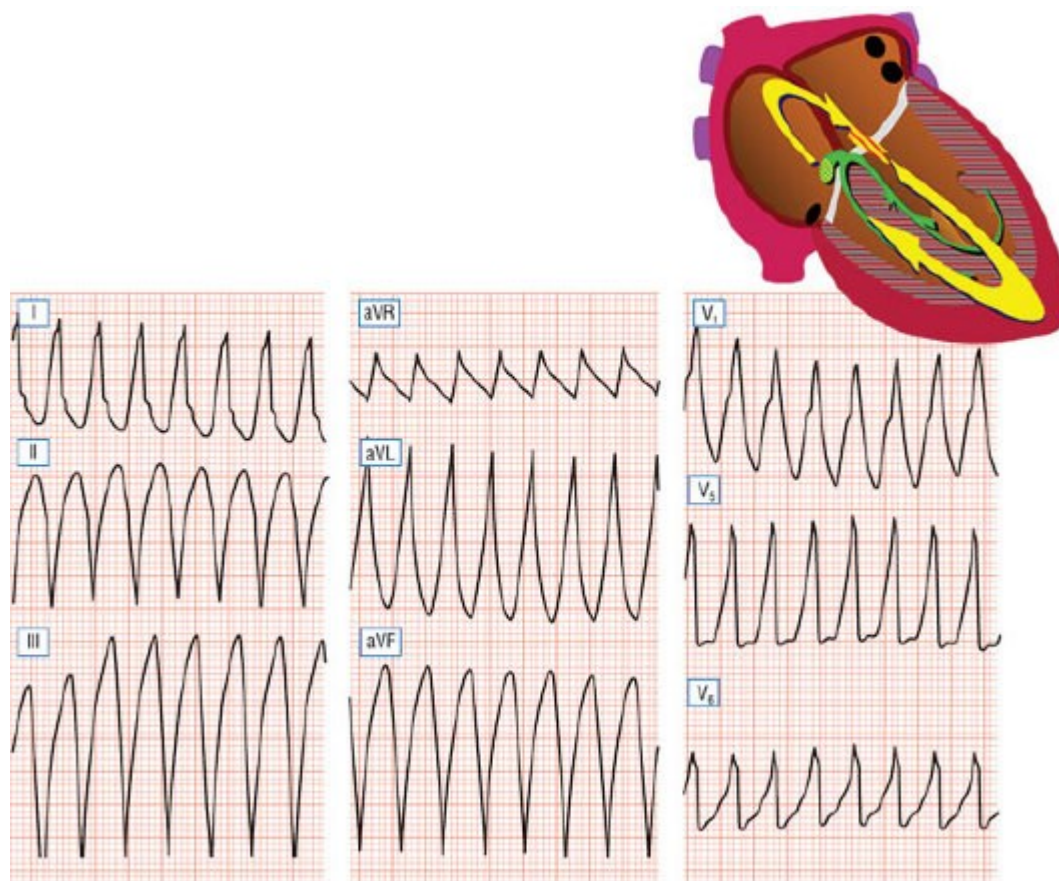


Рис. 2.48. Антидромная тахикардия у 23-летнего мужчины с нижним парасептальным ДПП. Объяснения в тексте.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ С ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕМ

ТП с предвозбуждением возникает, когда рефрактерный период ДПП достаточно короткий для того, чтобы проводить импульсы с большой частотой трепетания [129]. Комплекс *QRS* полностью деформирован из-за предвозбуждения, как и при антидромной тахикардии, желудочки сокращаются регулярно с частотой более 250 в минуту.

Импульсы ФП могут быть проведены с предвозбуждением через ДПП с коротким рефрактерным периодом, при этом частота сокращений желудочков внезапно возрастает до 300 в минуту. Желудочковые ответы нерегулярны, а комплекс *QRS* широкий, с выраженными признаками

предвозбуждения. Периодически проведение через АВ-узел и пучок Гиса приводит к образованию узкого QRS или сливных комплексов [128, 132, 133] (рис. 2.49).

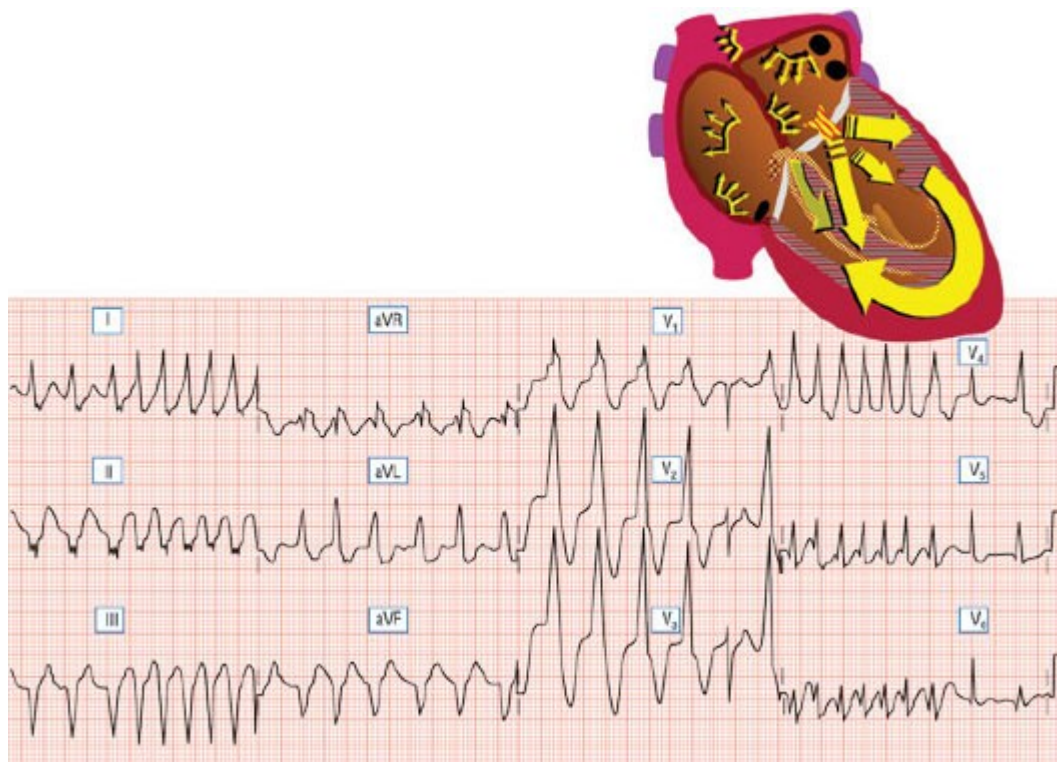


Рис. 2.49. ФП с предвозбуждением у больного с левым нижним ДПП. Обратите внимание на широкие нерегулярные комплексы QRS с частотой, внезапно достигающей 280-300 в минуту. В грудных отведениях видны несколько нормально проведенных QRS и один сливной комплекс (последний в записи справа).

Диагностика ФП или ТП с предвозбуждением крайне важна, так как в этом случае противопоказаны дигоксин и верапамил, часто используемые для контроля частоты при ФП и ТП. Высокая частота сокращений желудочков при этих наджелудочковых аритмиях с предвозбуждением может вызывать ФЖ и внезапную смерть больных с WPW [134].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ БЕЗ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ

Некоторые ДПП, обычно с высокой проводимостью, способны только к ретроградному проведению и не могут быть обнаружены на ЭКГ при синусовом ритме, но тем не менее могут вызывать ортодромную тахикардию [135, 136]. Можно предположить наличие ДПП при регистрации ретроградных зубцов *P* на сегменте *ST* [126, 127] (см. рис. 2.47), но во многих случаях точный диагноз может быть поставлен только во время электрофизиологического исследования.

Некоторые ДПП демонстрируют только ретроградное (ВА) проведение с "затуханием", аналогичным АВ-узлу. Предсердная часть ДПП обычно расположена вокруг устья коронарного синуса, а ее желудочковая часть, вероятно, - в базальной части ПЖ. Эти "медленные" пути проведения вызывают постоянные ортодромные тахикардии с отрицательными зубцами *P*, которые предшествуют комплексу *QRS* с нормальным интервалом *P-R* [137, 138] (рис. 2.50). Дифференциальная диагностика с атипичными узловыми тахикардиями может быть затруднительной даже в электрофизиологической лаборатории. Постоянный характер тахикардии способен приводить к кардиомиопатии у детей.

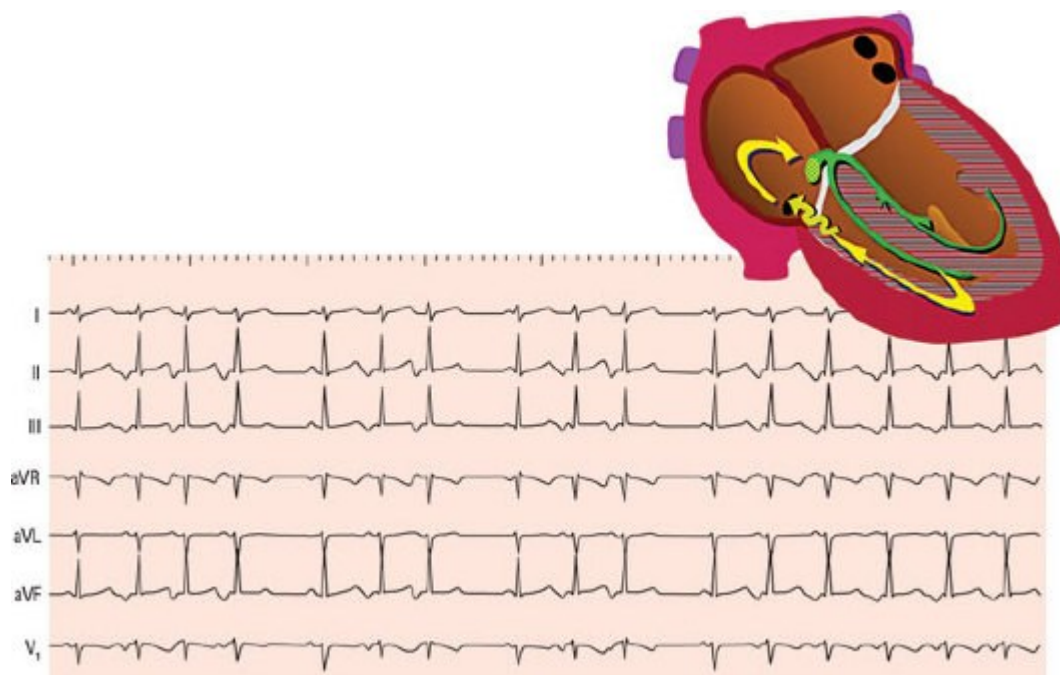


Рис. 2.50. Постоянно-возвратная тахикардия (так называемый тип Комела), возникшая вследствие дополнительного АВ-соединения с исключительно ретроградным медленным проведением. Обратите внимание на постоянство окончания и начала цикла тахикардии даже в покое. Время (отмечено сверху) 0,1 с и 1 с.

Необычная форма ДПП с медленным АВ-проведением была названа "предвозбуждение Махайма" (Mahaim) в связи с представлением, что медленное проведение связано с "впадением" ДПП в АВ-узел [114, 115]. Известно, что этот путь представляет собой комплекс "дополнительный АВ-узел-пучок Гиса" в свободной стенке ПЖ (переднее кольцо ТК), который может соединяться с ПНПГ вместо базальной части стенки ПЖ [139, 140] (рис. 2.51). В связи с медленным АВ-проведением по ДПП предвозбуждение исходно будет минимальным или отсутствовать. Антидромная тахикардия, частая при таких ДПП, сопровождается расширением комплекса QRS с типичной формой БЛНПГ в результате "впадения" дополнительного пучка Гиса в ПНПГ [140, 141] (см. рис. 2.51). Ретроградное ВА-проведение, как правило, отсутствует при этих ДПП, вследствие чего они не вызывают ортодромных тахикардий.

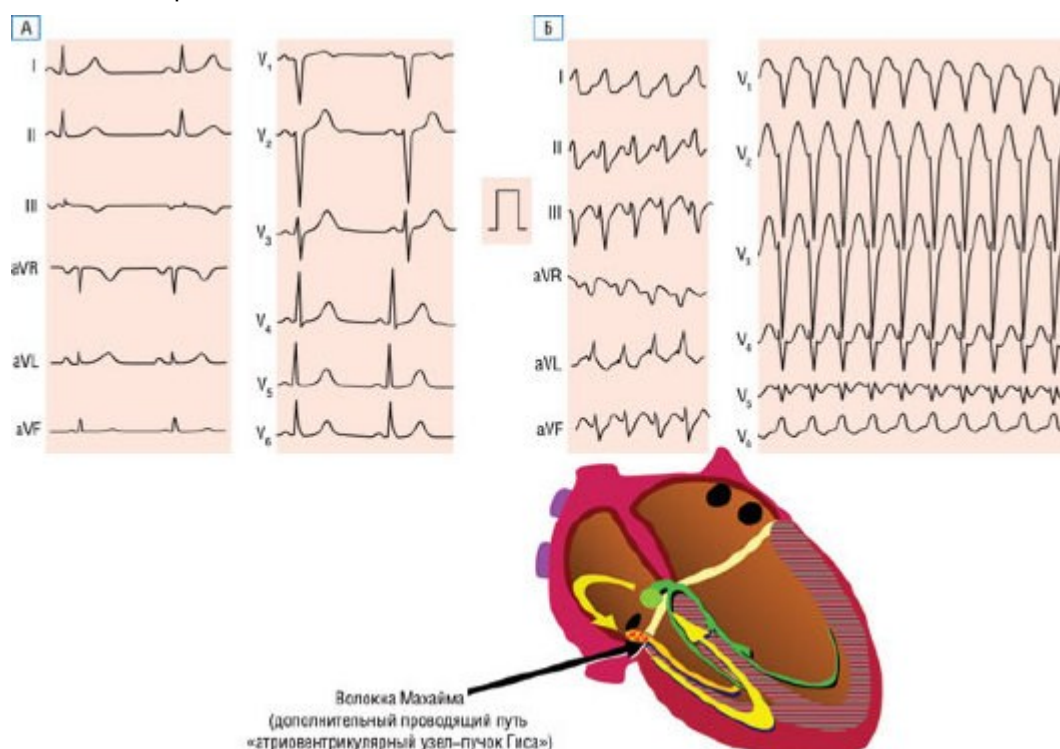


Рис. 2.51. Дополнительный проводящий путь "АВ-узел-пучок Гиса" (предвозбуждение Махайма). Показано: исходная электрокардиограмма с нормальным интервалом Р-Р и волной Δ (А); затем тот же больной при антидромной тахикардии с морфологией комплекса QRS по типу БЛНПГ (Б).

ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ

ИНТЕРВАЛ Q-T

Интервал Q-T, измеряемый от начала комплекса QRS до конца зубца T, отражает длительность потенциала действия, что служит важным показателем при аритмиях, связанных с триггерной активностью. Интервал Q-T и длительность потенциала действия не всегда полностью взаимосвязаны, так как длительность потенциала действия различна на разной глубине миокарда желудочков [9], но тем не менее интервал Q-T при чрезмерном его удлинении может помочь в выявлении риска аритмии. Удлинение фазы 2 потенциала действия увеличивает приток ионов кальция в клетку, приводя к нестабильности мембранного потенциала и запуску триггерного механизма. Этот механизм может стать причиной полиморфной тахикардии (*torsade de pointes*), известной как двунаправленная ЖТ и наблюдаемой у больных с очень длинными интервалами Q-T обычно после длинных и коротких последовательностей интервала R-R (рис. 2.52).

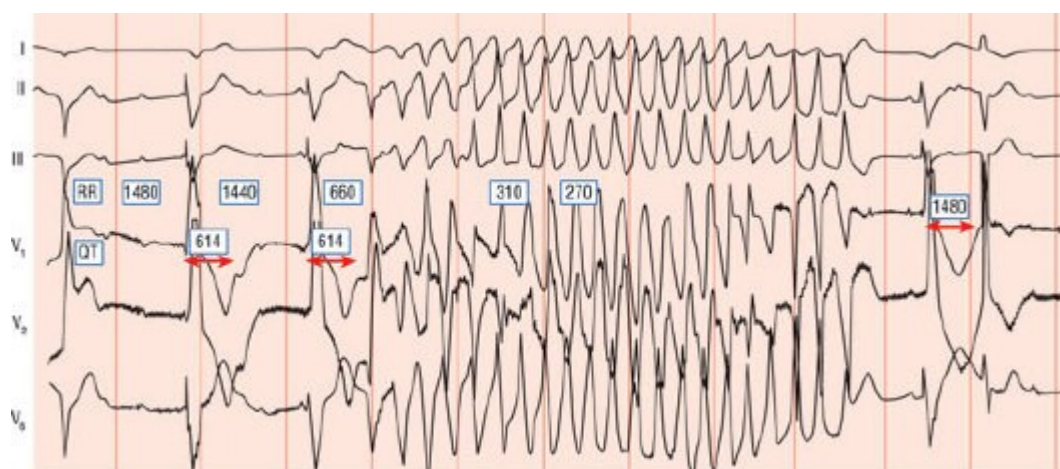


Рис. 2.52. Двунаправленная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes*) у больного с АВ-блокадой и частотой желудочковых сокращений 40 в минуту. Длина интервала Q-T >600 мс. ЭС на 660 мс (длинная-короткая последовательность интервала R-R) запускает тахикардию с широкими комплексами QRS с частотой >200 в минуту, изменяя полярность комплекса QRS, как будто бы "скручивая" его. Тахикардия самостоятельно затихает. Вертикальные линии отмеряют односекундные интервалы. Величины указаны в миллисекундах.

Интервал Q-T обычно имеет длину 400 мс при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60 в минуту, но укорачивается при тахикардии и удлиняется при брадикардии. Таким образом, для правильной оценки длительности интервала Q-T необходимо всегда учитывать также и ЧСС. В 1920 г. Базетт (Bazett) [142] предложил делить величину интервала Q-T на квадратный корень длительности интервала R-R, выраженного в секундах. Эта формула остается стандартом в клинической практике, несмотря на ограничение ее использования при высокой и низкой ЧСС, а также при медикаментозном удлинении интервала Q-T [143, 144]. Есть и другие, используемые реже формулы, например формула Фридеричия (L.S. Fridericia) - коррекция по кубическому корню (величину интервала Q-T делят на кубический корень величины интервала R-R) [145]; кроме того, существует основанная на эпидемиологических данных фрамингемская формула линейной регрессии [146].

Поправка в зависимости от частоты сокращений - не единственная сложность в оценке интервала Q-T. Достаточно просто определить его начало (в начале комплекса QRS), однако конец зубца T бывает трудно выявить в тех случаях, когда он плавно сливается с изолинией или даже с зубцом U. Определение зубца U при низкой вольтажности, как правило, не вызывает проблем, однако в случаях гипокалиемии, ишемии или при воздействии антиаритмических препаратов зубцы U становятся более выпуклыми и сливаются с окончанием зубца T, что вызывает затруднения в точном измерении интервала Q-T (рис. 2.53). До настоящего времени проблемой в оценке интервала Q-T был разброс его значений при измерении в разных ЭКГ-отведениях, и до сих пор неясно, в каком отведении необходимо измерять интервал Q-T. Этот

интервал рекомендуется определять по стандартной ЭКГ с 12 отведениями при скорости 25 мм/с и вольтажом 10 мм/мВ. Необходимо измерять среднее значение из трех-пяти циклов в отведениях II, V₅ и V₆ (наиболее длинный интервал) [146]. Некоторые используют отведения V₃ и V₄ [147].

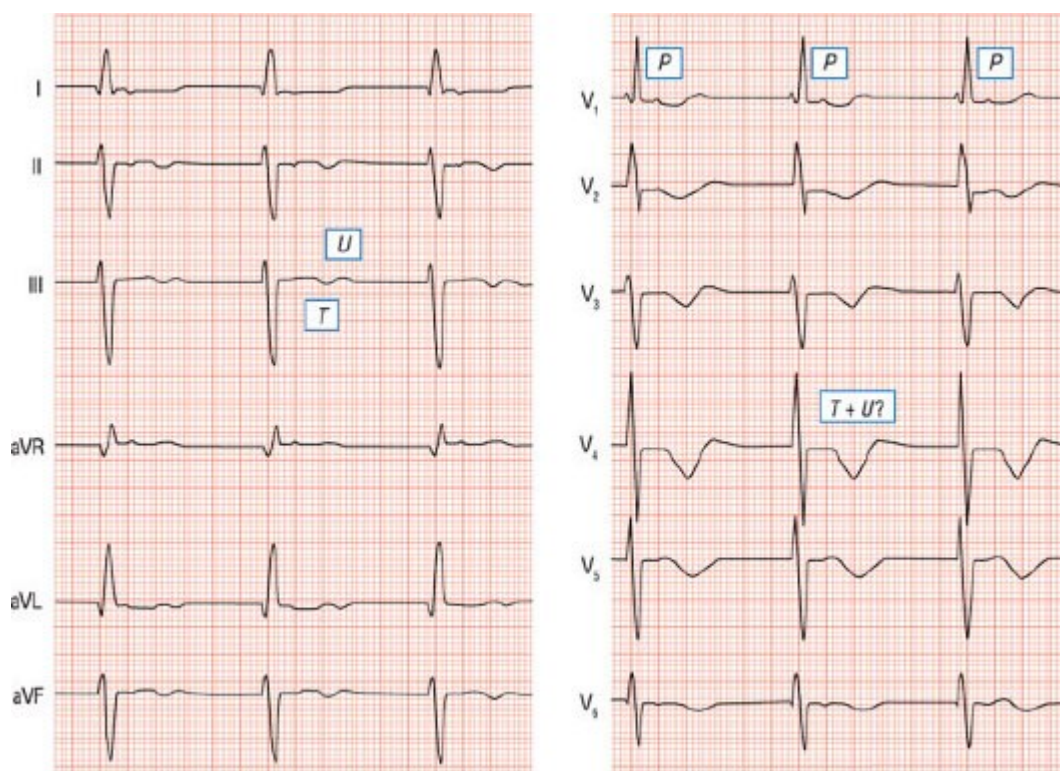


Рис. 2.53. Трудности в измерении интервала Q-T. Имеется медленный узловой ритм, зубец P указан на сегменте ST. Комплекс QRS демонстрирует неполную БПНПГ и блокаду передневерхнего разветвления. Зубец U более выпуклый в отведениях от конечностей. Видимый отрицательный зубец T в отведениях V₂-V₆, вероятно, включает зубец U.

ВРОЖДЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)

Врожденный удлинённый интервал Q-T может возникать в результате разнообразных мутаций генов, кодирующих белки мембранных натриевых и калиевых каналов, которые детально описаны в другой главе этой книги. Изменение конфигурации сегмента ST и зубца T может навести на мысль о молекулярных нарушениях, хотя и не всегда [148, 149]. В некоторых случаях диагноз может быть очевиден не сразу, но должна присутствовать высокая степень настороженности, чтобы выявить эту относительно нечастую, но потенциально летальную проблему (рис. 2.54). Иногда изменения интервала Q-T могут быть выявлены при низкой ЧСС. В других случаях ключом может стать недостаточное его укорочение во время физической нагрузки или под действием инфузии катехоламинов.

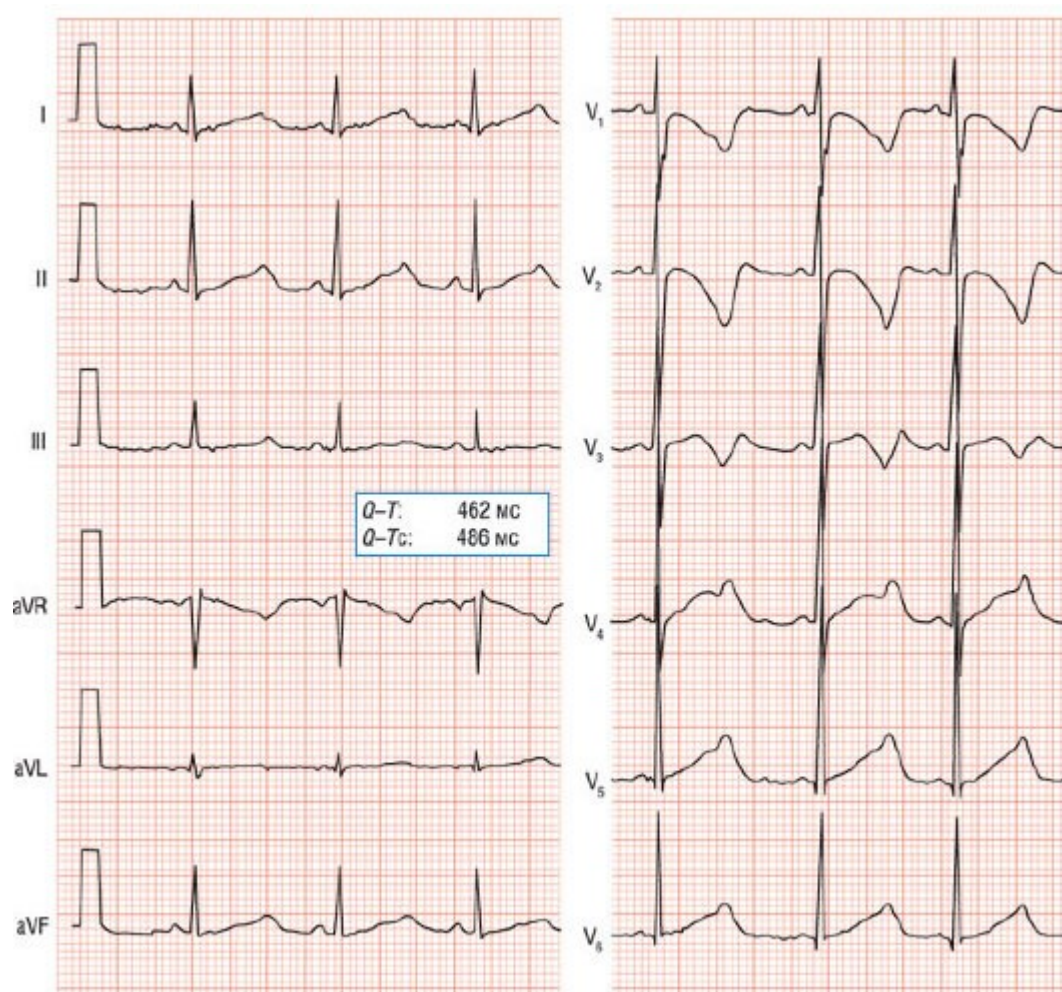


Рис. 2.54. Синдром врожденного удлиненного интервала Q-T (тип 2). Электрокардиограмма бессимптомного 9-летнего мальчика, сына женщины, которая страдала от остановки сердца. Обратите внимание на очень длинный интервал Q-T, а также на зубец T с двумя вершинами; этот вариант характерен для данного синдрома.

ВРОЖДЕННОЕ УКРОЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q-T (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)

Недавние исследования показали связь между необъяснимой внезапной смертью и укороченным интервалом Q-T на ЭКГ [150, 151]. Из-за отсутствия на данный момент четких значений интервала Q-T, которые могли бы послужить критериями, рекомендовано использовать следующие: Q-T <360 мс и обычно ≤ 320 мс. Сегмент ST практически отсутствует в прекардиальных отведениях, а зубцы T симметричны и заострены. Укороченный интервал Q-T связан с обмороками, внезапной смертью и (в большинстве случаев) с ФП. Иногда может быть обнаружена генетическая предрасположенность [152].

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 28)

Некоторые антиаритмические препараты, в основе механизма действия которых лежит удлинение реполяризации путем блокирования мембранных калиевых каналов (такие, как соталол, ибутилид^Р, дофетилид^Р и азимилид^Р), в терапевтических дозах способны удлинять интервал Q-T, при этом появляется риск двунаправленной ЖТ. Периодические измерения интервала Q-T используют для предупреждения аритмогенеза, при этом пограничное значение интервала Q-T составляет <500 мс. Хинидин и прокаинамид блокируют калиевые каналы, удлиняя Q-T, что также может привести к двунаправленной ЖТ. Амиодарон тоже блокирует калиевые каналы и удлиняет интервал Q-T, но при его использовании двунаправленная ЖТ встречается достаточно редко даже при применении высоких доз, поэтому для контроля дозы амиодарона измерение Q-T не используют. Кроме того, подавляющее большинство препаратов, не применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антибиотики, антигистаминные, психотропные препараты) могут приводить к удлинению интервала Q-T и соответственно к желудочковым

нарушениям ритма у некоторых пациентов [153, 154]. Эта проблема настолько распространена, что существуют постоянно обновляемые базы данных, к которым можно получить доступ через Интернет (в качестве примера см. раздел "On-line источники информации", с. 75). Когда используют препараты с таким побочным действием, необходимо выполнение ЭКГ в динамике.

Препараты наперстянки укорачивают интервал Q-T и вызывают характерные изменения в реполяризации: депрессию сегмента ST и уменьшение вольтажа зубца T или даже его инверсию. Данные изменения могут стать поводом для дифференциальной диагностики с ишемическими изменениями (рис. 2.55).

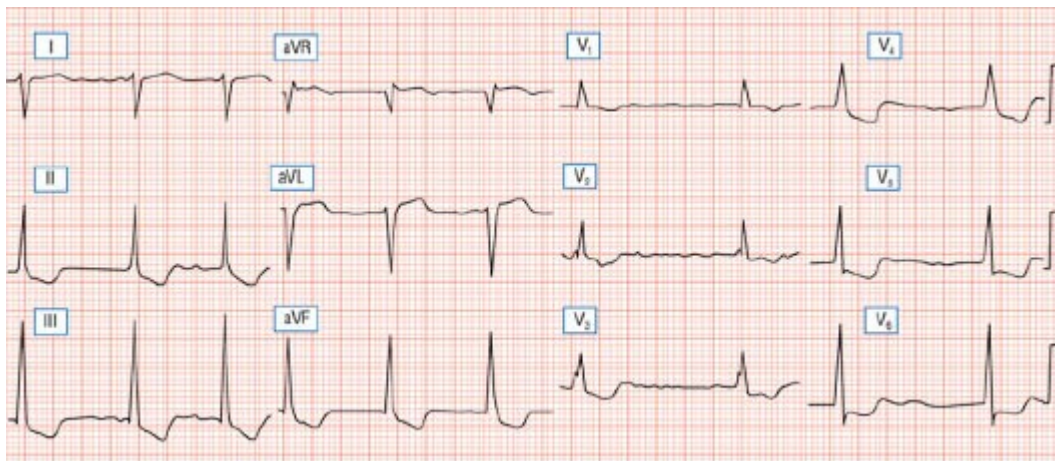


Рис. 2.55. Типичная сводчатая депрессия сегмента ST после лечения препаратом наперстянки в терапевтических дозах. Регулярных зубцов P нет, имеются нерегулярные колебания изолинии и нерегулярный желудочковый ритм, что типично для ФП. Отклонение оси вправо ($\approx +130^\circ$) и преобладающие зубцы R в отведениях V1-V3 вследствие увеличения ПЖ. Больной с митральным стенозом и умеренной легочной гипертензией.

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Изменения в концентрации сывороточного калия отчетливо влияют на данные ЭКГ [149]. Гипокалиемия приводит к удлинению интервала Q-T, выравниванию зубцов T, при этом зубцы U становятся более выпуклыми. Легкая гиперкалиемия может приводить к заостренным зубцам T, тяжелая гиперкалиемия с содержанием калия более 7 ммоль/л - к остановке синусового узла, АВ-блокаде, значительному расширению комплекса QRS и ЖТ (рис. 2.56). Очень важно вовремя распознать проявления гиперкалиемии, потому что экстренная терапия способна спасти жизнь больному. Сопровождать, а также имитировать гиперкалиемию может ацидоз, в то время как алкалоз вызывает изменения, характерные для гипокалиемии. Гипомагниемия достаточно часто связана с гипокалиемией у больных, принимающих диуретики, или при особых состояниях, таких как кишечная фистула. В этой ситуации могут появляться тяжелые предсердные и желудочковые нарушения ритма, связанные с триггерной активностью.

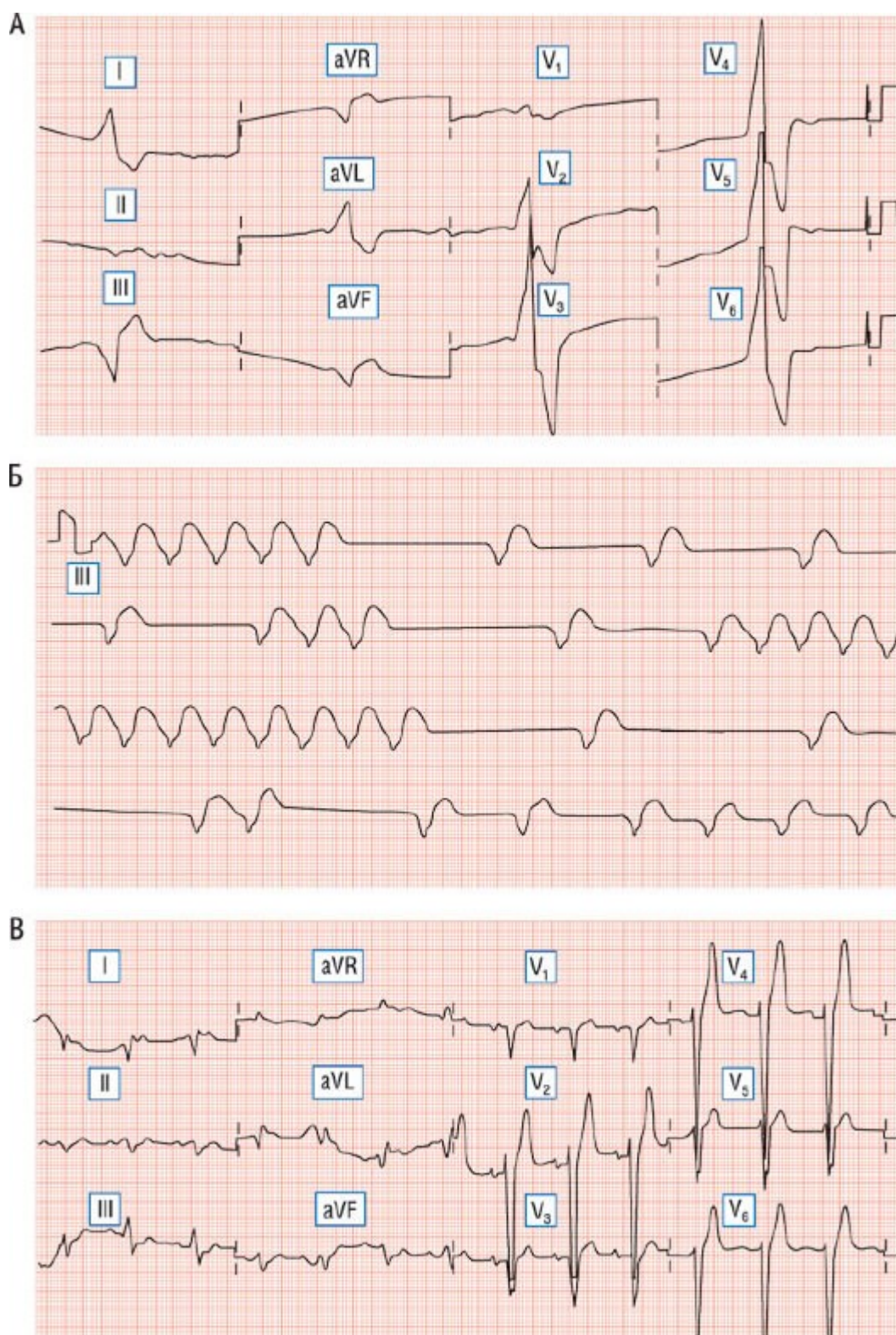


Рис. 2.56. Изменения электрокардиограммы при тяжелой гиперкалиемии (8 ммоль/л). А - полная АВ-блокада с идиовентрикулярным ритмом 27 в минуту. Б - пробежки ЖТ с перемежающимся идиовентрикулярным ритмом. В - после внутривенного введения кальция глюконата ритм стал синусовым с нормальным интервалом P-R. Нарушение внутрижелудочкового проведения (QRS = 120 мс) связано с рубцом в переднебоковой стенке (обратите внимание на комплекс QR в отведении aVL, QS - в V3, Q - в aVL).

ГИПОТЕРМИЯ

Гипотермия, возникшая в результате случайного воздействия низкой температуры или терапевтического вмешательства, способна привести к заметному удлинению интервалов P-R и Q-

Т. Расширение комплекса QRS может происходить вместе с появлением медленного терминального отклонения QRS, известного так же как волна Осборна (J.J. Osborn), или волна J (рис. 2.57).

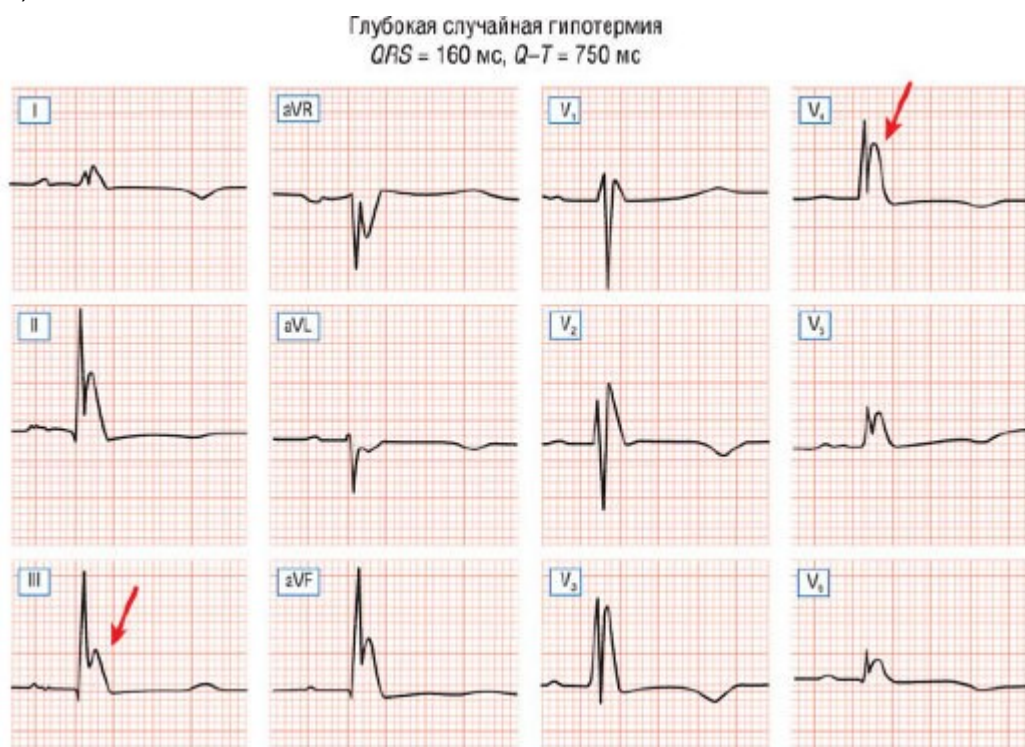


Рис. 2.57. Изменения электрокардиограммы при гипотермии, причиной которой у пациента, злоупотребляющего алкоголем, стала холодная погода. Обратите внимание на удлинение интервала P-R до 260 мс, расширение комплекса QRS до 150 мс с выступающей волной J (Осборна) [красные стрелки] и значительное удлинение интервала Q-T до 750 мс.

СИНДРОМ БРУГАДА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)

Братья Бругада (Brugada P., Brugada J.) [156] описали взаимосвязь внезапной смерти при отсутствии длинного интервала Q-T или структурных заболеваний сердца у пациентов с необычной ЭКГ с признаками БПНПГ и персистирующей элевацией сегмента ST в отведениях V₁-V₂ (рис. 2.58). Около четверти таких эпизодов связывают с нарушениями строения натриевых каналов, но большинство случаев до сих пор необъяснимы [157]. Ведение бессимптомных пациентов с характерными изменениями данных ЭКГ - особая тема для обсуждения. Несмотря на низкую частоту аритмий в этой группе пациентов, выявление синдрома Бругада необходимо для того, чтобы избежать применения антиаритмических препаратов, способных вызвать желудочковые нарушения ритма, и для наблюдения с целью выявления эпизодов нарушения сознания или желудочковых нарушений ритма как признаков потенциально плохого прогноза [158].

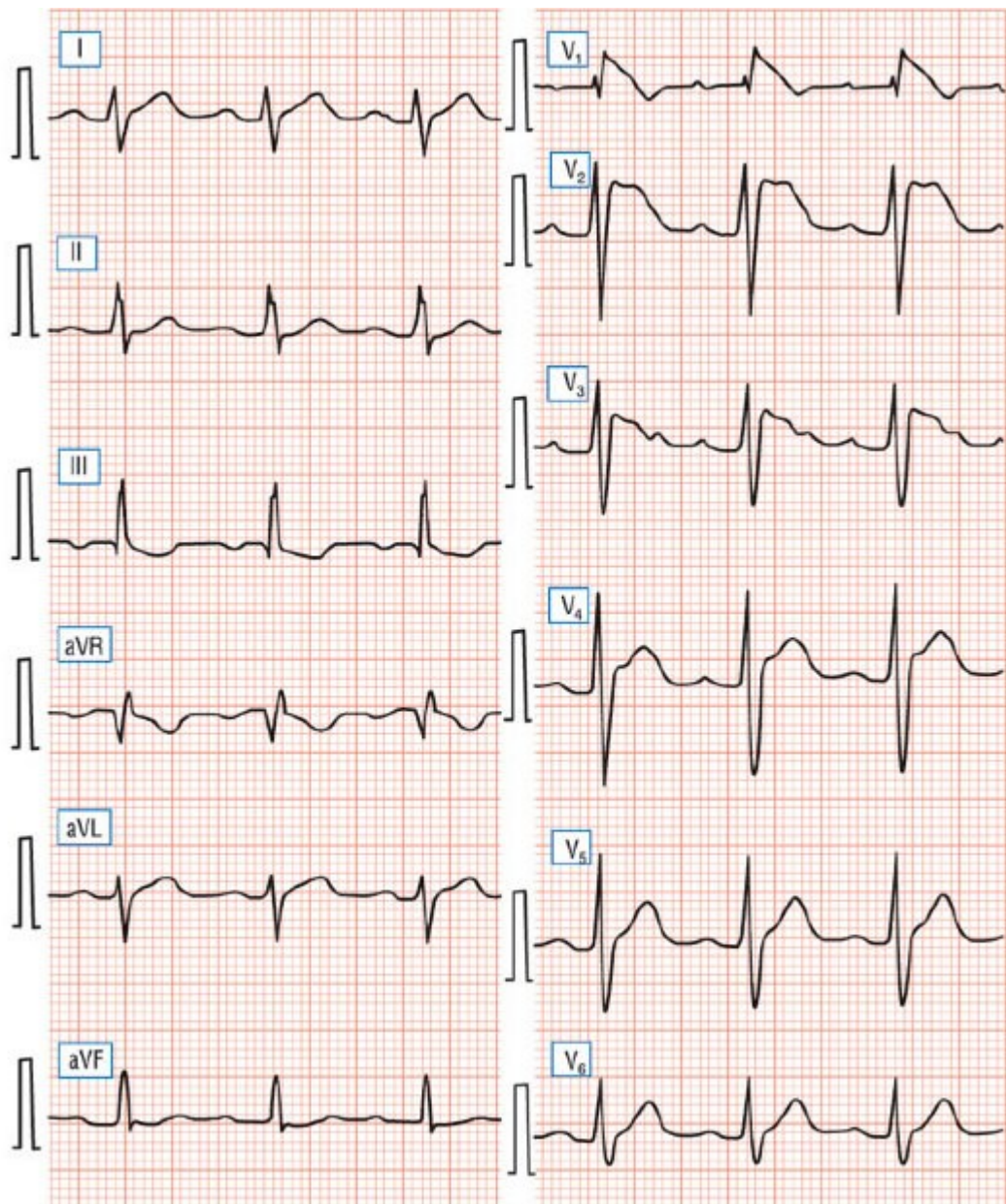


Рис. 2.58. Типичный синдром Бругада (тип 1). Обратите внимание на нисходящую элевацию сегмента ST в отведениях V1-V3 и пограничное удлинение интервала P-R (220 мс).

Типичная ЭКГ при синдроме Бругада имеет характерные изменения: выпуклая вверх элевация сегмента ST, ведущая к отрицательному зубцу T в отведениях V₁ и V₂ (I тип данных ЭКГ; см. рис. 2.58). Эти изменения могут стать более явными при записи данных ЭКГ в этих же отведениях, но с расположением электрода не стандартно в четвертом межреберном промежутке, а в третьем или втором. В других случаях, когда сегмент ST выгнут кверху, бывает трудно дифференцировать данные с нормальным вариантом ЭКГ. При внутривенном использовании антиаритмических препаратов I класса (аймалин, флекаинид) ЭКГ-картина может меняться со II типа на тип I, выявляя у пациентов с клиническими проявлениями синдром, при котором могут появиться нарушения АВ-проведения (удлинение интервалов P-R и H-V) или ФП.

"ПАМЯТЬ" ЗУБЦА T

При перемежающейся БЛНПГ "возвращение" в норму комплекса QRS может сопровождаться персистирующими в течение часов или дней отрицательными зубцами T, что вызывает подозрение на ишемию (рис. 2.59) [159]. Эти изменения возникают в результате сохраняющихся вторичных по отношению к нарушенной деполяризации изменений реполяризации. Они могут возникать после желудочковой стимуляции [160] или катетерной абляции при WPW [161]. Этот электрофизиологический феномен известен также как "память" зубца T.

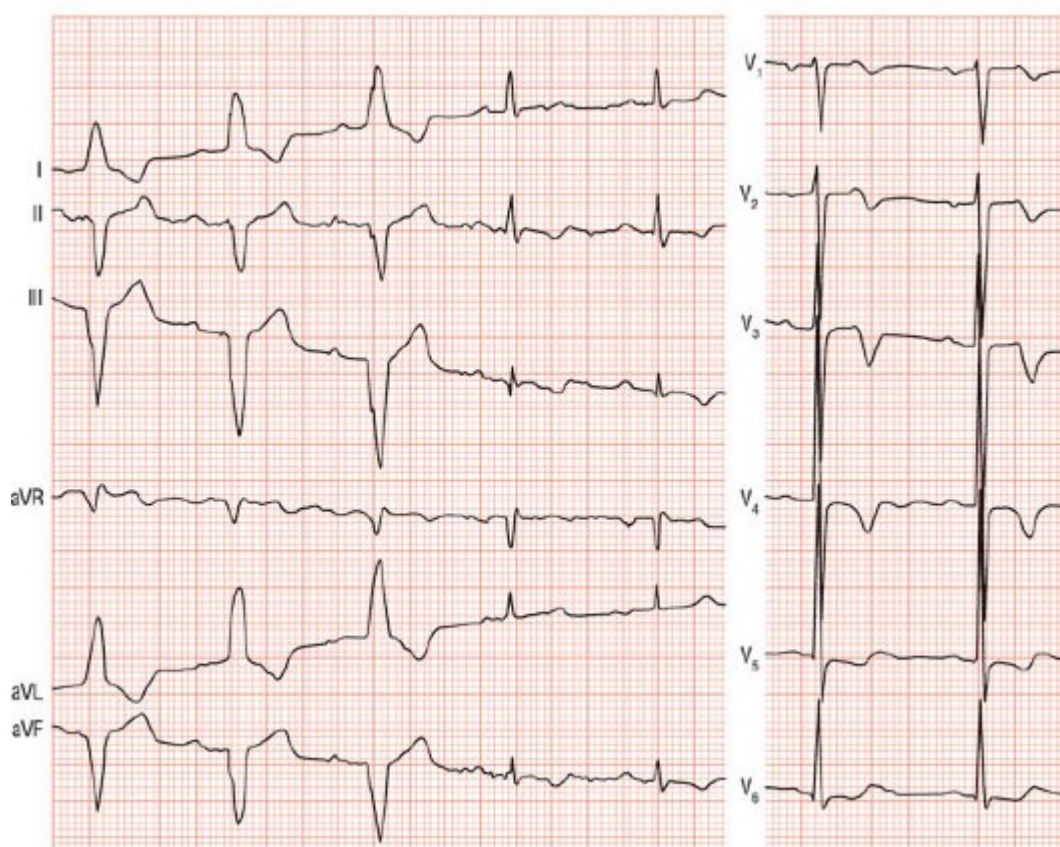


Рис. 2.59. Инверсия зубца Т вследствие "памяти" зубца Т у больного с интермиттирующей БЛНПГ. В отведениях от конечностей - типичные признаки блокады левой ножки, спонтанно переходящие в нормальный комплекс QRS, но с сохраняющейся при этом инверсией зубца Т в некоторых отведениях от верхних конечностей и прекардиальных отведениях.

ПЕРИКАРДИТЫ И ВЫПОТ В ПОЛОСТЬ ПЕРИКАРДА

Заболевания перикарда могут влиять на данные ЭКГ в результате воспалительных изменений в субэпикардиальных слоях миокарда или накопления жидкости в полости перикарда. Если нет явного миокардита, нарушения ритма встречаются редко [162].

ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 19)

Острый "доброкачественный" перикардит, начинающийся в большинстве случаев с болей в грудной клетке, вызывает подъем сегмента ST и инверсию зубца Т, что становится поводом для дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом. Наиболее типично начало острого перикардита с элевации сегмента ST. В отличие от острого коронарного синдрома, при котором возникает локальная элевация, а в других отведениях возможна депрессия ST, при перикардите элевация сегмента ST прослеживается в большинстве отведений, кроме aVR, в котором зеркально наблюдается депрессия сегмента ST [163] (рис. 2.60). Другим интересным и довольно типичным дополнительным признаком перикардита бывает депрессия интервала P-R по отношению к интервалу T-P [164, 165]. Динамика элевации ST также имеет свои особенности и, в отличие от острого коронарного синдрома, при перикардите она чаще сохраняется на протяжении нескольких дней, чем часов. Диффузная элевация сегмента ST может имитировать синдром ранней реполяризации у здоровых людей, что становится дополнительным поводом для сопоставления ЭКГ-находок с клинической картиной [166]. В спорных случаях длительность элевации сегмента ST помогает в диагностике, так как при синдроме ранней реполяризации элевация сегмента ST стабильна, а при перикардите она изменяется в течение нескольких дней. За приподнятым сегментом ST следует инвертированный зубец Т, подобный ишемическому. Как и в случае с элевацией, изменения зубца Т наблюдаются на протяжении нескольких дней, и при этом нет каких-либо изменений комплекса QRS. Иногда инверсия зубца Т может сохраняться на протяжении недель или даже месяцев [167].

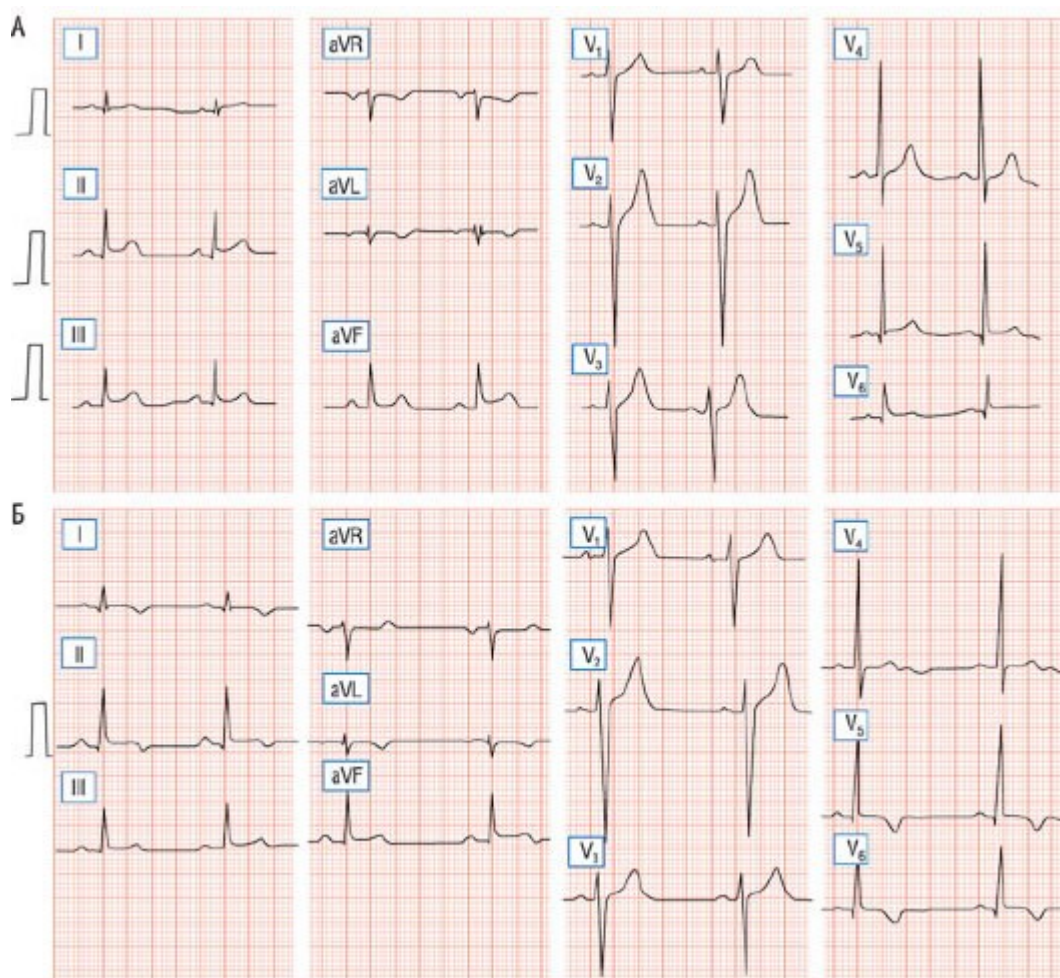


Рис. 2.60. Изменения сегмента ST и зубца T (А) при остром перикардите. На представленной (Б) электрокардиограмме, записанной через несколько часов после появления симптомов, видна распространенная элевация сегмента ST. Через 2 дня на контрольной электрокардиограмме сохраняется элевация ST, но присоединяется инверсия зубца T во многих отведениях. Изменений комплекса QRS нет.

ВЫПОТ В ПОЛОСТЬ ПЕРИКАРДА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 19)

Выпот в полость перикарда сопровождается снижением вольтажа комплекса QRS во всех отведениях, а при довольно большом выпоте возможно появление качающих движений сердца, являющихся причиной изменений вольтажа QRS от сокращения к сокращению [168] (рис. 2.61). Этот феномен называют электрической альтернативой, он не связан с парадоксальным пульсом. Низкий вольтаж и электрическая альтернатива без диффузной элевации возникают при значительном перикардальном выпоте при отсутствии острого перикардита.

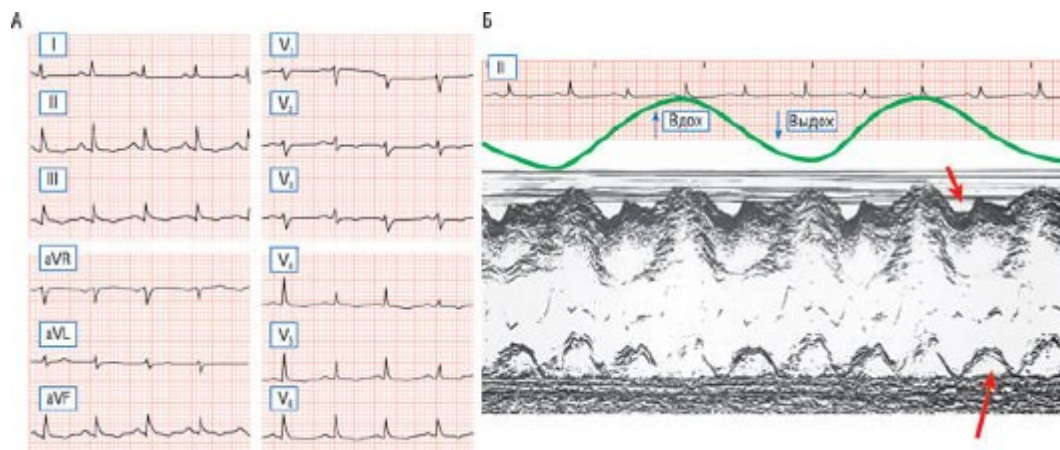


Рис. 2.61. Электрическая альтернация при выраженном выпоте в полость перикарда. А - представлена электрокардиограмма в 12 отведениях с выраженным снижением амплитуды и альтернативой комплекса QRS. Б - показана ЭхоКГ в М-режиме и электрокардиограмма (II отведение). Обратите внимание на отсутствие эхо-сигнала спереди и сзади от желудочков (красные стрелки). Зеленая линия указывает на дыхательный цикл. Отмечается амплитудная альтернация комплекса QRS, не относящаяся к дыханию, зависящая от позиционных изменений (качания) сердца в перикардальном пространстве, а также отсутствие элевации сегмента ST и распространенная инверсия зубца Т.

ПОДХОД К РАСШИФРОВКЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Неподготовленный врач или студент может испытывать растерянность от той легкости, с которой опытный кардиолог, подобно магу, получает информацию на основании данных ЭКГ. На самом деле анализ ЭКГ - системный процесс, доступный каждому врачу. Просто опыт позволяет использовать этот метод быстрее.

Расшифровка ЭКГ начинается с определения ритма по нормальной последовательности зубцов *P*, за которыми идут комплексы *QRS* с величиной *P-R* >110 мс, но <220 мс. Если выявлено больше зубцов *P*, чем комплексов *QRS*, или частота *QRS* >100 в минуту либо <40 в минуту, следует измерить продолжительность *P* и *QRS* для того, чтобы убедиться в отсутствии значимых нарушений предсердной или желудочковой проводимости. При условии, что длительность *QRS* >110 мс, необходимо еще раз вернуться к измерению интервала *P-R* для исключения предвозбуждения. При наличии АВ-блокады или тахикардии анализ данных ЭКГ следует выполнять с учетом механизмов аритмии. Если частота ритма очень мала, зубец *P* и комплекс *QRS* широкие, а интервалы *P-R* и *Q-T* увеличены, следует выполнить ЭКГ при скорости бумаги 25 мм/с, так как при записи на скорости бумаги 50 мм/с может быть имитирована ЭКГ-картина здорового человека.

Когда синусовый ритм и нормальные значения интервалов подтверждены, следует детальный анализ, начинающийся с определения $\dot{a}P$, с последующим определением амплитуды зубца *P* в нижних отведениях, а также продолжительности и глубины отрицательного конечного отклонения в отведении V_1 . Если продолжительность зубца *P* >100 мс, необходимо проверить наличие выемки или отрицательного конечного отклонения в отведениях II, III или aVF , как признака нарушения предсердной проводимости или увеличения ЛП. Если зубец *P* отрицательный в отведении I и при этом $\dot{a}QRS$ отклонен вправо (более +90°), это может быть следствием декстрокардии, но чаще такое изменение наблюдается из-за неправильного расположения электродов на верхних конечностях (aVR на левой руке, aVL на правой руке). На самом деле декстрокардия может быть исключена, если в прекардиальных отведениях зарегистрированы нормальные значения *QRS* от *rS* до *qR* от V_1 к V_6 отведению, так как при декстрокардии в прекардиальных отведениях будет низкоамплитудный комплекс *rS*.

Следующий шаг - построение электрической позиции желудочков как во фронтальной, так и в горизонтальной плоскостях. $\dot{a}QRS$ дает информацию о нормальной или отклоненной оси сердца, что может указывать на гипертрофию камер сердца, нарушения проводимости (блокады разветвлений), рубец и даже аномалии грудной клетки, такие как деформация, пневмоторакс или плевральный выпот. Клиническая картина в этом случае чрезвычайно важна, например расхождение между $\dot{a}QRS$ и телосложением может послужить тревожным сигналом. В прекардиальных отведениях нормальная позиция сердца проявляется переходом от доминирующего отрицательного к доминирующему положительному комплексу *QRS* в отведении V_3 или V_4 . Повороты сердца определяются с позиции взгляда на сердце со стороны диафрагмы, поэтому доминирующий положительный комплекс *QRS* в отведении V_1 или V_2 называют поворотом против часовой стрелки, а доминирующий отрицательный комплекс в отведении V_5 или V_6 - поворотом по часовой стрелке. Поворот хотя и не настолько важен, как изменение позиции, но на него необходимо обращать внимание как на возможную проблему, о которой было упомянуто выше.

Детальный анализ комплекса *QRS* начинается с подтверждения присутствия нормального зубца *q* в отведениях I, aVL и V_6 , указывающего на неизмененную активацию перегородки. Отсутствие "перегородочного" зубца *q* - патологическая находка, которая может быть следствием нарушения проведения по ЛНПГ, гипертрофии ЛЖ, перегородочного ИМ или предвозбуждения. При глубоких и широких зубцах *Q* следует думать об ИМ, предвозбуждении (интервал *P-R* необходимо дважды проверить) или кардиомиопатии. Для выявления признаков увеличения ЛЖ определяют амплитуду комплекса *QRS* в отведениях I, aVL , V_1-V_2 и V_5-V_6 , при этом необходимо учитывать, что широкие и высокие комплексы *QRS* могут возникать при БЛНПГ или предвозбуждении. Высокий зубец *R* в

отведениях V_1 - V_2 подразумевает гипертрофию ПЖ или задний ИМ. Однако, если длительность $QRS \geq 120$ мс, то более вероятны БПНПГ или предвозбуждение.

На конечном этапе необходимо исследовать реполяризацию. Ось зубца T должна находиться между 0 - 90° , отрицательный зубец T в отведении I и aVF увеличивает вероятность ишемии, желудочковой гипертрофии с перегрузкой, БПНПГ, предвозбуждения, электролитного дисбаланса или медикаментозного воздействия. Полезным инструментом диагностики служит определение угла между осями зубца T и QRS , который в норме должен быть $\leq 60^\circ$. В прекардиальных отведениях зубец T , как правило, положительный в отведениях V_2 - V_6 . Тем не менее отрицательные зубцы T в V_1 - V_3 могут присутствовать в норме в зависимости от возраста, пола, расы и клинической картины, которая служит важной составляющей при интерпретации данных ЭКГ. Одна из редких причин появления отрицательных зубцов T в отведениях V_1 и V_2 - неправильное расположение электродов во втором, а не в четвертом межреберном промежутке. Эта ошибка при изучении серий ЭКГ на предмет диагностики ишемии довольно серьезна. В сегменте ST оценивают его отклонение от изолинии; важно, носит это отклонение диффузный или локальный характер. При этом любые изменения необходимо анализировать вместе с другими данными.

Следует записывать все обнаруженные особенности на каждом этапе, так как неожиданные находки иногда становятся ключом к диагностике. Такой системный взгляд на ЭКГ особенно важен в тех случаях, когда очень значимые признаки бывают наглядными, например выраженная элевация сегмента ST , указывающая на острый коронарный синдром. Элевация может возникать при идиовентрикулярном ритме, ТЭЛА, перикардите; при этом отклонение электрической оси, низкий вольтаж или отсутствие зубцов P могут указать путь к правильному диагнозу.

ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ АРИТМИЙ

ЭКГ остается главным инструментом в клинической диагностике аритмий. ЭКГ, записанная во время эпизода аритмии, становится решающим шагом к определению диагноза и дает возможность назначить эффективное лечение. Если позволяет ситуация, во время приступа следует зарегистрировать данные ЭКГ в двенадцати отведениях. Данную запись необходимо сохранить и предпринять все меры для того, чтобы ее не потерять. Экстренная расшифровка записи может не дать всей информации, которую получают эксперты при более подробном анализе данных ЭКГ.

БРАДИКАРДИИ

Синдром слабости синусового узла (СССУ) часто манифестирует эпизодически. Данные повторных регистраций суточной ЭКГ во время симптоматических эпизодов могут стать ключом к диагностике. Важно, чтобы запись данных ЭКГ была с хорошим качеством регистрации зубцов P , для дифференцирования синусовых пауз или синус-ареста от АВ-блокад, так как показания к постановке кардиостимулятора значительно различаются в этих ситуациях. Массаж каротидного синуса, с одной стороны, и физическая нагрузка, с другой, помогают в определении механизма брадикардии.

Важно знать пределы нормального ритма. Мы упоминали ранее, что нижнюю границу ЧСС, в основном принимаемую за 50 в минуту в зависимости от клинического контекста, приходится изменять в сторону меньших значений, например при колебаниях синусового ритма, связанных с дыханием (дыхательная синусовая аритмия) [рис. 2.62, А], или изменении $\dot{a}P$, обусловленном вариабельностью точки выхода импульса из синусового узла, когда зубец P становится отрицательным в нижних отведениях или даже изменяет свою полярность в течение записи от положительного до отрицательного (рис. 2.62, Б).

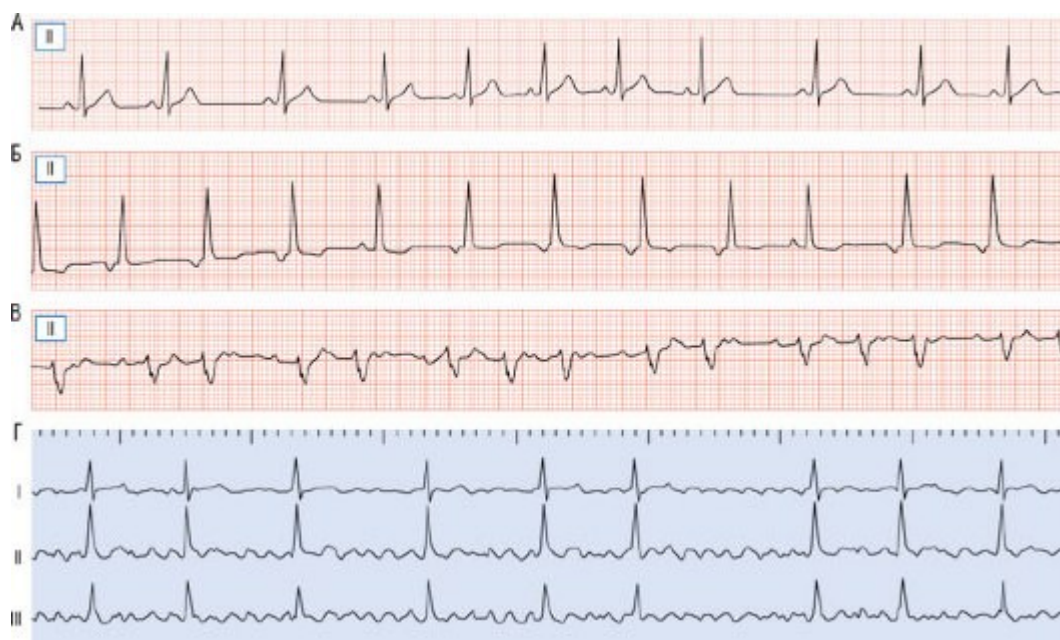


Рис. 2.62. Синусовые и наджелудочковые ритмы с узкими комплексами QRS. А - нормальная синусовая дыхательная аритмия. Форма зубца Р не изменяется, но частота увеличивается во время вдоха. Б - миграция предсердного водителя ритма. Зубец Р становится из отрицательного положительным, с промежуточной конфигурацией (пятый зубец Р слева). ЧСС несколько выше при положительном зубце Р. В - предсердная тахикардия с частотой 140 в минуту с меняющейся степенью АВ-проводения, которая обуславливает нерегулярный желудочковый ритм. Обратите внимание на изоэлектрические интервалы между зубцами Р. Продолжение тахикардии, несмотря на формирование АВ-блокады, подтверждает локализацию очага тахикардии в предсердии. Г - ФП; предсердные волны совершенно нерегулярны, отсутствует стабильная изолиния. Временные отметки сверху на записи Г - 0,1 с и 1 с.

ТАХИКАРДИИ

Пограничной для тахикардии обычно считают ЧСС 100 в минуту, но пациенты с повышенным симпатическим тонусом, обусловленным СН, анемией, лихорадкой и даже неврозами, могут иметь нормальный синусовый ритм с ЧСС, превышающей указанный уровень. При синусовой тахикардии может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики с очаговой предсердной тахикардией, которая иногда протекает с небольшой ЧСС, близкой к 100 в минуту. Изменения конфигурации зубца Р по сравнению с предыдущими или последующими записями синусового ритма позволяют подтвердить эктопическую предсердную тахикардию (см. рис. 2.33).

Очень простое деление на тахикардию с узкими (<120 мс) и широкими (>120 мс) комплексами QRS позволяет избежать многих важных ошибок в интерпретации. Большинство тахикардий с узкими комплексами QRS имеет наджелудочковое происхождение (рис. 2.63, см. рис. 2.33, 2.47, 2.50, 2.62). С другой стороны, практически все ЖТ попадают в группу тахикардий с широкими комплексами QRS, за исключением некоторых необычных ЖТ перегородочного происхождения. Но и в этих случаях форма QRS будет отличаться от таковой комплексов QRS при синусовом ритме. Группа тахикардий с широкими комплексами включает некоторые тахикардии суправентрикулярного происхождения, при которых возбуждение желудочков замедлено из-за предвозбуждения или возникшей на фоне высокой ЧСС БНПГ. Однако эта группа включает и все наиболее опасные виды тахикардий, то есть ЖТ, предсердную тахикардию при синдроме предвозбуждения, трепетание и фибрилляцию, антидромную тахикардию при WPW (см. рис. 2.48, 2.49 и 2.51).

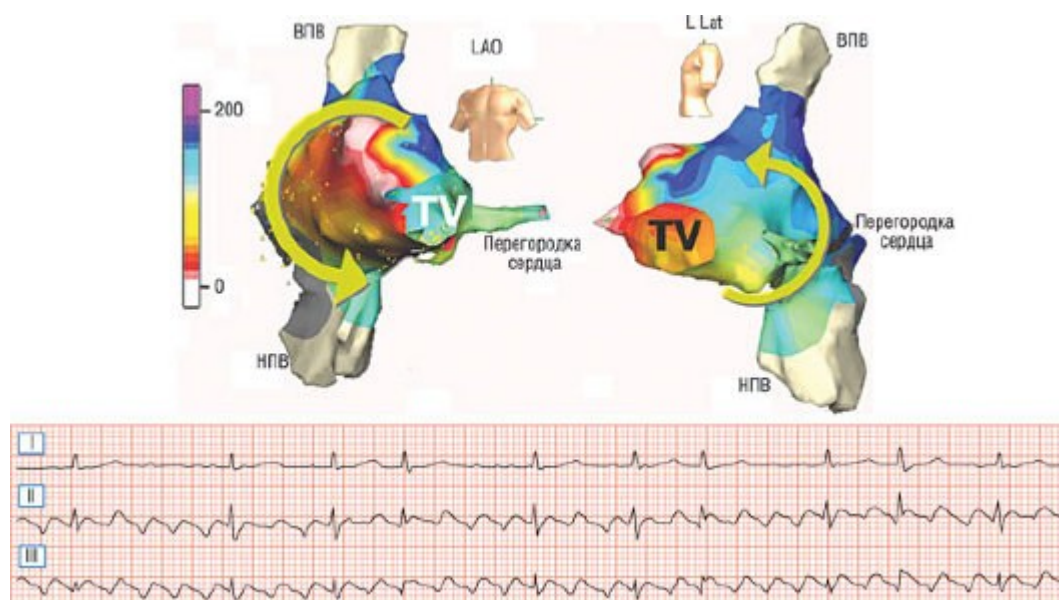


Рис. 2.63. Последовательность активации предсердий и пример электрокардиограммы при типичном ТП. Сверху представлены два закодированных в цвете изображения последовательности активации на виртуальной анатомической модели ПП, реконструированной с использованием компьютерных технологий. Желтые стрелки, обозначающие направление активации вокруг ТК, опускаются по передней стенке и затем поднимаются по перегородочной. Белый цвет - самая ранняя активация, затем следует красный, желтый, зеленый, синий, вновь встречаясь с белым на верхней стенке ПП. Такая последовательность активации "вверх-вниз" на электрокардиограмме проявляется глубокими волнами в нижних отведениях (II и III) - характерный вид для типичного ТП. Обратите внимание на нерегулярный желудочковый ритм на фоне абсолютно регулярных предсердных сокращений. ВПВ - верхняя полая вена; НПВ - нижняя полая вена; L Lat - левый боковой сегмент; LAO - левая передняя косая проекция.

ТАХИКАРДИИ С УЗКИМИ КОМПЛЕКСАМИ QRS

Существует три основных источника тахикардии с узкими комплексами QRS - предсердия, АВ-узел и ДПП.

ПРЕДСЕРДНАЯ ТАХИКАРДИЯ, ТРЕПЕТАНИЕ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Предсердная тахикардия может быть четко верифицирована, если формируется АВ-блокада без прекращения тахикардии (см. рис. 2.33, 2.62, В, 2.63). Классическим критерием отличия тахикардии и ТП служит ЧСС (граница - 240-250 в минуту), но эта простая классификация не определяет истинного механизма тахикардии (макро-*re-entry* или очаговый) у пациентов с органическими заболеваниями сердца, особенно перенесших кардиохирургические вмешательства. Характерная пилообразная форма предсердной волны позволяет поставить диагноз при типичном трепетании с петлей возбуждения в ПП (см. рис. 2.63). Очень важно разграничить регулярность или нерегулярность предсердного и желудочкового ритма, так как при предсердной тахикардии и ТП из-за нарушения АВ-проведения сокращения желудочков могут быть нерегулярными (см. рис. 2.33, 2.62, В, 2.63). При ФП желудочковый ритм также нерегулярный из-за нерегулярности предсердных волн при этом нарушении ритма (см. рис. 2.62, Г). Вмешательства, направленные на временное угнетение функционирования АВ-узла, часто помогают установить диагноз. При предсердной тахикардии массаж каротидного синуса или введение аденозина фосфата может вызвать АВ-блокаду и выявить механизм, лежащий в основе предсердной тахикардии.

УЗЛОВАЯ И ОРТОДРОМНАЯ ТАХИКАРДИИ

Внутриузловая тахикардия *re-entry* и АВ-ортодромная тахикардия с проведением по ДПП имеют вид регулярной тахикардии с нормальными комплексами QRS на ЭКГ, если не развиваются функциональные частотозависимые БНПГ (рис. 2.64, см. рис. 2.47, 2.50). Зубцы P, как правило, во время тахикардии выявить сложно. При узловой тахикардии эти зубцы формируются одновременно с комплексом QRS и иногда могут быть распознаны на месте кажущегося зубца r' в отведении V₁ [126, 127] (см. рис. 2.64). При обычной форме ортодромной тахикардии зубец P

наслаивается на сегмент *ST*, и его бывает трудно отличить от начала зубца *T* (см. рис. 2.47). Зубец *P* может быть хорошо различим при атипичных формах любого из механизмов с длинным интервалом между комплексом *QRS* и последующим зубцом *P* ($R-P > P-R$) [169, 170] (см. рис. 2.50). Массаж каротидного синуса или назначение аденозина фосфата могут прекратить АВ-узловую и ортодромную тахикардии из-за влияния на АВ-узловое проведение.

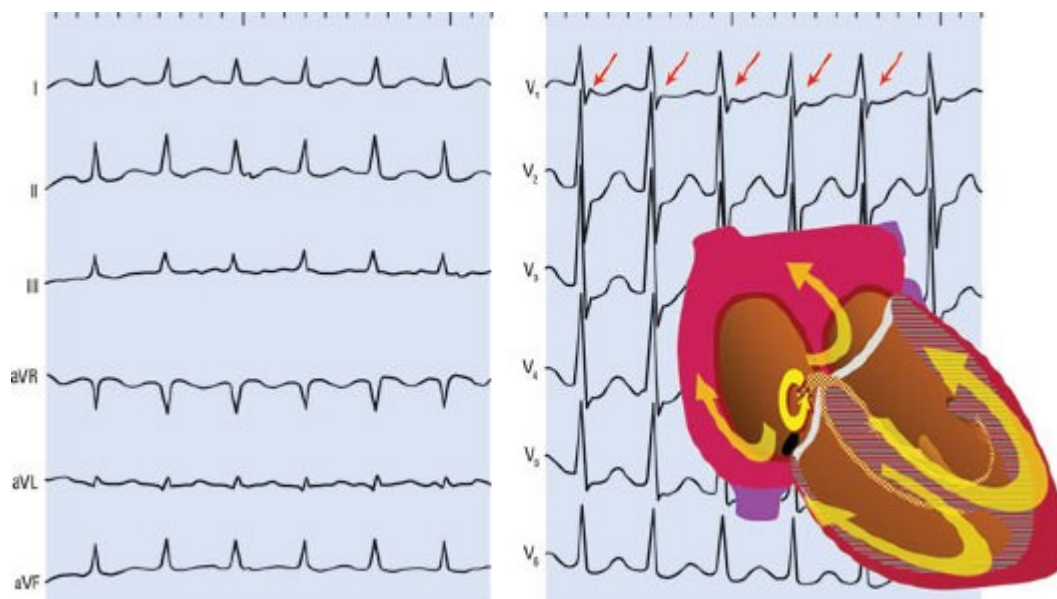


Рис. 2.64. Внутривентрикулярная re-entry тахикардия. Контур re-entry локализуется в непосредственной близости от АВ-узла (желтая круглая стрелка). Активация желудочков нормальная, формируются узкие комплексы QRS. Активация предсердий происходит в противоположном направлении. Зубцы P видны как кажущиеся зубцы r' в отведении V1 (красные стрелки). Обозначения времени (сверху) - 0,1 с и 1 с.

ТАХИКАРДИИ С ШИРОКИМ КОМПЛЕКСОМ QRS

Расшифровка ЭКГ при тахикардиях с широкими комплексами *QRS* представляет сложную диагностическую проблему из-за возможности угрозы остановки сердца, когда ритмом является ЖТ, переходящая в ФЖ. Клиническая картина в данной ситуации иногда вводит в заблуждение, потому что ЖТ может довольно хорошо переноситься даже при наличии органических заболеваний сердца. Многие ЖТ были диагностированы как НЖТ, так как больные находились в сознании, и систолическое АД находилось в диапазоне 90-110 мм рт.ст. При НЖТ возможны широкие комплексы *QRS* при частотозависимой БНПГ, а также при АВ-проведении через ДПП. У больных с сочетанием предвозбуждения и ТП или ФП либо с ЖТ внутривенное введение препаратов наперстянки или верапамила (и даже амиодарона) может оказаться пагубным.

Тахикардии, связанные с предвозбуждением у больных с WPW, описаны выше (см. "Предвозбуждение", стр. XXX). Исходное знание основ ЭКГ, включая синдромы предвозбуждения, оказывает большую помощь в диагностике тахикардий. Вид ЭКГ с типичной БНПГ может наводить на мысль о НЖТ с аберрантным проведением. Однако подобный вид возможен и при ЖТ в связи с формированием *re-entry* в системе ножек пучка Гиса, и при тахикардиях, обусловленных предвозбуждением из-за медленного проведения по ДПП. Наличие в анамнезе ИМ или кардиомиопатии увеличивает вероятность ЖТ.

Вмешательства, направленные на замедление или блокирование проведения через АВ-узел, например вагусные пробы, помогают, если частота желудочковых сокращений замедляется или тахикардия прерывается, но они могут оказаться неэффективными в острых ситуациях. Внутривенное введение аденозина фосфата или трифосаденина (аденозинтрифосфорной кислоты*) - более действенная мера, а отсутствие эффекта от их введения подтверждает желудочковое происхождение тахикардии или предсердную тахикардию либо ТП на фоне синдрома предвозбуждения. Для решения клинической проблемы может потребоваться кардиоверсия, но в таком случае тахикардия должна быть зарегистрирована на ЭКГ в 12 отведениях, чтобы впоследствии сравнить ее с основным ритмом и ретроспективно установить диагноз.

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Механизм развития устойчивой мономорфной ЖТ может быть очаговым или макро-*re-entry*, но в обоих случаях активация начинается в какой-то точке миокарда желудочков. Комплекс *QRS* становится широким и измененным вследствие того, что возбуждение распространяется медленно, минуя нормальные пути проведения. ЖТ полностью независима от предсердий, в результате чего наблюдается АВ-диссоциация. Таким образом, данные ЭКГ при ЖТ характеризуются широкими аберрантными комплексами *QRS* и диссоциацией предсердного и желудочкового ритма (рис. 2.65). В некоторых случаях ВА-проведение может быть 1:1, и диагноз будет зависеть от морфологии комплекса *QRS*, особенно в сравнении с морфологией *QRS* при синусовом ритме. Желудочковый ритм обычно абсолютно регулярный, однако при АВ-диссоциации возможно случайное проведение синусовых импульсов через АВ-узел и систему Гиса-Пуркинью, что приводит к образованию узкого "сливного" комплекса (см. рис. 2.65).

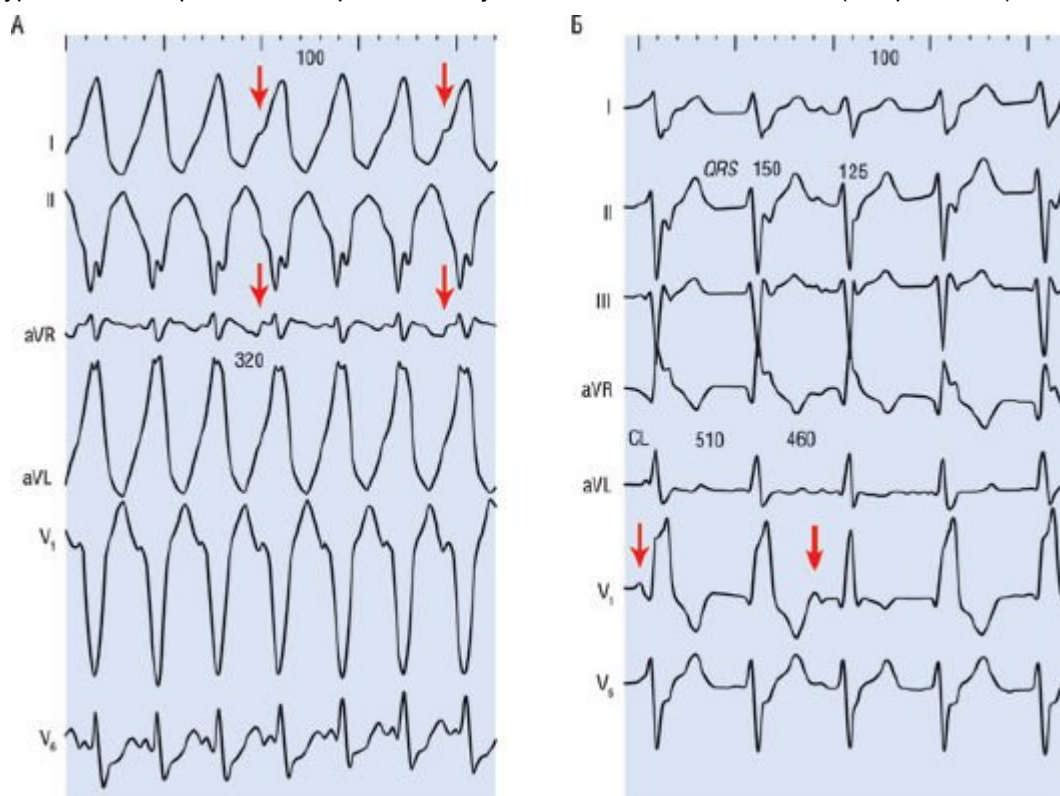


Рис. 2.65. Различные электрокардиографические проявления ЖТ. А - постинфарктная ЖТ с вентрикулоатриальным проведением 3:1. Волны, указанные красными стрелками, обозначают зубцы Р, имеющие частоту 1/3 желудочкового ритма. Б - идиопатическая "пучковая" ЖТ с АВ-диссоциацией и синусовыми захватами, образующими сливные сокращения. Красные стрелки отмечают зубцы Р, не зависящие от частоты ЖТ. Третий комплекс *QRS* возникает раньше, потому что предсердная волна проводится через АВ-узел и систему Гиса-Пуркинью, захватывая часть желудочков (сливное сокращение). Временные отметки (сверху) - 100 мс и 500 мс.

Из множества существующих критериев обратите внимание на следующие:

- ширина комплекса *QRS* ≥ 140 мс;
- морфология БПНПГ с $\angle QRS$ между -30° и -180° ;
- комплекс *Rr* в отведении V_1 (зубец *R* состоит из двух вершин, первая больше);
- морфология БЛНПГ с зубцом *Q* в отведении V_6 ;
- комплекс *RS* в отведении V_1 с интервалом между вершинами *R* и *S* ≥ 100 мс;
- наличие "конкордантных" комплексов *QRS* (все положительные или все отрицательные) в отведениях V_1 - V_6 ;
- отсутствие сегментов *RS* в отведениях V_1 - V_6 .

Но, к сожалению, их специфичность и чувствительность низки, особенно если исходные данные ЭКГ не представлены [171, 172]. При ЖТ, если активация начинается в межпредсердной

перегородке, комплекс QRS может быть сравнительно узким, потому что проводящая система активируется рано, укорачивая время активации желудочков.

Короткие пароксизмы ЖТ продолжительностью от трех циклов до нескольких секунд отражают тяжелое поражение миокарда при заболеваниях сердца, но в некоторых случаях это проявление очаговой активности при здоровом сердце. Неустойчивая ЖТ часто нерегулярна, особенно в начале и конце ее пароксизма. Некоторые ЖТ провоцируются физической нагрузкой, но для их верификации необходима проба с физической нагрузкой. Полиморфные тахикардии, возникающие на фоне удлинённого интервала Q-T или ишемии, описаны в соответствующих разделах этой главы.

СТРЕССОВАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Стрессовая ЭКГ (стресс-ЭКГ) была предложена в 60-х годах XX века, чтобы улучшить диагностическую чувствительность ЭКГ покоя у больных с поражением венечных артерий благодаря воспроизведению условий, при которых наиболее часто возникает стенокардия (см. главу 25). Физическая нагрузка увеличивает симпатический тонус и уменьшает парасимпатический, повышая ЧСС и АД - главные факторы, определяющие потребление кислорода миокардом. Физическая нагрузка может также провоцировать аритмии и АВ-блокады, поэтому пробы с физической нагрузкой стали очень полезным инструментом в оценке пациентов с болями в грудной клетке, одышкой или обмороками, вызываемыми нагрузками. У пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца, такими как аортальный стеноз или нестабильная стенокардия, пробы с физической нагрузкой следует избегать или, если решено, что она необходима для постановки диагноза, тестирование необходимо проводить с особыми мерами предосторожности.

Физическую нагрузку применяют в соответствии с "возрастающими" протоколами, которые включают этап адаптации с последующей прогрессивно возрастающей физической нагрузкой с 2-3-минутным периодом стабилизации до следующего увеличения нагрузки. Для сильных, молодых, тренированных людей (быстрое увеличение нагрузки) и пожилых, ослабленных пациентов (медленное увеличение нагрузки) используют разные протоколы [173]. Обычно тестирование выполняют на бегущей дорожке, где угол наклона и скорость изменяются каждые 2-3 мин, но также можно использовать велоэргометры, в которых нагрузка изменяется увеличением сопротивления педалей. Необходима хорошая адаптация пациента к оборудованию для тестирования, чтобы провести корректную оценку функциональных возможностей.

Для пробы с физической нагрузкой необходимо специальное оборудование для записи данных ЭКГ, чтобы избежать проблем, обусловленных движением и мышечными артефактами. Для стабилизации изолинии используют специальные фильтры, а расположение электродов не идентично стандартной ЭКГ покоя. Электроды рук обычно располагают в верхней части грудной клетки, а электроды ног - в верхней части брюшной стенки, чтобы уменьшить двигательные влияния. Таким образом, ЭКГ-векторы могут изменяться в такой степени, что их приходится анализировать вместе с исходной ЭКГ, снятой в положении стоя при конфигурации наложения электродов для пробы с физической нагрузкой.

ПРОБА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Простое "двойное произведение" [ЧСС (в минуту) × систолическое АД] линейно соотносится с потреблением кислорода миокардом, что позволяет оценить резерв кровотока в венечных артериях [174, 175]. Кроме увеличения потребности в кислороде, физическая нагрузка приводит к периферической вазодилатации в областях, кровоснабжаемых как нормальными, так и стенозированными артериями, вызывая феномен обкрадывания, при котором коллатеральный кровоток в условиях физической нагрузки перераспределяется в хорошо кровоснабжаемые регионы. Таким образом, проба с физической нагрузкой позволяет воспроизвести механизмы ишемии миокарда и оценивать резерв коронарного кровотока под контролем.

Самый надежный признак ишемии - депрессия сегмента ST горизонтальной (ровной) формы от конца комплекса QRS (точка J) до начала зубца T (рис. 2.66). Зубец T также может становиться инвертированным, но изолированная инверсия зубца T не может служить надежным признаком ишемии. Для повышения специфичности теста обязательно использование пограничного значения уровня депрессии 1,5 мм (-0,15 мВ). Даже депрессия сегмента ST может иметь низкую предсказательную ценность у женщин или больных с исходной депрессией сегмента ST, связанной с приемом лекарственных средств (препаратов наперстянки) или перегрузкой ЛЖ (артериальная гипертензия). Регистрация большого количества ЭКГ-отведений не позволяет локализовать истинную зону ишемии по депрессии сегмента ST [176].

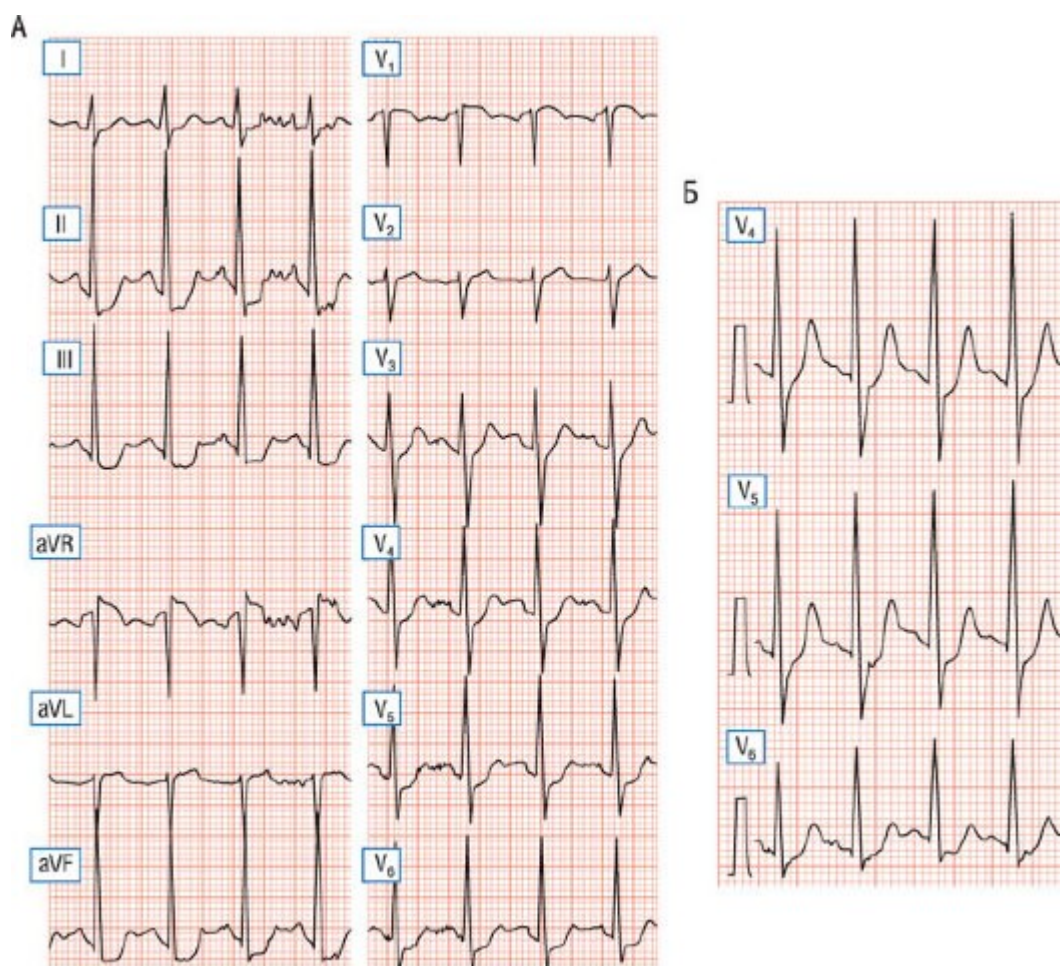


Рис. 2.66. А - ишемический ответ на нагрузку. Обратите внимание на горизонтальную депрессию сегмента ST в отведениях II, III и aVF, а также легкую косо восходящую депрессию ST в отведениях V5-V6, которая сохраняется на протяжении 80 мс от точки J. Б - нормальная депрессия сегмента ST в V5-V6, связанная с волной Ta. Заметьте, что сегмент ST становится изоэлектричным через 80 мс после точки J.

Ишемическую депрессию сегмента ST необходимо дифференцировать от быстрой косовосходящей депрессии, развивающейся у здоровых людей при высокой ЧСС, которая исчезает менее чем через 80 мс [177] (см. рис. 2.66). Эту "нормальную" депрессию точки J относят к волне реполяризации предсердий (Ta). Вторичные изменения сегмента ST и зубца T, связанные с гипертрофией, БНПГ, предвозбуждением, во время нагрузки не интерпретируют. Гипервентиляция может приводить к депрессии сегмента ST при отсутствии поражения венечных артерий [59], и некоторые протоколы включают пробу с произвольной гипервентиляцией перед началом нагрузки для того, чтобы оценить это влияние. Предсказательная ценность депрессии сегмента ST у женщин гораздо ниже, чем у мужчин [178, 179].

Подъем сегмента ST во время физической нагрузки - признак тяжелой ишемии, связанной с критическим проксимальным стенозом венечных артерий [180, 181]. Однако подъем сегмента ST может быть связан со спазмом венечных артерий без значимого фиксированного стеноза [182]. Участки дискинезии или аневризмы во время нагрузки могут также стать причиной подъема сегмента ST при отсутствии тяжелой ишемии [183].

Тест с физической нагрузкой - важный инструмент в определении прогноза, увеличивающий предсказательную ценность ангиографической картины [184, 185]. Он может быть полезен в подборе фармакологической терапии, выявляя больных, у которых стенокардия высоких градаций имеет двойную причину и которым наибольшую пользу может принести снижение АД или контроль ЧСС с использованием адrenoблокаторов или других препаратов. Это относится к тем пациентам со стенокардией, у которых при небольшой ЧСС и низком АД необходимость реваскуляризации становится очевидной.

СТРЕССОВАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА

Как было освещено выше, изменения тонуса автономной нервной системы, вызываемые физической нагрузкой, могут оказывать значительное влияние на сердечный ритм. Узловая АВ-блокада может уменьшаться или исчезать во время нагрузки, в то время как АВ-блокада на уровне пучка Гиса или трехпучковая БНПГ может провоцироваться физической нагрузкой, обуславливая такие симптомы, как одышка или обмороки, возникающие во время нагрузки (см. рис. 2.34). Предсердные и желудочковые тахикардии, обусловленные очаговой активностью, или некоторые *re-entry* тахикардии, связанные с добавочными путями (например, описанная Р. Coumel непрерывная тахикардия Комела, см. рис. 2.50), могут быть также спровоцированы физической нагрузкой, что позволяет установить диагноз и назначить эффективное лечение. У больных с персистирующей ФП проба с физической нагрузкой помогает в оценке контроля частоты желудочковых сокращений. У пациентов с WPW пробу с физической нагрузкой раньше использовали для оценки рефрактерного периода добавочного пути в качестве попытки взвесить риск ускоренного АВ-проведения в случае ФП, но ее предсказательная ценность была невелика, в связи с чем этот способ практически не используют в эру катетерной абляции.

АМБУЛАТОРНОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ

Развитие компактных записывающих устройств в 1970-е и 1980-е годы дало возможность регистрации данных ЭКГ в течение длительного периода времени в условиях повседневной активности. Как и при пробе с физической нагрузкой, при мониторинге данных ЭКГ необходимы специальное расположение электродов и фильтрация сигнала. Небольшое количество электродов облегчает восприятие пациентом исследования и выполнение привычных занятий. Записи анализируют после завершения мониторинга с использованием алгоритмов автоматической расшифровки, которые облегчают просмотр большого количества данных. Несмотря на некоторые ограничения, связанные с появлением артефактов при движении, отсоединением электродов, периодическими сложностями в идентификации зубца Р, холтеровское мониторирование (названное в честь его изобретателя доктора Норманна Д. Холтера) стало необходимым инструментом в кардиологии для изучения изменений данных ЭКГ, происходящих при обычных условиях. Главное показание для его выполнения - обследование при обмороках и сердечбиении. При этом исследовании вполне возможно выявить ишемию по форме смещения сегмента ST, как при наличии, так и при отсутствии соответствующих симптомов [186].

Холтеровское мониторирование существенно улучшило наше представление о нормальных границах сердечного ритма и частоты. Благодаря этому методу исследования мы знаем о том, что в покое частота синусового ритма может снижаться до 30-35 в минуту у некоторых здоровых людей (во время отдыха или сна), особенно у лиц молодого возраста, у спортсменов или в связи с высоким тонусом блуждающего нерва. Повышенный тонус парасимпатической нервной системы может даже приводить к появлению АВ-блокады II степени во время сна не только у спортсменов, но и у пожилых людей без патологии сердца или других функциональных ограничений.

У больных с документированной устойчивой пароксизмальной тахикардией, которым необходима антиаритмическая терапия, 24-часовое холтеровское мониторирование данных ЭКГ оценивает основной синусовый ритм, выявляя брадикардию или нарушения АВ-проведения. У пациентов с эпизодами ФП или ТП холтеровское мониторирование данных ЭКГ может выявить частую предсердную ЭС как возможный механизм появления данной аритмии. При отсутствии симптоматики холтеровское мониторирование может оказаться полезным в выявлении неустойчивых желудочковых аритмий как прогностического фактора у лиц с поражением венечных артерий и кардиомиопатиями. У пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала Q-T изменения автономного тонуса и ЧСС на всем протяжении дня и ночи помогают оценить степень и обстоятельства удлинения интервала Q-T. Вариабельность сердечного ритма (BCP) как прогностический фактор также можно выявить при холтеровском мониторинге. Когда пароксизм нарушения ритма случается во время записи, симпатический и парасимпатический тонус можно оценить как до его возникновения, так и во время аритмии.

При холтеровском мониторинге существуют некоторые ограничения при регистрации морфологии комплекса QRS во время аритмий. Некоторые новые устройства способны записывать множество отведений и воссоздавать "12-канальную ЭКГ", которая имитирует стандартную ЭКГ; однако количество электродов, фиксируемых на пациенте, велико (что неудобно), а также (как и при нагрузочном тестировании) сохраняется некоторая разница в отведениях. Другое ограничение - продолжительность регистрации, которая усложняет документацию большинства пароксизмальных аритмий, встречающихся реже 1 раза в день. Было

показано, что при оценке бессимптомной ФП непрерывная 7-дневная регистрация данных ЭКГ улучшает результат по сравнению с 1-дневной регистрацией, но все еще не обеспечивает полной диагностики.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ПЕТЛЕВЫЕ РЕГИСТРАТОРЫ

Имплантируемый ЭКГ-регистратор с петлевым типом памяти способен записывать и сохранять данные ЭКГ в одном отведении в течение нескольких минут до и после события, выявляемого либо клинически, либо с использованием автоматических алгоритмов детекции. В последних устройствах срок службы батареи составляет 3 года, что значительно увеличивает продолжительность наблюдения. Устройство толщиной несколько миллиметров и около 5 см длиной может быть имплантировано подкожно в прекардиальную область, в которой регистрируется наибольшая амплитуда зубца *P* и комплекса *QRS* без интракардиального электрода. Причины обморока, связанные с брадикардиями и тахикардиями, в большинстве случаев можно выявить после нескольких недель или месяцев мониторингирования [187] (рис. 2.67). Регистрация одного отведения вносит определенные ограничения, включающие следующие факторы: преходящую потерю вольтажа, плохое распознавание зубцов *P* и отсутствие четкой информации о морфологии комплекса *QRS*. Однако продолжительность *QRS* в большинстве случаев можно оценить, что позволяет отграничить тахикардию с узкими комплексами от тахикардии с широкими комплексами. Проблемы с идентификацией зубца *P* представляют сложность в диагностике ФП. В этих случаях ее диагностируют по изменению частоты и регулярности комплексов *QRS*. Несмотря на эти ограничения, имплантируемый петлевой регистратор данных ЭКГ служит "золотым стандартом" в диагностике обмороков у пациентов как с органическими заболеваниями сердца, так и без них.

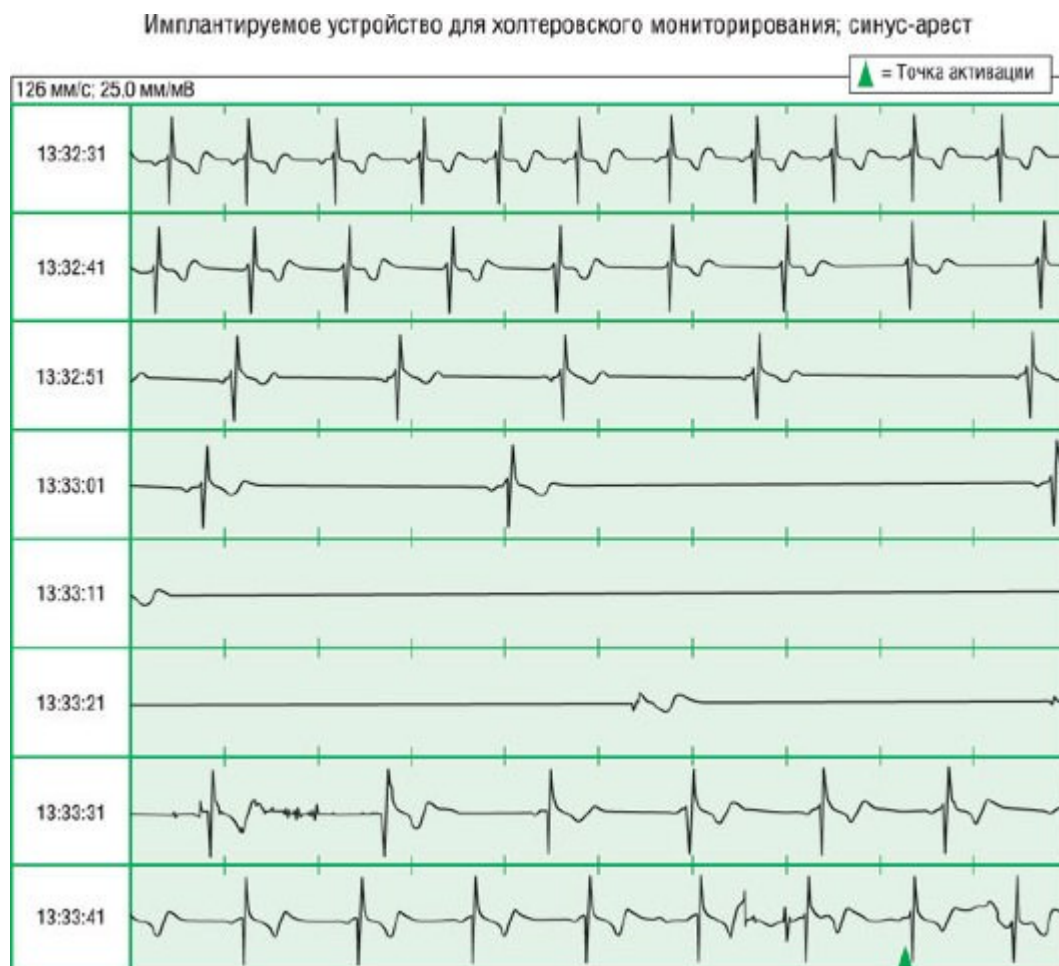


Рис. 2.67. Регистрация обморочного эпизода методом телеметрии с петлевого электрокардиографического регистратора. Представлена длительная запись единственного отведения. Время записано в левой колонке. Комплексы *QRS* и зубцы *P* четко идентифицируются. На 20-й с записи начинают появляться синусовые паузы, максимальная пауза достигает 15 с и прерывается выскальзывающим сокращением. Синусовый ритм восстанавливается через 30 с. Временная отметка - 1 с.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

В ЭКГ используют множество компьютерных технологий для расширения ее применения в клинической практике. Усилия были направлены на определение аритмогенных субстратов и модуляторов путем анализа записей комплекса *QRS* высокого разрешения для выявления патологической, задержанной активации; вариабельности интервала *R-R* как маркера автономного тонуса; микроальтернации вольтажа зубца *T* как признака нестабильности реполяризации. Эти методики предлагают новое понимание механизмов аритмий и помогут в определении группы больных высокого риска. Однако их клиническое значение остается сомнительным в связи с низкой предсказательной ценностью в отношении развития аритмий.

СИГНАЛ-УСРЕДНЕННАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Ограничения ЭКГ при регистрации низкоамплитудной внутрисердечной активности можно устранить использованием сигнал-усредненной ЭКГ - специальной регистрирующей техники, позволяющей устранить фоновые шумы в записях высокого разрешения. В общепринятой методике временного интервала используют очень высокое усиление ($\times 10-100$), цифровые высокочастотные преобразователи (1000-10 000 Гц) и высокочастотные фильтры с толщиной среза 25-100 Гц (обычно 40 Гц). Для улучшения соотношения сигнал-шум усредняются сотни комплексов *QRS*. Ортогональные отведения X, Y и Z интегрируются в единое значение вектора *QRS* (отфильтрованное и усредненное) [189].

С помощью анализа "временного интервала" могут оцениваться низкоамплитудные колебания, предшествующие или следующие за высокоамплитудным комплексом *QRS*. На ранних этапах эту технику использовали для неинвазивной записи потенциалов пучка Гиса [190]. Вскоре от этого отказались, и интерес переместился к определению патологических низкоамплитудных потенциалов, следующих за комплексом *QRS*, связанных с поздней активацией при ИМ и являющихся причиной нарушений ритма [191, 192]. Было обнаружено, что определение поздних потенциалов с использованием сигнал-усредненной ЭКГ и продолжительности общего фильтр-усредненного комплекса *QRS* предсказывает развитие аритмий и общую смертность после ИМ. Несмотря на то что метод имеет высокую отрицательную предсказательную ценность, его положительная предсказательная ценность низка. Поздние потенциалы связывали с возникновением ЖТ, тем не менее их реже обнаруживали у пациентов, реанимированных после внезапной смерти [193]. Широкое применение методов фармакологического и инвазивного восстановления кровоснабжения миокарда при остром коронарном синдроме уменьшило сферу использования и даже снизило пользу метода как прогностического фактора [194, 195].

Прогностическое значение сигнал-усредненной ЭКГ при дилатационной кардиомиопатии, вероятно, еще меньше, чем при ИБС. Сигнал-усредненная ЭКГ может быть использована для определения правожелудочковой кардиомиопатии [197], также она соотносится с развитием аритмий при синдроме Бругада [198].

Позже сигнал-усредненную ЭКГ стали применять для исследования аритмогенного субстрата у больных с ФП. Для применения сигнал-усредненной ЭКГ в исследовании зубца *P* нужна специальная техника для его усреднения и устранения волн *P* различной морфологии, связанных с миграцией синусового водителя ритма или эктопической активацией предсердий. Продолжительность зубца *P*, измеренная методом сигнал-усредненной ЭКГ, оказалась связана с рецидивами ФП [199]. Некоторые данные позволяют предположить, что поздние низкоамплитудные потенциалы предсердий могут отражать наличие аритмогенных зон в легочных венах [200].

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Значение автономной нервной системы в генезе аритмий хорошо известно, хотя не вполне понятно. Исследования в 1980-х годах показали, что больные с острым ИМ могут иметь сниженную чувствительность барорефлекса, что относится к плохому прогнозу. Для изучения автономной регуляции сердца был предложен метод оценки вариабельности частоты синусового ритма (включающего дыхательную синусовую аритмию), индуцируемой главным образом вагусными рефлексам. Важно понимать, что парасимпатический и симпатический тонусы до определенной степени вариабельны как в покое, так и при физической нагрузке, и при других факторах, поэтому определение вариабельности сердечного ритма (BCP) необходимо проводить в контролируемых условиях. Высокая BCP - признак высокого тонуса блуждающего нерва, она связана с лучшим прогнозом после острого ИМ и у больных с застойной СН [201, 202].

BCP при синусовом ритме можно анализировать с использованием временно-интервальной и частотно-интервальной методик [203]. На основании различия интервалов *R-R* или разницы между

последовательными интервалами $R-R$ можно рассчитать большое число индексов ВСП, которые выражают краткосрочную или долговременную ВСП. Частотно-интервальные методы анализируют частотную составляющую ВСП, количественно определяя пики высоких, низких и очень низких частот. Высокочастотный компонент отражает непосредственно тонус блуждающего нерва, а значения низкочастотного компонента некоторые считают маркером симпатической модуляции, в то время как другие исследователи полагают, что на них влияют как симпатическая, так и парасимпатическая системы. Для корректной записи и интерпретации ВСП важны технические аспекты, включающие стабильность условий во время периода регистрации. Автоматическая оценка ВСП включена в системы холтеровского мониторинга и имплантируемые устройства.

Несмотря на общее мнение о том, что показатели ВСП отражают прогноз, остается не вполне ясным, предсказывают ли они общую или аритмическую смертность. С другой стороны, положительная предсказательная ценность показателей слишком низка для того, чтобы определять антиаритмические вмешательства, например такое, как имплантация дефибриллятора [188]. Изучение ВСП остается тем не менее интересным методом для исследования роли автономной нервной системы в генезе аритмий [204, 205].

МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЯ ЗУБЦА T

Чередование амплитуды зубца T , видимое невооруженным взглядом, было описано как предвестник желудочковых аритмий [206]. Применение специальных методик, регистрирующих низкоамплитудные альтернации, пробудило интерес к возможностям выявления пациентов с высоким риском развития аритмий [207-209]. Микроальтернация зубца T отражает связанную с ритмом нестабильность реполяризации, что повышает дисперсию реполяризации и способствует развитию *re-entry*. Было показано, что микроальтернация зубца T предшествует появлению устойчивых желудочковых аритмий. Анализ низкоамплитудной альтернации зубца T технически сложен, особенно при условии поддержания стабильной целевой ЧСС во время тестирования, при этом воспроизводимость метода составляет около 70% с большим количеством проб с сомнительным результатом [210, 211].

Микроальтернация зубца T - предиктор высокого риска развития аритмий и смерти у пациентов с ИБС и дилатационной кардиомиопатией, обладающий высокой отрицательной предсказательной ценностью. Однако клиническое применение метода остается под вопросом в связи с небольшой положительной предсказательной ценностью [188].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

ЭКГ не стареет. Сейчас это малая часть диагностических средств, доступных кардиологам, и мы все больше надеемся на визуальные и биохимические маркеры для подтверждения многих диагнозов. Однако ЭКГ остается незаменимым методом на первом этапе диагностики ишемических, электролитных и метаболических нарушений, вовлекающих сердце, а также служит инструментом мониторинга. Никакой другой метод не может так быстро выявить изменения ритма или ишемию, так эффективно и рационально отследить острые состояния и проконтролировать проводимое у постели больного лечение, как ЭКГ.

В 1960-е годы к ЭКГ предъявляли слишком много требований из-за отсутствия других доступных кардиологам методов диагностики "у постели больного". Доступные на сегодняшний день методы диагностики ни в коей мере не делают ЭКГ устаревшей, а наоборот, увеличивают ее ценность. Ни одного правильного клинического решения не может быть сделано в кардиологии без оценки данных ЭКГ. ЭКГ-изменения лучше интерпретируются, когда оцениваются в комплексе с остальной диагностической информацией. Маркеры сыворотки крови и визуальные методы лучше воспринимаются с ЭКГ-картиной. Фактически ЭКГ - инструмент, необходимый для всех: терапевтов, врачей общей практики и специалистов скорой помощи. К сожалению, ЭКГ кажется загадочной врачам, привыкшим к быстрым решениям, основанным на визуальных способах диагностики. Чтение ЭКГ требует дедуктивных способностей, что смущает многих занятых врачей.

Постоянное мониторирование станет очень важной областью в ближайшем будущем. Имплантируемые устройства (стимуляторы и дефибрилляторы) уже показали важность регистрации событий с сохранением их в цифровой форме для больных с желудочковыми аритмиями. Долгосрочное мониторирование стало важным шагом к осознанию реальной глубины проблемы предсердных аритмий. Использование новых имплантируемых и неимплантируемых записывающих устройств приведет к значительным изменениям наших знаний и терапевтических стратегий. ЭКГ вновь окажется в центре внимания.

Важная роль кардиологов и кардиологических обществ в отношении ЭКГ состоит в том, чтобы придерживаться постоянной обучающей тактики, чтобы не только кардиологи чувствовали себя

комфортно при интерпретации данных ЭКГ. Регистрацию и интерпретацию клинических событий можно облегчить за счет передачи данных ЭКГ с использованием телеметрии. В будущем изобретатели смогут предложить облегченные схемы быстрого размещения электродов, а компьютерный анализ аритмий будет усовершенствован. Стационары должны располагать кардиологическими службами дистанционной интерпретации данных ЭКГ, чтобы помогать бригадам скорой помощи, работающим вне стационаров. Но тем не менее мы должны прилагать усилия для того, чтобы помочь всем врачам чувствовать себя уверенно при интерпретации данных ЭКГ и осознавать ее значение при острых ситуациях. Мы должны быть способны сделать ясным и понятным, интуитивным и легким изучение и использование ЭКГ. Реальная задача состоит в том, чтобы убедить, что чтение ЭКГ интересно и даже забавно. Мы попытались предпринять шаги в этом направлении, но еще многое предстоит сделать.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

- Arizona CERT. Образовательный и исследовательский терапевтический центр: <http://www.azcert.org>.
- Организация по исследованию сердечных аритмий и обучению, Inc.: <http://www.longqt.org>.
- Организация по изучению синдрома внезапной аритмической смерти (SADS): <http://www.sads.org>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 1-157.

Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 210-247.

Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1871-1909.

Breithardt G., Cain M.E., El-Sherif N. et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology // J. Am. Coll. Cardiol. - 1991. - Vol. 17. - P. 999-1006.

Brignole M., Vardas P., Hoffman E. et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders // Europace. - 2009. - Vol. 11. - P. 671-687.

Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 886-893.

Drew B.J., Califf R.M., Funk M. et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: An American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 2721-2746.

Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 1883-1892.

Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society. Scientific statement on non-invasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 14. - P. 1179-1199.

Hancock E.W., Deal B.J., Mirvis D.M. et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac

Chamber Hypertrophy: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119. - P. 251-261.

Kligfield P., Gettes L.S., Bailey J.J. et al. AHA/ACC/HRS scientific statement. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part I: The electrocardiogram and its technology. a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 1306-1324.

Laks M.M., Arzbaecher R., Bailey J.J. et al. Recommendations for safe current limits for electrocardiographs: a statement for healthcare professionals from the Committee on Electrocardiography, American Heart Association // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 837-839.

Mason J.W., Hancock E.W., Gettes L.S. AHA/ACC/HRS scientific statement. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part II: Electrocardiography diagnostic statement list. a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 1325-1332.

Mieres J.H., Shaw L.J., Arai A. et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 682-696.

Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119. - P. 241-250.

Schlant R.C., Adolph R.J., DiMarco J.P. et al. Guidelines for electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Electrocardiography) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 19. - P. 473-481.

Surawicz B., Childers R., Deal B.J. et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119. - P. 235-240.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.

Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2525-2538.

Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2909-2945.

Wagner G.S., Macfarlane P., Wellens H. et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part VI: Acute Ischemia/Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119. - P. 262-270.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grant R.P. Clinical Electrocardiography. The Spatial Vector Approach. - New York: McGraw Hill, 1957.
2. Sodi D., Bisteni A., Medrano G. Electrocardiografía y Vectorcardiografía Deductivas, Vol. I. - México DF: La Prensa Médica Mexicana, 1964.
3. Rosenbaum M.B., Elizari M.V., Lazzari J.O. The Hemiblocks. - Oldsmar, FL: Tampa Tracings, 1970.
4. Cranefield P.F. The Conduction of the Cardiac Impulse. - Mount Kisco, NY: Futura, 1975.
5. McFarlane P., Veitch Lawrie T.D. Comprehensive Electrocardiography. - Oxford: Pergamon Press, 1989.
6. Bayés de Luna A. Clinical Electrocardiography: A Textbook. - Mount Kisco, NY: Futura, 1993. - P. 450-459.
7. Surawicz B. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice, 5th edn. - Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996.
8. Castellanos A.Jr., Castillo C.A., Agha A.S. Contribution of His bundle recordings to the understanding of clinical arrhythmias // Am. J. Cardiol. - 1971. - Vol. 28. - P. 499-508.
9. Gan-Xin Yan, Charles Antzelevitch. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 1928-1936.
10. Working Group Report. Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiologic mapping. A consensus Statement from the Cardiac Nomenclature Study Group, Working Group of Arrhythmias, European Society of Cardiology, and the Task Force on Cardiac Nomenclature from NASPE// Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20. - P. 1068-1075.
11. Durrer D., Dam R., Freud G. et al. Total excitation of the isolated human heart // Circulation. - 1970. - Vol. 41. - P. 899-912.
12. Boineau J.P., Canavan T.E., Schuessler R.B. et al. Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart // Circulation. - 1988. - Vol. 77. - P. 1221-1237.
13. De Ponti R., Ho S.Y., Salerno-Uriarte J.A. et al. Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2002. - Vol. 13. - P. 1-10.
14. Cosío F.G., Martín-Peñato A., Pastor A. et al. Atrial activation mapping in sinus rhythm in the clinical electrophysiology laboratory. Observations in Bachmann's bundle block // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 15. - P. 524-531.
15. Kastor J.A., Goldreyer B.N., Moore E.N. et al. Intraventricular conduction in man studied with an endocardial electrode catheter mapping technique. Patients with normal QRS and right bundle branch block // Circulation. - 1975. - Vol. 51. - P. 786-796.
16. Wyndham C.R., Meeran M.K., Smith T. et al. Epicardial activation of the intact human heart without conduction defect // Circulation. - 1979. - Vol. 59. - P. 161-168.
17. Spodick D.H. Differential characteristics of the electrocardiogram in early repolarization and acute pericarditis // N. Engl. J. Med. - 1976. - Vol. 295. - P. 523-526.
18. Watanabe Y. Purkinje repolarization as a possible cause of the U wave in the electrocardiogram // Circulation. - 1975. - Vol. 51. - P. 1030-1037.
19. Voukydis P.C. Effect of intracardiac blood on the electrocardiogram // N. Engl. J. Med. - 1974. - Vol. 291. - P. 612-616.
20. Thomas P., Dejong D. The P wave in the electrocardiogram in the diagnosis of heart disease // Br. Heart J. - 1954. - Vol. 16. - P. 241-254.
21. Kaplan J.D., Evans T.Jr., Foster E. et al. Evaluation of electrocardiographic criteria for right atrial enlargement by quantitative two-dimensional echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - Vol. 23. - P. 747-752.
22. Reeves W.C., Hallahan W., Schwitter E.J. et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of ECG criteria for right atrial enlargement // Circulation. - 1981. - Vol. 64. - P. 387-391.
23. Sgarbossa E.B., Wagner G. Electrocardiography. In: Topol E.J. eds. Textbook of Cardiovascular Medicine. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. - P. 977-1011.

24. Hazen M.S., Marwick T.H., Underwood D.A. Diagnostic accuracy of the resting electrocardiogram in detection and estimation of left atrial enlargement: an echocardiographic correlation in 551 patients // *Am. Heart J.* - 1991. - Vol. 122. - P. 823-828.
25. Scott C.C., Leier C.V., Kilman J.W. et al. The effect of atrial histology and dimension on P wave morphology // *J. Electrocardiol.* - 1983. - Vol. 16. - P. 363-366.
26. Romhilt D.W., Bove K.E., Conrado S. et al. Morphologic significance of left atrial involvement // *Am. Heart J.* - 1972. - Vol. 83. - P. 322-327.
27. Josephson M.E., Kastorm J.A., Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates // *Am. J. Cardiol.* - 1977. - Vol. 39. - P. 967-971.
28. Heikila J., Luomanmaki K. Value of serial P wave changes in indicating left heart failure in myocardial infarction // *Br. Heart J.* - 1970. - Vol. 32. - P. 510-517.
29. Surawicz B. Electrocardiographic diagnosis of chamber enlargement // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1986. - Vol. 8. - P. 711-724.
30. Murphy M.L., Thenabadu P.N., De Soyza N. et al. Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right, and combined cardiac ventricular hypertrophy // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 53. - P. 1140-1147.
31. Sokolow M., Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limbs leads // *Am. Heart J.* - 1949. - Vol. 37. - P. 161-186.
32. Talbot S., Kilpatrick D. Diagnostic criteria for left ventricular hypertrophy. In: Mc Farlane P.W. eds. *Progress in Electrocardiology*. London: Pitman Medical, 1979. - P. 534-541.
33. Odom H., Davis J.L., Dinh H. et al. QRS voltage measurements in autopsied men free of cardiopulmonary disease: A basis for evaluating total QRS voltage as an index of left ventricular hypertrophy // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol. 58. - P. 801-804.
34. Koito H., Spodick D. Electrocardiographic RV_6/RV_5 voltage ratio for diagnosis of left ventricular hypertrophy // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 63. - P. 352-361.
35. Casale P.N., Devereux R.B., Alonso D.R. et al. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: Validation with autopsy findings // *Circulation.* - 1987. - Vol. 75. - P. 565-572.
36. Rodríguez Padial L. Usefulness of total 12-lead QRS voltage for determining the presence of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 68. - P. 261-262.
37. Romhilt D., Estes E. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy // *Am. Heart J.* - 1968. - Vol. 75. - P. 752-758.
38. Cabrera E.C., Monroy J.R. Systolic and diastolic overloading of the heart. I. Physiologic and clinical data // *Am. Heart J.* - 1952. - Vol. 43. - P. 669-686.
39. Holland R., Brooks H. TQ-ST segment mapping; Critical review and analysis of current concepts // *Am. J. Cardiol.* - 1977. - Vol. 40. - P. 110-129.
40. Kléber A., Janse M.J., Van Capelle F.J. et al. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings // *Circ. Res.* - 1978. - Vol. 42. - P. 603-613.
41. Cinca J., Bardaji A., Figueras J. et al. Effects of regional denervation on epicardial DC electrograms during coronary occlusion in pigs // *Am. J. Physiol.* - 1987. - Vol. 253 (Heart Circ. Physiol. 22). - P. 138-146.
42. Braat S.H., Brugada P., den Dulk K. et al. Value of lead V4R for recognition of the infarct coronary artery in acute inferior myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 53. - P. 1538-1541.
43. Hasdai D., Birnbaum Y., Herz I. et al. ST segment depression in lateral limb leads in inferior wall acute myocardial infarction. Implications regarding the culprit artery and the site of obstruction // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 1549-1553.
44. Herz I., Assali A.R., Adler Y. et al. New electrocardiographic criteria for predicting either right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in inferior wall acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 1343-1345.
45. Assali A.R., Sclarovsky S., Herz I. et al. Comparison of patients with inferior wall acute myocardial infarction with versus without ST segment elevation in leads V5 and V6 // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 81. - P. 81-83.

46. Zimetbaum P.J., Josephson M.E. Use of electrocardiogram in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 943-1040.
47. Fiol M., Cygankiewicz I., Carrillo A. et al. Value of electrocardiographic algorithm based on "ups and downs" of ST in assessment of a culprit artery in evolving inferior wall acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 94. - P. 709-714.
48. Wellens H.J., Conover M. The ECG in acute ST segment elevation MI. In: Wellens H.J.J., Conover M. eds. *The ECG in emergency decision making.* - St Louis, MO: Elsevier, 2006. - P. 1-53.
49. Engelen D.J., Gorgels A.P., Cheriex E.C. et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending artery in acute anterior myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 389-395.
50. Hurst J.W. Thoughts about the abnormalities in the electrocardiogram of patients with acute myocardial infarction with emphasis on a more accurate method of interpreting S-T segment displacement: Part I // *Clin. Cardiol.* - 2007. - Vol. 30. - P. 381-390.
51. Martin T., Groenning B., Murray H. et al. ST-segment deviation analysis of the admission electrocardiogram as an aid to early diagnosis of acute myocardial infarction with a cardiac magnetic resonance imaging gold standard // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1021-1028.
52. Boden W.E., Kleiger R.E., Gibson R.S. et al. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: importance of early precordial ST-segment depression // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 782-787.
53. Birnbaum Y., Wagner G.S., Barbash G.I. et al. Correlation of angiographic findings and right (V1 to V3) versus left (V4 to V6) precordial ST-segment depression in inferior wall acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 83. - P. 143-148.
54. López-Sendón J., Coma-Canella I., Alcasena S. et al. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3 // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1985. - Vol. 6. - P. 1273-1279.
55. Barrabés J.A., Figueras J., Moure C. et al. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-elevation acute myocardial infarction // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 814-819.
56. Diderholm E., Angrén B., Frostfeldt G. et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 141-147.
57. Holmvang L., Clemmensen P., Lindahl B. et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary disease who benefit the most from early invasive treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 905-915.
58. Savonitto S., Cohen M., Politti A. et al. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST segment elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2106-2113.
59. Gardin J.M., Isner J.M., Ronan J.A. et al. Pseudoischemic "false positive" S-T segment changes induced by hyperventilation in patients with mitral valve prolapse // *Am. J. Cardiol.* - 1980. - Vol. 45. - P. 952-958.
60. Alexopoulos D., Christodoulou J., Toulgaridis T. et al. Repolarization abnormalities with prolonged hyperventilation in apparently healthy subjects: incidence, mechanisms and affecting factors // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 1432-1437.
61. Paparella N., Ouyang F., Fuca G. et al. Significance of newly acquired negative T waves after interruption of paroxysmal reentrant supraventricular tachycardia with narrow QRS complex // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 261-263.
62. De Zwaan C., Bar F., Wellens H.J.J. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction // *Am. Heart J.* - 1982. - Vol. 103. - P. 730-735.
63. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2525-2538.
64. Bayés de Luna A., Cino J.M., Pujadas S. et al. Concordance of electrocardiographic patterns and healed myocardial infarction location detected by cardiovascular magnetic resonance // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 443-451.
65. Cosío F.G. Posterior infarction is real // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2008. - Vol. 61. - P. 430-433.

- 66.Hindman M.C., Wagner G.S., JaRo M. et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality and one-year follow-up // *Circulation*. - 1978. - Vol. 58. - P. 679-688.
- 67.Hindman M.C., Wagner G.S., JaRo M. et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion // *Circulation*. - 1978. - Vol. 58. - P. 689-699.
- 68.Sgarbossa E.B., Pinski S.L., Topol E.J. et al. Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-type plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 105-110.
- 69.Wong C.-K., Gao W., Stewart R.A.H. et al. Risk stratification of patients with acute anterior myocardial infarction and right bundle-branch block: importance of QRS duration and early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 783-789.
- 70.Kindwall K.E., Brown J.P., Josephson M.E. Predictive accuracy of criteria for chronic myocardial infarction in pacing-induced left bundle branch block // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol. 57. - P. 1255-1260.
- 71.Sgarbossa E., Pinski E., Barbagelata A. et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 481-487.
- 72.Sgarbossa E., Pinski S., Gates K. et al. Early ECG diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm // *Am. J. Cardiol.* - 1996. - Vol. 77. - P. 423-424.
- 73.Sugiura T., Iwasaka T., Takahashi N. et al. Atrial fibrillation in inferior wall Q-wave acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 67. - P. 1135-1136.
- 74.Sakata K., Kurihara H., Iwamori K. et al. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 1522-1527.
- 75.Lehto M., Snapinn S., Dickstein K. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 350-356.
- 76.El Sherif N., Scherlag B.J., Lazzara R. Electrode catheter recording during malignant ventricular arrhythmia following experimental acute myocardial ischemia. Evidence for re-entry due to conduction delay and block in ischemic myocardium // *Circulation*. - 1975. - Vol. 51. - P. 1003-1014.
- 77.Anderson G.J., Reiser J., Gough W.B. et al. Intramyocardial current flow in acute coronary occlusion in the canine heart // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1983. - Vol. 1. - P. 436-443.
- 78.Le Marec H., Dangman K.H., Danilo P. et al. An evaluation of automaticity and triggered activity in the canine heart one to four days after myocardial infarction // *Circulation*. - 1985. - Vol. 71. - P. 1224-1236.
- 79.Mont L., Cinca J., Blanch P. et al. Predisposing factors and prognostic value of sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 1670-1676.
- 80.De Soyza N., Bissett J.K., Kane J.J. et al. Association of accelerated idioventricular rhythm and paroxysmal ventricular tachycardia in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1974. - Vol. 34. - P. 667-670.
- 81.Bilbao F.J., Zabalza I.E., Vilanova J.R. et al. Atrioventricular block in posterior acute myocardial infarction: a clinicopathologic correlation // *Circulation*. - 1987. - Vol. 75. - P. 733-736.
- 82.Nicod P., Gilpin E., Dittrich H. et al. Long-term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1988. - Vol. 12. - P. 589-594.
- 83.Bayés de Luna A., Fort de Ribot R., Trilla E. et al. Electrocardiographic and vectrocardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation // *J. Electrocardiol.* - 1985. - Vol. 18. - P. 1-13.
- 84.Bayés de Luna A., Cladellas M., Oter R. et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias // *Eur. Heart J.* - 1988. - Vol. 9. - P. 1112-1118.
- 85.Narula O.S., Scherlag B.J., Samet P. et al. Atrioventricular block. Localization and classification by His bundle recordings // *Am. J. Med.* - 1971. - Vol. 50. - P. 146-165.

- 86.Lazzara R., Scherlargo B., Belardinelli L. Atrioventricular Conduction. In: Goldhaber S.Z., Spooner P.M., Rosen M.R. eds. Foundations of Cardiac Arrhythmias. Basic concepts and Clinical Approaches. - New York: Marcel Dekker Inc., 2001. - P. 265-286.
- 87.James T.N., Urthaler F., Hageman G.R. Reflex heart block. Baroreflex, chemoreflex and bronchopulmonary reflex causes // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol. 45. - P. 1182-1188.
- 88.Meytes I., Kaplinsky E., Yahini J.H. et al. Wenckebach A-V block: a frequent feature following heavy physical training // Am. Heart J. - 1975. - Vol. 90. - P. 426-430.
- 89.Goodman D.J., Rossen R.M., Cannom D.S. et al. Effect of digoxin on atrioventricular conduction. Studies in patients with and without cardiac autonomic innervation // Circulation. - 1975. - Vol. 51. - P. 251-256.
- 90.Ricci D.R., Orlick A.E., Reitz B.A. et al. Depressant effect of digoxin on atrioventricular conduction in man // Circulation. - 1978. - Vol. 57. - P. 898-903.
- 91.Woelfel A.K., Simpson R.J., Gettes L.S. et al. Exercise-induced distal atrioventricular block // J. Am. Coll. Cardiol. - 1983. - Vol. 2. - P. 578-581.
- 92.Barbero J.M., Goicolea A., Grande J.M. et al. Bloqueo AV provocado por ejercicio // Rev. Esp. Cardiol. - 1993. - Vol. 46. - P. 201-204.
- 93.Massing G.K., James T.N. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart // Circulation. - 1976. - Vol. 53. - P. 609-621.
- 94.El-Sherif N., Amay-Y-Leon F. et al. Normalization of bundle branch block patterns by distal His bundle pacing. Clinical and experimental evidence of longitudinal dissociation in the pathologic his bundle // Circulation. - Mar. 1978. - Vol. 57. - P. 473-483.
- 95.Liao Y.L., Emidy L.A., Dyer A. et al. Characteristics and prognosis of incomplete right bundle branch block: an epidemiologic study // J. Am. Coll. Cardiol. - 1986. - Vol. 7. - P. 492-499.
- 96.Fahy G.J., Pinski S.L., Miller D.P. et al. Natural history of isolated bundle branch block // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 1185-1190.
- 97.Rotman M., Triebwasser JH. A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block // Circulation. - 1975. - Vol. 51. - P. 477-484.
- 98.Imanishi R., Seto S., Ichimaru S. et al. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99. - P. 428.
- 99.Eriksson P., Wilhelmsen L., Rosengren A. Bundle-branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years: The Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 2300-2306.
- 100.Wyndham C.R., Smith T., Meeran M.K. et al. Epicardial activation in patients with left bundle branch block // Circulation. - 1980. - Vol. 61. - P. 696-703.
- 101.Rodriguez L.-M., Timmermans C., Nabar A. et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 14. - P. 135-141.
- 102.Auricchio A., Fantoni C., Regoli F. et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1133-1139.
- 103.Vassallo J.A., Cassidi D.M., Marchlinski F.E. et al. Endocardial activation of left bundle branch block // Circulation. - 1984. - Vol. 69. - P. 914-923.
- 104.Spodick D.H. Absent septal q wave: the neglected deflection // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84. - P. 219-222.
- 105.Kindwall K.E., Brown J.P., Josephson M.E. Predictive accuracy of criteria for chronic myocardial infarction in pacing-induced left bundle branch block // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 1255-1260.
- 106.Flowers N.C. Left bundle branch block: a continuously evolving concept // J. Am. Coll. Cardiol. - 1987. - Vol. 9. - P. 684-697.
- 107.Elizari M.V., Acunzo R.S., Ferreiro M. Hemiblocks revisited // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 1154-1163.
- 108.Dhingra R.C., Denes P., Wu D. et al. Prospective observations in patients with chronic bundle branch block and marked H-V prolongation // Circulation. - 1976. - Vol. 53. - P. 600-604.

- 109.Dhingra R.C., Palileo E., Strasberg B. et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block // *Circulation*. - 1981. - Vol. 64. - P. 1265-1271.
- 110.McAnulty J.H., Rahimtoola S.H., Murphy E. et al. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: final report of a prospective study // *N. Engl. J. Med.* - 1982. - Vol. 307. - P. 137-143.
- 111.Wyndham C.R., Meeran M.K., Smith T. et al. Epicardial activation in human left anterior fascicular block // *Am. J. Cardiol.* - 1979. - Vol. 44. - P. 638-644.
- 112.Denes P., Dhingra R.C., Wu D. et al. H-V interval in patients with bifascicular block (right bundle branch block and left anterior hemiblock). Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic correlations // *Am. J. Cardiol.* - 1975. - Vol. 35. - P. 23-29.
- 113.Becker A.E., Anderson R.H., Durrer D. et al. The anatomical substrates of Wolff-Parkinson-White syndrome. A clinicopathologic correlation in seven patients // *Circulation*. - 1978. - Vol. 57. - P. 870-879.
- 114.Narula O.S. Wolff-Parkinson-White syndrome: a review // *Circulation*. - 1973. - Vol. 47. - P. 872-887.
- 115.Gallagher J.J., Gilbert M., Svenson R.H. et al. Wolff-Parkinson-White syndrome. The problem, evaluation, and surgical correction // *Circulation*. - 1975. - Vol. 51. - P. 767-785.
- 116.Papageorgiou P., Monahan K., Boyle N.G. et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 384-389.
- 117.Gallagher J.J., Kasell J., Sealy W.C. et al. Epicardial mapping in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *Circulation*. - 1978. - Vol. 57. - P. 854-866.
- 118.Milstein S., Sharma A.D., Guiraudon G.M. et al. An algorithm for the electrocardiographic localization of accessory pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 1987. - Vol. 10. - P. 555-563.
- 119.Tonkin A.M., Wagner G.S., Gallagher J.J. et al. Initial forces of ventricular depolarization in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Analysis based upon localization of the accessory pathway by epicardial mapping // *Circulation*. - 1975. - Vol. 52. - P. 1030-1036.
- 120.Lindsay B.D., Crossen K.J., Cain M.E. Concordance of distinguishing electrocardiographic features during sinus rhythm with the location of accessory pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 1093-1102.
- 121.Wellens H.J., Atie J., Smeets J.L. et al. The electrocardiogram in patients with multiple accessory atrioventricular pathways // *Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 16. - P. 745-751.
- 122.Colavita P.G., Packer D.L., Pressley J.C. et al. Frequency, diagnosis and clinical characteristics of patients with multiple accessory atrioventricular pathways // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 601-606.
- 123.Cosio F.G., Sánchez A., Vidal J.M. et al. Preexcitation patterns in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* - 1981. - Vol. 101. - P. 233-234.
- 124.Jackman W.M., Prystowsky E.N., Naccarelli G.V. et al. Reevaluation of enhanced atrioventricular nodal conduction: evidence to suggest a continuum of normal atrioventricular nodal physiology // *Circulation*. - 1983. - Vol. 67. - P. 441-448.
- 125.Sung R.J., Castellanos A., Mallon S.M. et al. Mode of initiation of reciprocating tachycardia during programmed ventricular stimulation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. With reference to various patterns of ventriculoatrial conduction // *Am. J. Cardiol.* - 1977. - Vol. 40. - P. 24-31.
- 126.Kay G.N., Pressley J.C., Packer D.L. et al. Value of the 12-lead electrocardiogram in discriminating atrioventricular nodal reciprocating tachycardia from circus movement atrioventricular tachycardia utilizing a retrograde accessory pathway // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 296-300.
- 127.Tai C.T., Chen S.A., Chiang C.E. et al. A new electrocardiographic algorithm using retrograde P waves for differentiating atrioventricular node reentrant tachycardia from atrioventricular reciprocating tachycardia mediated by concealed accessory pathway // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 394-402.
- 128.Fananapazir L., German L.D., Gallagher J.J. et al. Importance of preexcited QRS morphology during induced atrial fibrillation to the diagnosis and localization of multiple accessory pathways // *Circulation*. - 1990. - Vol. 81. - P. 578-585.
- 129.Benditt D.G., Pritchett E.L., Gallagher J.J. Spectrum of regular tachycardias with wide QRS complexes in patients with accessory atrioventricular pathways // *Am. J. Cardiol.* - 1978. - Vol. 42. - P. 828-838.

130. Packer D.L., Gallagher J.J., Prystowsky E.N. Physiological substrate for antidromic reciprocating tachycardia. Prerequisite characteristics of the accessory pathway and atrioventricular conduction system // *Circulation*. - 1992. - Vol. 85. - P. 574-588.
131. Hammill S.C., Pritchett E.L., Klein G.J. et al. Accessory atrioventricular pathways that conduct only in the antegrade direction // *Circulation*. - 1980. - Vol. 62. - P. 1335-1340.
132. Cosio F.G., Benson D.W., Anderson R.W. et al. Onset of atrial fibrillation during antidromic tachycardia: Association with sudden cardiac arrest in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome // *Am. J. Cardiol*. - 1982. - Vol. 50. - P. 353-359.
133. German L.D., Gallagher J.J., Broughton A. et al. Effects of exercise and isoproterenol during atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome // *Am. J. Cardiol*. - 1983. - Vol. 51. - P. 1203-1206.
134. Klein G.J., Bashore T.M., Sellers T.D. et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *N. Engl. J. Med*. - 1979. - Vol. 301. - P. 1080-1085.
135. Sung R.J., Gelband H., Castellanos A. et al. Clinical and electrophysiologic observations in patients with concealed accessory atrioventricular bypass tracts // *Am. J. Cardiol*. - 1977. - Vol. 40. - P. 839-847.
136. Farshidi A., Josephson M.E., Horowitz L.N. Electrophysiologic characteristics of concealed bypass tracts: clinical and electrocardiographic correlates // *Am. J. Cardiol*. - 1978. - Vol. 41. - P. 1052-1060.
137. Farré J., Ross D., Wiener I. et al. Reciprocal tachycardias using accessory pathways with long conduction times // *Am. J. Cardiol*. - 1979. - Vol. 44. - P. 1099-1109.
138. Ticho B.S., Saul J.P., Hulse J.E. et al. Variable location of accessory pathways associated with the permanent form of junctional reciprocating tachycardia and confirmation with radiofrequency ablation // *Am. J. Cardiol*. - 1992. - Vol. 70. - P. 1559-1564.
139. Klein L.S., Hackett F.K., Zipes D.P. et al. Radiofrequency catheter ablation of Mahaim fibers at the tricuspid annulus // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 738-747.
140. Haïssaguerre M., Cauchemez B., Marcus F. et al. Characteristics of the ventricular insertion sites of accessory pathways with anterograde decremental conduction properties // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91. - P. 1077-1085.
141. Goldberger J.J., Pederson D.N., Damle R.S. et al. Antidromic tachycardia utilizing decremental, latent accessory atrioventricular fibers: differentiation from adenosine-sensitive ventricular tachycardia // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 1994. - Vol. 24. - P. 732-738.
142. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of the electrocardiogram // *Heart*. - 1920. - Vol. 7. - P. 353-362.
143. Milne J.R., Ward D.E., Spurrell R.A. et al. The ventricular paced QT interval: the effects of rate and exercise // *Pacing. Clin. Electrophysiol*. - 1982. - Vol. 5. - P. 352-358.
144. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2008. - Vol. 51. - P. 2291-2300.
145. Indik J.H., Pearson E.C., Fried K. et al. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval // *Heart Rhythm*. - 2006. - Vol. 3. - P. 1003-1007.
146. Goldenberg I., Moss A.J., Zareba W. QT interval: How to measure it and what is "normal" // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. - 2006. - Vol. 17. - P. 333-336.
147. Sadanaga T., Sadanaga F., Yao H. et al. An evaluation of ECG leads used to assess QT prolongation // *Cardiology*. - 2006. - Vol. 105. - P. 149-154.
148. Moss A.J., Zareba W., Benhorin J. et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 2929-2934.
149. Zhang L., Timothy K.W., Vincent G.M. et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 2849-2855.
150. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 965-970.
151. Giustetto C., Di Monte F., Wolpert C. et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications // *Eur. Heart J*. - 2006. - Vol. 27. - P. 2440-2447.
152. Brugada R., Hong K., Dumaine R. et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 30-35.

153. Al-khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J. et al. What clinicians should know about the QT interval // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2120-2127.
154. Gupta A., Lawrence A.T., Krishnan K. et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes // Am. Heart J. - 2007. - Vol. 153. - P. 891-899.
155. Mandal A.K. Hypokalemia and hyperkalemia // Med. Clin. North Am. - 1997. - Vol. 81. - P. 611-639.
156. 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.
157. Antzelevitch C. Genetic basis of Brugada syndrome // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 756-757.
158. Antzelevitch C. Brugada syndrome // Pacing. Clin. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 29. - P. 1130-1159.
159. Surawicz B. Transient T wave abnormalities in intermittent bundle branch block // Am. J. Cardiol. - 1982. - Vol. 50. - P. 363-364.
160. Del Balzo U., Rosen M.R. T wave changes persisting after ventricular pacing in canine heart are altered by 4-aminopyridine but not by lidocaine. Implications with respect to phenomenon of cardiac "memory" // Circulation. - 1992. - Vol. 85. - P. 1464-1472.
161. Inden Y., Hirai M., Takada Y. et al. Prolongation of activation-recovery interval over a preexcited region before and after catheter ablation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 939-945.
162. Spodick D.H. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases // J. Am. Med. Assoc. - 1976. - Vol. 235. - P. 39-41.
163. Spodick D.H. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages // Am. J. Cardiol. - 1974. - Vol. 33. - P. 470-474.
164. Spodick D.H. Diagnostic electrocardiographic sequences in acute pericarditis: significance of PR segment and PR vector changes // Circulation. - 1973. - Vol. 48. - P. 575-580.
165. Baljapally R., Spodick D.H. PR-segment deviation as the initial electrocardiographic response in acute pericarditis // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 81. - P. 1505-1506.
166. Spodick D.H. Differential characteristics of the electrocardiogram in early repolarization and acute pericarditis // N. Engl. J. Med. - 1976. - Vol. 295. - P. 523-526.
167. Davies D.H. Acute benign pericarditis of unknown origin // Br. Heart J. - 1952. - Vol. 14. - P. 309-316.
168. Surawicz B., Lasserter K.C. Electrocardiogram in pericarditis // Am. J. Cardiol. - 1970. - Vol. 26. - P. 471-474.
169. Yu W.C., Chen S.A., Tai C.T. et al. Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation of fast-slow form atrioventricular nodal reentrant tachycardia // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 79. - P. 683-686.
170. Wolff G.S., Sung R.J., Pickoff A. et al. The fast-slow form of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children // Am. J. Cardiol. - 1979. - Vol. 43. - P. 1181-1188.
171. Brugada P., Brugada J., Mont L. et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex // Circulation. - 1991. - Vol. 83. - P. 1649-1659.
172. Alberca T., Almendral J., Sanz P. et al. Evaluation of the specificity of morphological electrocardiographic criteria for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia in patients with intraventricular conduction defects // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 3527-3533.
173. Nelson R.R., Gobel F.L., Jorgensen C.R. et al. Hemodynamic Predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise // Circulation. - 1974. - Vol. 50. - P. 1179-1189.
174. Gobel F.L., Norstrom L.A., Nelson R.R. et al. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris // Circulation. - 1978. - Vol. 57. - P. 549-556.
175. Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 1883-1892.

- 176.Fox R.M., Hakkia H., Iskandrian S.L. Relation between electrocardiographic and scintigraphic location of myocardial ischemia during exercise in one-vessel coronary artery // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 53. - P. 1529-1531.
- 177.Simoons M.L., Hugenholtz P.G. Gradual changes of ECG waveform during and after exercise in normal subjects // *Circulation.* - 1975. - Vol. 52. - P. 570-577.
- 178.Barolsky S.M., Gilbert C.A., Faruqui A. et al. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor // *Circulation.* - 1979. - Vol. 60. - P. 1021-1027.
- 179.Okin P.M., Kligfield P. Gender-specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 1209-1216.
- 180.Duna R.F., Freedman B., Nelly D.T. et al. Exercise-induced ST-segment elevation in leads V1 or aVL. A predictor of anterior myocardial ischemia and left anterior descending coronary artery disease // *Circulation.* - 1981. - Vol. 63. - P. 1357-1363.
- 181.Krueger D.W., Lesnefsky E.J., Groves B.M. et al. Right ventricular ischemia and proximal right coronary artery narrowing indicated by exercise ST-segment elevation in lead V1 // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 63. - P. 107-109.
- 182.Lahiri A., Subramanian B., Millar-Craig M. et al. Exercise-induced ST-segment elevation in variant angina // *Am. J. Cardiol.* - 1980. - Vol. 45. - P. 887-894.
- 183.Bruce R.A., Fisher L.D., Pettinger M. et al. ST segment elevation with exercise: a marker for poor ventricular function and poor prognosis: Coronary Artery Surgery Study (CASS) confirmation of Seattle Heart Watch results // *Circulation.* - 1988. - Vol. 77. - P. 897-905.
- 184.Weiner D.A., Ryan T.J., McCabe C.H. et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1984. - Vol. 3. - P. 772-779.
- 185.Bogaty P., Dagenais G.R., Cantin B. et al. Prognosis in patients with a strongly exercise electrocardiogram // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 64. - P. 1284-1288.
- 186.Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: Executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in Collaboration With the North American Society for Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 886-893.
- 187.Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1085-1092.
- 188.Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society. Scientific statement on non-invasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1179-1199.
- 189.Breithardt G., Cain M.E., El-Sherif N. et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 999-1006.
- 190.Berbari E.J., Lazzara R., Samet P. et al. Noninvasive Technique for Detection of Electrical Activity During the PR Segment // *Circulation.* - 1973. - Vol. 48. - P. 1005-1013.
- 191.Rozanski J.J., Mortara D., Myerburg R.J. et al. Body surface detection of delayed depolarizations in patients with recurrent ventricular tachycardia and left ventricular aneurysm // *Circulation.* - 1981. - Vol. 63. - P. 1172-1178.
- 192.Josephson M.E., Simson M.B., Harken A.H. et al. The incidence and clinical significance of epicardial late potentials in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease // *Circulation.* - 1982. - Vol. 66. - P. 1199-1204.
- 193.Cain M.E., Anderson J.L., Arnsdorf M.F. et al. ACC Expert Consensus Document. Signal-averaged electrocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 27. - P. 238-249.
- 194.Beauregard L.A., Waxman H.L., Volosin R. et al. Signal averaged ECG prior to and serially after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 1996. - Vol. 19. - P. 883-889.

195. Bauer A., Guzik P., Barthel P. et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 755-761.
196. Grimm W., Christ M., Bach J. et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 2883-2891.
197. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // *Br. Heart J.* - 1994. - Vol. 71. - P. 215-218.
198. Ikeda T., Sakurada H., Sakabe K. et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1628-1634.
199. Ogawa M., Kumagai K., Vakulenko M. et al. Reduction of p wave duration and successful pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 939-941.
200. Abe Y., Fukunami M., Yamada T. et al. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 2612-2616.
201. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T.Jr. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 256-262.
202. La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R. et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 565-570.
203. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
204. Tomita T., Takei M., Saikawa Y. et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 559-564.
205. Lombardi F., Tarricone D., Tundo F. et al. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1242-1248.
206. Kleinfeld M.J., Rozanski J.J. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina // *Circulation.* - 1977. - Vol. 55. - P. 574-577.
207. Smith J.M., Clancy E., Valeri C. et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability // *Circulation.* - 1988. - Vol. 77. - P. 110-121.
208. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M. et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 235-241.
209. Narayan S.M. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 269-281.
210. Bloomfield D.M., Ritvo B.S., Parides M.K. et al. The immediate reproducibility of T wave alternans during bicycle exercise // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1185-1191.
211. Turitto G., Mirandi A.P., Pedalino R.P. et al. Short-term reproducibility of T wave alternans measurement // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 641-644.

ГЛАВА 03. ВЫБОР МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Joanne D. Schuijf, Nico R. Van de Veire, Ernst E. van der Wall
и Jeroen J. Bax

РЕЗЮМЕ

Неинвазивная визуализация сердечно-сосудистой системы стала важным компонентом в диагностике и ведении пациентов с ССЗ.

В настоящее время существует четыре основных неинвазивных метода визуализации: ЭхоКГ, ядерные методики, включая однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Все эти неинвазивные методики появились в результате стремительного развития техники и позволяют визуализировать практически все аспекты сердечно-сосудистой системы. Хотя их более широкое использование потенциально может улучшить диагностику и облегчить выбор терапевтической тактики, оно в то же время приводит к неопределенности в том, когда и какой метод следует использовать и у какого пациента.

Цель этой главы - представление нескольких примеров интеграции различных методов визуализации в ведении больных. Были использованы две конкретные ситуации:

пациент в стабильном состоянии с болями в груди и предполагаемой ИБС в амбулаторных условиях;

больной с ХСН.

Хотя предлагаемые подходы и алгоритмы не претендуют на то, чтобы стать руководством к действию, они могут служить иллюстрацией к потенциальному применению различных методов визуализации в диагностических целях и при выборе врачебной тактики.

ВВЕДЕНИЕ

Неинвазивная визуализация сердечно-сосудистой системы стала важным компонентом в диагностике и ведении больных с ССЗ. В настоящее время четырьмя основными неинвазивными методами визуализации служат ЭхоКГ, ядерные методики, включая ОФЭКТ, ПЭТ, МРТ и МСКТ. Применение этих различных способов визуализации подробно освещено в других разделах учебника.

На протяжении последних лет каждая из этих методик стала свидетельством стремительного технологического развития. Все методики могут в настоящее время предоставить комплексную информацию о функционировании миокарда и его кровоснабжении, в то время как в прошлом каждая методика могла дать информацию преимущественно или о перфузии, или о функциях миокарда. Традиционно ЭхоКГ предоставляет наиболее исчерпывающую информацию об анатомии и функционировании сердца, в том числе перикарда, миокарда и сердечных клапанов.

В последнее время ЭхоКГ (см. главу 4) развивается в направлении трехмерной визуализации (3D-визуализации) в реальном времени, что обеспечивает очень ценную информацию о сердечных структурах, а также повышает точность оценки объемов ЛЖ и фракции выброса (ФВ). С помощью 3D-визуализации становится возможным получить наилучшую информацию о клапанной патологии, в частности об анатомии МК, что чрезвычайно полезно для кардиохирургов в планировании хирургии МК.

Другим важным шагом в ЭхоКГ стало использование внутривенного контрастирования. При этом существенно улучшается разграничение эндокарда и полости ЛЖ, что облегчает оценку движения стенок, объемов ЛЖ и ФВ, а также выявление опухолей и сердечных тромбов (см. главу 4). При использовании контраста также стало возможным оценивать кровоснабжение и жизнеспособность миокарда. Вместе эти составляющие позволяют комплексно оценить сердечную анатомию и функции сердца. По практическим соображениям ЭхоКГ служит наиболее часто используемым неинвазивным методом визуализации в клинической кардиологии.

Ядерные методики позволяют преимущественно оценить не анатомию, а функции, и обеспечивают детальную информацию о кровоснабжении миокарда (ишемии) и его жизнеспособности (и наличии рубца) [см. главу 7]. Эта методика существенно развилась за последние годы. Основным прорывом была возможность получения ЭКГ-синхронизированных изображений, позволивших расширить получаемую информацию от перфузии миокарда до комплексной оценки кровоснабжения и функционирования сердца. Кроме того, возможность коррекции слабого сигнала привела к улучшению выявления ИБС. ПЭТ - единственная технология, позволяющая количественно оценить кровоснабжение, аэробный и анаэробный метаболизм, сердечную иннервацию. В частности, оценка сердечной иннервации с мета-йодобензилгуанидином, меченым ^{131}I , и ОФЭКТ привлекла к себе большое внимание.

Еще одно важное направление развития визуализации - внедрение гибридных изображений. Интеграция ПЭТ/ОФЭКТ и МСКТ обеспечивает комплексную оценку анатомии венечных артерий и сердечного кровоснабжения (ишемии). Это еще раз свидетельствует о развитии технологий с целью получения более полной информации, интегрирующей анатомию и функционирование (см. главу 7).

МСКТ - наиболее развивающийся метод в настоящее время, в основном используемый для оценки венечных артерий. Данный метод отлично подходит для исключения значимых стенозов этих артерий, и сейчас разрабатывают программное обеспечение для точной количественной оценки тяжести стеноза. Кроме того, возможно обнаружение кальцификации венечных артерий, и шкала, применяемая для оценки степени кальцификации, адекватно отражает общую степень поражения венечных артерий атеросклеротическим процессом (см. главу 6). Однако использование контраста позволяет выявлять также некальцинированные бляшки. Кроме того, можно получить информацию об объемах ЛЖ и ФВ. МСКТ предоставляет отличную информацию об анатомии других сердечных структур, включая клапаны, вены сердца и т.д.

С появлением гибридных изображений, как уже было упомянуто, стала возможной комплексная оценка анатомии венечных артерий и кровоснабжения миокарда. Недостаток как ядерных методик, так и МСКТ, - облучение, связанное с этими процедурами, хотя последние разработки привели к значительному снижению дозы облучения.

Оставшаяся визуализирующая методика - МРТ. Эта технология обеспечивает отличную информацию о сердечных структурах (их анатомии), сходную с ЭхоКГ, но с очень высоким разрешением, особенно в отношении перикарда/миокарда и клапанов. Неинвазивная коронарография также возможна, хотя качество изображения ниже по сравнению с МСКТ (см. главу 5). Кроме того, также можно получить информацию о функционировании органа, в том числе о кровоснабжении (ишемии), объемах ЛЖ и ФВ, а также о гемодинамике при стенозах или недостаточности клапанов. Применение контрастирования при МРТ позволяет лучше охарактеризовать состояние тканей, что приводит к улучшению выявления фиброзной и рубцовой ткани. Недавнее внедрение аппаратов мощностью поля 3 Тл и новых контрастов будет способствовать дальнейшему совершенствованию МРТ-визуализации.

Таким образом, все методы стали быстро развиваться в последнее десятилетие, и практически все аспекты сердечно-сосудистой системы можно визуализировать с помощью неинвазивных методик. Это привело к расширению применения визуализирующих методов сердечно-сосудистой системы в клиническом ведении пациентов. Следовательно, становится возможным улучшение диагностики и выбора терапевтической тактики. Но в то же время у врачей появилась неопределенность в том, когда и какой метод визуализации использовать, как избежать необоснованного чрезмерного применения этих методов.

При выборе метода визуализации для конкретного пациента необходимо дать ответы на следующие вопросы.

- По поводу какого ССЗ выполняется исследование?
- Какая информация об этом заболевании нужна для выбора врачебной тактики у этого конкретного пациента?

В свою очередь, это зависит от ответа на такой вопрос.

- Каковы особенности данного конкретного пациента?

В свете этого необходимо принимать во внимание ряд факторов: предтестовую вероятность заболевания, а также то, в каких условиях выявлено заболевание (например, срочная доставка бригадой скорой помощи в палату неотложной терапии, стабильная ситуация в амбулаторных условиях, наблюдение в кардиологическом стационаре, госпитализация в отделение реанимации и др.).

В свете этого возникает следующий вопрос.

- Какая визуализирующая методика может предоставить необходимую информацию в отношении этого конкретного больного?

Часто нужную информацию могут предоставить различные методы, поэтому также важно учитывать их доступность на местах, знания специалистов и опыт при проведении отдельных методов визуализации.

Две конкретные ситуации - пациент в стабильном состоянии с болями в груди и с предполагаемой ИБС в амбулаторных условиях, а также больной с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) - будут использованы в качестве примеров. Как визуализация помогает и предоставляет

информацию в этих двух категориях пациентов - будет рассмотрено в следующих разделах. Важно понимать, что это примеры, и предлагаемые подходы и алгоритмы не являются руководством к действию, а скорее призваны служить вариантом потенциального применения методов визуализации для диагностики и выбора терапевтической тактики у этих больных.

ПАЦИЕНТ В СТАБИЛЬНОМ СОСТОЯНИИ С БОЛЯМИ В ГРУДИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

При рассмотрении случая с пациентом в стабильном состоянии с болями в груди в амбулаторных условиях в первую очередь следует иметь в виду ИБС (см. главу 17). Необходима информация о наличии атеросклероза и ишемии. Выбор визуализирующей методики зависит от характеристик больного, и в данном случае (боли в груди стабильного течения, амбулаторные условия) важна предтестовая оценка вероятности ИБС. Обследуя пациентов с низкой и промежуточной вероятностью преимущественно следует выяснить, есть ли ИБС (так как этим определяется необходимость медикаментозного лечения). В свете этого таких больных можно прежде всего направить для визуализации атеросклеротических изменений. И наоборот, в отношении пациентов с промежуточной и высокой предварительной вероятностью ИБС (или с установленным диагнозом ИБС) основной вопрос заключается в том, существует ли ишемия (так как этим определяются показания к инвазивной ангиографии и реваскуляризации). Для этих больных наиболее предпочтительны методики, выявляющие ишемию.

ПАЦИЕНТЫ С НИЗКОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Для пациентов с относительно низкой предварительной вероятностью ИБС предпочтительна возможность точно определить наличие или отсутствие этого заболевания. Для точной диагностики ИБС визуализация должна быть нацелена на выявление атеросклероза, а не ишемии, поскольку отсутствие атеросклероза указывает на отсутствие ИБС, а отсутствие ишемии не исключает ИБС (атеросклероз без ишемии).

Хенемэн (Henneman) и соавт. недавно продемонстрировали на 340 пациентах без анамнеза ИБС, что возможность с достаточной уверенностью исключить ИБС связана с предтестовой вероятностью [1]. Хотя значение визуализации атеросклеротических изменений было ограничено у больных с высокой предварительной вероятностью, визуализирующие методы позволили исключить атеросклероз у значительной доли больных с соответственно низкой (58%) и промежуточной (33%) вероятностью ИБС [1]. Аналогичным образом Мейджбум (Meijboom) и соавт. показали, что применение методик с целью диагностики атеросклероза напрямую зависит от предварительной вероятности ИБС [2]. У 254 больных послетестовая вероятность ИБС после оценки наличия атеросклероза при МСКТ была напрямую связана с предтестовой вероятностью. Авторы показали, что после отрицательного результата по данным МСКТ послетестовая вероятность была снижена до 0% у пациентов с низкой и средней предварительной вероятностью ИБС. В отличие от этого, послетестовая вероятность ИБС оставалась достаточно высокой (17%) у больных с высокой предварительной вероятностью, несмотря на отрицательный результат МСКТ. Соответственно клиническая польза визуализации атеросклеротических изменений представляется высокой, если вероятность значимого стеноза и необходимости в реваскуляризации относительно низка, однако знание анатомии венечных артерий предпочтительно для выбора дальнейшей тактики ведения больного [3].

Атеросклеротические изменения можно визуализировать как с помощью МРТ, так и при КТ, что будет освещено более подробно в главах 5 и 6. Кратко отметим, что существует два разных подхода: неинвазивная оценка степени кальцификации венечных артерий и прямая неинвазивная коронарография.

Использование шкалы оценки степени кальцификации венечных артерий - относительно простой метод, в котором отложение кальция в венечных артериях используют в качестве маркера ИБС. В течение последних 15 лет преимущественно использовали электронно-лучевую КТ, но МСКТ также можно выполнить с этой целью. Шкалу Агатстона (Agatston) используют для характеристики протяженности кальцификации в венечной артерии [4]. Оценка 0 указывает на отсутствие кальцификации, что свидетельствует о весьма низкой вероятностью ИБС (хотя и не нулевой, так как могут встречаться некальцинированные поражения); оценка >1000 указывает на серьезное атеросклеротическое поражение с высокой вероятностью стенозирования венечных артерий. Важно помнить, что не существует линейной зависимости между количеством кальция в венечных артериях и степенью сужения просвета. Кроме того, некальцинированные атеросклеротические бляшки не визуализируются, тяжелая ИБС вполне возможна и в отсутствие кальцификации.

Оценка степени кальцификации венечных артерий наиболее полезна в стратификации риска [5]. В крупных когортах бессимптомных пациентов с высоким риском ИБС такая оценка дает информацию, дополняющую базовые клинические характеристики, и позволяет эффективно дифференцировать пациентов с низким или высоким риском будущих сердечных событий.

Второй подход - неинвазивная коронарография, которая может быть выполнена с помощью МРТ, электронно-лучевой КТ и МСКТ. Этот подход включает визуализацию атеросклеротических поражений и оценку степени сужения артерий. МСКТ наиболее часто используют для неинвазивной коронарографии. Этот метод имеет хорошую чувствительность и специфичность (в диапазоне 90-95%), но особое достоинство - его высокое отрицательное предсказательное значение (>95%) [6]. Действительно, нормальная МСКТ-коронарограмма (то есть отсутствие кальцификации или некальцинированных поражений) практически исключает ИБС. Пример МСКТ-коронарограммы пациента без ИБС приведен на рис. 3.1. Недостатки включают облучение, а также невозможность точно оценить степень сужения просвета, в результате чего степень сужения сосуда часто завышается. Кроме того, отсутствует информация о гемодинамической значимости поражения [6]. Соответственно дальнейшее обследование с помощью функциональных методов может быть необходимым для определения потребности в инвазивной коронарографии и реваскуляризации [7]. Конкретные преимущества оценки степени кальцификации венечных артерий и неинвазивной коронарографии приведены в табл. 3.1.

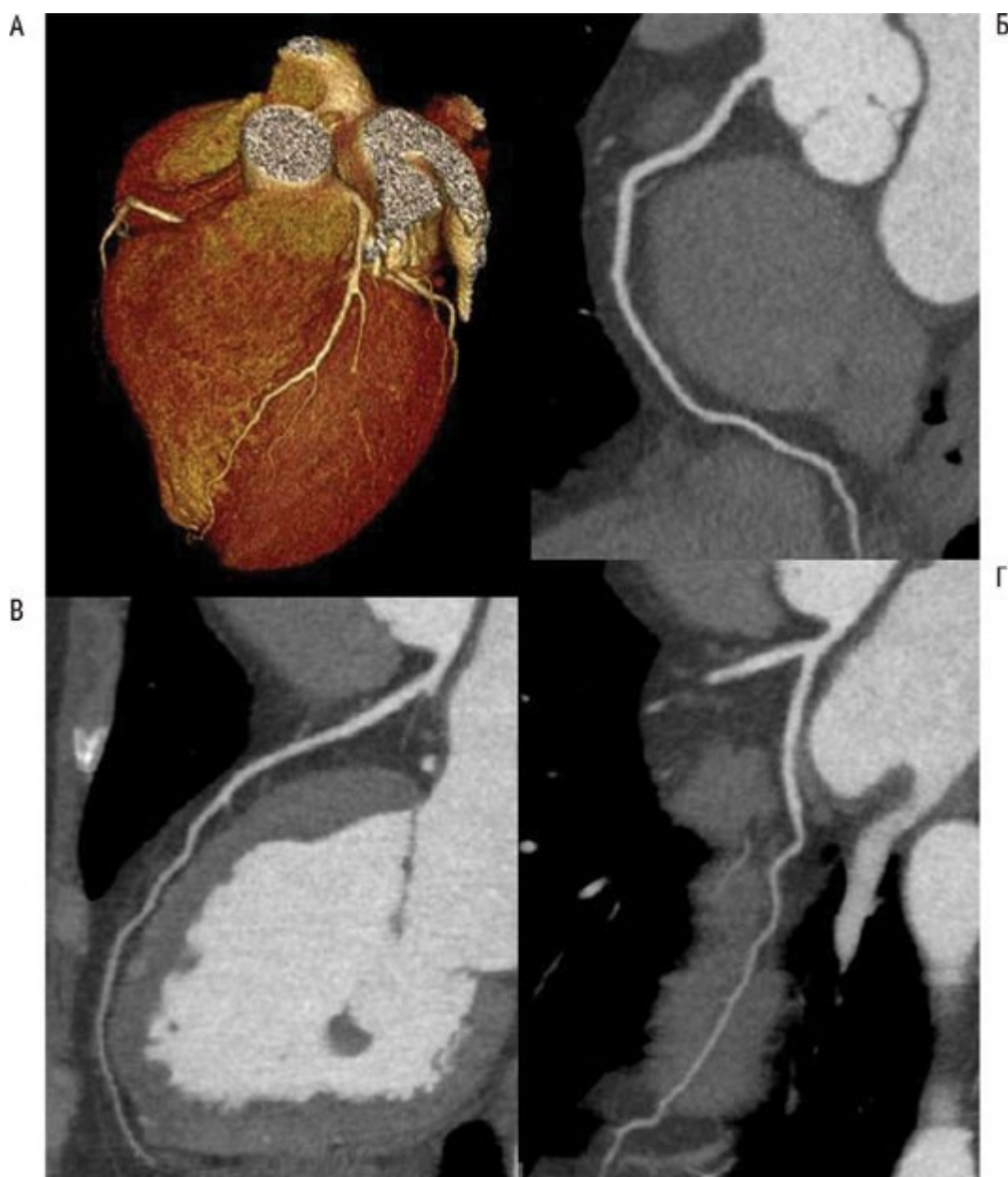


Рис. 3.1. Исключение атеросклероза венечных артерий с помощью МСКТ. 46-летняя женщина обследуется в амбулаторных условиях по поводу атипичных болей в сочетании с

семейным анамнезом ИБС (у отца внезапная сердечная смерть в возрасте 39 лет, у брата нефатальный ИМ в возрасте 46 лет). Было выполнено 320 срезов при МСКТ, идентифицированы нормальные венечные артерии. А - 3D-объемная реконструкция. Б - мультиплановая реконструкция правой венечной артерии. В - мультиплановая реконструкция левой нисходящей венечной артерии. Г - мультиплановая реконструкция левой огибающей венечной артерии. С пациенткой проведена беседа, и она освобождена от дальнейшего кардиологического обследования.

Таблица 3.1. Сравнительные критерии методы оценки атеросклеротических изменений

Преимущества оценки степени кальцификации венечных артерий (электронно-лучевая КТ или МСКТ)
Высокий технический уровень
Низкая доза облучения
Нет необходимости в применении контрастного вещества
Метод проверен, результаты количественно воспроизводимы
Надежное исключение ИБС у больных, не имеющих клинических симптомов
Обширные прогностические данные для стратификации риска у больных, не имеющих клинической симптоматики
Преимущества коронарографии при МСКТ
Оценка степени стеноза
Идентификация как некальцинированных, так и кальцинированных бляшек
Большая диагностическая точность при выраженной ИБС
Надежное исключение ИБС у больных как с клиническими симптомами, так и без них

Когда нужна подробная информация о наличии и расположении места сужения просвета сосуда, преимущества МСКТ по сравнению с оценкой степени кальцификации венечных артерий перевешивают ее недостатки, включающие высокую дозу радиации и необходимость введения контрастного вещества. Однако у некоторых пациентов, например бессимптомных больных с повышенным риском, может быть достаточно установить наличие и степень атеросклероза, чтобы определить интенсивность модификации факторов риска. У этих больных, если нет очевидных показаний к реваскуляризации, использование оценки степени кальцификации венечных артерий может быть предпочтительным. Однако важно понимать, что в настоящее время отсутствуют данные, которые демонстрировали бы, что изменения в ведении больных, основанные на выявлении субклинического атеросклероза по данным оценки кальцификации артерий или МСКТ, могут привести к улучшению исходов. Соответственно скрининг на предмет атеросклероза в общей популяции при отсутствии симптомов в настоящее время представляется неоправданным.

ПАЦИЕНТЫ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ВЫСОКОЙ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ИЛИ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для пациентов с промежуточной и высокой вероятностью ИБС или с установленным диагнозом ИБС клинический вопрос, который требует ответа, - есть ли ишемия. Способность визуализирующих методик в сочетании с нагрузкой определить как тяжесть, так и локализацию ишемии - важное преимущество по сравнению с ЭКГ-нагрузочной пробой (см. главы 2 и 25) и методиками, визуализирующими атеросклеротические изменения. Это преимущество способно

помочь решить, когда нужно рассматривать уместность инвазивной ангиографии и реваскуляризации. Действительно, данные исследований свидетельствуют о явном увеличении выживаемости при коронарной реваскуляризации по сравнению с медикаментозным лечением при умеренной и тяжелой ишемии [8]. В сочетании с клиническими характеристиками (такими, как симптомы) наличие и степень ишемии остаются важными критериями для дальнейшего направления больных на инвазивную коронарографию и реваскуляризацию [9].

Таким образом, у пациентов с высокой предварительной вероятностью ИБС или с установленным диагнозом и типичными симптомами (когда решается клинический вопрос: есть ли необходимость в инвазивной ангиографии и реваскуляризации) предпочтительны тесты для выявления ишемии. Хотя больных с клинической симптоматикой и высокой предварительной вероятностью ИБС можно сразу направлять на инвазивную коронарографию, анализ эффективности затрат показал, что предварительное выявление ишемии визуализирующими методами (с последующим направлением на инвазивную коронарографию только больных с выявленной ишемией или высоким риском) может быть предпочтительным по сравнению с направлением на инвазивную коронарографию без предварительного обследования [10, 11].

Для выявления ишемии доступны различные методы визуализации, в том числе ядерные способы определения перфузии и стресс-ЭхоКГ (или МРТ). Эти методы основаны на демонстрации стресс-индуцированных нарушений движения стенок или нарушения кровоснабжения, что свидетельствует об ишемии.

В ядерных методиках для оценки кровоснабжения миокарда в покое и при нагрузке используют радиоактивные метки, что обеспечивает чувствительность и специфичность обнаружения ИБС приблизительно 90% [12] (см. также главу 7). Пример больного с ишемией (по данным ОФЭКТ) приведен на рис. 3.2. Ядерные методики визуализации включают ОФЭКТ и ПЭТ. Основное преимущество ПЭТ перед ОФЭКТ - более высокое разрешение и возможность абсолютной количественной оценки кровоснабжения. В дополнение к визуализации перфузии внедрение ЭКГ-синхронизированных ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений позволило оценивать движение стенок.

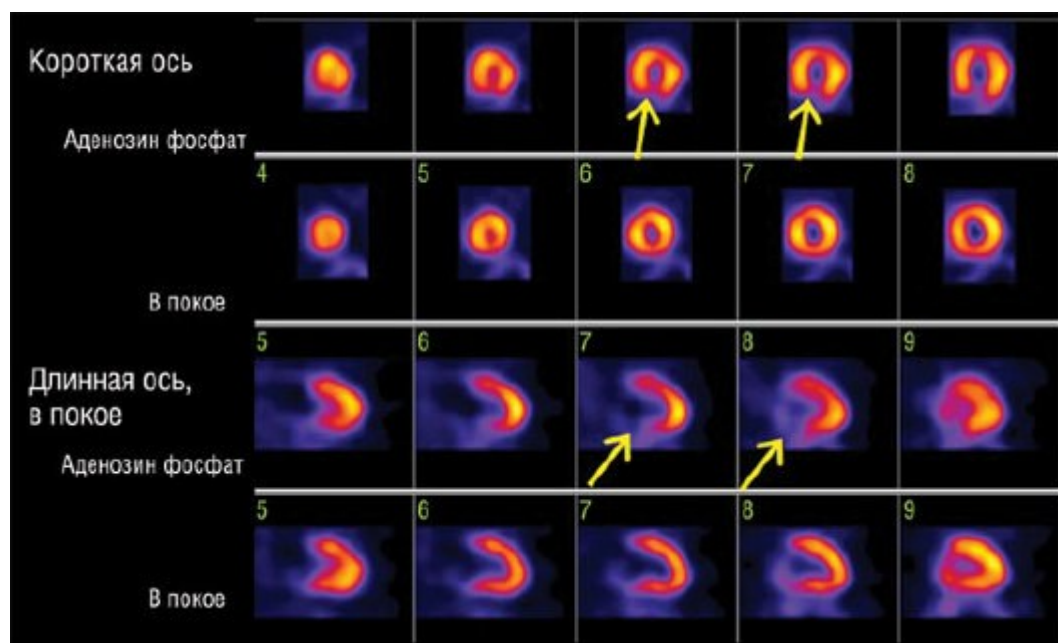


Рис. 3.2. Выявление ишемии при нагрузочной пробе с визуализацией кровоснабжения миокарда. 58-летний мужчина в амбулаторных условиях с жалобами на стабильные боли в груди и повышенным риском ИБС. Пациент был направлен на ОФЭКТ. При исследовании выявлено значительное нарушение кровоснабжения миокарда во время пробы с аденозина фосфатом, которое разрешилось в покое, что указывает на наличие ишемии. В дальнейшем больной был направлен на инвазивную коронарографию с последующей реваскуляризацией.

Стресс-ЭхоКГ выявляет нарушение движения стенок ЛЖ в покое и при нагрузке с чувствительностью и специфичностью в пределах 80-84% для обнаружения ИБС [13]. В дополнение к движению стенок внутривенное введение контраста позволяет оценить кровоснабжение миокарда.

При МРТ можно применять фармакологические нагрузочные пробы, если при физической нагрузке затруднено сканирование. Как и при ЭхоКГ, можно увидеть движение стенок ЛЖ, и первый пассаж контраста позволяет оценить кровоснабжение миокарда. Чувствительность и специфичность обнаружения ИБС находятся в диапазоне 84-89% и составляют 84% для кровоснабжения и движения стенок [13].

ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТА В СТАБИЛЬНОМ СОСТОЯНИИ С БОЛЬЮ В ГРУДИ

У пациентов в стабильном состоянии с болями в груди в амбулаторных условиях выбор визуализирующей методики зависит от предтестовой вероятности и анамнеза ИБС. На рис. 3.3 проиллюстрирован потенциальный подход к больным с низкой и промежуточной предварительной вероятностью. У этих больных при первоначальной оценке проводят визуализацию атеросклеротических изменений. Как уже было упомянуто ранее, наличие атеросклеротических изменений может быть установлено с помощью оценки степени кальцификации венечных артерий и неинвазивной коронарографии. Хотя каждый метод имеет свои преимущества и недостатки (см. табл. 3.1), окончательно еще не установлено, какой из них предпочтительнее. Тем не менее предполагают, что для больных с клинической симптоматикой ангиография предпочтительнее, поскольку она предоставляет более полную информацию, в том числе о наличии некальцинированных бляшек, их расположении и тяжести заболевания.

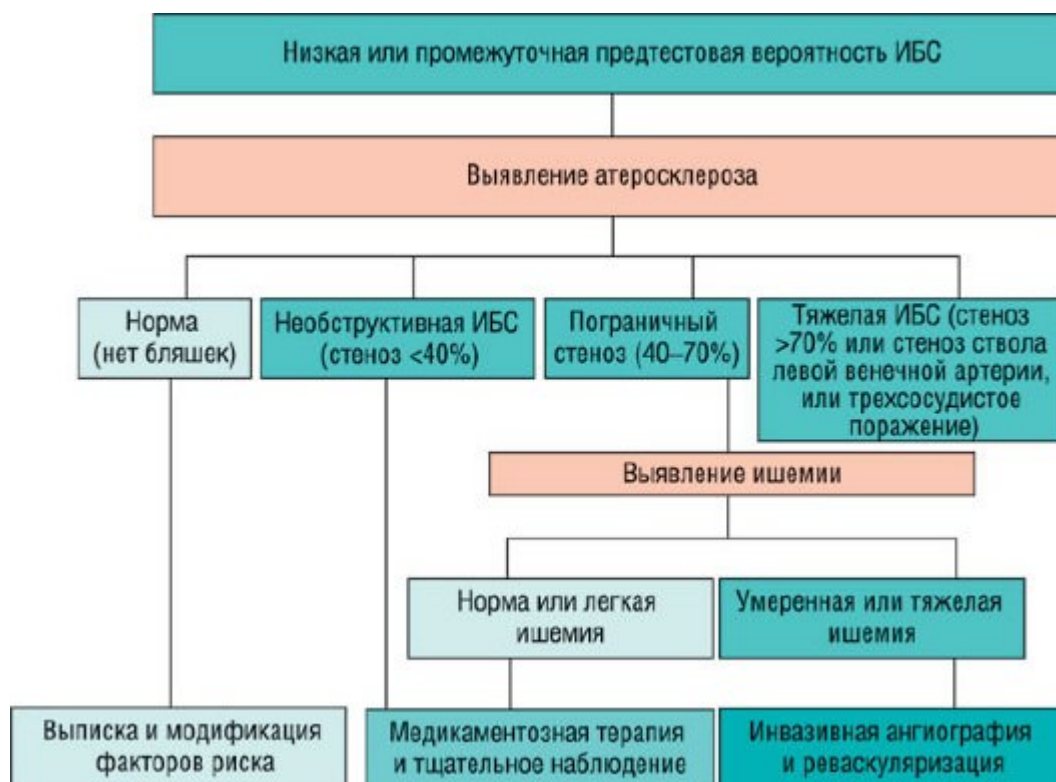


Рис. 3.3. Потенциальный алгоритм исследования анатомии и функций для диагностики и лечения ИБС у пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью этого заболевания. При низкой и промежуточной предтестовой вероятности целесообразно выполнять исследования для визуализации атеросклеротических поражений с целью оценки распространенности поражений, таким образом доля больных, потенциально нуждающихся в реваскуляризации, будет меньше.

На основании данных визуализации атеросклеротических изменений (см. главу 17) пациентов можно разделить на следующие группы:

- без атеросклеротических изменений;
- с атеросклеротическими изменениями, но без сужения просвета (степень стеноза <40%);
- пограничной тяжести (степень стеноза 40-70%);
- с тяжелыми атеросклеротическими изменениями и сужением просвета >70% или стенозом ствола левой венечной артерии и/или трехсосудистым поражением.

У больных с пограничными стенозами (сужение просвета 40-70%) физиологическое значение последних и, следовательно, врачебная тактика остаются неопределенными. В свете этого необходимо дополнительное обследование для выявления ишемии с целью определения оптимальной терапевтической стратегии. Как было отмечено ранее, ряд методик доступен для выполнения этой задачи с более или менее аналогичной диагностической точностью. Таким образом, доступность и опыт на местах определяют выбор конкретной методики.

В ситуации, когда предварительная вероятность ИБС низкая или промежуточная, визуализация атеросклеротических изменений исключит ИБС у значительной части пациентов. Им можно отменить интенсивное медикаментозное лечение и наблюдение. Больным с признаками атеросклероза, но без стеноза (сужение просвета <40%) может быть показано назначение антиатеросклеротической терапии или ее усиление. Однако если обструктивные поражения отсутствуют, никакие дополнительные исследования для выявления ишемии или инвазивная коронарография на данном этапе не нужны. У пациентов с пограничными атеросклеротическими изменениями (степень стеноза просвета 40-70%) дальнейшую тактику определяют результаты исследований на выявление ишемии. Если ишемический тест отрицательный, нет показаний к инвазивной коронарографии и возможной реваскуляризации. Однако больной имеет подтвержденный атеросклероз, и ему необходимо назначение или усиление медикаментозной терапии. С другой стороны, если выявлена ишемия, больного можно направить на инвазивную коронарографию и возможную реваскуляризацию. Аналогичным образом, если обнаружены тяжелые атеросклеротические изменения, может быть предпочтительным прямое направление на инвазивную коронарографию.

У больных со средней и высокой предтестовой вероятностью ИБС либо с установленной ИБС выбор визуализирующего метода должен определяться возможностью выявления ишемии. Этот подход проиллюстрирован на рис. 3.4. У таких больных визуализация атеросклеротических изменений имеет ограниченную ценность, так как степень атеросклероза либо известна, либо предполагается. Соответственно наличие и степень ишемии определяет дальнейшую тактику. У значительной части больных действительно будет обнаружена ишемия, и за этим последует направление на инвазивную коронарографию с возможной реваскуляризацией. У больных без ишемии вероятность атеросклероза остается высокой. Соответственно им по-прежнему показаны интенсивное медикаментозное лечение и тщательный мониторинг.



Рис. 3.4. Потенциальный алгоритм исследования анатомии и функций для диагностики и лечения ИБС у пациентов с промежуточной и высокой предтестовой вероятностью этого заболевания. При промежуточной и высокой предтестовой вероятности или установленной ИБС целесообразно выполнять исследования для выявления ишемии, таким образом доля больных, потенциально нуждающихся в реваскуляризации, будет выше.

БОЛЬНЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Подход к больным с ХСН (см. главу 23) существенно отличается от подхода к пациентам с болью в груди в амбулаторных условиях. СН - сложное патологическое состояние, и тщательная оценка этиологии необходима для того, чтобы определить оптимальную терапевтическую тактику для каждого конкретного больного. Практический подход с использованием последовательных шагов и потенциальная роль визуализирующих методов на различных этапах представлены на рис. 3.5.

Информация, полученная на каждом этапе обследования, станет основой для выбора метода лечения больных с СН с учетом ответов на следующие вопросы.

- Показана реваскуляризация или медикаментозная терапия?
- Следует выполнить пластику или аневризмэктомию ЛЖ?
- Необходима ли пластика МК?
- Необходима ли ресинхронизирующая терапия (РСТ) [возможно, с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора]?

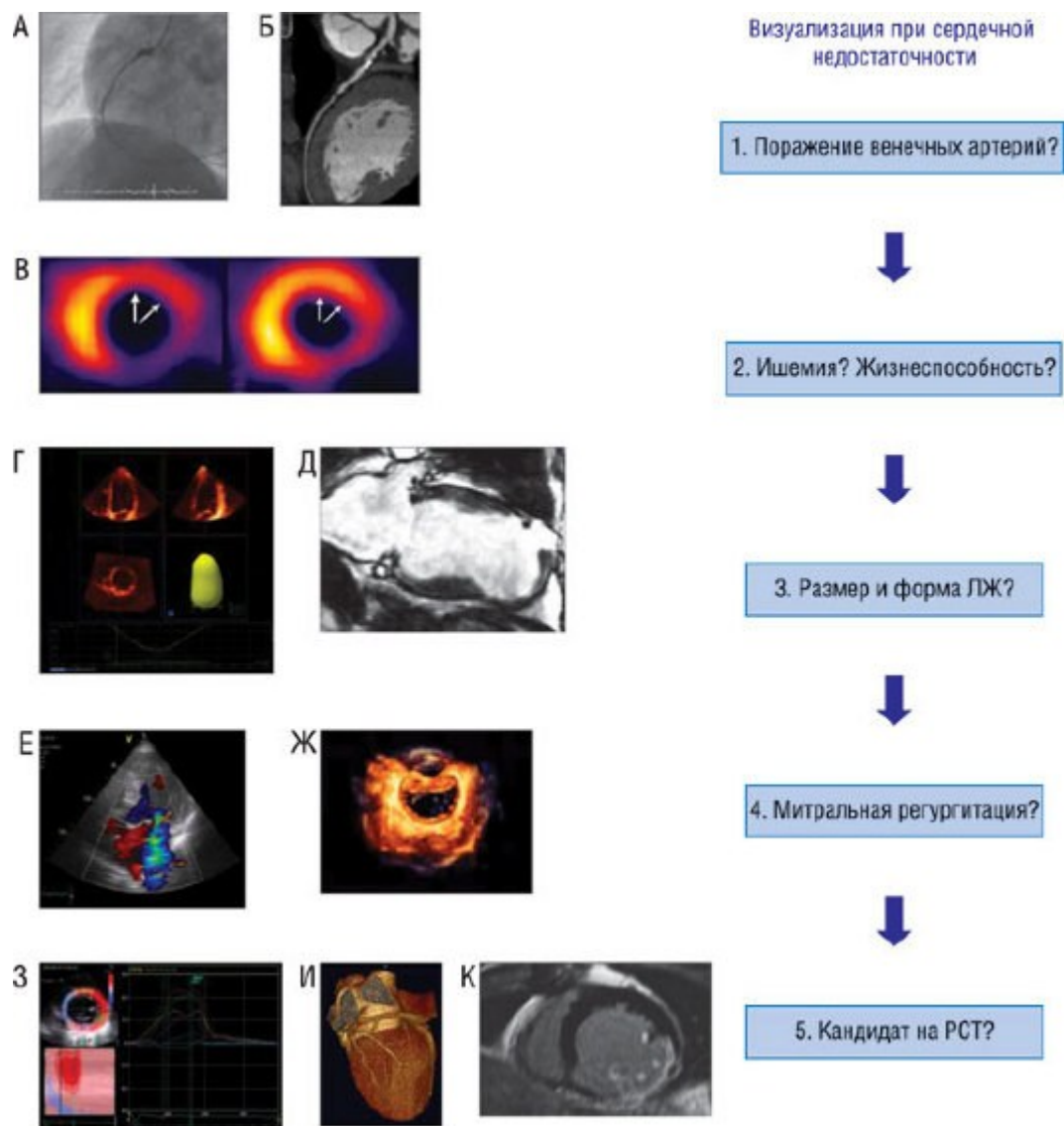


Рис. 3.5. Предлагаемый алгоритм применения визуализирующих методик у больных с сердечной недостаточностью для диагностирования и лечения. ИБС должна быть подтверждена или исключена при инвазивной коронарографии (А) или, возможно, с помощью МСКТ (Б). У больных с ишемической кардиомиопатией наличие ишемии и жизнеспособность миокарда необходимо оценивать с применением ядерных методов (В), стресс-ЭхоКГ с добутамином или с помощью МРТ. Размеры и функции ЛЖ можно количественно оценить посредством всех имеющихся визуализирующих методик, в этом примере использована трехмерная ЭхоКГ (Г). Форма ЛЖ может быть визуализирована при ЭхоКГ или МРТ (Д). Наличие и тяжесть митральной регургитации можно определить при ЭхоКГ (Е). Трехмерная чреспищеводная ЭхоКГ полезна для идентификации механизма митральной регургитации (Ж). Наконец, при отборе кандидатов на РСТ количественно оценить внутрижелудочковую диссинхронию можно при ЭхоКГ (З), анатомия вен визуализируется при МСКТ (И), жизнеспособность миокарда определяется при МРТ или ядерных методиках (К).

ЭТИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Первым шагом диагностического поиска у каждого больного с СН должно быть установление или исключение ИБС, так как это заболевание - наиболее распространенная причина СН. Инвазивная коронарография остается методом выбора для определения наличия, локализации и степени поражения венечных артерий, в случае необходимости может быть выполнено чрескожное вмешательство [14]. Недавно МСКТ стали рассматривать как альтернативную методику с отличной точностью диагностики у больных с подозрением на ИБС, хотя существует не очень много данных о больных с СН [15]. Если выявлена ИБС, следует обсудить возможность реваскуляризации, показания к которой определяются не только подходящей анатомией венечных артерий, но и наличием ишемии и жизнеспособности миокарда (см. "Ишемия и жизнеспособность").

Если ИБС исключена, другие визуализирующие методы в сочетании с клиническими и лабораторными данными могут способствовать выяснению этиологии СН. При неишемической кардиомиопатии как ЭхоКГ, так и МРТ предоставляют исчерпывающую информацию об анатомии и функционировании сердца [16, 17]. Размеры предсердий и желудочков, функции левого и правого желудочка, диастолическая функция и давление наполнения, клапанные структуры, вид миокарда, выпот в полость перикарда - все это можно оценить с помощью ЭхоКГ и МРТ [16, 17] (см. также главы 4 и 5). Применение внутривенного контраста во время ЭхоКГ может облегчить оценку структуры желудочков, например трабекул при некомпактном миокарде, а также крипт и аневризм ПЖ при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (см. главы 9 и 18; рис. 3.6, см. рис. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4) [18]. При МРТ использование T_1 - и T_2 -взвешенных "турбо"-спин последовательностей полезно для оценки перикарда при необходимости дифференциальной диагностики констриктивной и рестриктивной кардиомиопатий [17]. Используют специальные протоколы для выявления повышенного содержания воды в миокарде, что свидетельствует об отеке и воспалении, как при миокардите и саркоидозе. МРТ имеет уникальное значение для оценки больных с СН, вызванной избытком железа. При подозрении на гемохроматоз содержание и распределение железа в миокарде можно определять как при первичном обследовании, так и отслеживать его изменения в ходе лечения при помощи T_2 -взвешенного изображения миокарда. Введение контрастных веществ на основе гадолиния помогает обнаружить фиброз миокарда и рубцовую ткань; типичная картина накопления контраста помогает определить этиологию неишемической кардиомиопатии. Таким образом, первый шаг диагностического поиска у больного с СН - подтверждение или исключение ИБС с помощью инвазивной коронарографии или, возможно, МРТ. При неишемической кардиомиопатии ЭхоКГ и МРТ предоставляют обилие информации для постановки диагноза и лечения.

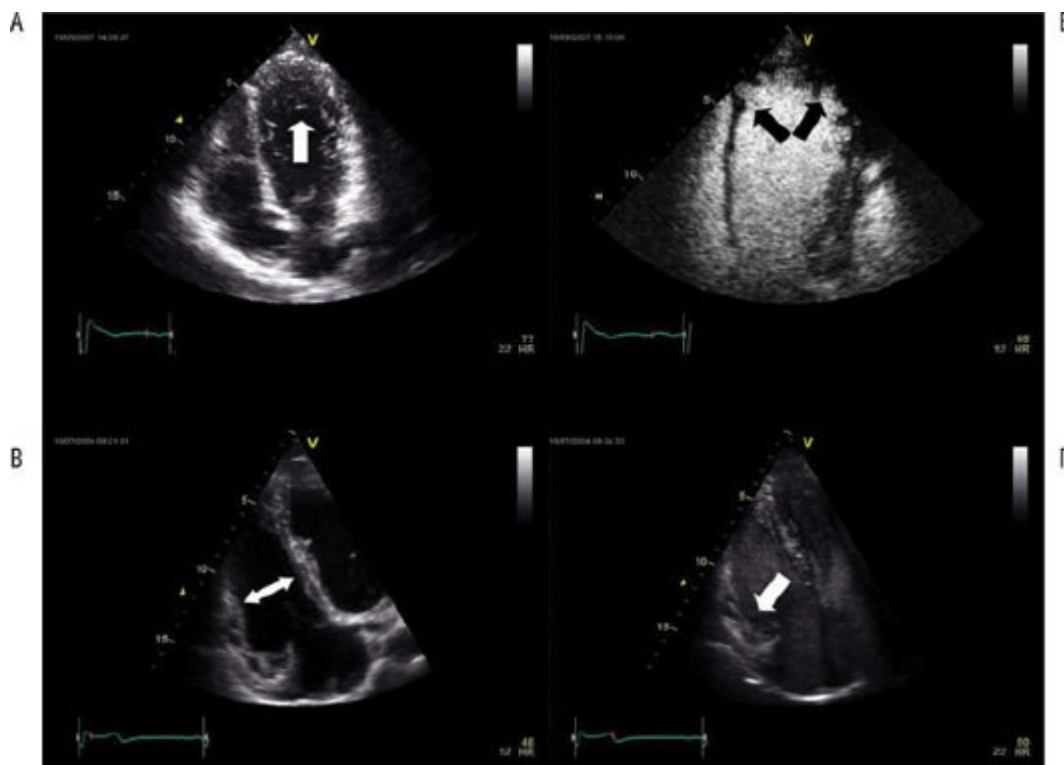


Рис. 3.6. А - при двумерной ЭхоКГ были заподозрены крупные трабекулы в верхушке ЛЖ. Б - с помощью внутривенного контраста визуализируется эндокардиальный слой с трабекулами и глубокими промежутками между ними, что подтверждает некомпактность миокарда. В - при обычном ЭхоКГ выявляется значительная дилатация ПЖ (белая стрелка). Г - при внутривенном контрастировании обнаружены малые аневризмы в базальной части ПЖ, что вызывает подозрение на аритмогенную кардиомиопатию ПЖ.

ИШЕМИЯ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ

Если ИБС подтверждена, дальнейшее обследование необходимо для установления ишемии и жизнеспособности миокарда с целью выбора тактики лечения, в частности решения вопроса о реваскуляризации. Соответственно необходимо выявление ишемии. Для этого можно использовать различные методы, в том числе ядерные, стресс-ЭхоКГ или МРТ. Перечисленные методы имеют сходные диагностические возможности, и выбор исследования зависит от местных возможностей и опыта.

Более того, необходимо определить, чем вызвана дисфункция ЛЖ - рубцовой тканью или нарушением функций при жизнеспособном миокарде (гибернирующий или станированный миокард) [19]. Восстановления функций после реваскуляризации не произойдет, если дисфункция обусловлена рубцовой тканью, но у больных с жизнеспособным миокардом возможно улучшение функционирования ЛЖ после реваскуляризации. Наиболее часто используемые методы для оценки жизнеспособности включают ядерные методики, ЭхоКГ и МРТ (табл. 3.2). Используя эти методы, жизнеспособность можно определить более чем у 50% больных с дисфункцией ЛЖ.

Таблица 3.2. Характеристика жизнеспособного миокарда, выявляемого различными методами визуализации

Метод визуализации	Маркер жизнеспособности
Ядерные методики	
ОФЭКТ с ^{201}Tl (таллий-201)	Кровоснабжение, целостность клеточных мембран
ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (технеций-99m)	Кровоснабжение, целостность клеточных мембран, интактные митохондрии
ПЭТ или ОФЭКТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой	Утилизация глюкозы
ЭхоКГ	
Инфузия низких доз добутина	Резерв сократимости
Применение внутривенных контрастных веществ	Кровоснабжение
МРТ	
Инфузия низких доз добутина	Резерв сократимости
Применение внутривенных контрастных веществ	Рубцовая ткань

Источник (с разрешения): Schinkel A.F., Poldermans D., Elhendy A. et al. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure // J. Nucl. Med. - 2007. - Vol. 48. - P. 1135-1146.

Все методы имеют достаточно высокую чувствительность для прогнозирования восстановления функций после реваскуляризации (>80%), хотя специфичность не так высока (65-75%); это означает, что функционирование жизнеспособного миокарда не всегда улучшается после реваскуляризации [20]. Однако, с прогностической точки зрения, было продемонстрировано, что больные с жизнеспособным миокардом, которых лечат медикаментозно, имеют более высокую частоту коронарных событий. Объединенные данные 24 прогностических исследований (с участием более 3000 пациентов), в которых использовали различные методы выявления жизнеспособности миокарда, показали, что ежегодная смертность больных с жизнеспособным миокардом, которые подвергались реваскуляризации, составила 3,2% по сравнению с 16% у больных с жизнеспособным миокардом, которых лечили медикаментозно. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что больные с жизнеспособным миокардом нуждаются в реваскуляризации. Какой метод использовать для оценки жизнеспособности - также зависит от местных возможностей и опыта.

РАЗМЕР И ФОРМА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Размер ЛЖ - важный прогностический критерий у больных с СН. Основным прогностическим фактором выживания при долгосрочном наблюдении после ИМ бывает функционирование ЛЖ. Несколько исследований показали, что конечный систолический объем (КДО) имеет большее прогностическое значение для выживания, чем конечный диастолический объем (КДО) или ФВ ЛЖ. Размеры и функции ЛЖ также имеют значение для выбора терапии. К примеру, вероятность восстановления функций ЛЖ после реваскуляризации определяется не только жизнеспособностью миокарда, но и размером ЛЖ. Когда ЛЖ слишком расширен, улучшение функций после реваскуляризации маловероятно, даже при наличии жизнеспособного миокарда [21].

Объем и ФВ ЛЖ также принимают во внимание для определения показаний и сроков проведения операции при СН у больных с клапанной патологией [22]. Кроме того, снижение ФВ ЛЖ - необходимое условие для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или бивентрикулярного стимулятора (необходимо определить, нужна ли РСТ с ИКД или без него; см. главу 23) [23].

Для оценки объема ЛЖ и ФВ можно использовать несколько методик. ЭхоКГ, благодаря неинвазивности и доступности, особенно ценна в связи с возможностью повторных измерений в динамике (например, для оценки эффекта терапии и регистрации обратного ремоделирования ЛЖ). Визуальная оценка ФВ ЛЖ имеет серьезные ограничения и зависит от квалификации эксперта, интерпретирующего результаты исследования. Количественное объективное измерение систолической функции ЛЖ, такое как биплановый метод дисков (модель ЛЖ, сходная с бипланом - самолетом с двумя несущими поверхностями), должно стать стандартной практикой [24]. С недавним внедрением 3D-ЭхоКГ стала возможной более надежная оценка объема и ФВ ЛЖ (рис. 3.7). Использование внутривенного контраста для определения границы эндокарда может еще больше повысить точность ЭхоКГ [18]. Другие методы визуализации (синхронизированная с ЭКГ ОФЭКТ, МРТ и МСКТ) также могут предоставить достоверную информацию об объеме и ФВ ЛЖ.

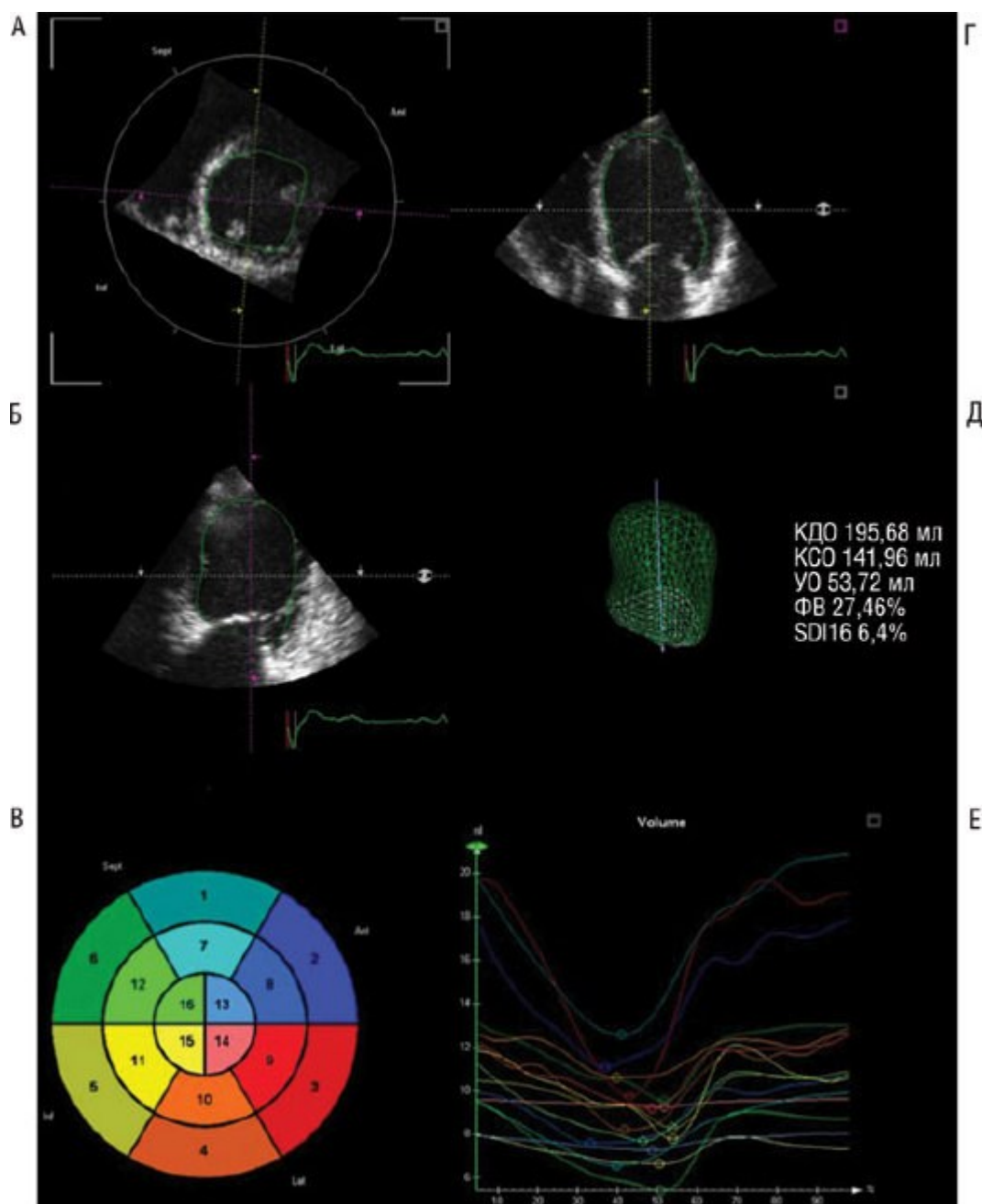
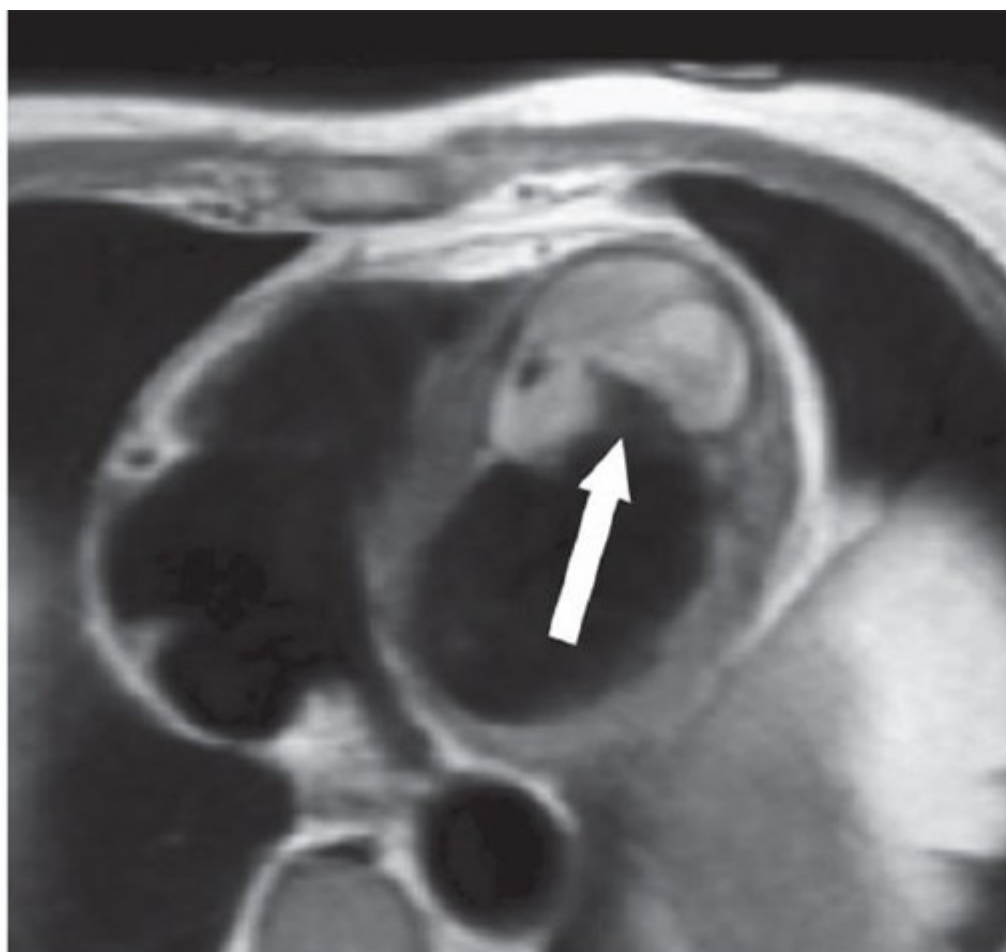


Рис. 3.7. При трехмерной ЭхоКГ в режиме реального времени обводится эндокард ЛЖ в трех ортогональных проекциях (А-В). Программа выполняет трехмерную объемную реконструкцию ЛЖ и рассчитывает конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) (Г). Для расчета кривых время-объем используется 16-сегментная модель (Д, Е). Из дисперсии времени к минимальному объему каждого сегмента ЛЖ (16 сегментов) может быть вычислен индекс систолической диссинхронии (Г).

По мере прогрессирования заболевания сердца развивается СН, сопровождающаяся клиническими проявлениями, увеличиваются размеры ЛЖ, его форма становится менее эллиптической, более сферической, ФВ ЛЖ в конечном итоге снижается (ремоделирование ЛЖ). Хирургическое удаление нефункционирующего миокарда и/или рубцовой ткани может уменьшить размер и восстановить нормальную геометрию ЛЖ [25]. В связи с расширением применения аневризмэктомии и пластики ЛЖ необходима точная информация о наличии, локализации и протяженности аневризмы ЛЖ. ЭхоКГ - метод выбора. Качество визуализации можно повысить с помощью внутривенного введения контрастных препаратов. МРТ служит действенной альтернативой (рис. 3.8). Этот метод исследования позволяет точно разграничить зону аневризмы, нежизнеспособного и жизнеспособного миокарда, комбинируя данные визуализации в покое (толщина стенок ЛЖ в конце диастолы), добутаминового МРТ-теста (резерв сократимости) и

МРТ с контрастом (выявление рубцовой ткани). На основании информации, полученной при визуализации, можно планировать аневризмэктомию.

A



Б

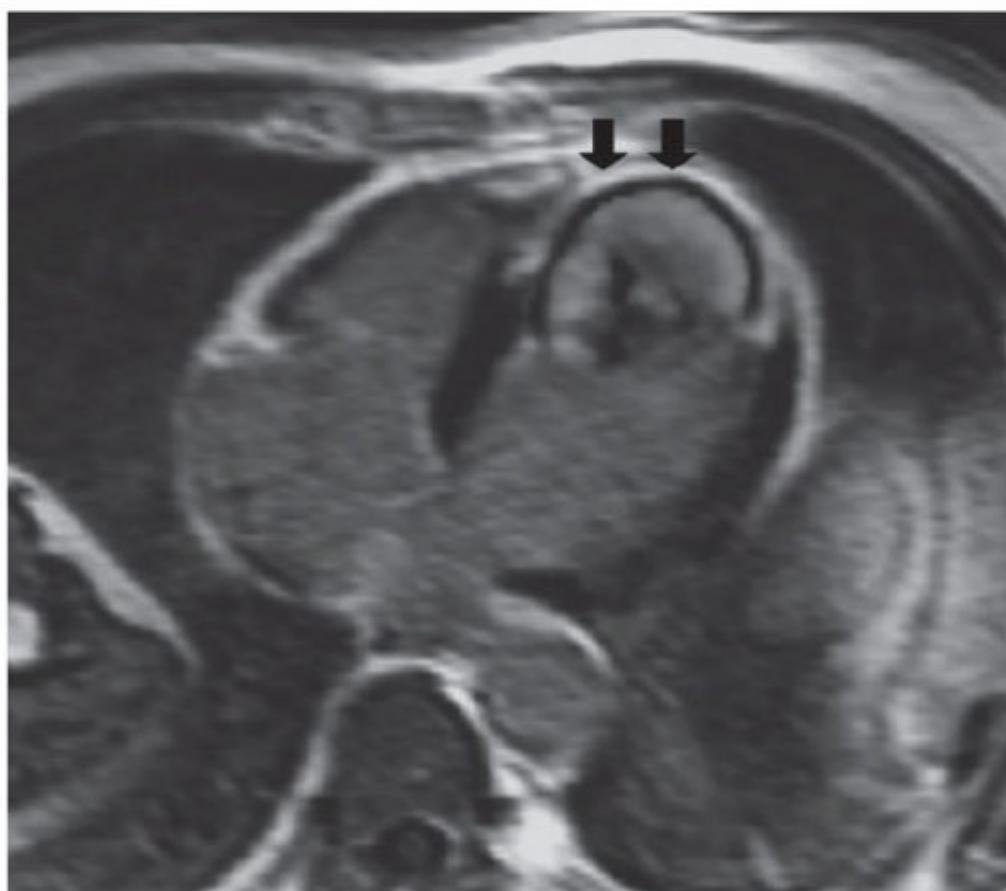


Рис. 3.8. А - аневризма верхушки ЛЖ с тромбом (белая стрелка) определяется при МРТ у больного с ИМ в анамнезе, локализованным в области передней стенки ЛЖ. Б - при использовании контраста нежизнеспособный рубец визуализируется как белая ткань (черные стрелки); черное кольцо, расположенное под белой тканью (рубцом), - тромб.

МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

ЭхоКГ - предпочтительный метод дифференциальной диагностики органической (первичной) регургитации, вызванной патологией МК, и функциональной (вторичной) митральной регургитации. У больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ часто развивается митральная регургитация в результате ремоделирования ЛЖ (см. главу 23). Патофизиологические механизмы включают расширение полости ЛЖ с превращением его формы в сферическую, что приводит к расхождению створок МК в систолу (с уменьшением их смыкания) и дилатации кольца МК. Умеренную и тяжелую митральную регургитацию регистрируют у 50% больных с дилатационной кардиомиопатией (см. главу 18), ее наличие и тяжесть - негативные прогностические маркеры у больных с СН [26]. Прогрессирование митральной регургитации после изолированного АКШ ассоциировано с уменьшением продолжительности жизни. Таким образом, в случае тяжелой митральной регургитации во время АКШ следует выполнить ее хирургическую коррекцию. Детальная ЭхоКГ-оценка формы ЛЖ и геометрии МК необходима для понимания механизма регургитации, который в свою очередь определяет хирургическую тактику. Чреспищеводное ЭхоКГ предоставляет дополнительную информацию об анатомии клапана. В случае органического заболевания могут быть определены точный механизм (вздымающийся клапан, летающая створка, пролапс) и локализация (какая створка и гребень). Диаметр митрального кольца, высота смыкания створок, смещение папиллярных мышц и движение створок - важные характеристики при выборе хирургической тактики у больных с СН. В частности, такую информацию можно получить при помощи новых 3D-эхокардиографических технологий (рис. 3.9, А; см. рис. 3.5).

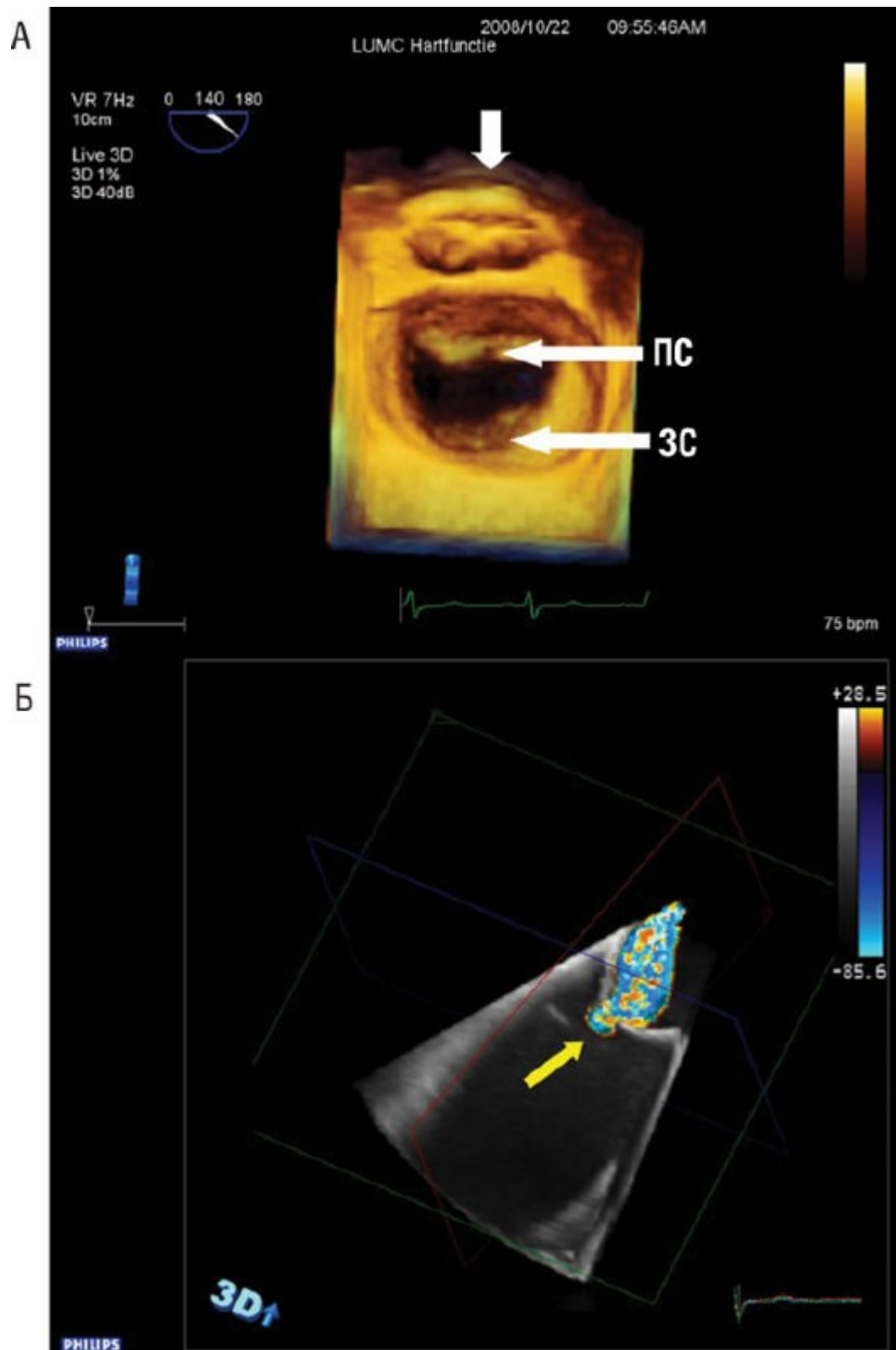


Рис. 3.9. А - при трехмерной чреспищеводной ЭхоКГ в режиме реального времени визуализируются передняя (ПС) и задняя (ЗС) [относительно расположения хирурга] створки МК. Также обратите внимание на склеротически измененный АК (белая стрелка). Б - выраженная митральная регургитация при трехмерной чреспищеводной ЭхоКГ с цветным картированием кровотока.

Анатомию МК и прилежащих структур также можно оценить при МСКТ. Это особенно полезно для отбора больных с СН для выполнения чрескожной митральной аннулопластики. Во время этой процедуры специальное устройство вводят в коронарный синус и раздувают. Проблема может возникнуть в ситуации, когда огибающая артерия проходит между коронарным синусом и

митральным кольцом. Этот феномен действительно обнаруживают при МСКТ у значительной доли пациентов [27]. Кроме того, у большинства больных коронарный синус расположен вдоль стенки ЛП, а не вдоль кольца МК.

Следующий шаг - количественная оценка митральной регургитации. С помощью цветной доплерографии регургитацию на МК можно определить визуально, полуколичественно и распределить по степеням (легкая, умеренная или выраженная). Зона цветного доплеровского анализа чувствительна к давлению в полостях, настройкам аппарата ЭхоКГ и размеру ЛП, поэтому для количественной оценки митральной регургитации рекомендованы такие методы, как определение ширины местного сужения потока, расчет УО и оценка площади проксимальной области равных скоростей регургитации [28]. Из последних методов рекомендовано определение объема регургитации и площади эффективного отверстия регургитации, 3D-технологии будут способствовать дальнейшему повышению точности диагностики (рис. 3.9, Б). Было показано, что количественная оценка митральной регургитации обеспечивает основную информацию для стратификации риска и выбора врачебной тактики [29]. Помимо количественной оценки регургитации, другие эхокардиографические параметры также необходимо рассматривать при оценке тяжести митральной регургитации, включая размер ЛЖ, диастолическую функцию, размер ЛП, давление в ЛА. Кроме ЭхоКГ, также можно применять МРТ для количественной оценки тяжести митральной регургитации. Недавно был одобрен новый МРТ-метод расчета чресклапанного потока через МК, основанный на трехмерной регистрации скорости [30].

Таким образом, визуализация необходима для определения наличия, этиологии и тяжести митральной регургитации, на основании чего принимают решение о хирургическом вмешательстве.

НУЖНА ЛИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ, С КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЯТОРОМ ИЛИ БЕЗ НЕГО?

В отношении некоторых больных с СН и сниженной сократимостью ЛЖ оправдана установка ИКД и/или РСТ. В соответствии с рекомендациями используют пороговые значения ФВ ЛЖ (кроме других критериев) для отбора кандидатов на установку ИКД и/или проведение РСТ [23] (см. главу 23). Визуализирующие методы нужны, чтобы обеспечить необходимую информацию о ФВ ЛЖ у этих больных, которую могут предоставить все методики, описанные выше (см. предыдущие разделы).

Было показано, что 30-40% больных не отвечают на РСТ, следовательно, нужны дополнительные критерии [кроме III-IV класса СН (NYHA), ФВ ЛЖ <35% и продолжительности комплекса QRS >120 мс]. В целях увеличения доли больных, ответивших на РСТ, с помощью визуализирующих методов можно получить информацию о механической диссинхронии, жизнеспособности миокарда и анатомии сердечных вен [31]. Использование этих параметров может в конечном итоге улучшить ответ больных на вмешательство. Механическая диссинхрония способна выражаться в разном времени активации ПЖ и ЛЖ (межжелудочковая диссинхрония) или различных сегментов ЛЖ (внутрижелудочковая диссинхрония). Были предложены различные эхокардиографические методы и параметры с целью количественной оценки диссинхронии, включая обычную импульсно-волновую доплерографию, М-режим и тканевую доплерографию (рис. 3.10, А) [32]. В многочисленных нерандомизированных одноцентровых исследованиях внутрижелудочковая диссинхрония была важным прогностическим признаком эффективности РСТ с точки зрения уменьшения симптомов, улучшения функциональных возможностей больного и обратного ремоделирования ЛЖ [33]. Однако нет единого мнения в отношении того, какой параметр использовать в клинической практике, и недавно были опубликованы результаты первого многоцентрового исследования с умеренной предсказательной точностью [34]. Было показано, что есть потребность в лучшей подготовке специалистов для оценки сердечной диссинхронии (это отражается в низкой воспроизводимости результатов измерений одним и разными исследователями), а также необходимы более точные методы для оценки диссинхронии. Новые методы, такие как "слежение за меткой" (speckle-tracking), применяемое для анализа радиальных деформаций (рис. 3.10, Б), и 3D-ЭхоКГ (для анализа сердечной диссинхронии, см. рис. 3.7, Г), дали обнадеживающие предварительные результаты по прогнозированию эффективности РСТ [35, 36]. Эти методы также позволяют идентифицировать область самой поздней механической активации. Было показано, что стимуляция этой области, вероятно, необходима для лучшего ответа на РСТ, следовательно, эту зону можно использовать для фиксации электрода в ЛЖ [37]. В связи с этим важна информация об анатомии сердечных вен, ее можно получить с помощью МСКТ. При отсутствии вен в области поздней механической активации можно отказаться от внутривенозного размещения левожелудочкового электрода и имплантировать электрод хирургическим способом. Как правило, в сердце существует разветвленная венозная сеть, но после обширного инфаркта вены могут отсутствовать в зоне

инфаркта, соответственно этих больным необходимы визуализирующие методы исследования для уточнения анатомии вен до имплантации ресинхронизирующего стимулятора.

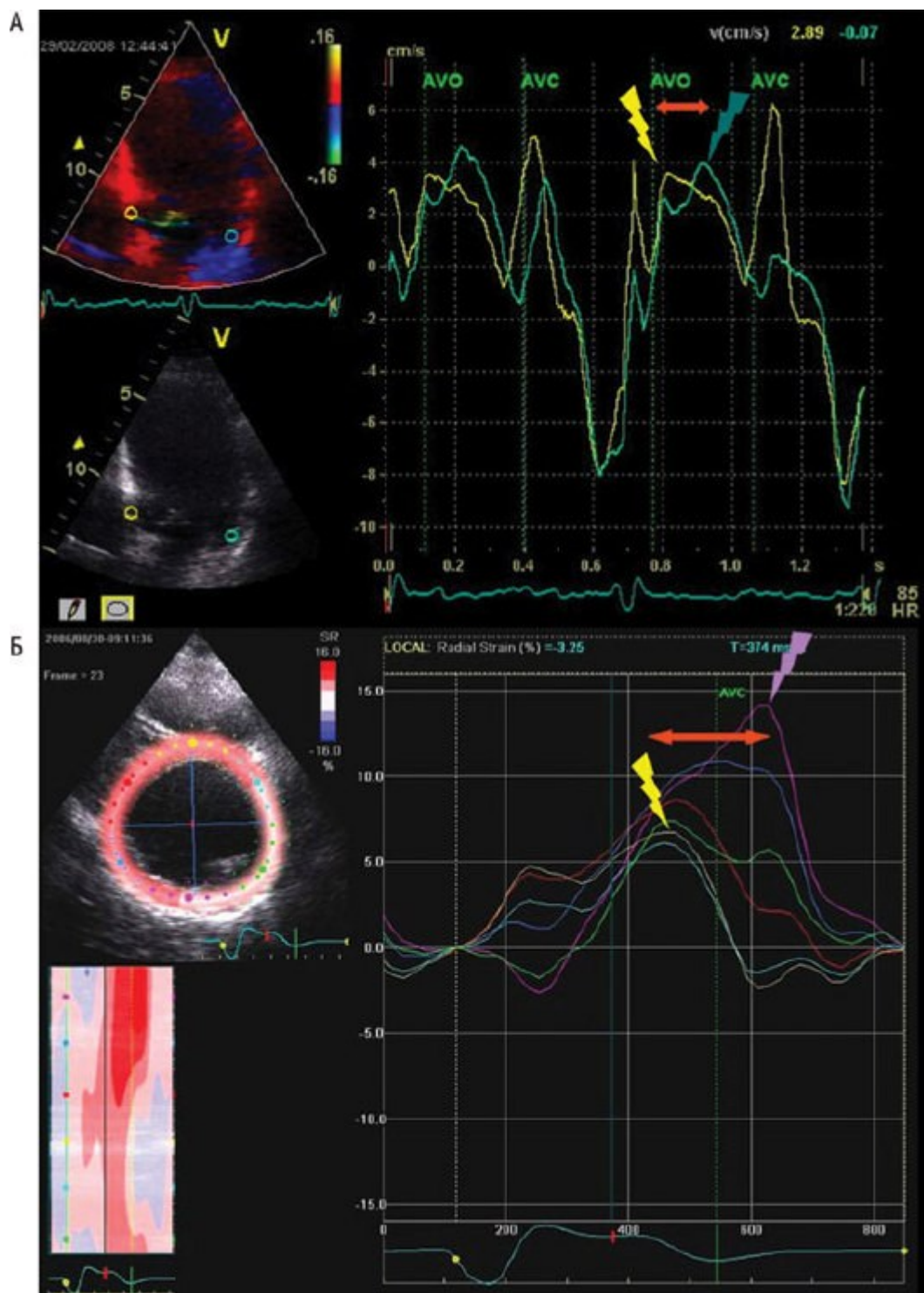


Рис. 3.10. А - кривые скоростей движения миокарда - перегородки (желтый) и боковой стенки (зеленый) ЛЖ, полученные с помощью тканевого доплеровского исследования с цветной кодировкой. Существует значительная разница между пиком систолической скорости движения перегородки и боковой стенки (>65 мс), что указывает на значительную внутрижелудочковую диссинхронию. Б - кривые, полученные с помощью методики "слежение за меткой" (speckle-tracking), радиальной деформации ЛЖ по короткой оси (в режиме 2В). Выявлено значительное время задержки (>130 мс) между переднеперегородочными (желтый) и задними (розовый) сегментами, что свидетельствует о значительной внутрижелудочковой диссинхронии.

Визуализация рубцовой ткани в ЛЖ также имеет большое значение. Было показано, что больные с рубцовой тканью в области стимуляции ЛЖ или большим количеством рубцовой ткани в целом не

отвечают на РСТ. Все методы визуализации могут предоставить информацию о рубцовой ткани, но МРТ предпочтительнее, поскольку позволяет с высоким пространственным разрешением дифференцировать трансмуральные и субэндокардиальные рубцы.

Таким образом, для оптимального прогнозирования эффективности РСТ, судя по всему, необходима дополнительная информация, помимо классических критериев отбора. Такую информацию можно получить в результате комбинирования результатов различных методов визуализации: данных о диссинхронии, зоне самой поздней активации, жизнеспособности миокарда и анатомии вен (рис. 3.11).

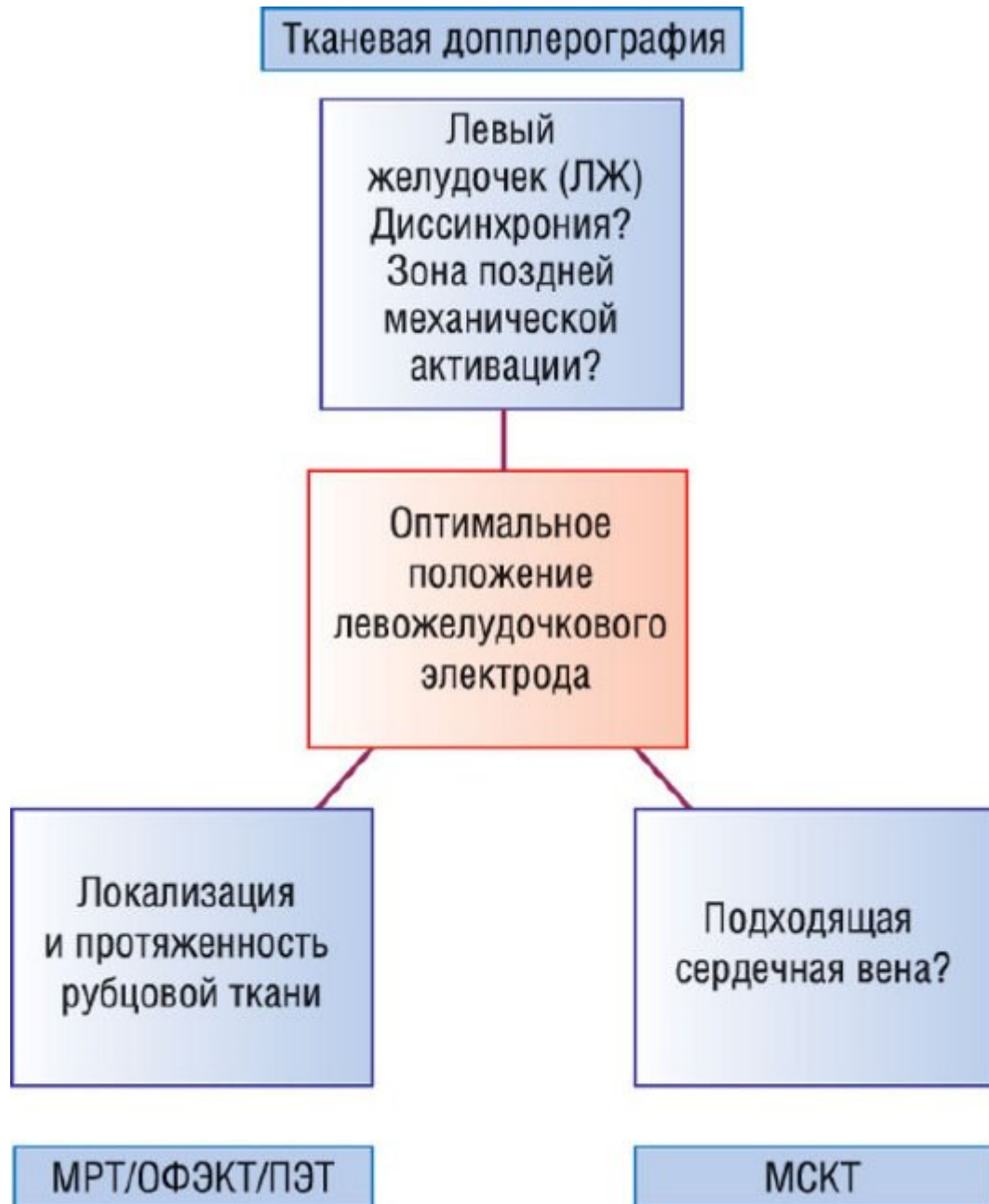


Рис. 3.11. Визуализирующие методы могут предоставить дополнительную информацию, помимо классических критериев отбора, для улучшения эффекта РСТ. Наличие внутрижелудочковой диссинхронии, а также место самой поздней активации можно идентифицировать при ЭхоКГ с тканевой доплерографией. Для оценки протяженности и расположения рубцовой ткани, а также жизнеспособного миокарда можно использовать ядерные методики или МРТ, в то время как МСКТ может быть полезна для оценки анатомии вен до имплантации ЛЖ-электрода.

КАКАЯ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩАЯ МЕТОДИКА ПОДХОДИТ ПАЦИЕНТУ?

Предлагаемый подход включает пять ступеней и позволяет всесторонне оценить больного с СН. В отношении этих больных визуализирующие методы будут предоставлять следующую информацию:

- этиология СН (наличие или отсутствие ИБС);
- наличие ишемии и жизнеспособность миокарда;
- размер и форма ЛЖ;
- наличие и степень митральной регургитации;
- потребность в ИКД и РСТ.

Основываясь на этой всеобъемлющей оценке, можно выбрать индивидуальный способ лечения больного с СН. Важно понимать, что СН - сложное заболевание, и необходима точная оценка для обеспечения наилучшего лечения каждому больному.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Настоящая глава не охватывает все аспекты визуализирующих методик и не является рекомендациями, а скорее приводит некоторые практические примеры того, каким образом интегрировать различные методы визуализации в ведении пациентов. Задача каждого практикующего врача - разработка алгоритмов применения визуализирующих методов в ведении пациентов с различными ССЗ (например, разработка критериев целесообразности), но в то же время необходимо внимательно следить за потребностями конкретного больного. Кроме того, концепцию "рандомизированных контролируемых исследований" и "доказательной медицины" будет трудно применить к методам визуализации с учетом быстрого развития и постоянных изменений в этой области. Как можно в настоящее время обследовать пациента без ЭхоКГ? Судя по всему, надлежащая клиническая практика, основанная на мнении хорошо информированного врача, может стать руководством в выборе и интеграции методов визуализации в повседневной клинической работе.

Наконец, как уже несколько раз было упомянуто в этой главе, различные методы визуализации предоставляют сопоставимую информацию, поэтому доступность, опыт и знания на местах могут оказывать влияние на выбор метода исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 378-402.

Hendel R.C., Patel M.R., Kramer C.M. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1475-1497.

Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J. et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 381-396.

O'Hanlon R., Prasad S.K., Pennell D.J. Evaluation of nonischemic cardiomyopathies using cardiovascular magnetic resonance // J. Nucl. Cardiol. - 2008. - Vol. 15. - P. 400-416.

Schroeder S., Achenbach S., Bengel F. et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 531-556.

Ypenburg C., Westenberg J.J., Bleeker G.B. et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy - part 1: selection of patients // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 1475-1499.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Henneman M.M., Schuijf J.D., van Werkhoven J.M. et al. Multi-slice computed tomography coronary angiography for ruling out suspected coronary artery disease: what is the prevalence of a normal study in a general clinical population? // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2006-2013.
2. Meijboom W.B., van Mieghem C.A., Mollet N.R. et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1469-1475.
3. Hendel R.C., Patel M.R., Kramer C.M. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Interventional Radiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1475-1497.
4. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 15. - P. 827-832.
5. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 378-402.
6. Schroeder S., Achenbach S., Bengel F. et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 531-556.
7. Ward R.P., Al Mallah M.H., Grossman G.B. et al. American Society of Nuclear Cardiology review of the ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI) // *J. Nucl. Cardiol.* - 2007. - Vol. 14. - P. 26-38.
8. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D. et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 2900-2907.
9. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 159-168.
10. Brindis R.G., Douglas P.S., Hendel R.C. et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 1587-1605.
11. Shaw L.J., Hachamovitch R., Berman D.S. et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 661-669.
12. Kaufmann P.A., Camici P.G., Underwood S.R. Nuclear Cardiology. In: Camm A.J., Lüscher T.F., Serruys P.W. eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* - Oxford: Blackwell Publishing, 2006. - P. 141-158.
13. Schuijf J.D., Shaw L.J., Wijns W. et al. Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities // *Heart.* - 2005. - Vol. 91. - P. 1110-1117.

14. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.
15. Ghostine S., Caussin C., Habis M. et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2133-2140.
16. Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J. et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 381-396.
17. O'Hanlon R., Prasad S.K., Pennell D.J. Evaluation of nonischemic cardiomyopathies using cardiovascular magnetic resonance // *J. Nucl. Cardiol.* - 2008. - Vol. 15. - P. 400-416.
18. Lang R.M., Mor-Avi V., Zoghbi W.A. et al. The role of contrast enhancement in echocardiographic assessment of left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 90. - P. 28-34.
19. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am. Heart J.* - 1989. - Vol. 117. - P. 211-221.
20. Schinkel A.F., Bax J.J., Poldermans D. et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes // *Curr. Probl. Cardiol.* - 2007. - Vol. 32. - P. 375-410.
21. Bax J.J., Schinkel A.F., Boersma E. et al. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 18-22.
22. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 230-268.
23. Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.
24. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2005. - Vol. 18. - P. 1440-1463.
25. Ahuja K., Crooke G.A., Grossi E.A. et al. Reversing left ventricular remodeling in chronic heart failure: surgical approaches // *Cardiol. Rev.* - 2007. - Vol. 15. - P. 184-190.
26. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J. et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 1759-1764.
27. Tops L.F., Van de Veire N.R., Schuijf J.D. et al. Noninvasive evaluation of coronary sinus anatomy and its relation to the mitral valve annulus: implications for percutaneous mitral annuloplasty // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1426-1432.
28. Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2003. - Vol. 16. - P. 777-802.
29. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D. et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 875-883.
30. Westenberg J.J., Roes S.D., Ajmone M.N. et al. Mitral valve and tricuspid valve blood flow: accurate quantification with 3D velocity-encoded MR imaging with retrospective valve tracking // *Radiology.* - 2008. - Vol. 249. - P. 792-800.
31. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S. et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1 - issues before device implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 2153-2167.
32. Bleeker G.B., Yu C.M., Nihoyannopoulos P. et al. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 1339-1350.
33. Ypenburg C., Westenberg J.J., Bleeker G.B. et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy - part 1: selection of patients // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 1475-1499.

34. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L. et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 2608-2616.
35. Suffoletto M.S., Dohi K., Cannesson M. et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 960-968.
36. Kapetanakis S., Kearney M.T., Siva A. et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 992-1000.
37. Ypenburg C., van Bommel R.J., Delgado V. et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 1402-1409.

ГЛАВА 04. ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Frank A. Flachskampf, Jens-Uwe Voigt и Werner G. Daniel

РЕЗЮМЕ

Ультразвуковое исследование сердца, или эхокардиография (ЭхоКГ), - наиболее используемый визуализирующий метод диагностики ССЗ. 2D- и 3D-ЭхоКГ позволяет в режиме реального времени детально исследовать морфологию сердца с очень высоким пространственным (<1 мм) и временным (>100 кадров/с) разрешением. Кроме того, доплерография и методика отслеживания дифракционных пятен ("speckle tracking") предоставляют возможность определения скорости кровотока и движения миокарда в любой точке сердца, позволяя оценивать кровоток при клапанных (стенозе или регургитации) и врожденных пороках, а также движение и деформацию миокарда, что способствует выявлению функциональных нарушений, например при ишемии или кардиомиопатиях. ЭхоКГ неинвазивна и не связана с воздействием ионизирующего излучения; эхокардиографическое оборудование портативно и дает возможность выполнения исследования у постели больного. По особым показаниям выполняют "полуинвазивное" (чреспищеводное) или инвазивное (внутрисосудистое) УЗИ. Последние достижения в ЭхоКГ - ее использование при нагрузочных пробах, особенно для выявления ишемии миокарда, и при контрастировании правых и левых камер сердца. Благодаря повсеместной доступности, отсутствию вредного воздействия, относительно низкой стоимости в сочетании с высокой диагностической ценностью ЭхоКГ стоит первой в ряду визуализирующих методик в кардиологии и показана практически при любом ССЗ.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

ПРИНЦИПЫ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ. ОЦЕНКА СКОРОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ ДОПЛЕРОГРАФИИ И МЕТОДИКИ "SPECKLE TRACKING"

Звуковая волна - распространение упругих колебаний в среде, например в воде или воздухе. Будучи волной, звук характеризуется следующими параметрами: длиной волны λ (миллиметры или микрометры), частотой f (с^{-1} или герцы) и скоростью распространения c (метры в секунду, рис. 4.1). Эти параметры связаны между собой следующим образом:

$$c = f \times \lambda.$$

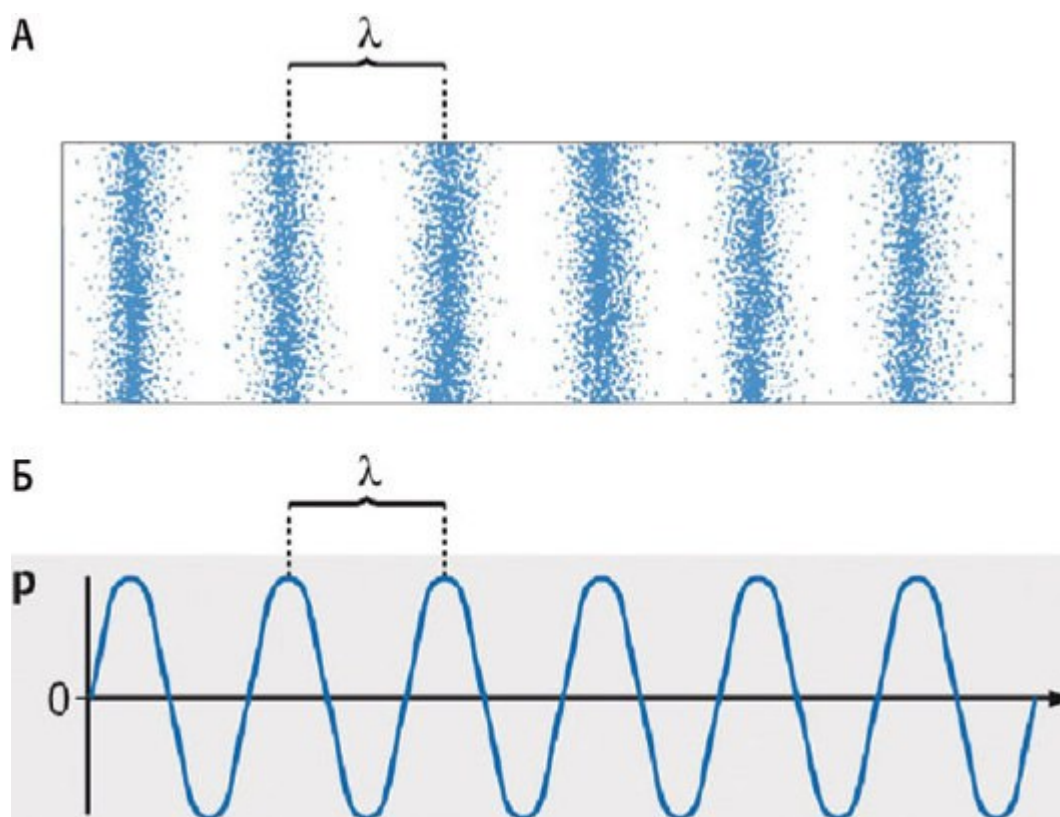


Рис. 4.1. Схематичное изображение звуковой волны. Верхний рисунок: чередующиеся зоны сжатия (высокого давления) и разрежения (низкого давления); расстояние между двумя пиками сжатия соответствует длине волны (λ). Нижний рисунок: звуковая волна представлена в виде синусоиды. Значение давления отмечено на оси Y, расстояние - на оси X. Так же выглядит кривая изменения давления во времени (по оси X): интервал времени между двумя пиками сжатия рассчитывают по формуле $1/f$, где f - частота. Изменено (с разрешения): Weyman A.E. Principles and Practice of Echocardiography, 2nd edn. - Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994.

Звуковые волны с частотами выше порога человеческого восприятия ($>20\,000$ Гц) называют ультразвуком. Скорость звука в воде значительно выше, чем в воздухе, и составляет 1540 м/с. Принято считать, что приблизительно с такой же скоростью ультразвук распространяется в биологических тканях. В диагностических целях обычно используют ультразвуковые волны с частотами в диапазоне от 2 до 7 МГц ($1\text{ МГц} = 10^6$ Гц), что соответствует длине волны от $0,8$ до $0,2$ мм. При внутрисосудистых исследованиях применяют датчики с частотами до 40 МГц (табл. 4.1). Одной из характеристик звуковой волны является интенсивность звука - величина, равная отношению потока звуковой энергии через поверхность, перпендикулярную направлению распространения звука, к площади этой поверхности (Вт/см^2). Интенсивность генерируемого в эхокардиографах ультразвука считают биологически безопасной. Ввиду трудности измерения интенсивности ультразвука в тканях, на экране эхокардио-графа обязательно указывается суррогатный показатель интенсивности ультразвука: "механический индекс" - безразмерная величина, представляющая собой отношение максимального давления разрежения (мегапаскали, МПа) к квадратному корню частоты ультразвука (мегагерцы, МГц). Для диагностических исследований этот показатель не должен превышать 2 .

Таблица 4.1. Частоты диагностического ультразвука

Слышимый звук: <20 кГц ($1\text{ кГц} = 10^3$ Гц)
Трансторакальная ЭхоКГ: $2-3$ МГц ($1\text{ МГц} = 10^6$ Гц)
Чреспищеводная ЭхоКГ: $5-7$ МГц
Внутрисосудистое УЗИ: до 40 МГц

При прохождении ультразвука через ткани между ними происходят следующие взаимодействия.

- При удалении от источника ультразвука его энергия рассеивается (превращаясь главным образом в тепло), а интенсивность ультразвука уменьшается. Этот процесс называется затуханием и выражен тем сильнее, чем выше частота ультразвука. По этой причине ультразвуковые волны с более низкой частотой, проходя единицу расстояния, затухают в меньшей степени, чем волны с более высокой частотой, и, следовательно, лучше подходят для исследования расположенных глубоко структур.
- При достижении ультразвуком границы раздела двух сред с различными акустическими свойствами возможны следующие взаимодействия (рис. 4.2). Если две среды сильно различаются в акустическом отношении, например воздух и вода (количественно это различие выражается таким показателем, как "акустическое сопротивление"), происходит отражение, то есть ультразвук не проходит дальше, а возвращается обратно под углом, зависящим от угла падения. Отражение может быть полным или частичным. Если граница раздела сред мала, то есть ее размер сопоставим с длиной звуковой волны, происходит рассеивание, при котором вместо однонаправленного отражения ультразвук распространяется во многих направлениях. В теле человека могут возникать любые из вышеперечисленных взаимодействий ультразвука с тканью. Наличие в ткани множества элементов, отражающих ультразвук, приводит к сложным межволновым взаимодействиям и формирует ее эхоструктуру, или рисунок из дифракционных пятен ("speckles").

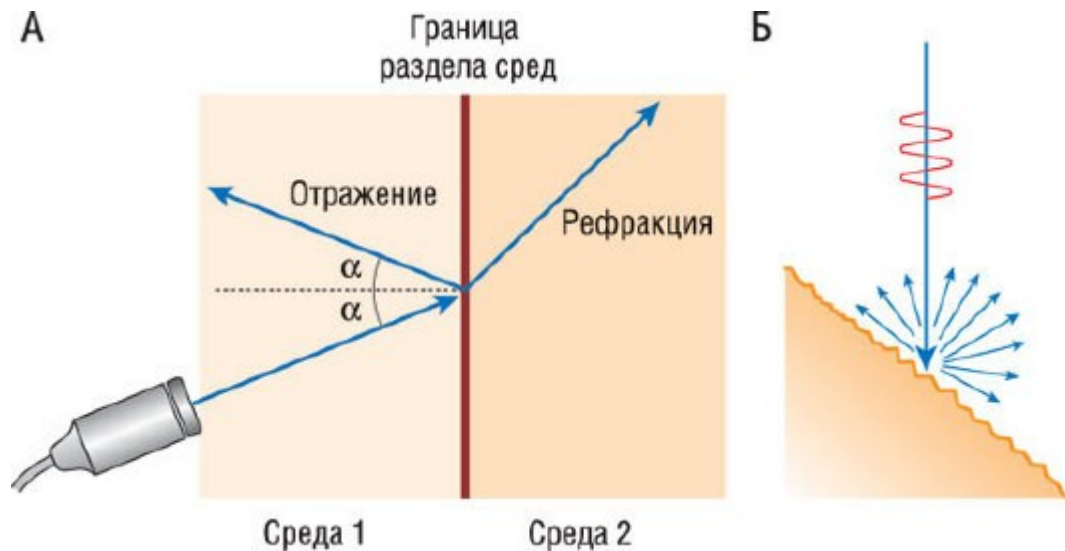


Рис. 4.2. Отражение, рефракция и рассеивание звука. Все эти процессы происходят при взаимодействии ультразвука с тканью. А - при достижении звуковой волной границы двух сред с разным акустическим сопротивлением она частично отражается в направлении, которое зависит от угла падения. Величина отраженной энергии возрастает с увеличением разницы в акустическом сопротивлении этих двух сред. Другая часть звуковой волны проникает дальше, но направление распространения волны изменяется. Это явление называют рефракцией. Б - если размер отражающей поверхности находится в диапазоне длины звуковой волны или поверхность "неровная", волна отражается во всех направлениях. Это явление называют рассеиванием. Обратите внимание, что часть звуковой энергии отражается и в направлении источника ультразвуковой волны. Источник (с разрешения): Flachskampf F.A. Kursbuch Echokardiographie, 4th edn. - Stuttgart: Thieme, 2008.

- При прохождении ультразвука через ткань происходит незначительное искажение формы волны, которое можно представить в виде добавления "гармонических частот" к исходной "основной" частоте. Эти "гармоники", несмотря на слабую интенсивность, могут быть выделены из отраженного ультразвукового сигнала и использованы для формирования изображения, поскольку они улучшают соотношение "сигнал-шум" вследствие их меньшей склонности к созданию артефактов и к другим влияниям, ухудшающим качество изображения.
- Отраженная от движущегося объекта ультразвуковая волна меняет частоту пропорционально скорости объекта относительно источника ультразвука. Этот эффект, названный по имени

австрийского физика Кристиана Допплера, позволяет измерять скорость движущейся крови или ткани сердца путем анализа изменения частоты (Δf) отраженного ультразвука с использованием уравнения Допплера:

$$\Delta f = 2 \times f \times v / c,$$

где f - частота ультразвука, генерируемого датчиком; c - скорость распространения звука в ткани; v - скорость движущегося объекта (к датчику или от датчика).

- Скорость (v) движущегося объекта относительно источника ультразвука (в нашем случае - датчика) может быть рассчитана из полученной величины сдвига частоты и известной скорости распространения ультразвука в ткани организма. Однако рассчитываемая скорость объекта зависит еще и от угла между ультразвуковым пучком и направлением вектора движения (рис. 4.3). Уравнение Допплера позволяет точно рассчитать скорость движения отражателя ультразвука только в двух направлениях (к датчику или от него). В случае несовпадения вектора движения объекта и ультразвукового пучка скорость окажется заниженной. Различие между измеренной ($V_{\text{допп}}$) и истинной ($V_{\text{ист}}$) скоростями определяется следующей зависимостью:

$$V_{\text{допп}} = V_{\text{ист}} \times \cos \alpha,$$

где α - угол между истинным вектором скорости и направлением ультразвукового пучка.

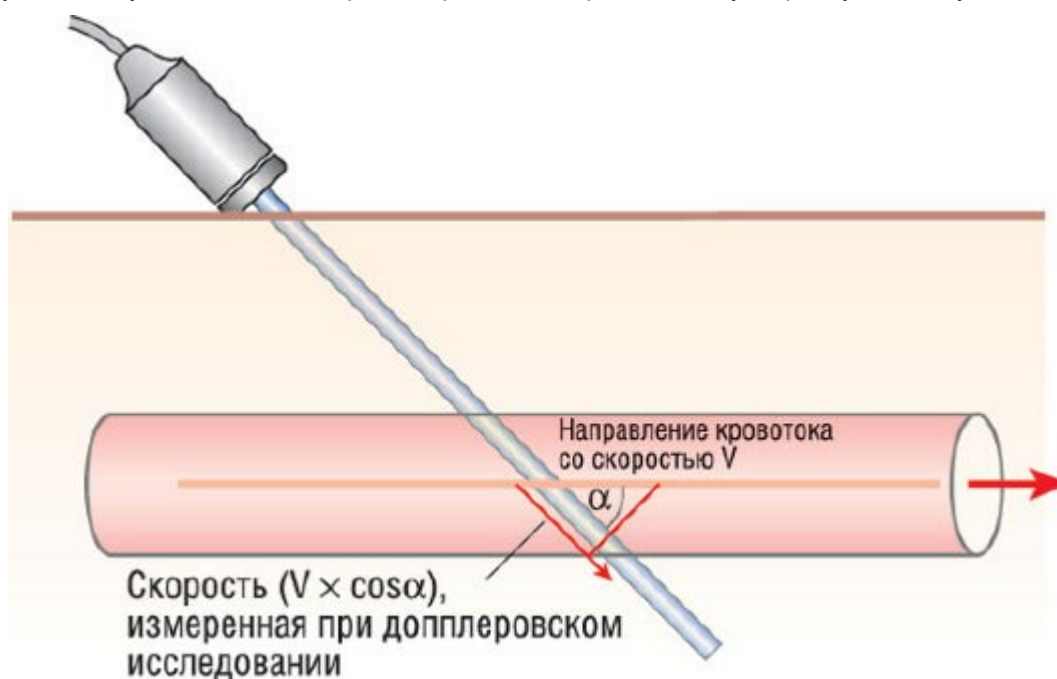


Рис. 4.3. Зависимость скорости потока крови от угла локации. Если ось ультразвукового пучка находится под углом к направлению кровотока, то расчетная скорость кровотока ($V_{\text{допп}}$) отражает только величину проекции вектора потока на ось ультразвукового пучка. Таким образом, недооцениваются скорости, не совпадающие с направлением ультразвукового пучка. Изменено (с разрешения): Flachskampf F.A. Kursbuch Echokardiographie, 4th edn. - Stuttgart: Thieme, 2008.

- Необходимо отметить, что доплеровским методом можно измерять скорости как очень слабо отражающих и относительно быстро движущихся объектов, например форменных элементов крови (обычные скорости $< 1,5$ м/с), так и сильно отражающих и относительно медленно движущихся объектов в тканях сердца, главным образом миокарда (обычные скорости < 15 см/с; рис. 4.4). Допплеровские сигналы, получаемые от кровотока и тканей, избирательно записываются и отображаются на экране при использовании соответствующих электронных фильтров.

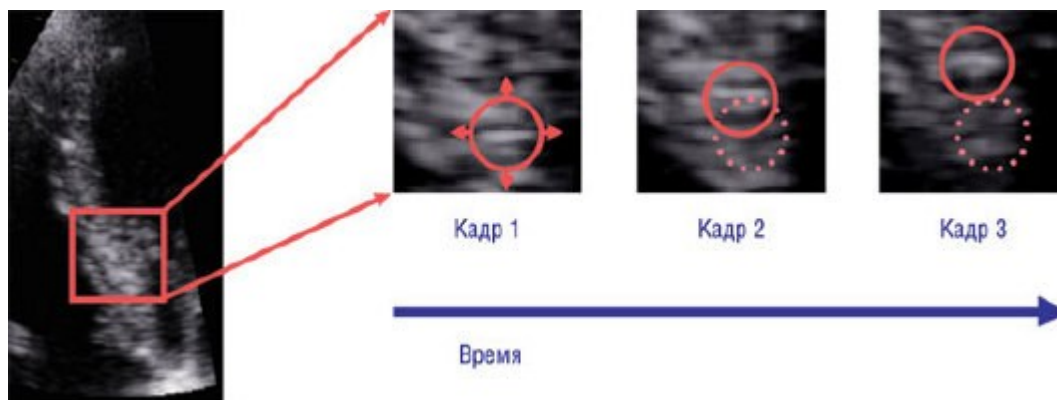


Рис. 4.4. Принцип методики отслеживания дифракционных пятен: на первом кадре определяется зона изображения с характерными особенностями, а на последующих кадрах отслеживается ее перемещение относительно исходного положения. При известной частоте кадров можно оценить величину и направление смещения выделенной зоны, а на основании этих данных можно вычислить параметры, характеризующие скорость и деформацию миокарда.

- Измерения скорости кровотока очень важны при оценке клапанных пороков: они дают возможность рассчитывать степень стеноза, величину УО, выраженность регургитации, патологических сбросов (шунтов) и др. С другой стороны, тканевые скорости предоставляют информацию о функционировании миокарда, которая может быть дополнена анализом регионарной деформации. Не очень давно появился другой способ измерения скорости движения ткани с использованием так называемой методики отслеживания дифракционных пятен ("speckle tracking"), при которой текстурные характеристики ткани ("speckles", "пятнышки", или дифракционные пятна) отслеживаются покадрово в 2D-изображении, что позволяет оценивать движение и скорость отдельных участков миокарда (см. рис. 4.4). При данной методике, которая еще только развивается, определение тканевых скоростей не зависит от угла распространения ультразвукового пучка, что дает возможность ее применения в будущем для оценки скоростей кровотока.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

В эхокардиографах фокусированный ультразвук генерируется датчиком, содержащим большое количество пьезоэлектрических элементов (кристаллов), преобразующих электромагнитные волны в ультразвуковые и наоборот. Ультразвуковой датчик и генерирует, и принимает ультразвуковые волны. ЭхоКГ проводят в импульсном режиме, то есть очень короткий период передачи ультразвука сменяется периодом приема отраженного ультразвука. Исходя из скорости распространения ультразвука в тканях и времени, затраченного ультразвуковым импульсом на достижение объекта и возвращение обратно к датчику, можно рассчитать расстояние от датчика до объекта (рис. 4.5). Этот принцип лежит в основе построения изображений. Один пьезоэлектрический элемент (кристалл) может создавать только одномерное изображение объектов, расположенных на пути распространения сгенерированной им ультразвуковой волны. Это принцип самого первого ЭхоКГ-режима - М-режима ("М" - от английского "motion"), до сих пор часто используемого для линейных измерений (рис. 4.6). Для получения 2D-ЭхоКГ-изображения необходимо множество кристаллов ("2D-матрица", состоящая обычно из 64-96 элементов), генерирующих ультразвук практически одновременно. Электронно наводимый ультразвуковой пучок последовательно перемещается и формирует сектор сканирования, что обеспечивает точное отображение сканируемой структуры, то есть сердца (рис. 4.7-4.9). Электромагнитные колебания, образующиеся пьезоэлектрическими элементами датчика при восприятии отраженного от тканей ультразвукового эха, формируют радиочастотный сигнал. Он проходит цифровую обработку в несколько этапов (детектирование огибающей, компрессия, преобразование развертки) для получения в итоге цифровых изображений в формате DICOM (Digital Images and Communication in Medicine - цифровые изображения и коммуникация в медицине), который поддерживают все производители эхокардиографического оборудования (более детально см. [1, 2]). Все это происходит так быстро, что позволяет создавать изображение сердца в режиме реального времени с частотой кадров более 100 в секунду. Такое временное разрешение недостижимо для других визуализирующих методик, используемых в кардиологии.



Рис. 4.5. Принцип измерения расстояния с использованием импульсного ультразвука. На этом схематическом примере импульс Р, представляющий собой короткую серию ультразвуковых волн, сгенерированных датчиком, отражается от стенки контейнера и возвращается обратно к датчику за измеренный временной интервал Т. Так как скорость распространения ультразвука (с) в среде известна, можно рассчитать расстояние до объекта по формуле $s \times T / 2$. Изменено (с разрешения): Weyman A.E. Principles and Practice of Echocardiography, 2nd edn. - Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994.

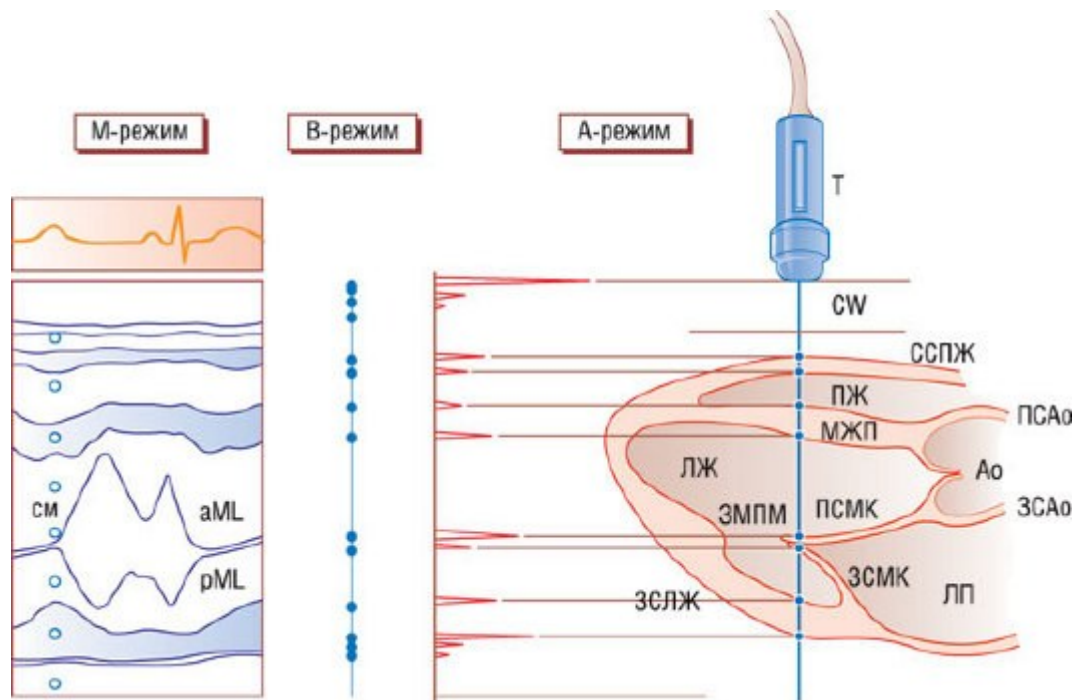


Рис. 4.6. Схематическая диаграмма формирования М-режима ЭхоКГ. Показано продольное сечение сердца по длинной оси от основания до вершины. Единственный ультразвуковой пучок от датчика (Т), расположенного на грудной клетке, направлен так, чтобы пересекать структуры миокарда спереди назад. При этом визуализируются свободная стенка (СВ) и полость ПЖ, МЖП, полость ЛЖ, передняя и задняя створки МК (ПСМК и ЗСМК) и задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ). Сигналы, отраженные от границ структур, могут быть представлены на экране осциллографа в трех видах: А-режим, В-режим и М-режим. Ао - аорта; ПСАо и ЗСАо - передняя и задняя стенка аорты; ЗМПМ - заднемедиальная папиллярная мышца.

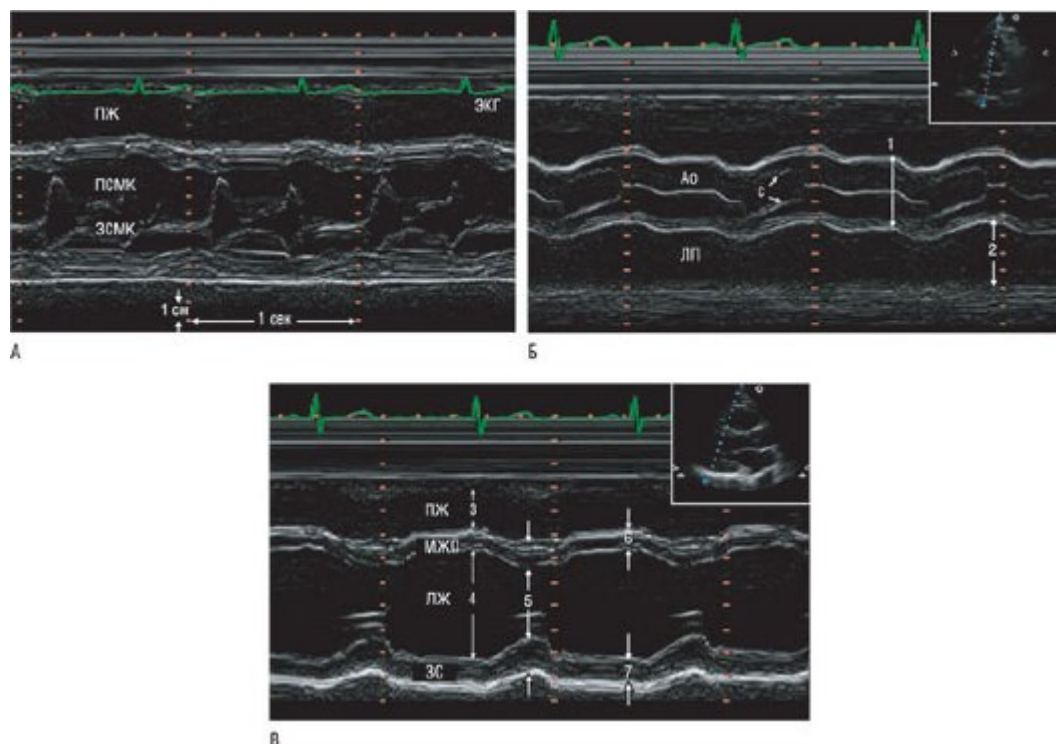


Рис. 4.7. А - регистрация структур, изображенных на рис. 4.6, в М-режиме у здорового субъекта. Передняя створка МК движется кпереди, а задняя створка - кзади, но с меньшей экскурсией. Скорость записи - 50 мм/с. Калибровочная шкала глубины нахождения объекта (в сантиметрах) располагается на экране монитора сверху вниз, а шкала времени - слева направо. Б - стандартное 2D-изображение указывает направление ультразвукового пучка в сечении по короткой оси на уровне АК. Аорта (Ао) изображена в виде двух параллельных структур, смещающихся кпереди во время систолы. Створки АК открыты в систолу и представлены в виде одной линии при закрытии клапана в диастолу, их движения повторяют движения стенок аорты. ЛП расположено кзади от аорты. Стрелки 1 и 2 указывают ориентиры для измерения его диаметра. В - изображение ЛЖ в М-режиме, на уровне кончиков створок МК, где видно систолическое движение внутрь МЖП и задней стенки (ЗС). Курсор в 2D-изображении показывает направление звукового луча. Стрелки указывают ориентиры для измерения диаметра ПЖ (3), КДР ЛЖ (4), КСР ЛЖ (5), толщины МЖП (6) и толщины задней стенки ЛЖ (7). (Материал предоставлен J. Roelandt и R. Erbel.)

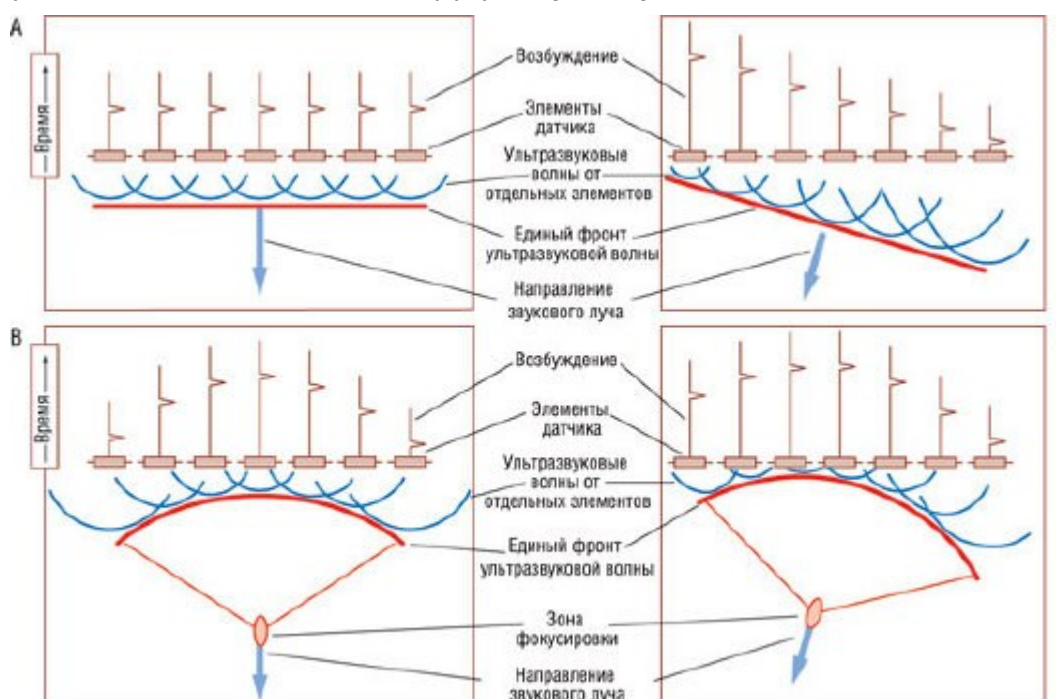


Рис. 4.8. Концепция электронного управления ультразвуковым пучком. А - семь элементов фазированной решетки датчика генерируют ультразвук одновременно. Небольшое расстояние между элементами дает возможность генерировать ультразвуковые волны единым фронтом и посылать их перпендикулярно к поверхности датчика. Б - элементы генерируют ультразвуковые волны последовательно, но они все используются, чтобы создать единственный звуковой пучок. Когда индивидуальные волны объединяются, сформированный фронт ультразвуковой волны оказывается неперпендикулярным поверхности датчика и испускается под углом. Изменение последовательности возбуждения элементов позволяет осуществлять быстрое перенаправление звукового луча в пределах сектора сканирования. В - электронная фокусировка луча осуществляется возбуждением сначала периферических, а затем расположенных по центру элементов (цилиндрическое возбуждение с временной селекцией). В дополнение к фокусировке посылаемого ультразвукового пучка существует возможность фокусировать и возвращающиеся сигналы. При этом датчик выборочно принимает только те импульсы, которые возвращаются в определенный момент времени из определенного направления и глубины (динамическая фокусировка при приеме). Это требует наличия очень сложного электронного обеспечения. Г - принцип "цилиндрического возбуждения с временной селекцией" может использоваться для регулировки и фокусировки ультразвукового пучка в любом направлении, как при его передаче, так и при его приеме.

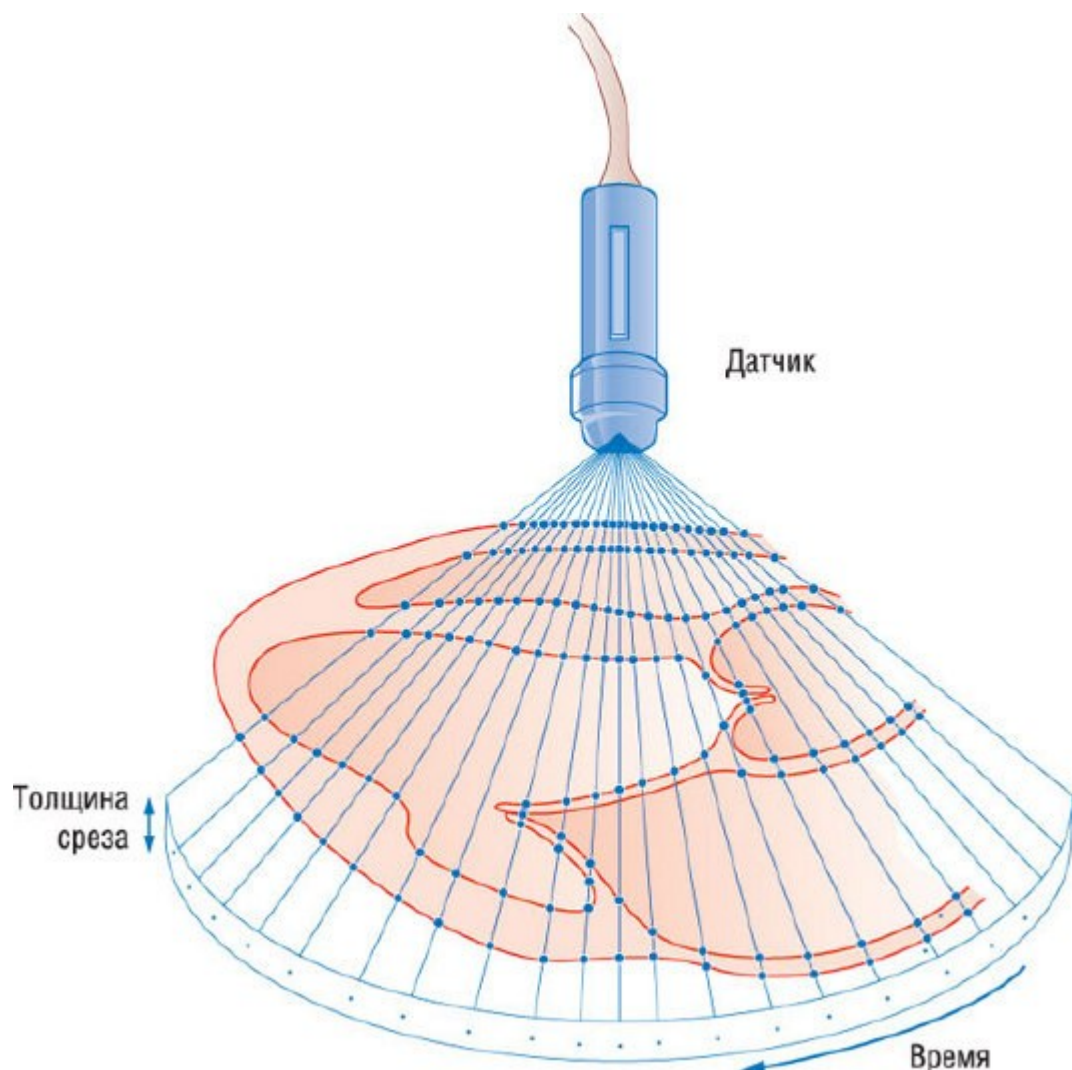
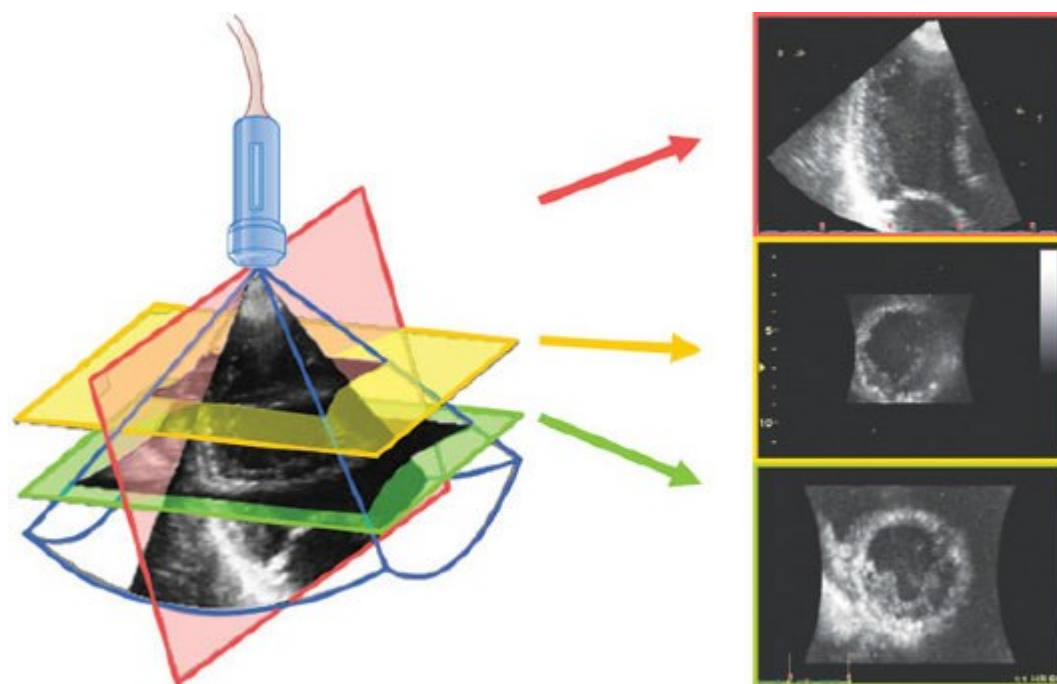
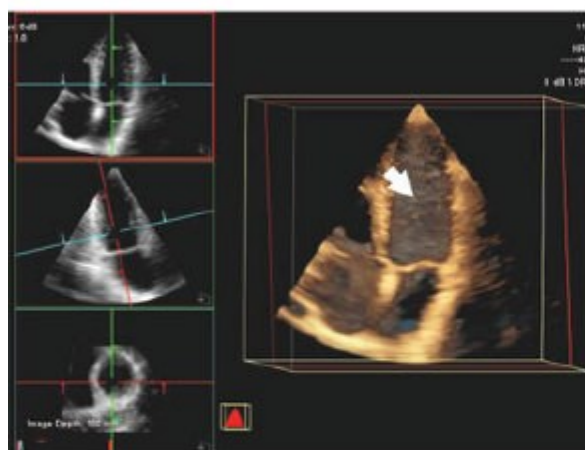


Рис. 4.9. Создание двумерного изображения. Ультразвуковой пучок с помощью электроники перемещается по сектору шириной 80° с одинаковой скоростью и частотой кадров - 25 в секунду. Данные радиальной линии сканирования конвертируются в цифровую матрицу памяти (конвертер данных сканирования), которая может "замораживаться" и отображаться в горизонтальном телевизионном/видеоформате. Курсор может перемещаться в секторе для выбора линии сканирования и получения М-режима (см. рис. 4.6 и 4.7).

В последнее время в клинической практике начали использовать трансторакальные и чреспищеводные датчики, формирующие 3D-изображения с помощью множества пьезоэлектрических 2D-элементов ("матричная решетка", состоящая из нескольких тысяч отдельных элементов), которые позволяют получать полное пирамидальное 3D-изображение в режиме реального времени. Впоследствии (в режиме off-line) обработка этого изображения позволяет получить любые срезы, подобно другим томографическим методикам, таким как МРТ или КТ (рис. 4.10).



А



Б

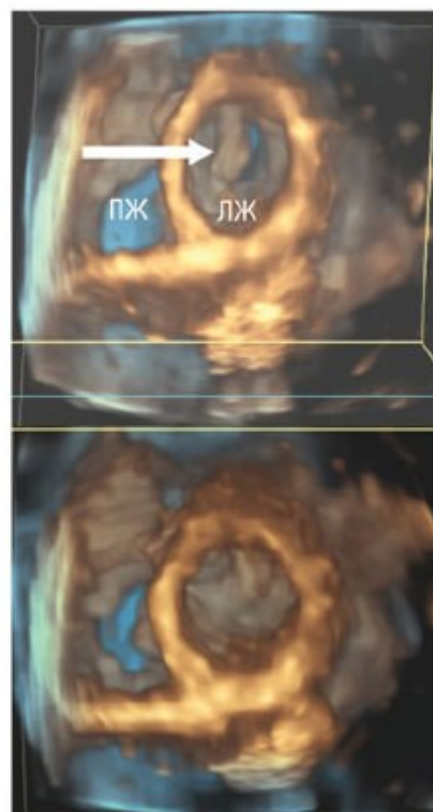


Рис. 4.10. А - трехмерная эхокардиография. Вместо изображения в одной плоскости при 2D-ЭхоКГ "набор объемных данных" получается в процессе сканирования. Использование различных опций для последующей обработки (постпроцессинга) позволяет

визуализировать данные после завершения исследования. В данном примере базальное (красный четырехугольник) и верхушечное (желтый четырехугольник) сечения ЛЖ по короткой оси, а также верхушечное продольное сечение реконструированы из одного и того же 3D-изображения, полученного из верхушечной позиции. Б - слева представлено четырехкамерно-подобное сечение 3D-изображения; обратите внимание на складчатость эндокарда ЛЖ в "глубине" изображения (маленькая стрелка), которое не видно на 2D-изображении. Справа - пример извлечения сечения ЛЖ по короткой оси, полученного из 3D-набора данных. Стрелка указывает на переднюю створку МК, которая открыта на верхнем изображении и закрыта на нижнем.

Помимо отображения морфологии структур сердца, ЭхоКГ дает информацию об их движении и производных параметрах. Допплеровское исследование скорости кровотока дает чрезвычайно важную информацию о клапанных и врожденных пороках, наполнении ЛЖ. В основе доплеровских измерений лежит расчет скорости движения объекта по изменению частоты отраженного сигнала. Этот расчет проводят с использованием быстрого преобразования Фурье, применяемого к данным об изменении отраженного ультразвукового сигнала (более подробно см. [1]). Обычно доплеровский сдвиг частот находится в пределах воспринимаемого человеческим ухом диапазона и может быть воспроизведен эхокардиографом в виде звука. Следует помнить, что все доплеровские измерения зависят от угла сканирования, так что правильное определение скорости возможно только при параллельном направлении ультразвукового пучка и движения объекта. В том случае, если ультразвуковой пучок проходит под углом или ортогонально по отношению к направлению движения объекта, измеренные скорости будут меньше истинных на величину косинуса угла между ними. Для определения и отображения скорости кровотока используют три доплеровских режима (рис. 4.11).

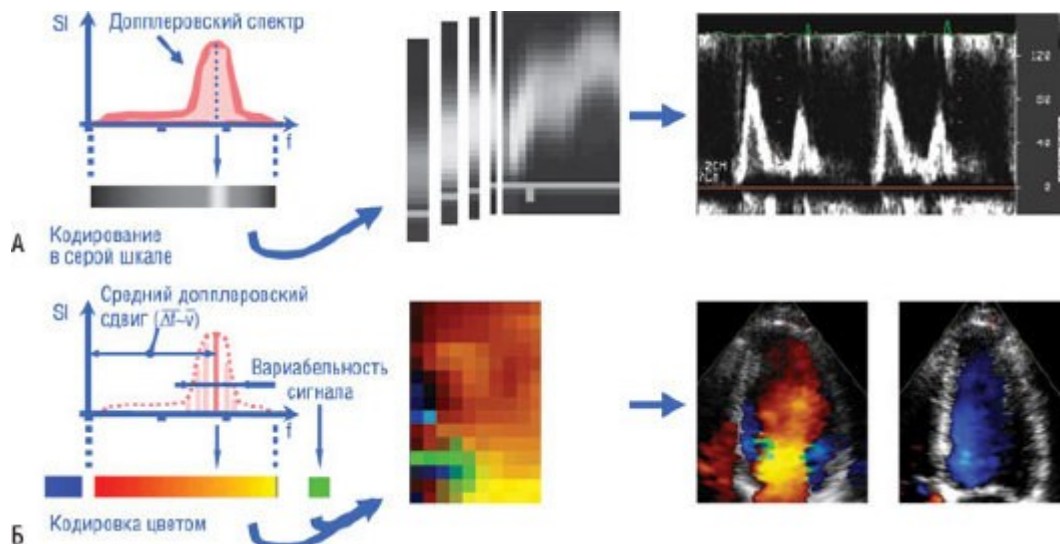


Рис. 4.11. Допплеровские режимы. А - спектральный доплеровский анализ частотного сдвига эхо-сигнала в месте расположения контрольного объема (импульсный доплеровский режим) или на протяжении всего ультразвукового пучка (постоянноволновой доплеровский режим) с применением быстрого преобразования Фурье. Полученный спектр доплеровского сдвига кодируется в оттенках серого (слева). Если эти спектры, представляющие только одну точку во времени, расположить друг за другом, можно получить спектральную кривую (справа). Б - цветная доплерография использует автокорреляционный метод оценки скоростей в большом количестве контрольных объемов в режиме реального времени. Средний доплеровский сдвиг рассчитывается по 5-7 автокорреляционным замерам в каждом кадре и контрольном объеме, затем кодируется в красном и синем цветах и накладывается на 2D-изображение в серой цветовой шкале. Высокая вариабельность при оценке скоростей расценивается как турбулентность потока и кодируется зеленым цветом.

- Импульсный доплеровский режим позволяет оценить кровотоки в определенной области посредством размещения в ней контрольного объема (например, в выносящем тракте ЛЖ). При этом скорости кровотока отображаются на экране в так называемом спектральном виде: скорость - по оси Y, а время - по оси X (параллельно с ЭКГ-сигналом). Интеграл этой кривой является интегралом скорости по времени и измеряется в сантиметрах. При импульсной доплерографии существует предел скорости (обычно 1-2 м/с), до которого возможны правильные ее измерения.

Эту скорость называют скоростью, или пределом Никвиста. Превышение этой скорости приводит к неправильному ее измерению - так называемый "aliasing"-эффект.

- Постоянноволновой доплеровский режим дает возможность определить любую величину скорости кровотока, однако он не позволяет точно установить место на протяжении ультразвукового пучка, в котором измеряется максимальная скорость. Таким образом, постоянноволновой и импульсный доплеровские режимы дополняют друг друга: первый дает возможность обнаружения очень высоких скоростей без уточнения их локализации; с помощью последнего, напротив, возможно установление локализации скоростей, но нельзя оценивать высокоскоростные потоки.
- Цветное доплеровское картирование - режим, при котором скорости кровотока кодируются различными цветами, а цветовая карта накладывается на 2D- или 3D-изображение. Обычно красным цветом кодируют скорости кровотока, направленного к датчику, синим - от датчика. Определение скоростей, которые затем кодируются определенным цветом, происходит путем множественных измерений в режиме, напоминающем импульсную доплерографию, с использованием метода упрощенного анализа, называемого автокорреляцией.
- Анализ скорости кровотока находит применение при решении следующих задач.
- Вычисление максимального и среднего градиента давления (Δp) в месте стеноза или отверстия регургитации, исходя из скорости (v) с помощью упрощенного уравнения Бернулли:

$$\Delta p = 4 \times v^2,$$

и расчет площади стенозированного отверстия или отверстия регургитации на основе уравнения непрерывности потока. Несмотря на ряд ограничений указанных выше расчетов, они позволяют оценивать выраженность клапанных стенозов, определять по трикуспидальной регургитации систолическое давление в ЛЖ, (полу)количественным методом оценивать тяжесть регургитации и др.

- Визуализация струи регургитации и патологического шунтирования крови с использованием цветного доплеровского режима.
- Оценка наполнения ЛЖ и качественная оценка давления наполнения.

Доплеровский анализ высокоамплитудных низкоскоростных ультразвуковых импульсов от тканей сердца носит название тканевой доплерографии. Ее применяют главным образом для оценки функций миокарда (рис. 4.12). Измерение продольных (от верхушки к основанию) скоростей базальных сегментов ЛЖ дает информацию о его общей систолической и диастолической функции. Кроме того, по пространственному градиенту скоростей можно рассчитать скорость региональной деформации ("strain rate"), измеряемую в s^{-1} , или герцах, а интегрирование скорости деформации по времени позволяет вычислять собственно деформацию ("strain"), измеряемую в процентах. Деформация представляет собой укорочение и удлинение миокарда в продольном направлении в верхушечных сечениях, а также утолщение или истончение по короткой оси в парастеральных сечениях. Преимущество оценки деформации - ее истинно локальный характер, в то время как на скорость движения миокарда всегда оказывает влияние движение соседних сегментов ("tethering" или "привязывание") и всего сердца в целом (более подробно см. разделы "Стресс-эхокардиография" и "Функции левого желудочка"). Недавно появилась возможность оценки деформации с помощью методики отслеживания дифракционных пятен, которая не является доплеровской и, следовательно, не зависит от угла сканирования. Этот метод позволяет измерять региональные тканевые скорости, деформацию и скорость деформации в любых направлениях. Тканевые скорости, деформация и скорость деформации могут быть представлены на экране в 2D-цветном режиме и в графическом виде (изменение скорости во времени).

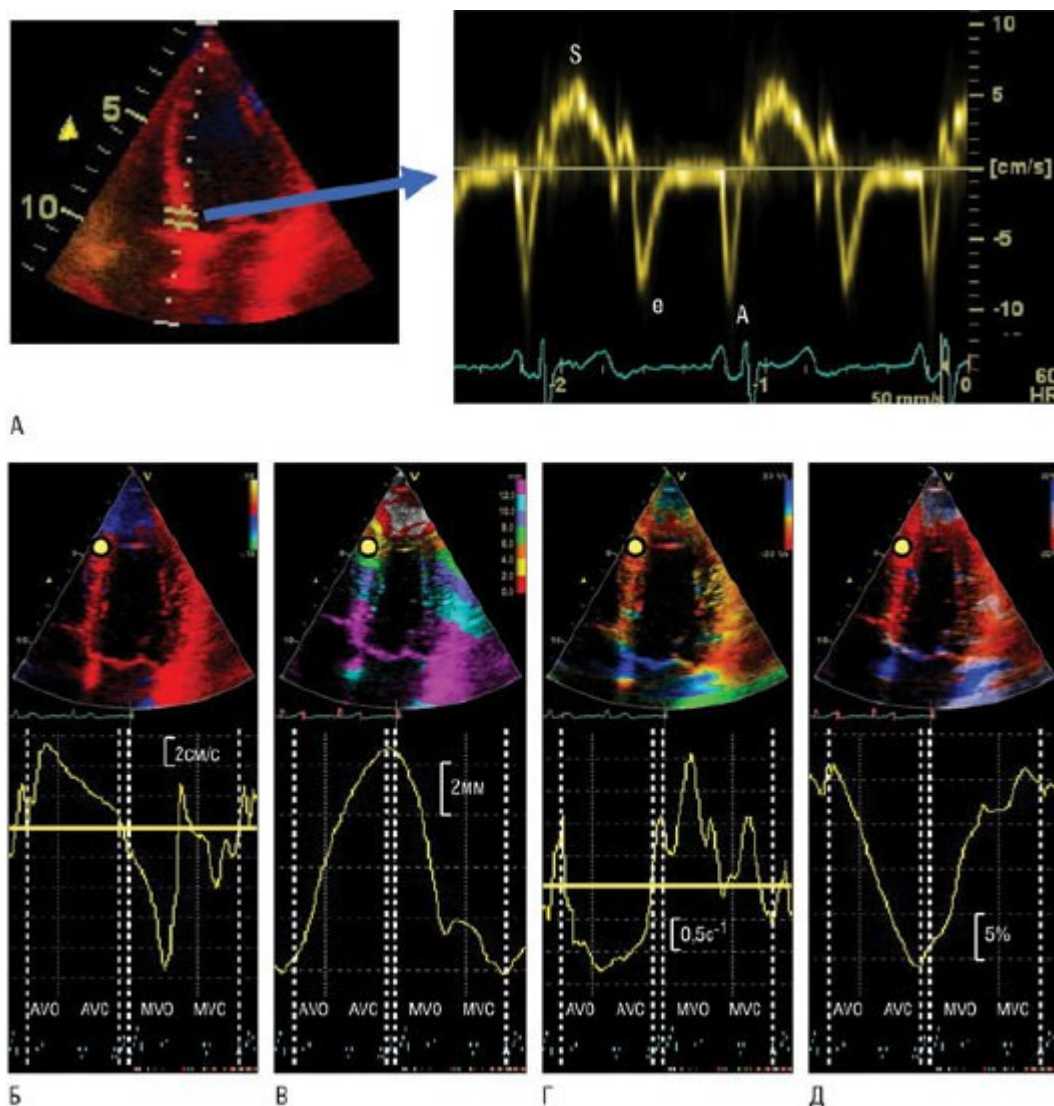


Рис. 4.12. Доплеровская оценка скорости движения и деформации миокарда. А - принцип импульсного тканевого доплеровского исследования. Скорость движения миокарда измеряют при размещении контрольного объема импульсной доплерографии в миокарде (здесь базальный сегмент перегородки в четырехкамерном сечении, см. цветное доплеровское изображение слева) при включенном тканевом доплеровском режиме. Волны на графике спектрального тканевого доплеровского режима имеют следующие обозначения: S - максимальная систолическая; e' - ранняя диастолическая скорость; a' - поздняя диастолическая скорость. Б - скорость; В - смещение; Г - скорость деформации; Д - деформация МЖП (желтый круг показывает позиции контрольного объема) здорового человека. В верхнем ряду показаны цветные доплеровские 2D-изображения соответствующих параметров в четырехкамерном верхушечном сечении. В нижнем ряду приведены нормальные кривые различных параметров. ЭКГ необходима для определения времени следующих событий: AVO, AVC, MVO, MVC, обозначающих открытие и закрытие АК и МК соответственно.

ЭХОКАРДИОГРАФЫ

В настоящее время эхокардиографы - полностью цифровые устройства, состоящие из следующих основных элементов (рис. 4.13).



А



Б



В



Г

Рис. 4.13. Разнообразие эхокардиографического оборудования. А - современный эхокардиограф, оборудованный экраном, органами управления, клавиатурой, различными датчиками, видеомagneитофоном, принтером и колесами. Б - эхокардиограф-ноутбук. В - эхокардиограф-наладонник. Г - датчики и монета в 1 евро для сравнения размеров: слева - стандартный трансторакальный датчик, справа - трансторакальный матричный 3D-датчик, внизу - кончик стандартного чреспищеводного 2D-датчика, наверху - специализированный постоянно-волновой доплеровский датчик.

• Датчики. Обычно трансторакальный датчик работает в широком диапазоне частот и использует, по крайней мере частично, гармонические частоты отраженного ультразвука для создания изображения. Датчик может работать одновременно в М- и 2D-режимах, а также во всех доплеровских режимах (для оценки кровотока и движения ткани). Поверхность датчика, генерирующая ультразвук и контактирующая во время ЭхоКГ с телом пациента, должна быть небольшой, чтобы помещаться в межреберных промежутках. Кроме того, используют специализированные 3D-датчики, а также небольшие по размерам датчики для работы в постоянно-волновом доплеровском режиме. Внутри датчика расположено множество уложенных определенным образом пьезоэлектрических кристаллов, преобразующих ультразвуковые волны в электромагнитные. Фокусировки ультразвукового пучка, имеющей решающее значение для качества изображения, достигают с помощью акустических линз и электронных средств. Для

создания акустической связи между поверхностью датчика и кожей пациента необходим специальный ультразвуковой гель.

- Компьютер необходим для обработки электромагнитных колебаний, поступающих от датчика, и создания на экране изображений, графиков и т.д.
- Возможность хранения информации в цифровом виде обеспечивается наличием жесткого диска и/или интерфейсов для экспорта данных в сеть и на удаленные серверы или съемные носители информации (например, магнитооптический диск). Кроме того, большинство эхокардиографов оснащено принтерами и видеозаписывающими устройствами.
- Экран монитора и клавиатура для пользователя. Экран обычно имеет настраиваемую конфигурацию, на нем отображаются сектор изображения, ЭКГ-сигнал для синхронизации, время, данные о пациенте и о лечебном учреждении. Детальный анализ изображений и других данных часто выполняется уже после окончания исследования (off-line) на рабочей станции.
- ЭКГ-кабель нужен для получения одного из отведений ЭКГ для синхронизации и мониторингирования.

В настоящее время все вышеперечисленное оборудование может быть размещено в портативных устройствах наподобие ноутбука, питающихся от аккумулятора. Размеры прибора могут быть настолько малы, что он помещается в карман (при этом, однако, страдает качество изображения и теряются некоторые опции). Однако некоторые современные эхокардиографы оснащены колесами, что позволяет использовать их у постели больных в палате интенсивной терапии или в реанимации.

ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ И ПРОТОКОЛ СТАНДАРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В повседневной практике ЭхоКГ выполняют трансторакально. При этом используют несколько эхокардиографических "окон", или доступов, для получения изображения сердца. Местоположение этих "окон" варьирует у каждого пациента и поэтому может быть указано лишь приблизительно (рис. 4.14).

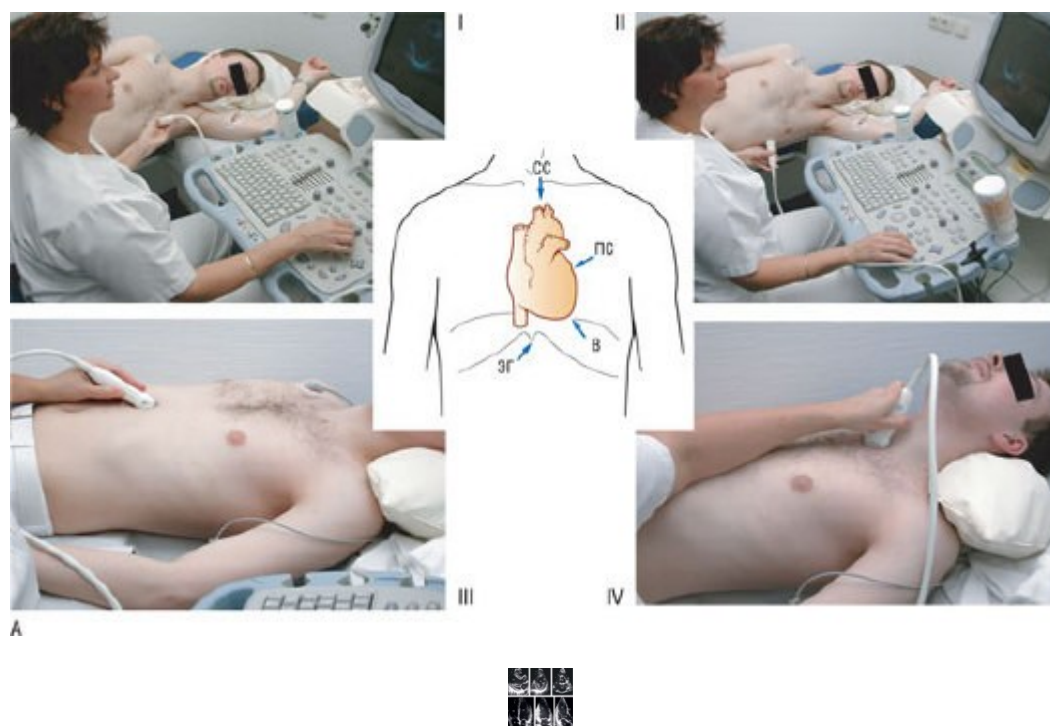


Рис. 4.14. А - при стандартном исследовании используют следующие ЭхоКГ-доступы: I) парастеральный (ПС); II) верхушечный (В); III) эпигастральный (ЭГ); IV) супрастеральный (СС). Обратите внимание на разное положение пациента при использовании различных доступов. (Материал предоставлен J. Roelandt и R. Erbel.) Б - набор стандартных ЭхоКГ-сечений. Верхний ряд: слева - парастеральное продольное сечение, в центре - парастеральное сечение по короткой оси на уровне папиллярных мышц, справа - парастеральное сечение по короткой оси на уровне АК. Нижний ряд: слева - верхушечное четырехкамерное сечение, в центре - верхушечное двухкамерное сечение, справа -

верхушечное продольное сечение. ВАО - восходящий отдел аорты; ПС - передняя стенка; НС - нижняя стенка; БС - боковая стенка; ВТЛЖ - выходной тракт ЛЖ; СЛА - ствол ЛА; ЗС - задняя стенка; НП - нижняя перегородка.

Существуют следующие эхокардиографические "окна" (доступы).

- Парастернальный доступ: у левого края грудины у лежащего на левом боку пациента. Сечения: парастернальное продольное сечение (по длинной оси) ЛЖ и несколько поперечных сечений (по короткой оси) ЛЖ и структур в основании сердца. В этих позициях могут быть выполнены линейные измерения размеров ЛЖ, аорты и ЛП с использованием М-режима или на 2D-изображениях.
- Верхушечный доступ: в области верхушечного толчка сердца у лежащего на левом боку, с легким поворотом на спину пациента. Стандартные верхушечные сечения: четырехкамерное, двухкамерное и продольное.
- Эпигастральный (субкостальный) доступ: в эпигастральном углу у лежащего на спине пациента. Могут быть получены субкостальные четырехкамерное, продольное и поперечные сечения.
- Супрастернальный доступ: в области яремной ямки у пациента, лежащего на спине с запрокинутой назад головой. Может быть визуализирован грудной отдел аорты (особенно ее дуга). У многих больных исследование из этого доступа затруднено.
- Правый парастернальный доступ иногда используют при исследовании кровотока через АК.

Исследователь сидит справа или слева от пациента, одной рукой держит датчик, другой - управляет настройками прибора, сосредоточиваясь при этом на изображении на экране монитора. Важно понимать, что правильность получения стандартных сечений во время ЭхоКГ во многом определяют с помощью внутренних ориентиров (например, для верхушечной четырехкамерной позиции это получение максимально длинной оси ЛЖ и максимальных диаметров колец МК и ТК). Место локализации и положение датчика вторичны по отношению к внутренним ориентирам, а не наоборот. Качество получаемых ЭхоКГ-изображений зависит как от квалификации исследователя, так и от особенностей пациента. Трудно проводить исследование у больных с эмфиземой легких (например, страдающих ХОБЛ или находящихся на искусственной вентиляции легких), деформацией грудной клетки или выраженным ожирением, хотя практически у любого пациента можно найти, по крайней мере, один доступ с приемлемой визуализацией.

Последовательность выполнения стандартного ЭхоКГ приведена в табл. 4.2. Продолжительность исследования зависит от трудности получения изображений и имеющейся патологии. Последние Европейские рекомендации отводят в среднем 30 мин на одно исследование, включая написание заключения [3]. Каждое ЭхоКГ сохраняется на цифровом носителе (предпочтительно) или видеопленке, на которых должны быть представлены все полученные сечения.

Таблица 4.2. Последовательность и типичные элементы стандартного эхокардиографического сечения

Сечение	Тип данных
Парастернальное продольное сечение ЛЖ (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография + М-режим)*	Петля
Парастернальное сечение по короткой оси на уровне АК (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография + М-режим)*	Петля
Парастернальное сечение по короткой оси на уровне МК (2D-ЭхоКГ)*	Петля
Парастернальное сечение по короткой оси на уровне папиллярных мышц (2D-ЭхоКГ)	Петля
Парастернальное сечение приносящего тракта ПЖ (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)*	Петля
Парастернальное сечение выносящего тракта ПЖ (2D-ЭхоКГ)	Петля

+ цветная доплерография)*	
Верхушечное четырехкамерное сечение (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)*	Петля
Верхушечное пятикамерное сечение (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)*	Петля
Верхушечное двухкамерное сечение (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)*	Петля
Верхушечное продольное сечение (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)*	Петля
Эпигастральное четырехкамерное сечение (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)* межпредсердной перегородки	Петля
Эпигастральное - коллабирование нижней полой вены на вдохе (+ М-режим)	Петля
Супрастернальное продольное сечение дуги аорты (2D-ЭхоКГ + цветная доплерография)***	Петля
Трансмитральный кровоток (импульсная доплерография)	Спектральная доплерография (неподвижное изображение)
Кровоток в выносящем тракте ЛЖ (импульсная доплерография)	Спектральная доплерография (неподвижное изображение)
Кровоток в выносящем тракте ЛЖ / на АК (постоянноволновая доплерография)	Спектральная доплерография (неподвижное изображение)
Скорость трикуспидальной регургитации (постоянноволновая доплерография)	Спектральная доплерография (неподвижное изображение)
Пулмональный кровоток (импульсная доплерография)	Спектральная доплерография (неподвижное изображение)
Тканевая доплерография кольца МК (септальная и латеральная скорости)	Спектральная доплерография (неподвижное изображение)

* Цветное доплеровское исследование может быть выполнено в конце серошкального 2D-исследования. М-режим может выполняться на неподвижном изображении и необязателен в продольном и поперечном сечениях.

** У взрослых данное сечение визуализируется при необходимости.

Воспроизведено с разрешения: Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P. et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies // Eur. J. Echocardiogr. - 2008. - Vol. 9. - P. 438-448.

ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Пищевод и дно желудка обеспечивают ЭхоКГ-"окно", которое не ограничено легкими и ребрами и находится в непосредственной близости от базальных структур сердца, в частности от предсердий и грудного отдела аорты [4]. Кроме того, чреспищеводную ЭхоКГ можно выполнять при

невозможности доступа к классическим трансторакальным окнам, например во время операций на сердце. Чреспищеводную ЭхоКГ выполняют с помощью эндоскопического зонда с ультразвуковым датчиком, встроенным в его кончик (рис. 4.15, см. рис. 4.13). Кончик может сгибаться механически в разных направлениях, а датчик может поворачиваться (электроприводом) на 180° , что позволяет получать любые сечения в пределах конического объема с верхушкой в центре датчика (рис. 4.16) [5, 6]. Чреспищеводные датчики из-за близости к сердечным структурам могут работать на более высоких частотах, чем трансторакальные датчики (как правило, 5-7 МГц). Они способны работать во всех ЭхоКГ-режимах, в том числе имеют возможность 3D-визуализации в режиме реального времени. Перед выполнением чреспищеводного исследования необходимо подписание пациентом информированного согласия, так как исследование сопровождается дискомфортом и очень малым риском перфорации пищевода или глотки (приблизительно 1:10 000), особенно при наличии опухолей, дивертикулов или стриктур; также есть риск развития осложнений седации [7]. Пациент не должен есть, по крайней мере, в течение 4 ч. После предварительной легкой седации и местной анестезии зонд при активном глотании проходит в пищевод и желудок. Как было показано, чреспищеводная ЭхоКГ имеет более высокую диагностическую точность, чем трансторакальная ЭхоКГ, при диагностике инфекционного эндокардита, дисфункции клапанных протезов, выявлении сердечных источников эмболии (в частности, тромбов в ЛП и его ушке), расслоения аорты и других заболеваний.

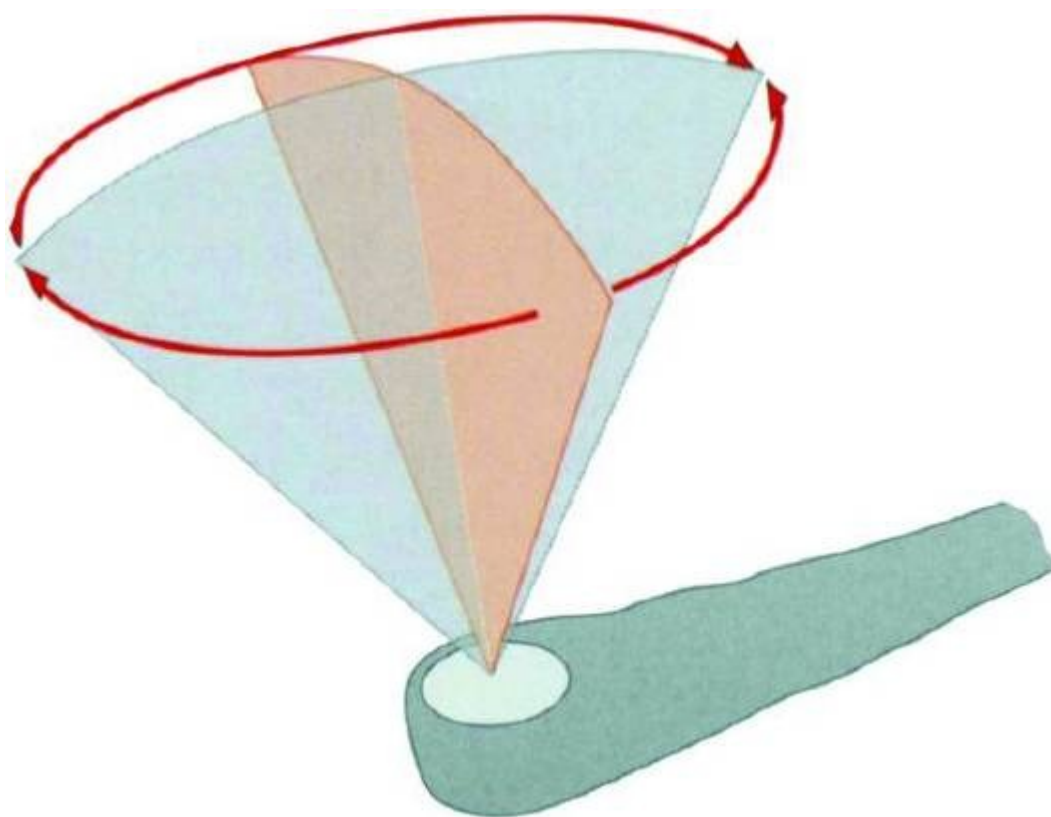


Рис. 4.15. Схематичное изображение работы многопланового чреспищеводного датчика. Внутренняя ротация датчика позволяет изменять плоскость сечения в пределах 180° . Изменено (с разрешения): Roelandt J.R.T.C., Thomson I.R., Vletter W.B. et al. Multiplane transesophageal echocardiography: latest evolution in an imaging revolution // J. Am. Soc. Echo. - 1992. - Vol. 5. - P. 361-367.

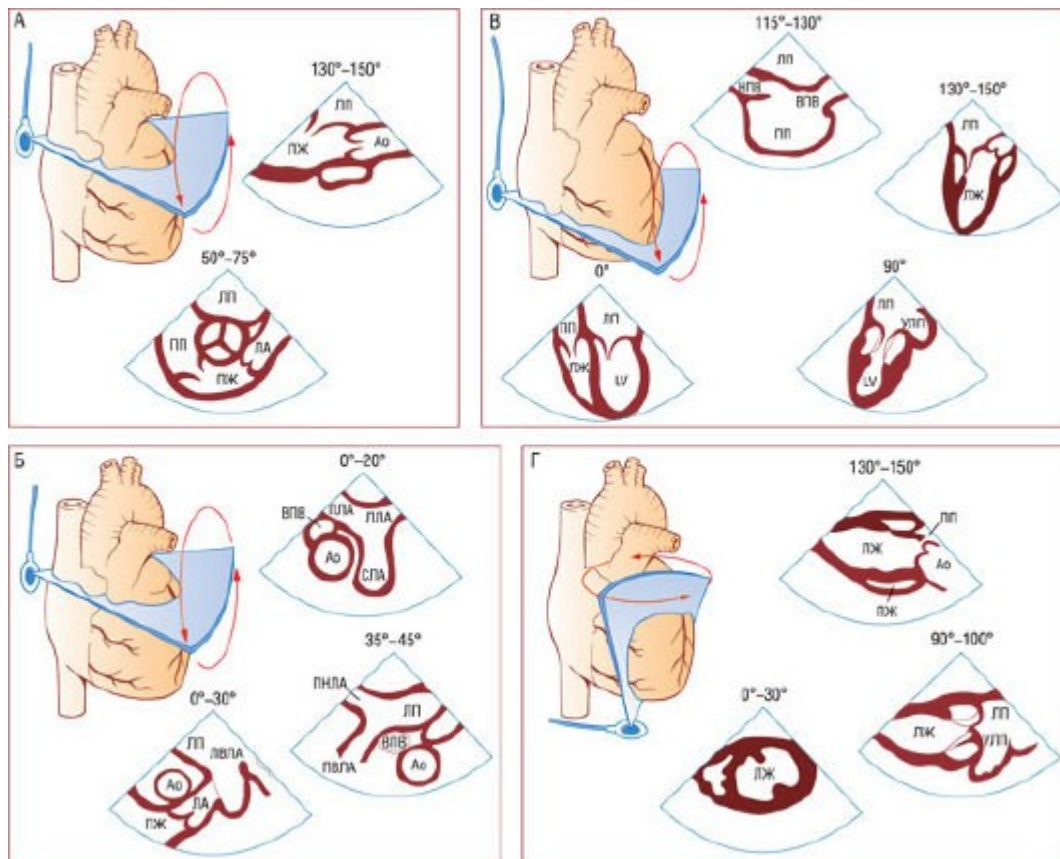


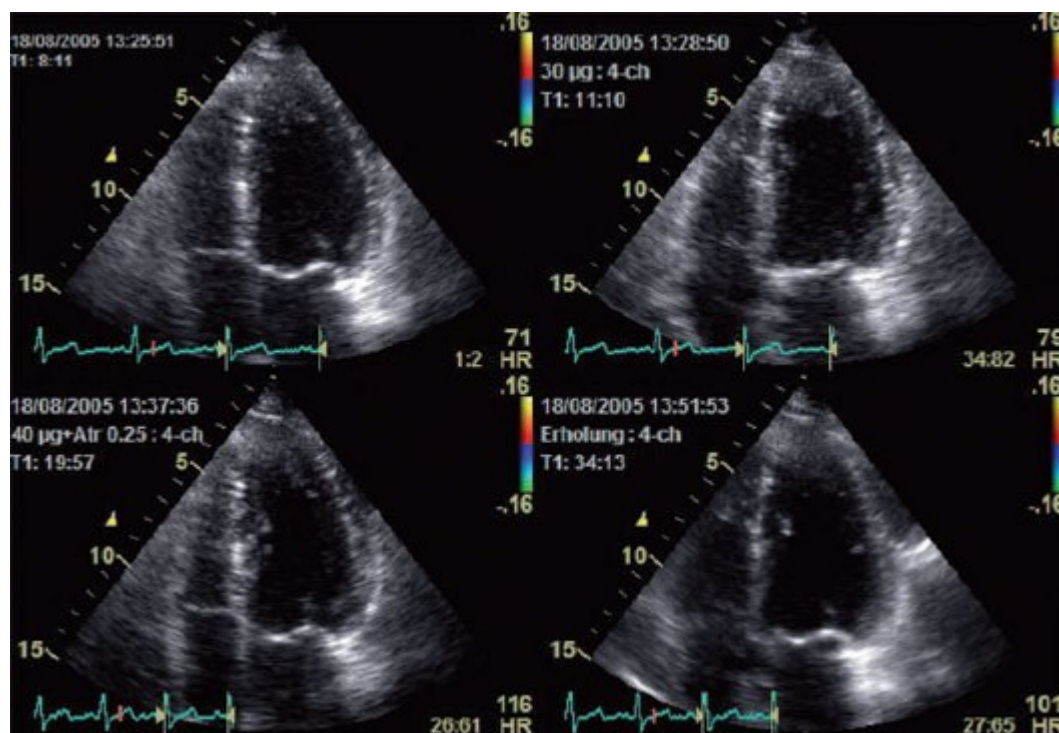
Рис. 4.16. Типичные позиции чреспищеводного датчика и чреспищеводные сечения. Позиция плоскости сканирования отображается на экране дисплея: 0° обозначает поперечное сечение, которое является ортогональным по отношению к датчику, 90° указывает на продольное сечение, 180° - зеркальное изображение 0°. А - верхние чреспищеводные сечения АК по длинной (130-150°) и короткой (50-75°) осям. Б - верхние чреспищеводные сечения крупных сосудов и ушка предсердия (против часовой стрелки): поперечное сечение ушка ЛП и левой верхней легочной вены (0-30°); промежуточное сечение восходящей части аорты, ЛП и правых легочных вен (35-45°); при переднем сгибании датчика получено поперечное сечение восходящей аорты, верхней полой вены и ствола ЛА с бифуркацией (0-20°). В - нижне-срединные чреспищеводные сечения с типичным поперечным сечением, соответствующим (при вращении датчика против часовой стрелки) четырехкамерному сечению ЛЖ. При таком расположении датчика могут быть визуализированы правые структуры сердца. Продольное сечение ПП визуализируется при 115-130°. Г - трансгастральные сечения, соответствующие (при вращении датчика против часовой стрелки) трансгастральному сечению по короткой оси на уровне папиллярных мышц, двухкамерному сечению и сечению по длинной оси ЛЖ. Ао - восходящая часть аорты; НПВ - нижняя полая вена; УЛП - ушко левого предсердия; ЛЛА - левая ЛА; ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена; СЛА - ствол ЛА; ПЛА - правая ЛА; ПНЛА - правая нижняя легочная вена; ПВЛА - правая верхняя легочная вена; ВПВ - верхняя полая вена.

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

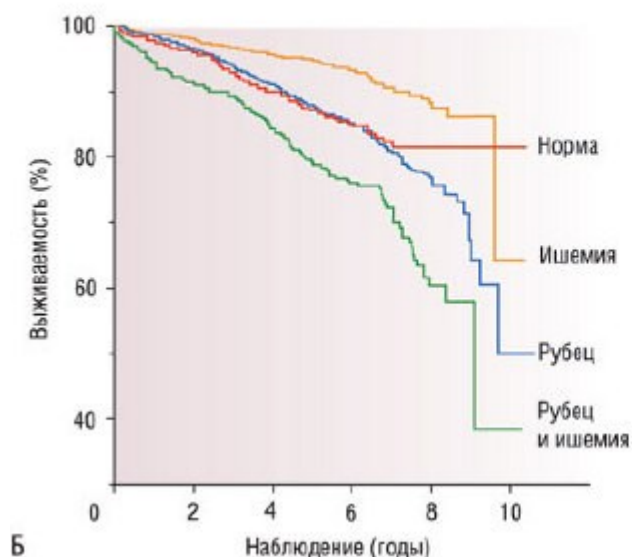
ВЫЯВЛЕНИЕ ЗОН ИШЕМИИ

Хотя при ЭхоКГ невозможно полностью визуализировать венечные артерии, хорошо известна возможность выявлять стресс-индуцируемую ишемию посредством обнаружения вновь возникающих при стрессе локальных нарушений сократимости. Наиболее распространенные виды стресс-ЭхоКГ - физическая нагрузка на беговой дорожке (тредмил-тест) или велоэргометре, инфузия добутина (в постепенно возрастающих дозах до 40 мкг/кг в минуту с дополнительным введением 0,25 мг атропина до общей дозы 1 мг) и инфузия дипиридамола [8]. При проведении стресс-ЭхоКГ записывают кинопетли ЛЖ в нескольких сечениях, в покое и на пике нагрузки (или инфузии). Они располагаются на экране рядом и тщательно сравниваются для выявления новых или ухудшения имеющихся локальных нарушений сократимости (рис. 4.17). Для детального анализа локальной сократимости см. раздел "Систолическая функция". При достижении

достаточного уровня нагрузки [обычно определяют по достижению "субмаксимальной" целевой ЧСС: $85\% \times (220 - \text{возраст})$] тест можно считать достоверным, он имеет чувствительность и специфичность 80-90% по сравнению с ангиографией (выявление стенозирующего поражения крупных венечных артерий $>50\%$ их диаметра) [8]. В целом диагностическая точность стресс-ЭхоКГ очень близка к таковой при ОФЭКТ в большинстве двойных исследований, с небольшим преимуществом в специфичности при стресс-ЭхоКГ и в чувствительности при радионуклидной визуализации.



А



Б

Рис. 4.17. А - стресс-эхокардиография. При стресс-ЭхоКГ кинопетли ЛЖ записываются и хранятся в цифровом виде. С целью выявления легких нарушений сократимости, кинопетли того же сечения (здесь: верхушечное четырехкамерное сечение) на различных стадиях стресс-теста синхронно (с адаптированной скоростью воспроизведения) отображаются рядом друг с другом на экране. На этом примере изображены верхушечные четырехкамерные сечения в покое (наверху слева), при инфузии добутина 30 мкг/кг в минуту (наверху справа), при инфузии добутина 40 мкг/кг в минуту и дополнительной инфузии атропина (пик исследования; внизу слева), а также в восстановительном периоде. Обратите внимание на различную ЧСС в правом нижнем углу каждой петли. Б - кривые выживания 5375 пациентов, в зависимости от результатов стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на беговой дорожке (тредмил-тест): норма; наличие рубца; наличие ишемии; комбинация

рубца и ишемии. Источник (с разрешения): Marwick T.H., Case C., Vasey C. et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography. A strategy for combination with the Duke treadmill score // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 2566-2571.

Отрицательный результат стресс-ЭхоКГ служит отличным предиктором низкой смертности в течение года $\leq 1\%$ [9, 10] (см. рис. 4.17). Аналогичным образом стресс-ЭхоКГ имеет отличную отрицательную предсказательную ценность в отношении периоперационных неблагоприятных событий при некардиальных хирургических вмешательствах [11].

При недостаточно хорошем качестве визуализации применение ЭхоКГ-контрастирования левых камер сердца улучшает оценку локальной сократимости и уменьшает вариабельность результатов, полученных от разных исследователей. Тканевые доплеровские параметры, такие как пиковая систолическая скорость, величина и время систолической деформации, также могут помочь в диагностике ишемии [12] (рис. 4.18). Следует быть готовым, особенно при проведении стресс-ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой (добутином и дипиридамолом), к возможному быстрому появлению и возникновению необходимости лечения угрожающих жизни осложнений, таких как желудочковые нарушения ритма, артериальная гипотензия и другие, которые возникают, по разным оценкам, приблизительно в 0,3-0,7% проб [8]. Таким образом, надлежащая подготовка и наличие оборудования для экстренной медицинской помощи обязательны.

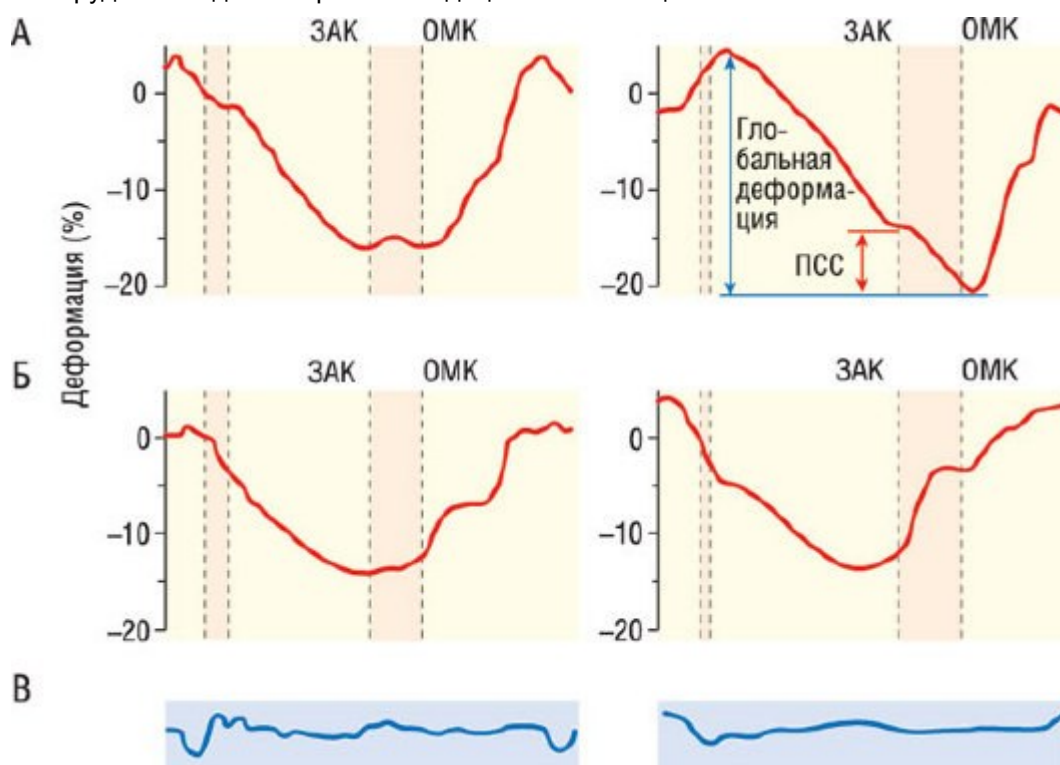


Рис. 4.18. Применение анализа деформации миокарда при стресс-ЭхоКГ с добутином. Кривые продольной деформации исходно (слева) и на пике нагрузки (справа). А - стресс-индуцированная ишемия при пробе с добутином приводит к снижению региональной систолической деформации и появлению постсистолического укорочения (ПСУ). Глобальная деформация может оставаться неизменной. Б - в нормально кровоснабжаемых регионах профиль продольной деформации практически не меняется во время пробы. В - ЭКГ. ЗАК - закрытие АК; ОМК - открытие МК. Изменено (с разрешения): Voigt J.U., Exner B., Schmiedehausen K. et al. Strain rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 2120-2126.

Резерв левой передней нисходящей венечной артерии можно оценить при визуализации проксимального сегмента артерии при чреспищеводной ЭхоКГ [13] или трансторакальном доплеровском исследовании дистальных сегментов левой передней нисходящей артерии [14]. Оценку других венечных артерий проводят редко.

По сравнению с конкурирующими визуализирующими методиками, используемыми для выявления ИБС, стресс-ЭхоКГ имеет весьма существенные преимущества.

- Нет лучевой нагрузки, как при радионуклидных исследованиях или КТ сердца, равно как и нет необходимости в рутинном использовании любых контрастирующих препаратов.

- Не существует никаких ограничений у пациентов с имплантированным кардиостимулятором или нарушениями ритма.
- Стресс-ЭхоКГ можно выполнять практически в любом месте, при необходимости - с портативным оборудованием.
- Стресс-ЭхоКГ выявляет непосредственно функциональные последствия ишемии миокарда, а не нарушение кровоснабжения (как при радионуклидных исследованиях) или наличие коронарного стеноза (как при КТ сердца).
- Расходы при стресс-ЭхоКГ гораздо ниже, чем при любой другой визуализирующей методике.

С другой стороны, результат стресс-ЭхоКГ зависит от опыта и подготовки исследователя в большей степени, чем данные других визуализирующих методик. Вариабельность результатов, полученных от разных исследователей, несмотря на ее снижение в последние годы благодаря улучшению качества оборудования и использованию стандартизированных протоколов, остается "ахиллесовой пятой" этого метода исследования [15, 16].

ВЫЯВЛЕНИЕ ОГЛУШЕННОГО МИОКАРДА

Под действием низких доз добутина, а также при нагрузке небольшой мощности сократительная функция поврежденного, но жизнеспособного (гибернирующего или оглушенного) миокарда может улучшиться. Это улучшение можно выявить при сопоставлении исходных данных и изображений на пике нагрузки или инфузии добутина. Такое улучшение - предиктор восстановления функций после реваскуляризации в случае гибернирующего миокарда и возможности самостоятельного восстановления функций при оглушении миокарда. В большинстве случаев отмечают "двухфазный ответ", когда сначала сократимость миокарда улучшается под действием низких доз добутина (<20 мкг/кг в минуту), а затем при более высоких дозах снова ухудшается, что свидетельствует об ишемическом ответе на более высокий уровень нагрузки. В сравнительных исследованиях стресс-ЭхоКГ с добутином имела несколько меньшую чувствительность (70-80%) и большую специфичность (80-90%) в выявлении дисфункционального, но жизнеспособного (гибернирующего) миокарда, чем ОФЭКТ [17]. Дополнительный количественный анализ деформации миокарда ("strain" и "strain rate") может оказаться полезным в выявлении жизнеспособного миокарда [18].

ПОРОКИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (СМ. ГЛАВУ 21)

Стресс-ЭхоКГ помогает принять решение в некоторых клинических ситуациях при пороках клапанов сердца. При тяжелой митральной регургитации с сохранной ФВ стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой можно использовать для выявления больных, у которых ФВ не нарастает при физической нагрузке, что указывает на отсутствие сократительного резерва и, следовательно, на скрытую начальную дисфункцию ЛЖ. При ишемической митральной регургитации стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой может выявить "динамическую митральную регургитацию", тяжесть которой увеличивается во время физической нагрузки [19]. При аортальном стенозе с тяжелым нарушением функций ЛЖ и низким градиентом на АК стресс-ЭхоКГ с низкими дозами добутина помогает обнаружить, действительно ли аортальный стеноз тяжелый или только кажется таковым из-за низкого УО.

КОНТРАСТНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

При ЭхоКГ, как правило, нет необходимости в применении контрастных веществ для визуализации различных структур сердца. Однако в некоторых случаях (например, если больной находится на искусственной вентиляции легких или очень тучный) точность определения границы между кровью и тканью, особенно границы эндокарда ЛЖ, бывает недостаточной для диагностики ряда нарушений. В этом случае можно болюсно или капельно ввести контрастные вещества, состоящие из наполненных газом сфер с липидной оболочкой и диаметром, аналогичным или меньшим, чем у эритроцитов (рис. 4.19). Граница раздела "газ-оболочка" обеспечивает хорошее отражение ультразвука. Контраст сначала попадает в правые камеры сердца, затем после прохождения через легкие оказывается в ЛП и, наконец, в ЛЖ. Контрастирование левых камер сердца позволяет улучшить определение границы эндокарда ЛЖ, помогая при расчете объемов ЛЖ и выявлении нарушений локальной сократимости.

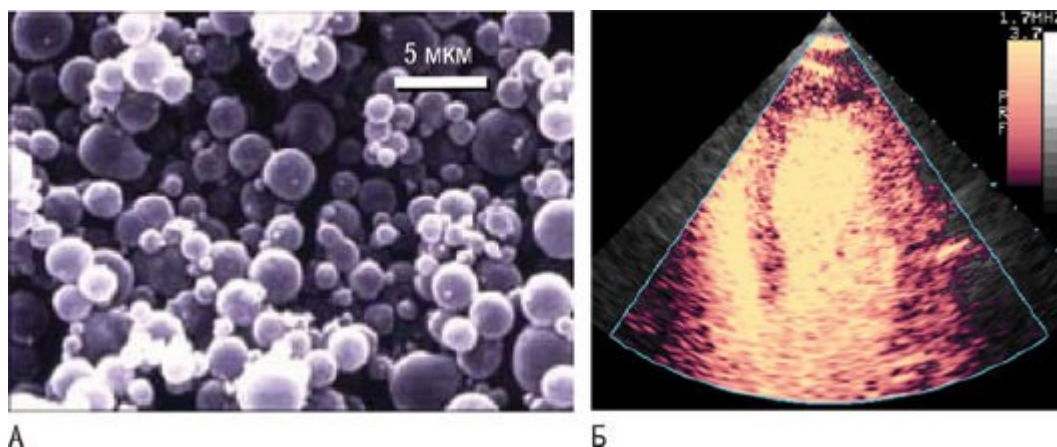


Рис. 4.19. Контрастная эхокардиография левых камер сердца. А - микропузырьки состоят из стабилизирующей оболочки (альбумин, жирные кислоты или фосфолипиды) и заполнены инертным газом или воздухом. Б - внутривенное введение контраста приводит к тугому контрастированию камер сердца и (частично) миокарда.

Кроме того, контраст также проникает в коронарный кровоток и тем самым повышает отражательную способность миокарда. По этой причине его можно использовать в качестве эквивалента меченых изотопов при ядерных перфузионных исследованиях, в особенности вместе с сосудорасширяющими препаратами (аденозина фосфатом) [20, 21]. Количественная оценка яркости миокарда и определение динамики повторного контрастирования миокарда после "разрушительных" высокоэнергетических ультразвуковых импульсов, как было показано, позволяет количественно оценить сосудистый объем и скорость кровоснабжения. Интерпретация результатов исследования кровоснабжения миокарда при контрастной ЭхоКГ остается сложной, ее пока нельзя использовать в рутинной практике.

Наряду с коммерчески доступными контрастными препаратами можно использовать обычные в/в вводимые жидкости, особенно вспененную смесь изотонического раствора натрия хлорида и крови, для улучшения визуализации правых структур сердца, а также при доплеровском исследовании. Эти микропузырьки практически не проходят через легкие, поэтому не появляются в левых отделах сердца после в/в инфузии. Контрастирование правых камер часто используют для обнаружения малых предсердных шунтов, например открытого овального окна, особенно при пробе Вальсальвы, путем наблюдения за прохождением микропузырьков из ПП в ЛП через межпредсердную перегородку (см. раздел "Кардиогенная эмболия").

ТРЕХМЕРНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

После первоначальных экспериментов с 3D-реконструкцией из зарегистрированных отдельно 2D-сечений создание так называемых "матричных датчиков" приблизительно с 3000 отдельными пьезоэлектрическими элементами позволяет теперь в режиме реального времени получать пирамидальное объемное изображение, которое содержит все сердце или его части. Теоретически получение такого объемного изображения на протяжении всего одного сердечного цикла, например из апикального доступа, может обеспечить всеми данными о морфологии сердца, а также данными о кровотоке. Объемное изображение может быть рассечено в любой желаемой плоскости для изучения конкретной структуры сердца (рис. 4.20). На практике большинству датчиков необходимы несколько сердечных циклов для получения полного объемного изображения сердца и дополнительные сердечные циклы для записи объемного цветного доплеровского изображения. Основным недостатком в настоящее время по-прежнему остается значительно более низкое пространственное и временное разрешение 3D-датчиков по сравнению с 2D, что исключает возможность их использования в рутинной практике. Тем не менее в некоторых ситуациях применение 3D-ЭхоКГ обусловлено ее превосходством над обычной 2D-визуализацией [22]. При этом используются два уникальных свойства 3D-изображения: способность точно визуализировать полости неправильной формы, например ЛЖ с аневризмой, и возможность отображения дополнительных сечений, которые трудно или невозможно получить при 2D-ЭхоКГ. Вкратце эти ситуации таковы.

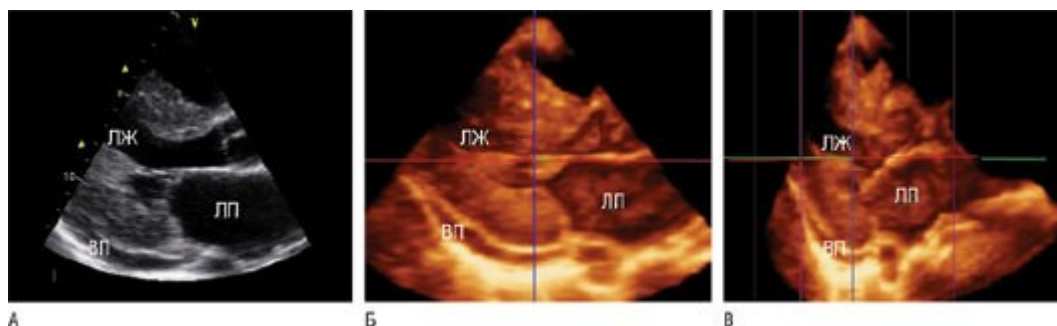


Рис. 4.20. Двухмерное (А) и трехмерные (Б и В) изображения ЛЖ у больного амилоидозом (обратите внимание на увеличенную толщину стенок). Парастернальные сечения. Хотя 3D-изображение (Б) сходно с парастеральным 2D-сечением по длинной оси, оно может быть развернуто для получения вида из ЛП в ЛЖ через МК (В). ВП - выпот в полость перикарда.

- Расчет объемов и ФВ ЛЖ и ПЖ. 3D-ЭхоКГ позволяет рассчитывать объемы без геометрических допущений, которые присущи 2D-алгоритмам, таким как метод Симпсона (рис. 4.21). При условии хорошего качества изображения КСО и КДО, а также массу миокарда можно рассчитать с точностью и воспроизводимостью, сходными с таковыми при МРТ. Существующие программные пакеты включают 3D-инструменты, которые, по крайней мере частично, позволяют обойтись без ручной обводки эндокардиального контура желудочка, что ускоряет расчет объемов ЛЖ. Кроме того, движение эндокарда ЛЖ можно оценивать посегментно для оценки синхронности или диссинхронии сокращения.

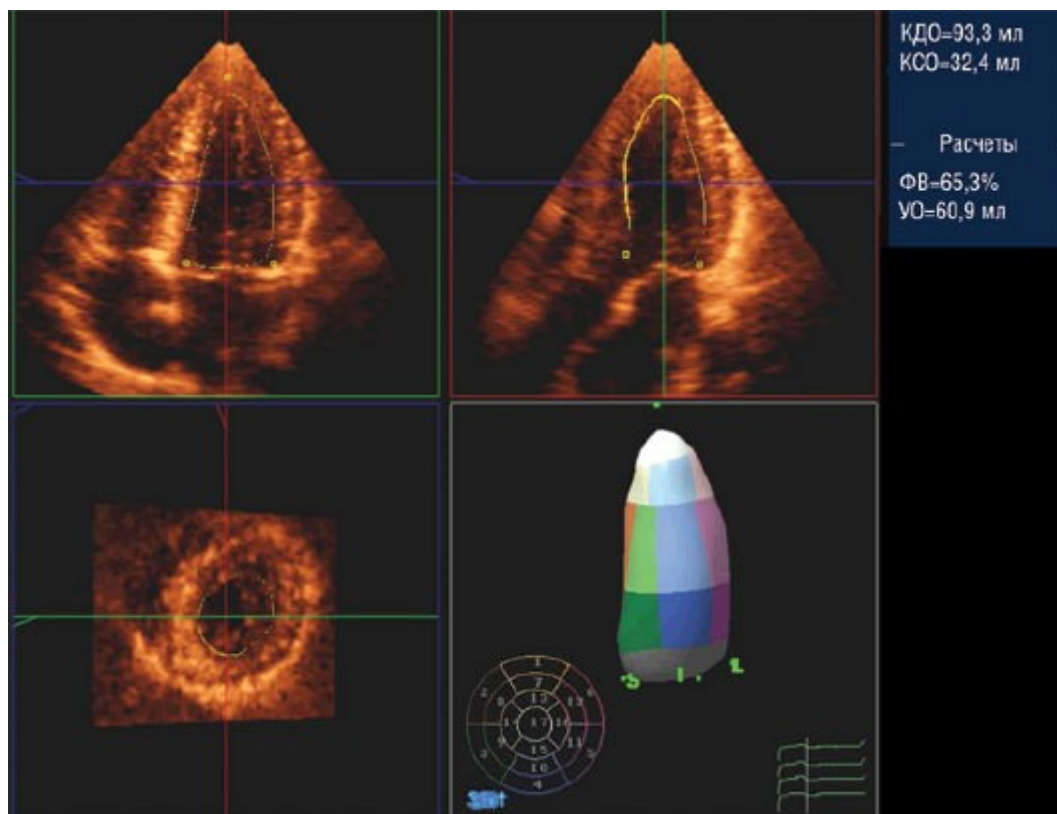


Рис. 4.21. Расчет объема ЛЖ при 3D-эхокардиографии. Отображаются три сечения одного и того же объемного изображения с автоматическим определением границы эндокарда во время всего сердечного цикла. При минимальном участии пользователя точно рассчитываются КСО и КДО, ФВ и УО на основе полного объемного изображения, без любых геометрических допущений. По часовой стрелке - вершечное четырехкамерное сечение, вершечное продольное сечение и сечение ЛЖ по короткой оси; в правом нижнем углу - реконструированная модель полости ЛЖ.

- Анализ морфологии при ревматическом и дегенеративном поражении МК (см. главу 21). Правильная ориентация сечения по короткой оси в 3D-изображении позволяет провести точную планиметрию отверстия при митральном стенозе [23], определить расположение сегментарного

пролапса или "молотящей" створки МК и отобразить его со стороны ЛП (так, как видят его хирурги) [24].

- Изображения межпредсердной перегородки, ее дефектов (см. главу 10) и окклюдеров (анфас) (рис. 4.22).



Рис. 4.22. Дополнительное (анфас) изображение при чреспищеводной 3D-ЭхоКГ окклюдирующего устройства для открытого овального окна in situ в межпредсердной перегородке.

ДРУГИЕ МЕТОДИКИ И НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ

Переносные устройства, такие как ноутбук или наладонные компьютеры, стали использовать в течение последнего десятилетия, что позволяет выполнять ЭхоКГ практически в любых условиях (см. рис. 4.13). Хотя качество и количество диагностических режимов уменьшено по сравнению с новейшими приборами, эти устройства зачастую не уступают "большим" эхокардиографам 10-15-летней давности.

Внутрикоронарное УЗИ освещено в главе 8. При других видах внутрисосудистых и внутрисердечных УЗИ используют одноразовые, диаметром 10 Fr (3,3 мм) ультразвуковые катетеры (AcuNav[®]) со встроенным 5-10-мегагерцевым датчиком, которые можно ввести в крупные сосуды. Их используют для визуализации при стентировании аорты, катетерной абляции предсердий и других процедурах.

Ультразвук в кардиологии имеет также новое терапевтическое применение: эпикардальную хирургическую абляцию при ФП (см. главу 29) можно выполнять при помощи ручного катетера с высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком [25]. Ультразвуковой тромболизис с помощью катетера был опробован на пациентах. Существует также предварительный опыт на животных с чрескожным ультразвуковым вмешательством при экспериментально вызванном ИМ [26, 27].

ОТДЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

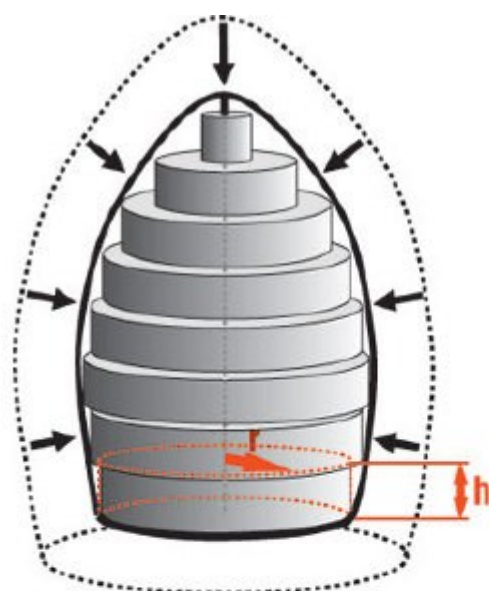
ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Оценка функций ЛЖ, вероятно, бывает наиболее частой задачей ЭхоКГ. Концептуально стало привычным разделять систолическую, или насосную, функцию (которую можно в свою очередь разделить на глобальную и регионарную систолические функции) и диастолическую функцию, которая связана с соотношением диастолического давления и объема ЛЖ. Наиболее признанным параметром глобальной систолической функции ЛЖ служит ФВ - несовершенный показатель, который может не отражать ранние и тонкие нарушения систолической функции. С другой стороны, существует большая группа больных, имеющих симптомы СН, несмотря на сохранную ФВ, особенно при артериальной гипертензии (см. главу 13) и гипертрофии ЛЖ (см. главу 18). Такое сочетание получило название "СН с нормальной ФВ" [34]. При ЭхоКГ можно (помимо выявления гипертрофии) обнаружить повышенное давления наполнения у этих больных и таким образом подтвердить диагноз СН с нормальной ФВ.

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ

Глобальную систолическую функцию можно оценивать следующими способами [28].

- ФВ рассчитывают из КДО и КСО ЛЖ. Ее можно визуально оценить в нескольких сечениях или, что предпочтительнее, измерить при обведении полости ЛЖ по эндокарду в конце диастолы и систолы в четырехкамерном сечении (моноплановая ФВ) или дополнительно в двухкамерном сечении (биплановая ФВ), что позволяет рассчитать объемы ЛЖ и ФВ по модифицированному методу Симпсона (суммация дисков, рис. 4.23). Если возможно выполнение 3D-ЭхоКГ, объемы можно рассчитать в объемном изображении без каких-либо геометрических допущений (см. рис. 4.21). Последний метод можно рассматривать в качестве "золотого стандарта", он очень хорошо коррелирует с МРТ, хотя ЭхоКГ-объемы систематически оказываются меньше объемов, которые рассчитывают при МРТ или вентрикулографии. Это обусловлено разницей в распознавании трабекулярности эндокарда этими методами.

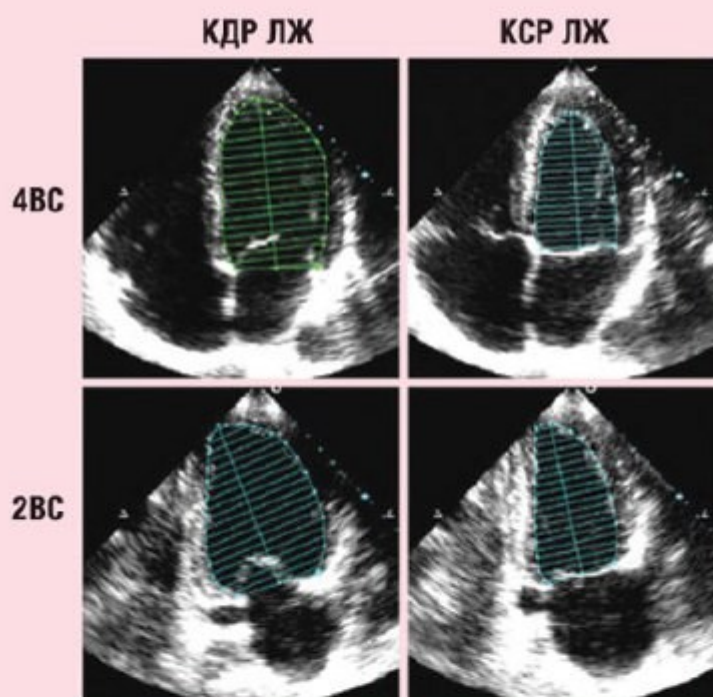


$$\text{Объем} = \sum_{i=1}^n \pi r_i^2 \cdot h$$

$$\Phi B = \frac{Vol_{ed} - Vol_{es}}{Vol_{ed}}$$

А

Двухмерные измерения для расчетов с использованием метода дисков, в вершечном четырехкамерном (4ВС) и вершечном двухкамерном (2ВС) сечениях в конце диастолы (КДР ЛЖ) и в конце систолы (КСР ЛЖ)



$$\text{Фракция выброса} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$$

Мужчины и женщины

Двухмерный метод	Нормальные значения	Легкое отклонение	Умеренное отклонение	Выраженное отклонение
Конечный диастолический объем / ППТ (мл/м ²)	35–75	76–86	87–96	≥97
Конечный систолический объем / ППТ (мл/м ²)	12–30	31–36	37–42	≥43
Фракция выброса (%)	≥55	45–54	30–44	<30

Б

Рис. 4.23. А - расчет объема и фракции выброса ЛЖ по модифицированному методу Симпсона. Эндокард желудочка очерчивают вручную. Метод предполагает наличие вращательной симметрии ЛЖ. Таким образом, объем желудочка можно считать равным сумме объемов цилиндров, которые вписываются в очерченную границу эндокарда. После определения систолического и диастолического объемов ЛЖ рассчитывают УО и ФВ. Б - пример расчета объема и выброса ЛЖ биплановым методом дисков, с нормальными значениями, приведенными в таблице. Источник (с разрешения): Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the Task Force on Chamber Quantification and the European Association of Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.

- Конечно-систолический (КСР), конечно-диастолический (КДР) размеры ЛЖ (измеряют в парастернальном продольном сечении в М-режиме или при 2D-ЭхоКГ, см. рис. 4.7) и фракция укорочения $[(\text{КДР} - \text{КСР}) / \text{КДР}]$ служат старейшими количественными параметрами глобальной функции ЛЖ. Однако они учитывают движение лишь базальных сегментов ЛЖ.
- Систолическая экскурсия АВ-плоскости ЛЖ, то есть апикальное смещение митрального кольца во время систолы, может служить мерой глобальной систолической функции. В норме она составляет более 12 мм.
- При записи тканевой доплерографии митрального кольца в области перегородки и боковой стенки в апикальном четырехкамерном сечении максимальные систолические продольные скорости составляют в норме >5 см/с. Значения деформации, усредненные по всем сегментам ЛЖ ("глобальная деформация"), также можно использовать для оценки функций ЛЖ.
- Пробу с физической нагрузкой можно применять для определения сократительного резерва ЛЖ по увеличению ФВ. Недостаточный сократительный резерв предполагает начальное ухудшение систолической функции, даже если ФВ в покое еще находится в пределах нормы.
- Регионарную систолическую функцию оценивают в основном визуально в 16-сегментной модели ЛЖ, в которой отдельные сегменты могут быть отнесены к территории кровоснабжения определенной венечной артерии (рис. 4.24). Каждый сегмент визуально оценивают как нормокинетичный, гипокинетичный, akinетичный, дискинетичный или аневризматичный (рис. 4.25). Эта оценка может быть представлена в качестве полуколичественного "показателя локальной сократимости" в градации от 1 до 4. Такая градация движения стенок может быть отображена на схеме ЛЖ, например, в виде "бычьего глаза", а среднее значение (сумма показателей локальной сократимости всех стенок, деленная на число оцененных сегментов) - индекс нарушения локальной сократимости можно использовать в качестве показателя глобальной систолической функции.



Рис. 4.24. 16-сегментная модель ЛЖ и принадлежность сегментов к передней (передняя нисходящая венечная артерия) и задней (оггибающая и правая венечные артерии) территориям кровоснабжения. Источник (с разрешения): Flachskampf F.A. Kursbuch Echokardiographie, 4th edn. - Stuttgart: Thieme, 2008.



Рис. 4.25. Схематичное изображение нарушений локальной сократимости ЛЖ. Внутренний контур отображает эндокард в конце систолы, стрелки изображают движение эндокарда от конца диастолы к концу систолы. При аневризме (не показано) выбухание наружу сохраняется и в диастолу, а при дискинезии оно происходит только в систолу.

При оценке деформации можно получить достоверные значения регионарной деформации и скорости деформации миокарда, особенно при использовании методики отслеживания дифракционных пятен. Однако из-за значительной вариабельности этих показателей даже в норме трудно количественно оценить локальные нарушения сократимости этим методом.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ: ОЦЕНКА ДАВЛЕНИЯ НАПОЛНЕНИЯ

Практически все больные с нарушенной глобальной систолической функцией имеют повышенное давление наполнения и, следовательно, нарушение диастолической функции. Если симптомы СН

возникают при сохранной ФВ, то некоторые ЭхоКГ-параметры должны быть измерены и интегрированы для оценки давления наполнения ЛЖ ([29, 30] (рис. 4.26-4.28).



Рис. 4.26. Алгоритм оценки давления наполнения ЛЖ у пациентов с нормальной ФВ. Подробности см. в тексте. Ар - длительность реверсивной волны в легочных венах; А - продолжительность трансмитральной волны А; ДЛА - систолическое давление в ЛА (оцененное по регургитации на ТК). Изменено (с разрешения): Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2009. - Vol. 10. - P. 165-193.



Рис. 4.27. Типы трансмитрального кровотока. А - нормальный тип (Е - волна раннего диастолического наполнения, А - предсердная волна активного наполнения). Время замедления волны Е измеряется от пика до конца волны Е. Б - тип "замедленной релаксации". Данный тип ($E < A$) часто встречается при гипертрофии ЛЖ и других заболеваниях миокарда. Он является нормальным в среднем и пожилом возрасте и также может встречаться при низком давлении в ЛП. В - "рестриктивный тип" - пик Е в 2 раза превышает пик А по скорости, а время замедления волны Е < 150 мс. Этот тип свидетельствует о высоком давлении наполнения и тяжелом поражении ЛЖ, но может встречаться при констриктивном перикардите и у молодых здоровых лиц с очень быстрым ранним диастолическим расслаблением ЛЖ.



Рис. 4.28. Типы кровотока в легочных венах. А - нормальный тип. Есть систолическая (S) и диастолическая (D) антероградные (то есть в ЛП) волны и небольшая ретроградная волна (Ar), обусловленная сокращением ЛП. Б - при повышении давления в ЛП происходит снижение волны S по сравнению с волной D. В - значительное повышение давления в ЛП с выраженным реверсивным систолическим потоком и слиянием реверсивной волны S с волной Ar. Данный тип отмечают при тяжелой митральной недостаточности или значительном повышении давления в ЛП.

- Размер ЛП (см. раздел "Левое предсердие и легочные вены"). Нормальный размер ЛП (≤ 34 мл/м²) исключает длительное повышение давления наполнения ЛЖ. Однако ЛП также расширяется и при других ситуациях, например при ФП (см. главу 29).
- Отношение E/e' (Е - максимальная скорость раннего диастолического наполнения; e' - усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца МК). Соотношение < 8 исключает повышение давления наполнения, в то время как при соотношении ≥ 15 давление наполнения чаще оказывается повышенным. При промежуточных значениях необходимо использовать другие параметры для оценки давления наполнения. К ним относятся большая продолжительность ретроградной волны в легочной вене по сравнению с трансмитральной волной А (см. рис. 4.28), снижение систолического антероградного потока в легочной вене (S), задержка начала пика e' по сравнению с пиком Е и др.
- Рестриктивный тип трансмитрального кровотока (максимальная скорость волны Е в 2 раза превышает максимальную скорость волны А; время замедления волны Е < 150 мс; см. рис. 4.27, В) - грозный признак неблагоприятного прогноза, обычно также сопровождается систолической дисфункцией. Время изоволемического расслабления (показатель, который сильно зависит от преднагрузки и измеряется от окончания аортального кровотока до начала трансмитрального) значительно укорочено. Псевдорестриктивный тип возможен у молодых абсолютно здоровых людей с очень быстрой релаксацией ЛЖ.
- Тип трансмитрального кровотока с соотношением максимальных скоростей $E < A$ регистрируют очень часто (см. рис. 4.27, Б). Время изоволемического расслабления увеличено (> 100 мс). Может рассматриваться в качестве нормы у пациентов старше 60 лет, хотя некоторые исследователи видят в этом проявление связанной с возрастом диастолической дисфункции. Этот тип получил название "замедление релаксации", хотя данное состояние невозможно диагностировать исключительно с помощью ЭхоКГ. Такой тип, однако, исключает существенное повышение давления наполнения, при котором должен повышаться пик Е. Если отношение E/e' также имеет

промежуточные значения, то "диастолический стресс-тест" с нагрузкой и измерение трансмитрального кровотока с оценкой тканевых доплеровских параметров может выявить или исключить значимое, обусловленное нагрузкой повышение давления наполнения [31].

МОРФОЛОГИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Наиболее распространенным морфологическим изменением ЛЖ является увеличение его массы (гипертрофия ЛЖ). Массу миокарда ЛЖ рассчитывают, исходя из толщины стенок и диаметра полости ЛЖ, при отсутствии больших рубцов или локальной гипертрофии по следующей формуле:

масса миокарда ЛЖ (граммы) = $0,8 [1,04 (КДР + ТЗС + ТМЖП)^3 - КДР^3] + 0,6$,

где КДР - КДР ЛЖ; ТЗС - толщина задней стенки в конце диастолы; ТМЖП - толщина МЖП в конце диастолы (все в сантиметрах).

Нормальные значения приведены в табл. 4.3. Массу миокарда ЛЖ можно определить более точно при 3D-ЭхоКГ. Этиологию гипертрофии невозможно выявить напрямую при ЭхоКГ, так как в отсутствие артериальной гипертензии гипертрофия может быть обусловлена аортальным стенозом (см. главу 21), гипертрофической кардиомиопатией (см. главу 18), инфильтративной кардиомиопатией (см. главу 18) или занятиями спортом, хотя последнее редко приводит более чем к умеренному приросту массы миокарда даже у профессиональных спортсменов (см. главу 32). Умеренная гипертрофия сначала сопровождается уменьшением соотношения максимальных скоростей волн E и A (максимальная скорость раннего и позднего диастолического трансмитрального кровотока, см. рис. 4.27), что обозначают термином "замедление релаксации". Однако "замедление релаксации" может имитироваться при уменьшении преднагрузки, высокой ЧСС, появляться с возрастом и, следовательно, не обязательно подразумевает функциональное поражение миокарда. Выраженная гипертрофия ЛЖ требует увеличения давления наполнения для поддержания УО, что приводит к увеличению размера ЛП и повышению давления в нем, к "псевдонормализации" ранее пониженного соотношения E/A. "Псевдонормализация" может быть выявлена во время приема Вальсальвы или при увеличении соотношения E/e'.

Таблица 4.3. Нормальные размеры и объемы левого желудочка и левого предсердия

	Женщины				Мужчины			
	Нормальные значения	Легкое отклонение	Умеренное отклонение	Выраженное отклонение	Нормальные значения	Легкое отклонение	Умеренное отклонение	Выраженное отклонение
Размер ЛЖ								
Диастолический размер ЛЖ	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Объем ЛЖ								
Диастолический объем ЛЖ, мл	56-104	105-117	118-130	≥131	67-155	156-178	179-201	≥201
Диастолический объем ЛЖ/площадь поверхности тела, мл/м ²	35-75	76-86	87-96	≥97	35-75	76-86	87-96	≥97
Систолический объем	19-49	50-59	60-69	≥70	22-58	59-70	71-82	≥83

ЛЖ, мл								
Систолический объем ЛЖ/площадь поверхности тела, мл/м ²	12-30	31-36	37-42	≥43	12-30	31-36	37-42	≥43
Масса ЛЖ, г	67-162	163-186	187-210	≥211	88-224	225-258	259-292	≥293
Масса ЛЖ/площадь поверхности тела, г/м ²	43-95	96-108	109-121	≥122	49-115	116-131	132-148	≥149
Масса ЛЖ/рост, г/м	41-99	100-115	116-128	≥129	52-126	127-144	145-162	≥163
Масса ЛЖ/рост, г/м ^{2,7}	18-44	45-51	52-58	≥59	20-48	49-55	56-63	≥64
Относительная толщина стенок, см	0,22-0,42	0,43-0,47	0,48-0,52	≥0,53	0,24-0,42	0,43-0,46	0,47-0,51	≥0,52
Толщина МЖП, см	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Толщина задней стенки, см	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Размер ЛП								
Диаметр ЛП, см	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,2
Объем ЛП								
Объем ЛП, мл	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Объем ЛП/площадь поверхности тела, мл/м ²	22±6	29-33	34-39	≥40	22±6	29-33	34-39	≥40

Источник (с разрешения): Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the Task Force on Chamber Quantification and the European Association of Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.

В ответ на снижение сократительной функции (например, после обширного ИМ) ЛЖ расширяется - процесс, который называют ремоделированием ЛЖ (рис. 4.29). Значительно расширенный ЛЖ меняет свою форму с конической на сферическую, что приводит к эксцентрическому смещению папиллярных мышц и появлению функциональной митральной регургитации. При выраженной дилатации и снижении сократимости ЛЖ в нем могут формироваться тромбы, особенно в верхушке, а в полости может быть видно спонтанное контрастирование. Это похоже на дым завихрение, которое часто визуализируется в областях с низкой скоростью кровотока. Оно обусловлено, как считают, агрегацией эритроцитов, что указывает на возможность тромбогенеза. Аневризма является локальным нарушением сократимости с систолическим и диастолическим выбуханием и обычно представляет собой обширный рубец (рис. 4.30). Такие аневризмы имеют тонкие, часто эхо-плотные несокращающиеся стенки, могут содержать тромбы. Важна дифференциальная диагностика аневризм и псевдоаневризм ЛЖ (рис. 4.31). Псевдоаневризма является результатом разрыва свободной стенки ЛЖ, в основном вследствие ИМ, хотя возможен и травматический генез псевдоаневризмы. Характерный признак псевдоаневризмы - резкое истончение стенки ЛЖ на границе и (часто) довольно узкая "шейка", которая имеет меньший диаметр, чем сама псевдоаневризма. Также возможен парадоксальный ток крови в псевдоаневризму во время систолы и из нее - во время диастолы. Про другие нарушения регионарной сократимости см. раздел "Стресс-эхокардиография". Другим "механическим" осложнением ИМ является ДМЖП (см. главу 16), который локализуется в ее мышечной части. Основным признаком этого осложнения - систолический высокоскоростной поток крови в ПЖ, отражающий наличие лево-правого шунта. Максимальная скорость потока отражает градиент систолического давления между ЛЖ и ПЖ. Сам дефект может быть трудно различим при 2D-ЭхоКГ. Врожденные пороки сердца освещены в главе 10.



Рис. 4.29. Ремоделирование ЛЖ. Верхушечные четырехкамерные сечения того же пациента: вскоре после переднего ИМ (А), через 1 год после ИМ (Б). Обратите внимание на дилатацию (оба изображения имеют одинаковый масштаб), относительное увеличение ширины ЛЖ (сферичное ремоделирование) и спонтанное контрастирование в полости через 1 год.



Рис. 4.30. Акинезия верхушки ЛЖ с тромбом (стрелка) - результат переднего ИМ. Верхушечное четырехкамерное сечение.



Рис. 4.31. Псевдоаневризма (стрелка) нижнезадней стенки ЛЖ после нижнего ИМ. Обратите внимание на "шейку", которая имеет меньший диаметр, чем сама псевдоаневризма. Ао - восходящая часть аорты.

ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

Хотя ПЖ хорошо визуализируется при ЭхоКГ, его оценку затрудняет крайне неправильная форма. 3D-ЭхоКГ дает возможность наиболее полной и точной оценки объема и ФВ ПЖ, хотя она часто затруднена плохим качеством изображения. По этой причине обычно размер и функции ПЖ оценивают лишь качественно. Нарушение насосной функции чаще всего обусловлено ИМ ПЖ, кардиомиопатией и острой или хронической легочной гипертензией (см. главу 24). Существуют данные о том, что продольная тканевая доплеровская скорость и деформация свободной стенки ПЖ помогают в количественной оценке его функций.

Важный аспект функционирования ПЖ - максимальное систолическое давление в нем, которое в отсутствие пульмонального стеноза (см. главы 10 и 21) соответствует систолическому давлению в ЛА. При трикуспидальной регургитации эту величину определяют по максимальному систолическому градиенту между ПЖ и ПП. К этому градиенту необходимо прибавить среднее давление в ПП, которое можно определить, например, при физикальном обследовании пациента или по наличию и степени спадения нижней полой вены на вдохе. Определение максимального систолического давления в ПЖ чрезвычайно важно для оценки наличия и степени легочной гипертензии, например при эмболии ЛА (см. главу 37).

При хронической легочной гипертензии (рис. 4.32) ПЖ расширен и гипертрофирован (конечная диастолическая толщина свободной стенки >5 мм). Обычно выявляют недостаточность ТК.

Функционирование ПЖ очень часто нарушено. МЖП смещена к ЛЖ. Это особенно заметно при оценке изображений по короткой оси, где перегородка, которая обычно вдается в ПЖ, становится прямой, придавая поперечному сечению ЛЖ форму буквы "D" вместо "О". При острой легочной гипертензии, обусловленной эмболией ЛА, ПЖ также расширен, и функциональное состояние его нарушено (за исключением случаев эмболии мелких ветвей ЛА). Массивная легочная эмболия приводит к острой перегрузке и дилатации ПЖ со значимой недостаточностью ТК. Систолическое давление в ЛА повышено, но из-за развития острой недостаточности ПЖ чаще лишь в умеренной степени. В некоторых случаях в правых отделах сердца можно увидеть флотирующие тромбы или тромбы, фиксированные в стволе ЛА или ее ветвях. В такой ситуации можно диагностировать такое осложнение, как парадоксальная эмболия через открытое овальное окно. Из-за легкости диагностики тяжелой легочной эмболии по дилатации ПЖ и повышению давления в ЛА ЭхоКГ следует выполнять как можно быстрее для определения тактики ведения этих больных.

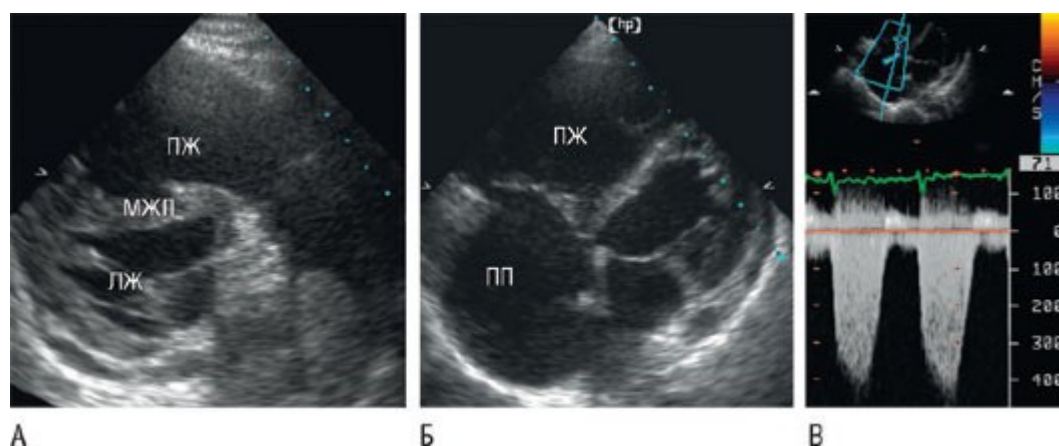


Рис. 4.32. Тяжелая хроническая легочная гипертензия. Размеры ПЖ и ЛП намного превышают размеры ЛЖ и ЛП. А - парастеральное сечение по короткой оси со смещением МЖП в сторону ЛЖ, придающее ему D-образную форму, в отличие от нормальной округлой формы ЛЖ. Б - модифицированное верхушечное четырехкамерное сечение. В - максимальная скорость трикуспидальной регургитации составляет 420 см/с (справа), что по упрощенному уравнению Бернулли соответствует градиенту давления между ПЖ и ЛП - 71 мм рт.ст. Для оценки максимального систолического давления в ПЖ и ЛА необходимо добавить к этому значению величину давления в ЛП.

Аритмогенная дисплазия ПЖ (см. главы 9 и 30) - редкое заболевание, которое характеризуется расширением ПЖ и наличием дискинетичных участков, особенно в непосредственной близости от кольца ТК, в верхушке и в выносящем тракте ПЖ (рис. 4.33). Диагностика, как правило, затруднительна, и у многих больных при ЭхоКГ не выявляют значимых отклонений. Врожденные пороки сердца с вовлечением ПЖ освещены в главе 10.

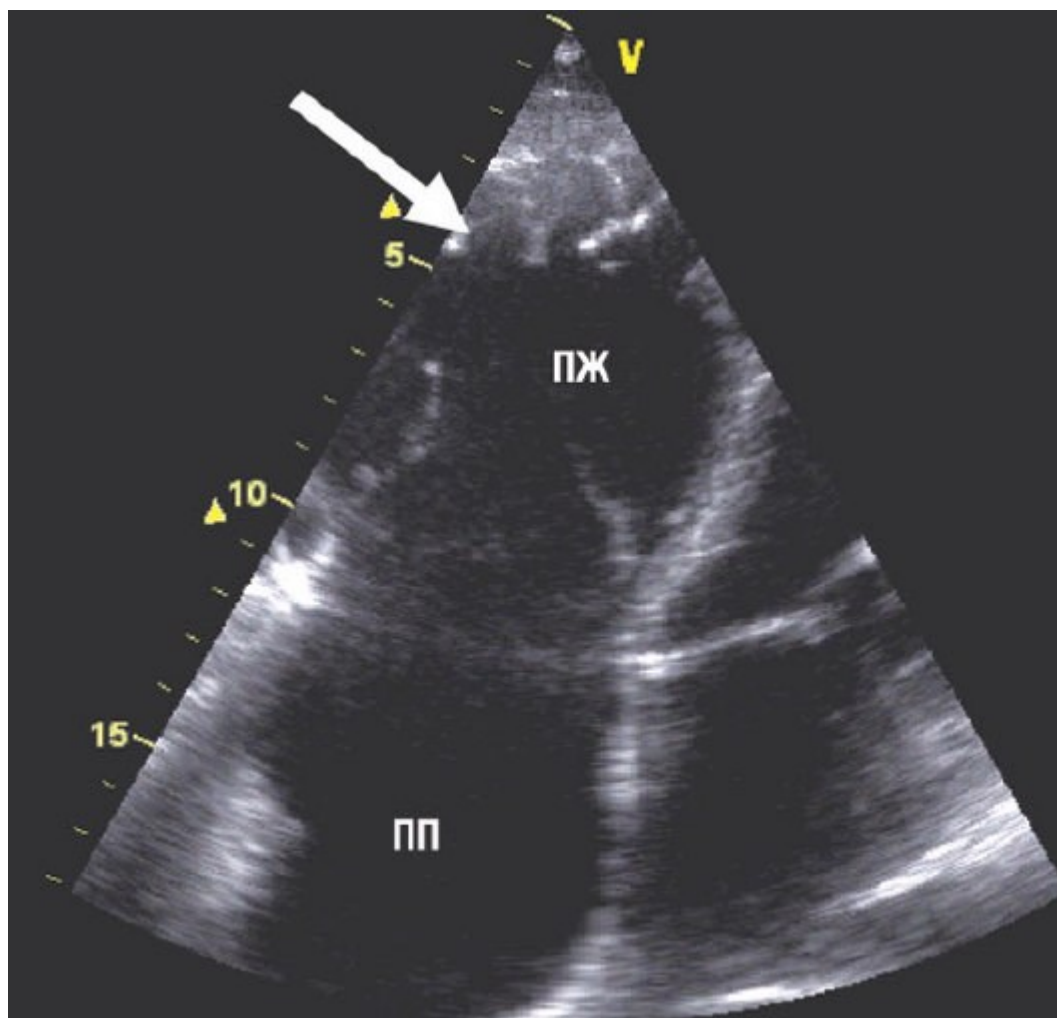


Рис. 4.33. Аритмогенная дисплазия ПЖ. Обратите внимание на расширение ПЖ с аневризматическим расширением верхушки (стрелка).

ЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ И ЛЕГОЧНЫЕ ВЕНЫ

Функции ЛП условно можно разделить на три составные части:

- проводящая функция (пассивный транспорт крови из легочных вен в ЛЖ в диастолу);
- резервуарная функция (накопление крови в период систолы желудочков);
- вспомогательная насосная функция (выброс крови в систолу предсердий).

Лучшим параметром, характеризующим размер ЛП, служит его систолический объем, рассчитанный с использованием монопланового или бипланового модифицированного метода Симпсона (суммация дисков, рис. 4.34). Менее надежно для оценки величины ЛП измерение его переднезаднего размера (из парастерального сечения в 2D- или М-режиме). Увеличение ЛП обнаруживают в следующих ситуациях:

- повышение давление наполнения ЛЖ (диастолическая дисфункция ЛЖ);
- митральная регургитация или митральный стеноз (см. главу 21);
- ФП (см. главу 29);
- ДМПП (см. главу 10);
- дилатация ПП.



Рис. 4.34. Определение объема ЛП в вершечной четырехкамерной позиции методом суммации дисков (модифицированный метод Симпсона), исходя из площади ЛП в конце систолы. Объем ЛП значительно увеличен (102 мл). Обратите внимание на выраженную гипертрофию ЛЖ.

При длительности ФП или ТП более 24-48 ч ушко ЛП становится наиболее частым местом формирования спонтанного контрастирования (см. раздел "Морфология левого желудочка") и тромбов (рис. 4.35). Поиск тромбов, особенно в ушке ЛП, - классическое показание к чреспищеводной ЭхоКГ, которую проводят больным с ФП или ТП перед кардиоверсией, за исключением тех, кто получал адекватную антикоагулянтную терапию в течение 4-6 нед. В самом ЛП (вне его ушка) тромбы обнаруживают реже; большую их распространенность отмечают при митральном стенозе (обычно также осложненном ФП).

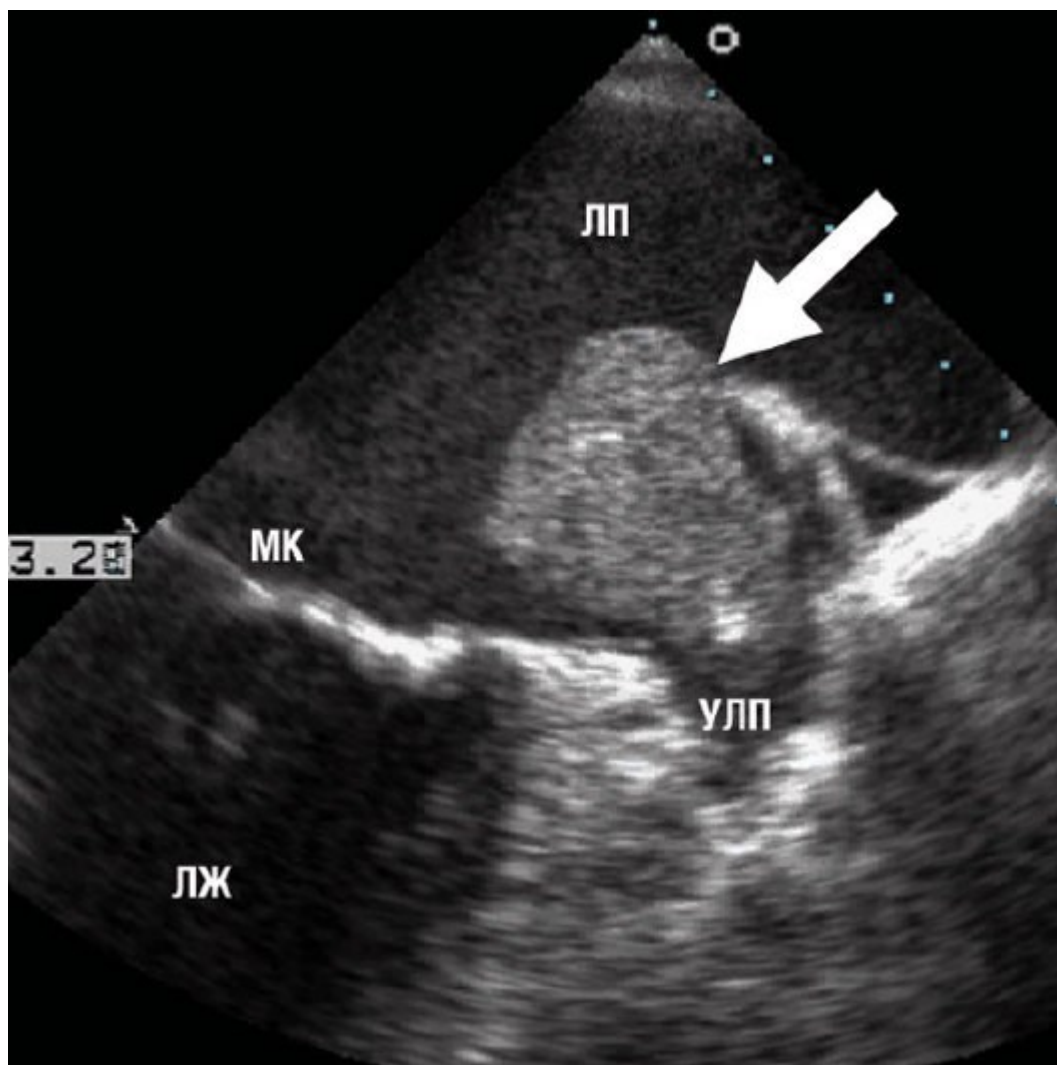


Рис. 4.35. Необычно большой тромб (стрелка) в ушке ЛП (УЛП) у больного с ФП. Чреспищеводное исследование.

Верхние левая и правая легочные вены легко оценить из чреспищеводного доступа, тогда как нижние легочные вены визуализировать сложнее. Кровоток в легочных венах изменяется (см. рис. 4.28) в ответ на повышение давления в ЛП, при ФП (в обоих случаях снижается систолическая волна) и митральной регургитации, при которой реверсия систолического потока в легочных венах указывает на ее тяжесть. Врожденные пороки сердца с вовлечением легочных вен освещены в главе 10.

ПРАВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ, МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ ПЕРЕГОРОДКА И ПОЛЫЕ ВЕНЫ

Расширение ПП обычно сопутствует увеличению ЛП, например при ФП. Частой причиной дилатации ПП становится трикуспидальная регургитация. Устья и проксимальные отделы полых вен оценивают в эпигастральном сечении, и лучше всего они видны при чреспищеводной ЭхоКГ в сагиттальном сечении (рис. 4.36). В устье нижней полых вены визуализируется евстахийев клапан, который может быть разных размеров и иногда продолжается в ПП в виде сети Киари (фенестрированной мембраны). Обе эти структуры являются остатками эмбрионального клапана венозного синуса. В верхней полых вене могут визуализироваться электроды имплантированных кардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов, а также центральные венозные катетеры, способные стать источниками тромбоза и инфекционного эндокардита (см. главу 22), а также вызвать или усилить трикуспидальную регургитацию.

окном. В литературе описана связь данной патологии с ишемическими неврологическими эпизодами неуточненной этиологии.

КЛАПАНЫ СЕРДЦА

Возможность оценки клапанных пороков сердца (см. главу 21) - одно из важнейших достоинств ЭхоКГ [32]. Можно выявить следующие морфологические изменения клапанов: патологическое утолщение, кальциноз, объемные образования (например, фиброэластома), избыточную или ограниченную подвижность створок, функциональную целостность и врожденные аномалии (например, двустворчатый АК). При инфекционном эндокардите (см. главу 22) можно обнаружить новые подвижные образования, прикрепленные к клапанам (вегетации), а также параклапанные абсцессы, особенно при протезе клапана. Более отдаленные последствия эндокардита - фистулы, перфорации створок, а также формирование митральных псевдоаневризм (см. также главу 21).

По функциональному признаку все клапанные нарушения можно разделить на стеноз и регургитацию. При морфологической оценке стенотических нарушений следует обращать внимание на снижение подвижности, утолщение и кальциноз створок клапанов. При митральном и (в меньшей степени) аортальном стенозах возможно прямое планиметрическое измерение площади суженного отверстия [32]. Допплерография позволяет измерить максимальный и средний градиенты скоростей на клапане с помощью упрощенного уравнения Бернулли. Уравнение непрерывности кровотока (проявление закона сохранения массы) позволяет, особенно при аортальном стенозе, определить площадь суженного отверстия, исходя из УО и максимальной скорости на клапане; данный метод также можно использовать при стенозах других клапанов. При митральном стенозе оценить площадь митрального отверстия можно с помощью скорости снижения диастолического градиента давления на клапане, представленной как время полуспада градиента давления.

Клапанная регургитация (табл. 4.4) происходит в результате неполного смыкания створок клапана, которое в свою очередь может быть обусловлено их пролапсом, отрывом хорд ("молотящая створка"), расширением кольца клапана (митрального, аортального и трехстворчатого), дефектами клапана, например при инфекционном эндокардите (см. главу 22), и другими причинами (рис. 4.37). В цветном доплеровском режиме струи регургитации видны в камере, "принимающей" регургитацию. Суммарный размер этих струй слабо коррелирует с выраженностью регургитации, в то же время он связан также со многими другими факторами; поэтому использовать указанный признак как самостоятельный для определения тяжести регургитации можно только в случае легкой регургитации. Ниже перечислены дополнительные доплеровские параметры, используемые для оценки тяжести регургитации (рис. 4.38).

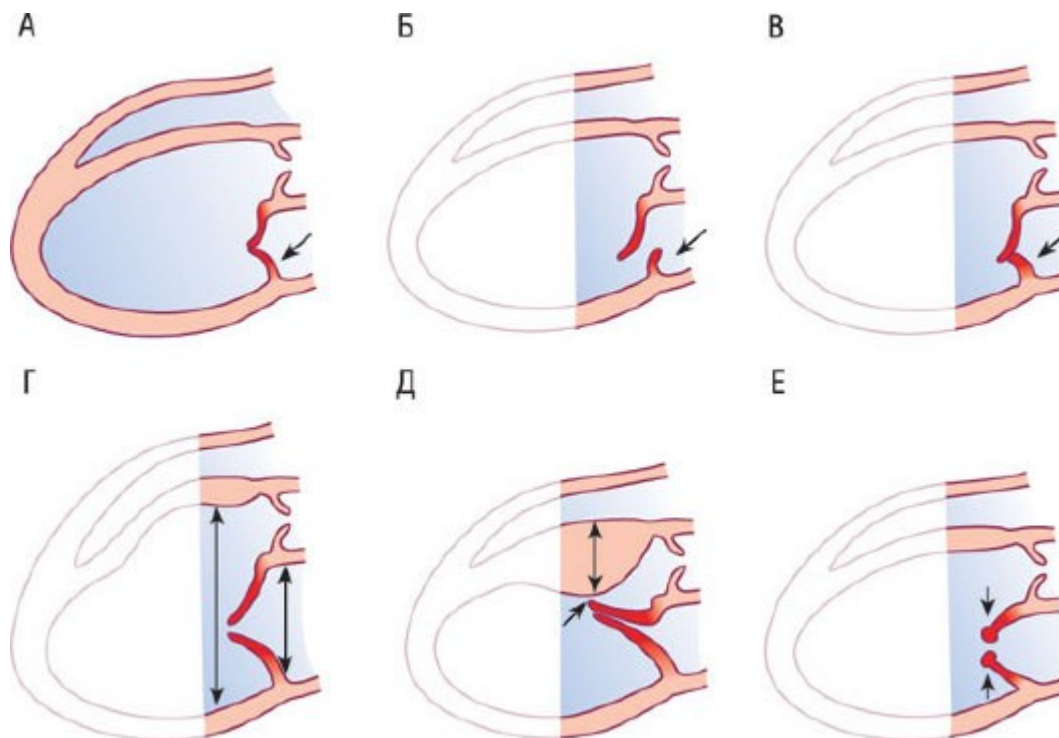


Рис. 4.37. Схема, иллюстрирующая типичные патоморфологические изменения МК в парастернальном продольном сечении. А - пролапс задней створки (стрелка; систола). Б -

"молотящая" задняя створка (стрелка; систола). В - утолщение и увеличение жесткости (ограничение подвижности) задней створки (стрелка; систола). Г - функциональная (относительная) регургитация, обусловленная расширением ЛЖ. Обратите внимание на отсутствие смыкания кончиков створок и смещение створок в полость ЛЖ ("тентинг", систола). Д - переднее систолическое движение (стрелка) при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Обратите внимание на утолщение МЖП (двойная стрелка; систола). Е - митральный стеноз с расположением створок в виде купола (диастола). Стрелки указывают на ограничение подвижности утолщенных кончиков створок.

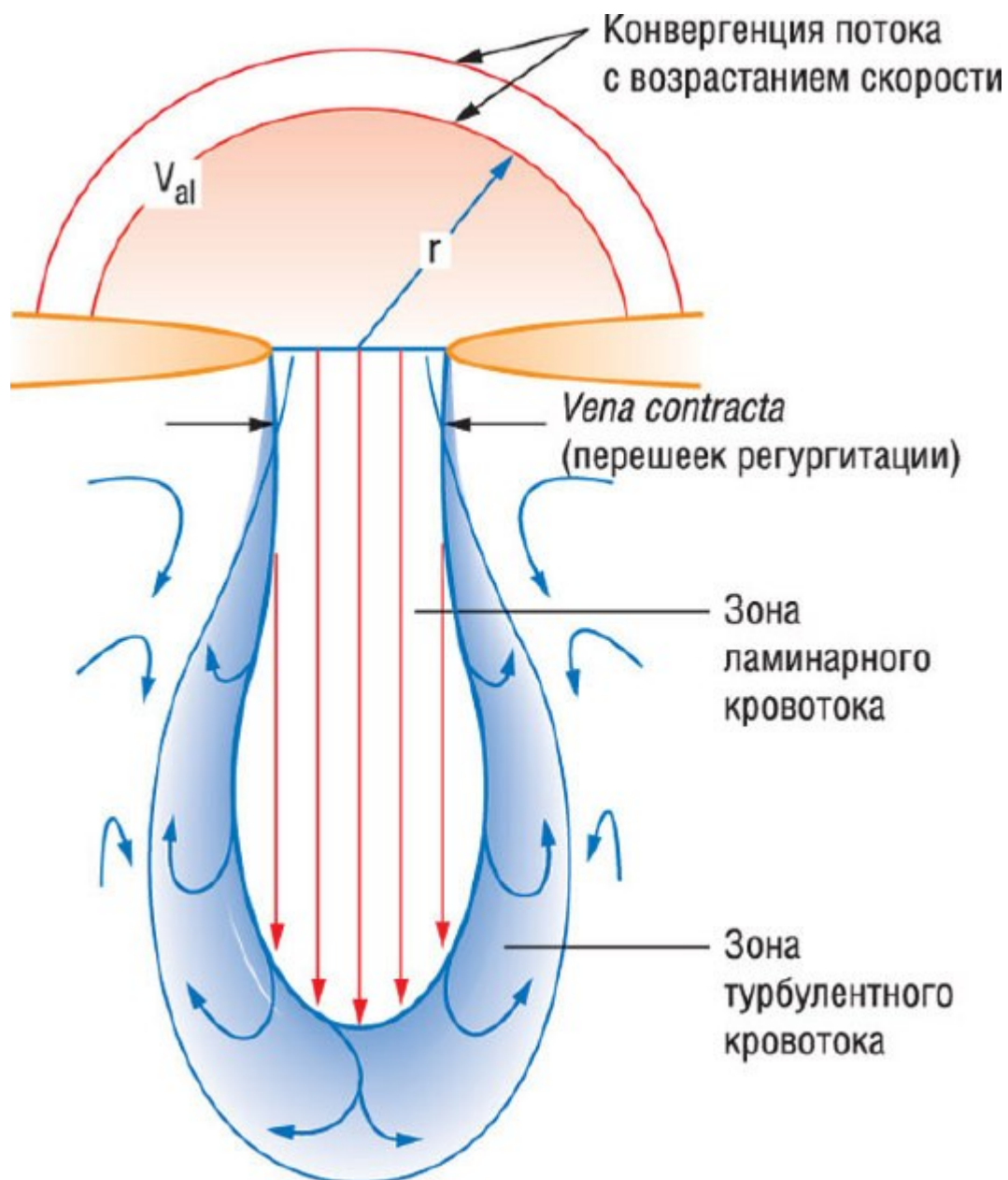


Рис. 4.38. Принцип использования площади проксимальной струи регургитации (PISA) и измерения vena contracta для определения объема регургитации. Vena contracta (самая узкая часть струи регургитации сразу после прохождения отверстия регургитации) хорошо коррелирует со степенью регургитации. В основе метода лежит предположение, что форма и размеры отверстия регургитации не изменяются во время регургитации. Ускорение кровотока при приближении к отверстию регургитации приводит к образованию концентрических полусфер - изоскоростных областей, которые видны в цветном доплеровском режиме. Самая маленькая полусфера, ближайшая к отверстию регургитации, имеет наибольшую скорость. Радиус проксимальной струи регургитации (r) - расстояние между центром отверстия регургитации и полусферой, где происходит искажение доплеровского спектра (V_{al}). В потоке регургитации можно выделить

ламинарную область с наибольшими скоростями и турбулентные участки, возникающие за счет вовлечения в движение окружающих объемов крови.

Таблица 4.4. Эхокардиографические критерии определения тяжелой клапанной регургитации: комплексный подход

	Аортальная регургитация	Митральная регургитация	Трикуспидальная регургитация
Специфические признаки тяжелой регургитации	Центральная струя шириной $\geq 65\%$ выносящего тракта ЛЖ ¹ . <i>Vena contracta</i> $> 0,6$ см ¹	<i>Vena contracta</i> $\geq 0,7$ см при большой центральной струе ($>40\%$ площади ЛП) или эксцентричной струе любого размера, достигающей стенки ЛП и закручивающейся в нем ¹ . Большая конвергенция потока ² . Обратный систолический кровоток в легочных венах. "Молотящая створка" МК или разрыв папиллярных мышц	<i>Vena contracta</i> $\geq 0,7$ см. Большая конвергенция потока ² . Обратный систолический кровоток в печеночных венах
Подтверждающие признаки	Время полуспада градиента давления < 200 мс. Голодиастолический обратный кровоток в нисходящей части аорты. Умеренное или выраженное увеличение ЛЖ ⁴	Струя митральной регургитации высокой плотности, треугольной формы. Высокая скорость пика Е потока через МК ($> 1,2$ м/с) ³ с его преобладанием над пиком А. Дилатация левых камер сердца ⁵ (особенно при сохраненных функциях ЛЖ)	Струя трикуспидальной регургитации высокой плотности, треугольной формы с ранним пиком. Расширение нижней полой вены и изменение ее диаметра при дыхании $\leq 50\%$. Высокая скорость пика Е потока через ТК (особенно > 1 м/с). Дилатация правых камер сердца
Количественные показатели			
Объем регургитации, мл	≥ 60	≥ 60	
Фракция регургитации, %	≥ 50	≥ 50	
Площадь эффективного отверстия регургитации, см ²	$\geq 0,30$	$\geq 0,40$	

¹ При пределе Никвиста 50-60 см/с.

² При радиусе конвергенции (радиусе проксимальной струи регургитации) $\geq 0,9$ см в случае центральной струи при пределе Никвиста 40 см/с; при эксцентричной струе пограничные значения выше, необходимо учитывать угол.

³ Обычно имеет значение в возрасте старше 50 лет или при нарушенном расслаблении ЛЖ при отсутствии митрального стеноза или других причин повышения давления в ЛП.

⁴ При отсутствии других причин увеличения ЛЖ.

⁵ При отсутствии других причин дилатации левых камер и острой митральной регургитации.

Источник (с разрешения): Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. American Society of Echocardiography: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and The Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the American College of Cardiology Echocardiography Committee, The Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, The American Heart Association, and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2003. - Vol. 4. - P. 237-261.

- Ширина струи в месте ее формирования, сразу после прохождения клапана (*vena contracta*), коррелирует с размером отверстия регургитации.

- Проксимальная зона конвергенции (площадь проксимальной струи регургитации) - показатель, позволяющий, по крайней мере теоретически, определить степень регургитации, рассчитать объем и фракцию регургитации, площадь отверстия регургитации, а практически являющийся очень полезным для разграничения умеренной и тяжелой степени регургитации. Данный метод основан на модели, при которой полусферы крови с различными скоростями, располагающиеся в вышележащей по отношению к регургитации камере, концентрируются вокруг отверстия регургитации, над местом конвергенции потока регургитации. Комбинация цветного и постоянно-волнового доплеровских режимов позволяет рассчитать параметры, характеризующие тяжесть регургитации, наиболее важный из которых - площадь отверстия регургитации (сантиметры квадратные). Несмотря на множество ограничений метода, связанных с лежащей в его основе моделью, при удовлетворительном качестве изображения он работает достаточно хорошо.

- Характер кровотока в венах, впадающих в камеру, "принимающую" регургитацию (легочных венах при митральной регургитации и печеночных - при трикуспидальной).

- Другие признаки (см. разделы, посвященные отдельным клапанам).

Необходимо подчеркнуть, что оценка выраженности регургитации никогда не должна основываться только на одном из признаков. Необходим комплексный подход (см. табл. 4.4) с учетом всех доступных морфологических, доплеровских и, наконец, клинических данных [34].

МИТРАЛЬНЫЙ КЛАПАН

Нормальный МК имеет тонкие и гибкие створки, быстро и полностью открывающиеся в раннюю диастолу. Диастолический кровоток через клапан в норме характеризуется ранней диастолической волной Е в ответ на быстрое снижение давления в ЛЖ во время его расслабления и поздней диастолической волной А, обусловленной сокращением предсердия (после зубца Р на ЭКГ, см. рис. 4.27 и 4.28). Изменения кровотока через МК, связанные с повышением давления наполнения ЛЖ, описаны в разделе "Функции левого желудочка". При длительно сохраняющейся артериальной гипертензии, а также у пациентов пожилого возраста часто выявляют кальциноз кольца МК, особенно задних его сегментов.

Митральный стеноз (см. главу 21) в подавляющем большинстве случаев имеет ревматическую этиологию. Для него характерен куполообразный прогиб створок МК в диастолу (рис. 4.39, см. рис. 4.37). Оценивать площадь митрального отверстия лучше всего планиметрически (в В- или 3D-режиме). Если качество изображения не позволяет применить указанный метод, используют второй по надежности способ, когда площадь митрального отверстия рассчитывают по формуле, полученной эмпирическим путем:

$$S_{mo} = 220 / \text{ВПГД},$$

где S_{mo} - площадь митрального отверстия (см^2); ВПГД - время полуспада градиента давления (мс), определяемое по скорости снижения митрального пика Е в постоянно-волновом доплеровском режиме.

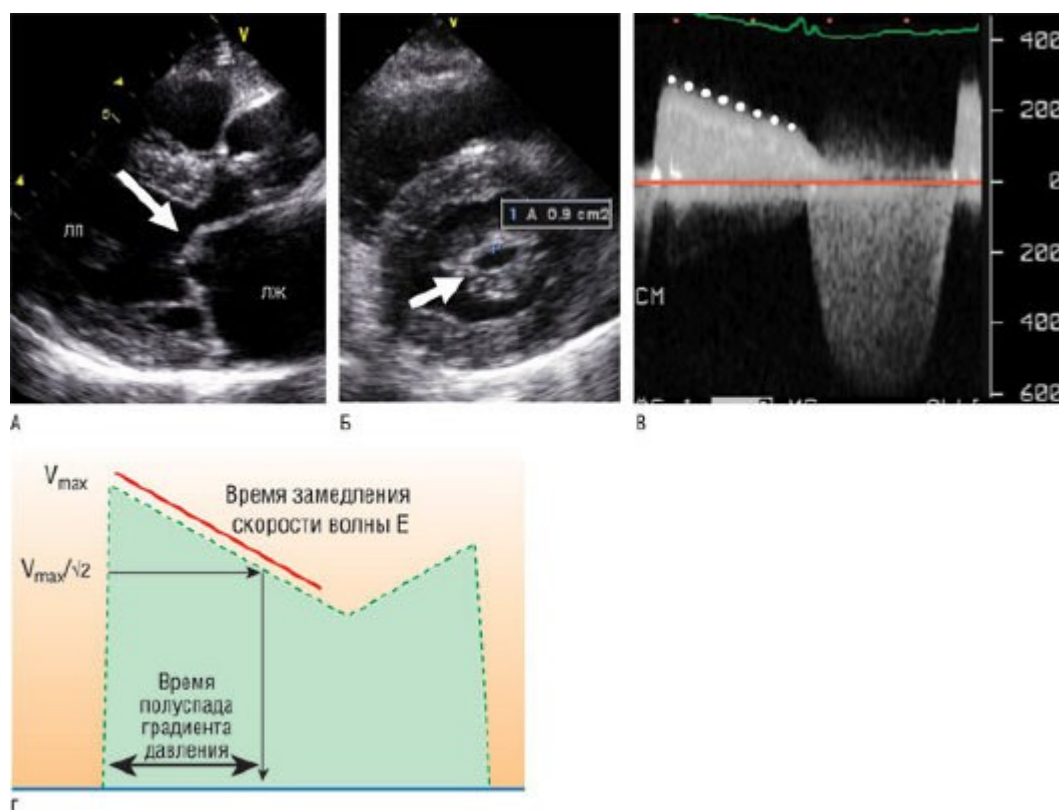


Рис. 4.39. А - ревматический митральный стеноз с диастолическим прогибом створок в виде "куполо" (стрелка; парастернальное продольное сечение). У больного ФП. Обратите внимание на расширенное ЛП. У больного также присутствует ревматический порок АК. Б - измерение площади митрального отверстия планиметрическим методом (парастернальное поперечное сечение). Площадь митрального отверстия (стрелка) составляет 0,9 см². В - трансмитральный кровоток при сочетании митрального стеноза и регургитации ревматической этиологии (постоянноволновой доплеровский режим). Скорость на шкале указана в сантиметрах в секунду. Наклон, соответствующий замедлению митрального кровотока в диастолу, обозначен белой пунктирной линией; по этому наклону рассчитывают время полуспада градиента давления на МК, то есть время, за которое максимальный градиент, наблюдающийся в начале диастолы, снижается в 2 раза. Так как градиент давления, измеренный в каждый момент времени, пропорционален квадрату скорости, время полуспада градиента давления соответствует времени, за которое максимальная скорость потока (v_{max}) уменьшится в $\sqrt{2}$ раз. Обратите также внимание на систолический поток митральной регургитации, максимальная скорость которого составляет 6 м/с, что соответствует максимальному систолическому градиенту между ЛЖ и ЛП 144 мм рт.ст. Г - схема, объясняющая расчет времени полуспада градиента давления.

В основе данного метода лежит наблюдение, что скорость снижения трансмитрального градиента давления в раннюю диастолу зависит от площади митрального отверстия: градиент снижается тем быстрее, чем больше площадь отверстия, и наоборот - тем медленнее, чем она меньше. Средний диастолический градиент на МК, хотя и сильно зависит от ЧСС, а также подвержен влиянию сопутствующей митральной регургитации, служит полезным дополнительным показателем для оценки выраженности митрального стеноза.

Митральная регургитация (см. главу 21) - очень частое явление. Минимальная или легкая регургитация, особенно ранняя систолическая, присутствует у многих практически здоровых лиц. Более тяжелая митральная регургитация может быть либо органической (например, ПМК) или функциональной (например, при поражении и дилатации ЛЖ, см. главу 21). Механизм регургитации можно определить при тщательном ЭхоКГ клапана (см. рис. 4.37; табл. 4.4). Основные механизмы дегенеративного поражения МК - пролапс и "молотящая створка" (рис. 4.40 и 4.41). Эти термины часто используют как синонимы, но при пролапсе в ЛП в систолу за уровень смыкания створок смещается прежде всего тело створки, тогда как при "молотящей створке" МК в ЛП глубже всего проникает кончик створки вследствие повреждения подклапанных структур (отрыв хорды), что однозначно приводит к значимой регургитации. Причиной формирования функциональной митральной регургитации бывает нарушение регионарной или глобальной функции ЛЖ, тогда как сам клапанный аппарат остается интактным (рис. 4.42). Однако в связи со

смещением папиллярных мышц створки натягиваются во время систолы, что препятствует их закрытию. Это происходит при дилатации ЛЖ (дилатационная или ишемическая кардиомиопатия) или нарушении регионарной сократимости задней/нижней стенок ЛЖ. Для функциональной митральной регургитации типичен структурно неизмененный клапан, створки которого полностью находятся выше уровня кольца МК, а линия их смыкания отстоит от линии, соединяющей основания створок. Такое явление называют "тентинг", оно характерно для функциональной митральной регургитации. При ишемической митральной регургитации площадь отверстия регургитации может увеличиваться при нагрузке, это неблагоприятный прогностический признак [19, 35]. Такое увеличение не связано с острой ишемией, а обусловлено неишемическими изменениями геометрии ЛЖ и клапанного аппарата при нагрузке. С другой стороны, острая ишемическая регургитация может возникать или при острой ишемической дилатации ЛЖ, или (как осложнение ИМ) при отрыве папиллярной мышцы (как правило, частичный отрыв заднемедиальной папиллярной мышцы) или хорды.

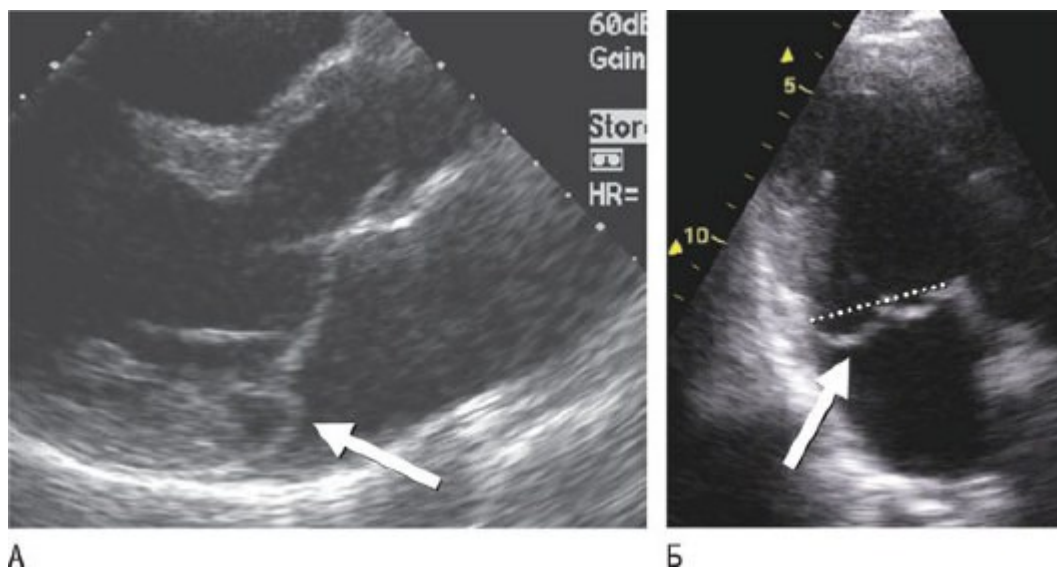


Рис. 4.40. Пролапс обеих створок митрального клапана. Парастернальное продольное сечение (А); верхушечное сечение с уровнем митрального кольца, отмеченным пунктирной линией (Б).

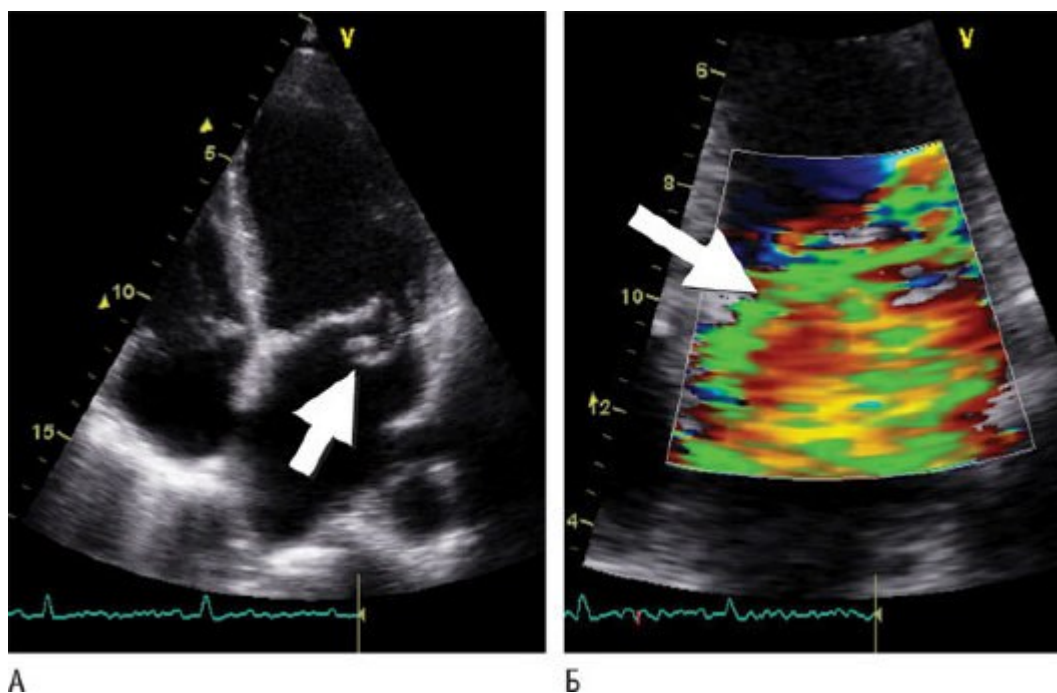


Рис. 4.41. "Молотящая" задняя створка митрального клапана (стрелка) в верхушечном четырехкамерном сечении (А) и соответствующее цветное доплеровское изображение (Б) струи тяжелой митральной регургитации, направленной в противоположную сторону (стрелка).

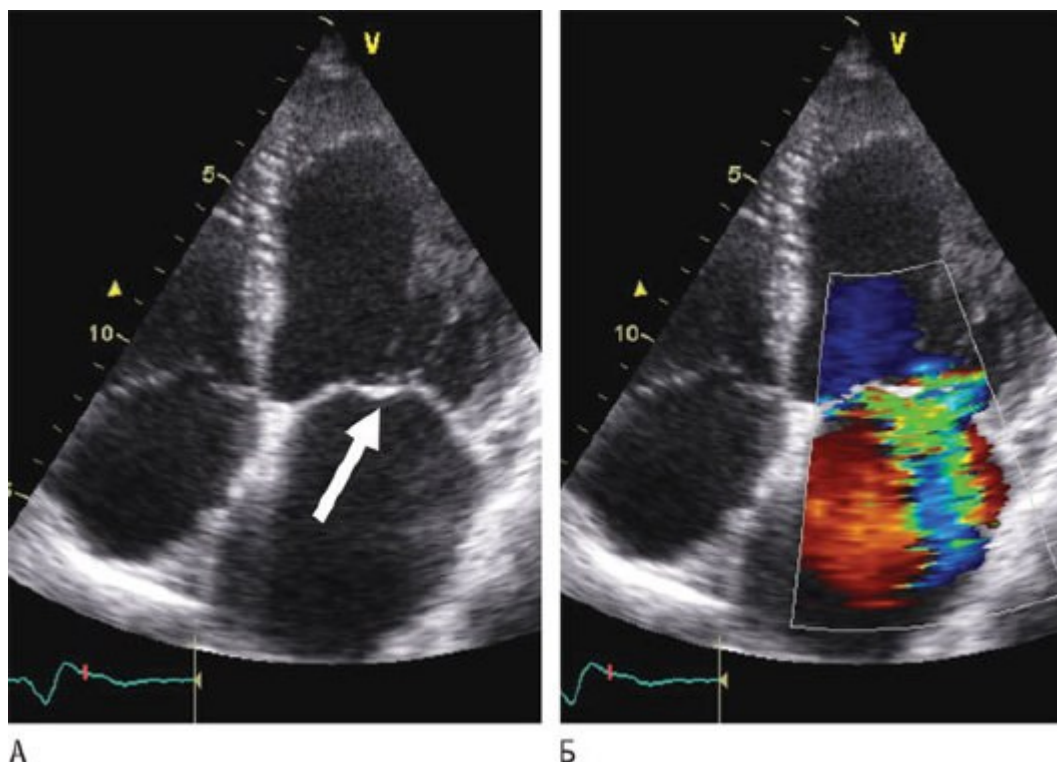


Рис. 4.42. А - функциональная (ишемическая) митральная регургитация у больного с ишемической кардиомиопатией. Обратите внимание на "тентинг" створок МК (стрелка), обусловленный эксцентричным натяжением папиллярных мышц. Б - цветное доплеровское изображение митральной регургитации.

Если для диагностики легкой митральной регургитации достаточно выявления небольшой струи в цветном доплеровском режиме, то для дифференциации умеренной и тяжелой регургитации, помимо оценки морфологии МК и ЛЖ (например, наличия "молотящей" створки или выраженного натяжения створок при дилатации ЛЖ), зачастую необходим анализ ширины проксимальной струи регургитации, проксимальной зоны конвергенции, кровотока в легочных венах, а иногда и других параметров. Наилучшая оценка локальной морфологии изменений МК, особенно при "молотящей створке" или пролапсе, возможна при чреспищеводной ЭхоКГ. Морфологические изменения оценивают, согласно классификации Карпантье по механизму (избыточная или ограниченная подвижность створки и др.) и локализации (P_1 - P_3 для сегментов задней створки и A_1 - A_3 для сегментов передней створки) поражения, приводящего к регургитации. Это важно для выбора типа оперативного вмешательства (реконструктивная операция или замена клапана), а также для интраоперационного контроля успешности реконструктивного вмешательства, которое нужно выполнять рутинно при реконструктивном вмешательстве на МК. Поражение МК при эндокардите может приводить к регургитации любой степени из-за перфорации или разрыва структур МК (см. главу 22).

Существует несколько врожденных пороков развития МК (например, стеноз, расщепление). Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия часто сопровождается нарушением строения клапана и умеренной или тяжелой митральной регургитацией. Поражение МК при эндокардите характеризуется прикреплением вегетаций к предсердной стороне створок и кольца, митральной регургитацией, а иногда и формированием псевдоаневризмы МК. Ограничение подвижности створок, приводящее к нарастанию регургитации, возникает при карциноидном синдроме, при применении таких ЛС, как дексфенфлурамин^а (анорексигенное средство) и перголид^а (агонист дофамина), эффект которых, вероятно, опосредован высвобождением серотонина.

АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН (СМ. ГЛАВУ 22)

В норме АК состоит из трех полулуний. У 0,5% населения обнаруживают врожденный двухстворчатый клапан, который склонен к дегенеративным изменениям с развитием сочетанного аортального порока в виде регургитации и стеноза (рис. 4.43). Кроме того, у этих людей повышен риск расслоения аорты. Двухстворчатый клапан может быть диагностирован во время обычной ЭхоКГ. У пожилых больных, а также при длительно существующей артериальной гипертензии часто возникают очаговые склеротические изменения АК без значимой обструкции. Также нередко встречаются минимальную аортальную регургитацию, особенно в пожилом возрасте.

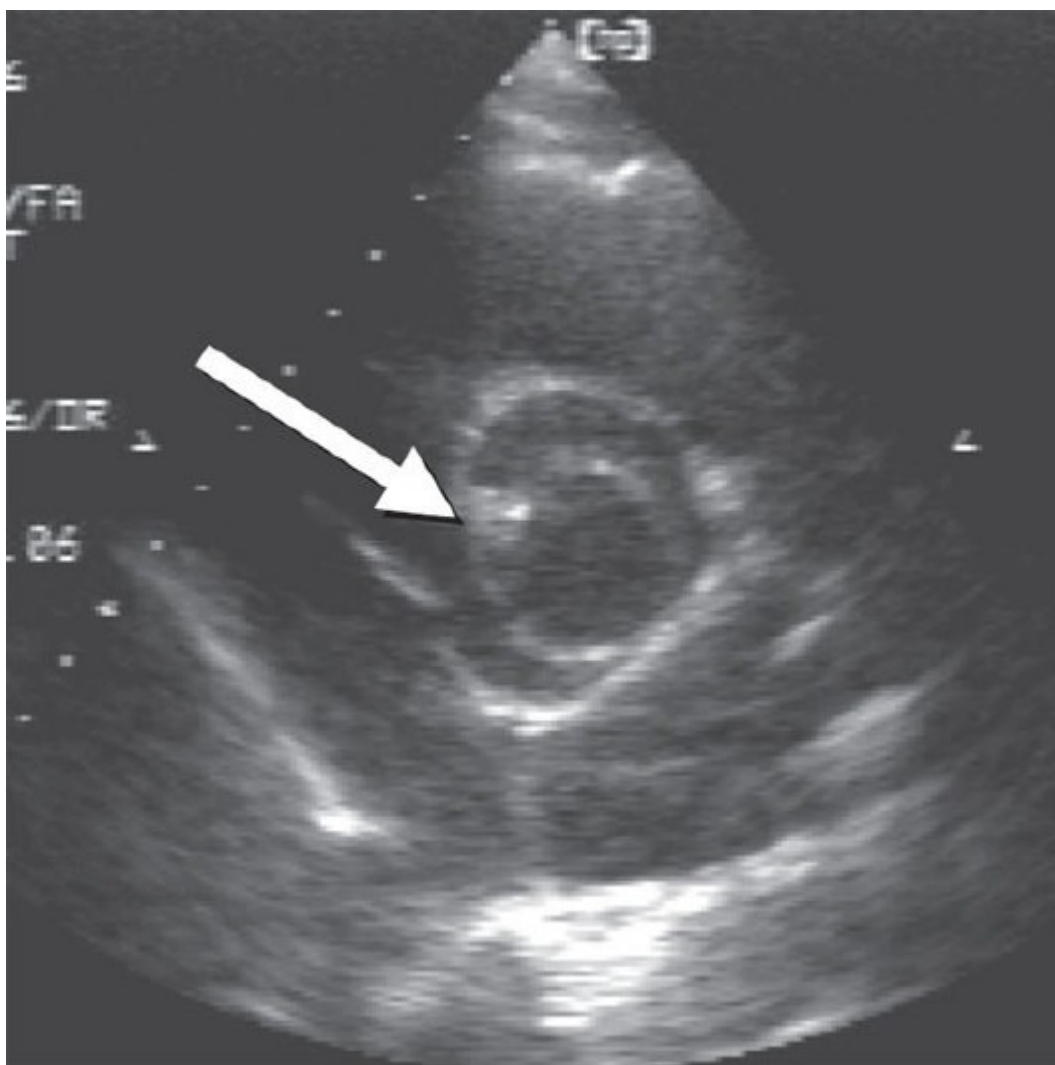


Рис. 4.43. Типичный вид врожденного двустворчатого АК (парастернальное поперечное сечение). Стрелка указывает на круглую форму отверстия клапана.

Аортальный стеноз (см. главу 22) - самый частый в европейской популяции тяжелый клапанный порок сердца, показание к хирургическому лечению. Заболевание начинается с очагового склероза, который, распространяясь, приводит к выраженному утолщению, кальцинозу и неподвижности аортальных полулунных створок. Эти изменения хорошо распознаются с помощью ЭхоКГ. Наличие даже легкого аортального стеноза, при котором отмечают лишь небольшое ускорение кровотока (максимальная скорость $< 2,5$ м/с), ведет к отчетливому ухудшению сердечно-сосудистого прогноза. Тяжелый аортальный стеноз (площадь аортального отверстия $< 1,0$ см² или индекс площади $< 0,6$ см²) требует внимательной оценки клинической симптоматики или признаков ухудшения функций ЛЖ, появление которых становится показанием к протезированию АК (см. главу 21). Наиболее важные ЭхоКГ-показатели, характеризующие выраженность аортального стеноза, - средний и максимальный градиенты на АК, а также площадь аортального отверстия, которую обычно рассчитывают с помощью уравнения непрерывности кровотока:

$$S_{AO} = S_{LVOT} \times VTI_{LVOT} / VTI,$$

где S_{AO} - площадь аортального отверстия; S_{LVOT} - площадь поперечного сечения выносящего тракта ЛЖ, рассчитанная через его диаметр D , как $\pi \times D^2/4$; VTI_{LVOT} - интеграл по времени линейной скорости в выносящем тракте ЛЖ (рассчитанный в импульсном доплеровском режиме); VTI - интеграл по времени линейной скорости кровотока через АК (рассчитанный в постоянноволновом доплеровском режиме; рис. 4.44).

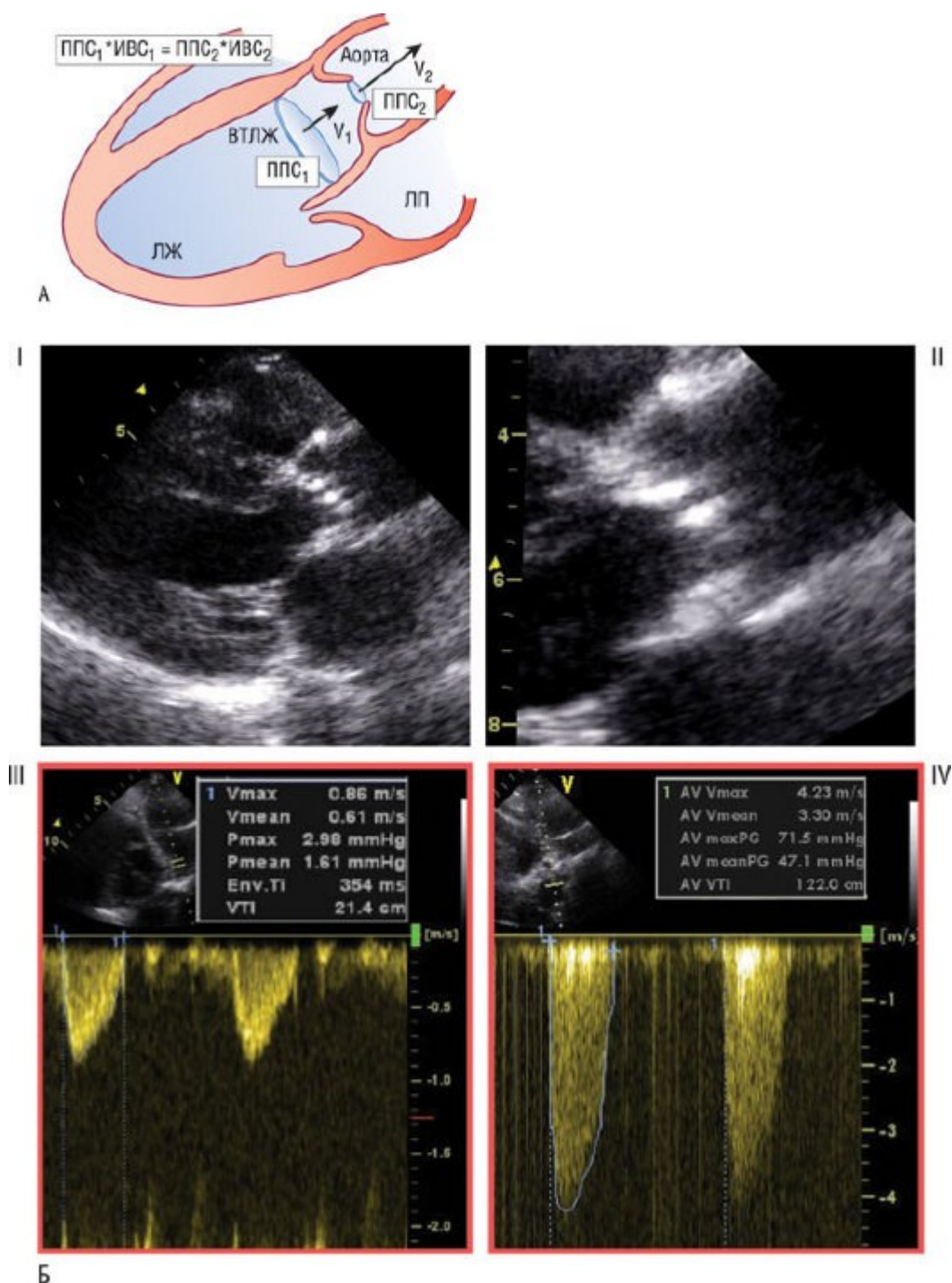


Рис. 4.44. А - принцип уравнения непрерывности потока. Из закона сохранения массы следует, что произведение площади сечения на среднюю скорость потока или интеграл его скорости (v) постоянно для каждого сечения трубы, что отражено в уравнении непрерывности кровотока в верхнем левом углу рисунка. Площадь аортального отверстия рассчитывают путем решения уравнения для CSA2. Б - пример использования уравнения непрерывности кровотока при тяжелом аортальном стенозе. I) Аортальный стеноз (стрелка) в парастернальном продольном сечении; обратите внимание на концентрическую гипертрофию ЛЖ. II) Увеличенное изображение области АК с измерением диаметра выносящего тракта ЛЖ (D) на расстоянии 2 см от кольца АК. III) Запись кровотока в выносящем тракте ЛЖ в импульсном доплеровском режиме с расчетом интеграла скорости по времени (VTILVOT). IV) Запись кровотока через АК в постоянно-волновом доплеровском режиме с расчетом интеграла скорости по времени (VTIAS). Из уравнения непрерывности кровотока площадь аортального отверстия (A) рассчитывают по формуле: $A = \pi \times (D/4) \times VTILVOT / VTIAS$, что составляет 0,6 см² и соответствует тяжелому стенозу.

Иногда, особенно при чреспищеводной ЭхоКГ, площадь суженного аортального отверстия можно определить непосредственно планиметрическим методом. Необходимо помнить, что площадь аортального отверстия не зависит от УО, поэтому при нарушении функций ЛЖ она остается единственным надежным показателем для оценки тяжести аортального стеноза.

Иногда, в случае выраженной дисфункции ЛЖ и подозрении на наличие тяжелого аортального стеноза, уточнить функции клапана и прогноз помогает стресс-ЭхоКГ с добутином.

Среди всех клапанных пороков аортальная регургитация наиболее сложна для ЭхоКГ-оценки ее тяжести. Причинами аортальной регургитации могут быть расширение восходящего отдела аорты (например, при синдроме Марфана), кальциноз клапана, инфекционный эндокардит, дегенеративные изменения, такие как пролапс, ревматическая болезнь и др. Полуколичественно выраженность аортальной регургитации можно оценить следующими способами (рис. 4.45, см. табл. 4.4):

- оценка морфологии клапана и степени увеличения ЛЖ;
- определение отношения ширины основания струи регургитации к диаметру выносящего тракта ЛЖ в парастернальном продольном сечении ($\geq 65\%$ - признак выраженной регургитации);
- расчет времени полуспада градиента давления между аортой и ЛЖ по потоку аортальной регургитации, записанной в постоянно-волновом доплеровском режиме (время полуспада градиента давления < 250 мс - характерный признак выраженной регургитации);
- регистрация голодиастолического обратного кровотока в нисходящей части аорты (из надключичного доступа) со скоростью в конце диастолы > 16 см/с указывает на тяжелую регургитацию.

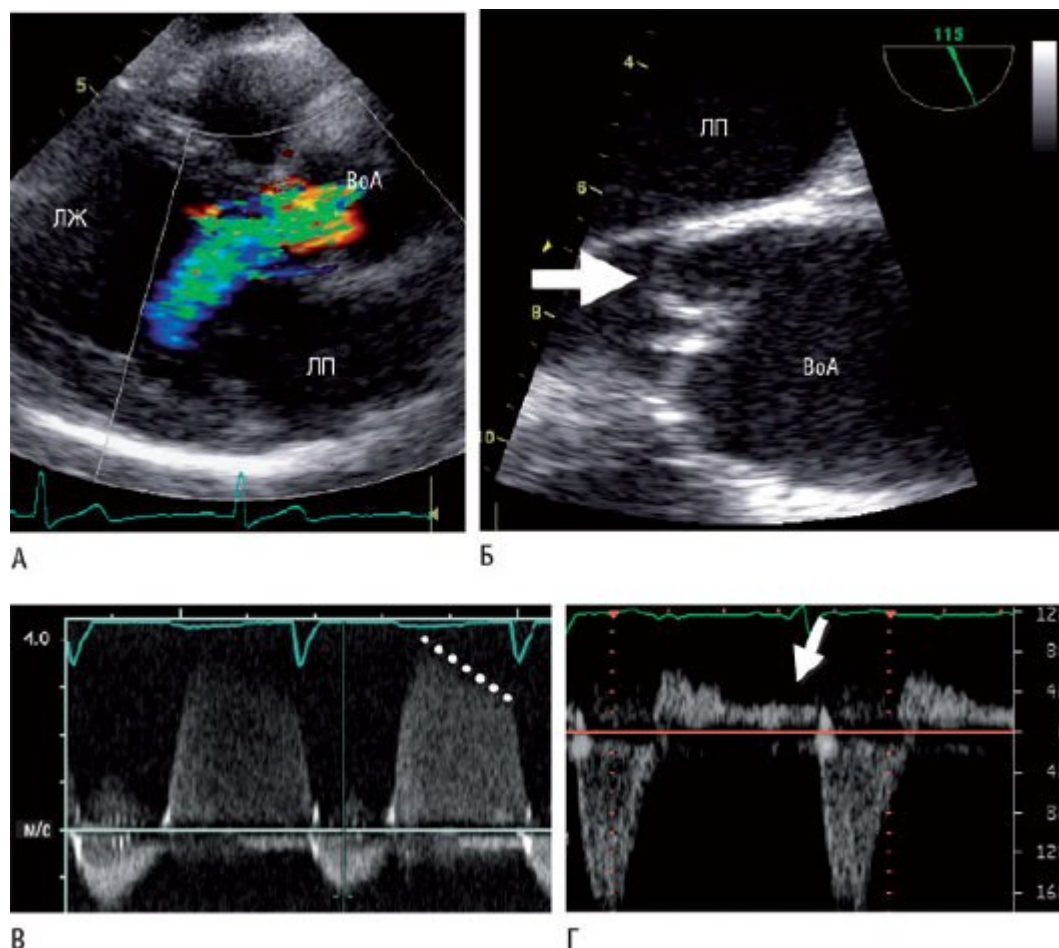


Рис. 4.45. Аортальная регургитация. А - парастернальное продольное сечение: струя регургитации (в диастолу) занимает весь выносящий тракт ЛЖ. Б - увеличенное чреспищеводное изображение АК по длинной оси: пролапс некоронарного аортального полулуния (стрелка). В - аортальная регургитация в постоянно-волновом доплеровском режиме. Белой линией обозначен наклон, соответствующий снижению диастолической скорости аортальной регургитации, по которому может быть определено время полуспада градиента давления между аортой и ЛЖ. Г - импульсное доплеровское исследование

кровотока в нисходящей части аорты из надключичного доступа: отчетливый голодиастолический обратный ток (стрелка указывает на обратный кровоток, продолжающийся до конца диастолы). ВоА - восходящая часть аорты.

Важная часть обследования больных с умеренной и тяжелой аортальной регургитацией - оценка функций ЛЖ (размеры и ФВ) и диаметра восходящей части аорты [32] (см. главу 21).

Признаки поражения АК при инфекционном эндокардите - вегетации, вновь появившаяся аортальная регургитация, структурные дефекты полулунных клапанов и переход процесса на околоклапанные ткани с формированием парааортальных абсцессов и фистул (например, между корнем аорты и ЛП). Подобные осложнения особенно хорошо распознаются при чреспищеводном исследовании [36].

ТРЕХСТВОРЧАТЫЙ КЛАПАН

Первичное поражение ТК возникает относительно редко. Исключением бывает инфекционный эндокардит, встречающийся главным образом у наркоманов и больных с установленными на длительный срок центральными венозными катетерами. Эндокардит, возникающий у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами, также может распространяться на ТК. Другими причинами органического поражения ТК бывают ревматическая болезнь, карциноидный синдром, ятрогенное повреждение (например, при биопсии ПЖ) и другие (см. главу 10 "Аномалия Эбштейна").

Стеноз ТК встречается очень редко и, как правило, сопутствует ревматическому поражению МК. Клинически значимым считают средний градиент на ТК >5 мм рт.ст. (измеренный в постоянноволновом доплеровском режиме).

Приклапанная или легкая регургитация на ТК присутствует практически всегда, ее не нужно считать патологией. За исключением больных с имплантированными электрокардиостимуляторами или дефибрилляторами, а также с текущим инфекционным эндокардитом, умеренная или выраженная трикуспидальная регургитация (рис. 4.46, см. табл. 4.4) почти всегда возникает вследствие расширения ПЖ, наиболее частой причиной которого бывает легочная гипертензия. Необходимо также помнить о таких причинах функциональной (относительной) трикуспидальной регургитации, как ФП, лево-правый сброс (см. главу 10) или заболевания ПЖ, например ИМ ПЖ или кардиомиопатия.

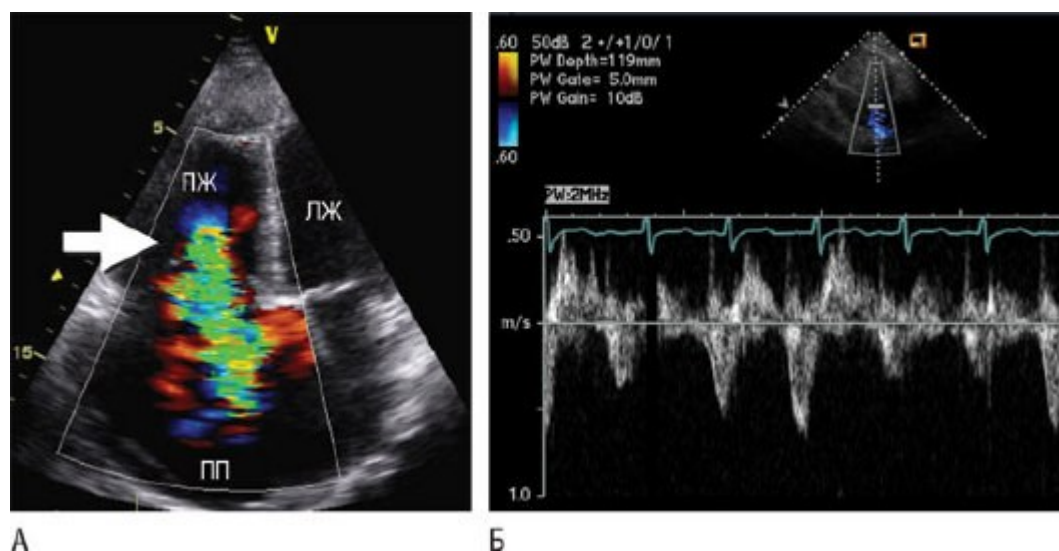


Рис. 4.46. Выраженная трикуспидальная регургитация. А - верхушечная четырехкамерная позиция, цветной доплеровский режим. Обратите внимание на большую конвергенцию потока регургитации. Б- кровоток в печеночных венах в импульсном доплеровском режиме. Обратите внимание на обратный систолический кровоток - признак выраженной трикуспидальной регургитации.

На выраженную трикуспидальную регургитацию указывают большая проксимальная зона конвергенции, большая ширина основания струи регургитации (*vena contracta*), расширенная, не спадающая на вдохе нижняя полая вена и обратный систолический кровоток в печеночных венах (см. табл. 4.4). Максимальную скорость потока трикуспидальной регургитации используют для расчета максимального систолического давления в ПЖ, а значит, и в ЛА. Поскольку градиент, определяемый с помощью упрощенного уравнения Бернулли, представляет собой разность между

максимальными систолическими давлениями в ПЖ иПП, то для расчета абсолютного давления в ПЖ (или в ЛА) к этому градиенту необходимо прибавить систолическое давление вПП. Эту величину либо принимают за константу (обычно 10 мм рт.ст.), либо рассчитывают с учетом наполнения яремных вен, дыхательных изменений диаметра нижней полой вены или характера кровотока в печеночных венах. Однако во многих ЭхоКГ-кабинетах в отчете отражают только саму величину максимального градиента давления трикуспидальной регургитации.

КЛАПАН ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Клапан ЛА не удается детально оценить ни при трансторакальной, ни при чреспищеводной ЭхоКГ. Пульмональный стеноз (см. главу 10) - почти всегда врожденный и может быть представлен подклапанным, клапанным и надклапанным вариантами в составе сложных врожденных пороков, например при тетраде Фалло (см. главу 10). Минимальная пульмональная регургитация почти всегда присутствует даже у практически здоровых людей. Оценку степени более серьезной пульмональной регургитации проводят на основании таких признаков, как выраженность дилатации ПЖ, укорочение времени полуспада градиента давления потока регургитации в постоянно-волновом доплеровском режиме (время полуспада градиента давления <100 мс - признак тяжелой регургитации [37]) и прекращение регургитации до окончания диастолы.

ИСКУССТВЕННЫЕ КЛАПАНЫ

Замену клапана выполняют с использованием биологических или механических протезов (см. также главу 21). Небиологический материал протезов ухудшает ЭхоКГ-изображение из-за артефактов и акустической тени, что делает ЭхоКГ более сложной, чем при нативных клапанах. При подозрении на дисфункцию протеза или протезный эндокардит необходима чреспищеводная ЭхоКГ.

Протезы различаются по строению и клапанному механизму, соответственно они имеют различные ЭхоКГ-характеристики.

- Гомографт, или собственный пульмональный клапан, перемещенный в аортальную позицию после операции Росса, практически неотличим от нативных клапанов.
- Свиные или бычьи биологические протезы, в том числе их створки, относительно хорошо визуализируются (рис. 4.47). Со временем они подвергаются дегенерации с утолщением, кальцификацией и увеличением ригидности ткани створок, а также увеличением регургитации. Разрывы створок дегенерированных биопротезов могут приводить к появлению острой тяжелой регургитации. На биологических протезах существует относительно небольшой трансклапанный градиент (табл. 4.5) и почти всегда, как минимум, легкая регургитация.
- Механические протезы в настоящее время чаще всего двустворчатые. Две створки или диска таких протезов лучше визуализируются в митральной позиции (см. рис. 4.47), но часто их невозможно оценить в аортальной позиции, даже при чреспищеводной ЭхоКГ. Подобные протезы в аортальной позиции могут формировать значительный трансклапанный градиент, несмотря на нормальное механическое функционирование, особенно если протез имеет малый диаметр (19-21 мм) и аорта узкая. Нередко в такой ситуации возникает максимальная скорость >4 м/с. Причиной может быть повышение давления - явление, обусловленное локальным высоким градиентом давления, возникающее в этих протезах из-за их конструкции [38]. Этот градиент давления измеряют при постоянно-волновой доплерографии, однако он выше, чем истинный градиент между ЛЖ и восходящей частью аорты, что приводит к завышению измеряемого градиента. К сожалению, высокий трансклапанный градиент давления, обусловленный дисфункцией (например, паннусом или тромбозом), ничем не отличается от высокого градиента давления, вызванного конструкцией клапана. Эти два градиента не всегда суммируются, так как в случае обструкции градиент давления, обусловленный конструктивными особенностями протеза, может даже снижаться [39]. Таким образом, при двустворчатом клапане (а также при других механических клапанах) в аортальной позиции с высоким трансклапанным градиентом необходимо либо проводить сравнение с ранним послеоперационным градиентом (когда протез был предположительно интактен), либо выполнять рентгеноскопию или КТ сердца для точной оценки мобильности створок.

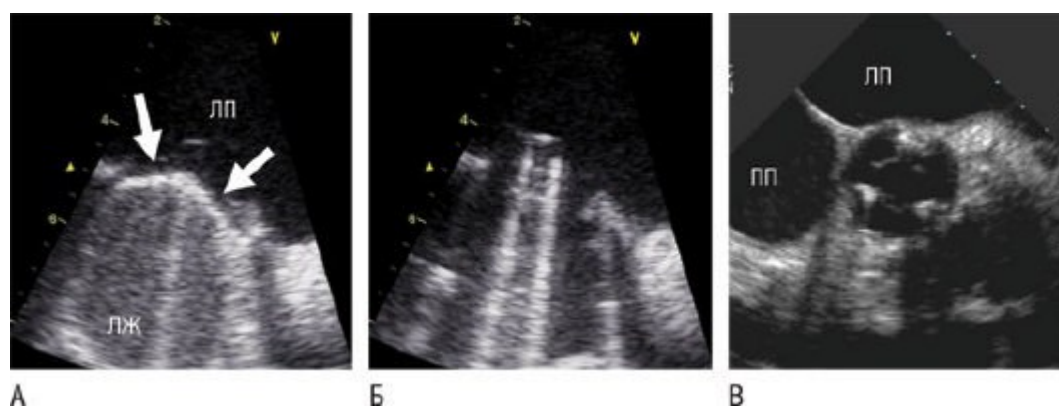


Рис. 4.47. Механический двустворчатый протез в митральной позиции с закрытыми (А) и открытыми (Б) дисками (стрелки); чреспищеводное изображение. В - биопротез в аортальной позиции в чреспищеводном сечении по короткой оси.

Таблица 4.5. Нормальные скоростные показатели кровотока и тканевой доплерографии (адаптировано из [1, 52, 53])

Максимальные скорости на нативных и протезированных клапанах сердца (м/с). Данные протезированных клапанов усреднены по размеру, за исключением механических аортальных протезов	
Аортальный клапан	1,0-1,7
Митральный клапан	0,6-1,3
Трехстворчатый клапан	0,3-0,7
Пулмональный клапан	0,6-0,9
Стентированный биопротез в аортальной позиции	2,8±0,4
Механический протез в аортальной позиции: дисковый	1,9±0,2-3,3±0,6
Механический протез в аортальной позиции: двустворчатый	1,9±0,3-3,1±0,4
Стентированный биопротез в митральной позиции	1,0±0,3
Механический протез в митральной позиции: дисковый	1,3±0,3
Механический протез в митральной позиции: двустворчатый	0,9±0,2
Максимальные продольные тканевые скорости (см/с) в базальном перегородочном сегменте левого желудочка [54-56]	
Волна S	От 8,0±2 (<40 лет) до 7,1±1,3 (>70 лет)
Волна e'	От 10,1±2,6 (<45 лет) до 6,2±1,7 (>74 лет)

При выполнении ЭхоКГ у пациентов с протезами клапанов необходимо исключать несколько следующих типичных осложнений.

- Обструкция может быть вызвана тромбом, паннусом (врастанием стерильной ткани) или (реже) ростом вегетаций на механических протезах. На биологических протезах к обструкции могут приводить дегенеративные изменения. Тяжесть обструкции оценивают аналогично тяжести клапанного стеноза. О проблеме высокого градиента на аортальных механических протезах говорилось выше.
- Регургитация. Различают трансклапанную и параклапанную регургитацию. Трансклапанная регургитация легкой степени обусловлена строением механических протезов [40]. Протезная дисфункция, например при фиксации диска тромбом, может привести к появлению более тяжелой регургитации, а эмболизация диска сопровождается катастрофической регургитацией. Параклапанная регургитация - явление частое и незначительное. Необходимо установить, присутствовала она сразу после операции или появилась позже, что вызывает подозрение на эндокардит. Большая параклапанная фистула, приводящая к колебаниям всего протеза, обозначается термином "зияние" и приводит к тяжелой регургитации. Чреспищеводная 3D-ЭхоКГ особенно полезна для оценки размера параклапанных фистул.
- Эндокардит протеза клапана. Протезы клапанов подвержены инфицированию. Как правило, инфекция манифестирует в виде вегетаций, прикрепленных к протезному кольцу, а абсцессы могут развиваться в непосредственной близости от протезного кольца. В этом случае наиболее подходящее исследование - чреспищеводная ЭхоКГ. Вегетации могут также крепиться к створкам биологических протезов, реже - к диску механических протезов (см. также главу 21).

ПЕРИКАРД

Перикард за задней стенкой ЛЖ - самая яркая структура, которая видна в глубине ЭхоКГ-изображения парастернальных сечений сердца. Перикард, расположенный перед передней стенкой ПЖ, - менее эхогенный. Перикардальную жировую ткань относительно часто выявляют у пожилых пациентов; она эхопозитивна, а не эхонегативна. Выпот в полости перикарда, в острой фазе имеющий вид эхонегативного пространства, при циркулярном распространении может выявляться во всех позициях. Небольшие выпоты лучше видны из эпигастрального доступа в положении больного на спине. Оценивая влияние перикардального выпота на гемодинамику, нужно следить за компрессией камер сердца: при циркулярном выпоте сначала сдавливаются ПП (камера с самым низким давлением в ней; рис. 4.48 и 4.49) и ПЖ. В редких случаях локальных перикардальных выпотов (например, послеоперационных) компрессии в первую очередь подвергаются другие камеры. Внешнее сдавление сердца приводит к выраженной зависимости от фаз дыхания характера потоков крови, поступающих в желудочки и выбрасываемых ими, подобно тому, что происходит при констриктивном перикардите: на вдохе митральный кровоток и УО ЛЖ уменьшаются, в то время как трикуспидальный кровоток возрастает (см. главу 19). Снижение на вдохе скорости трансмитрального пика Е более чем на 25% считают признаком тампонады перикарда. Также наблюдают "парадоксальное" движение МЖП влево в начале диастолы, связанное с увеличением кровотока через ТК. Во время выдоха происходят обратные изменения.

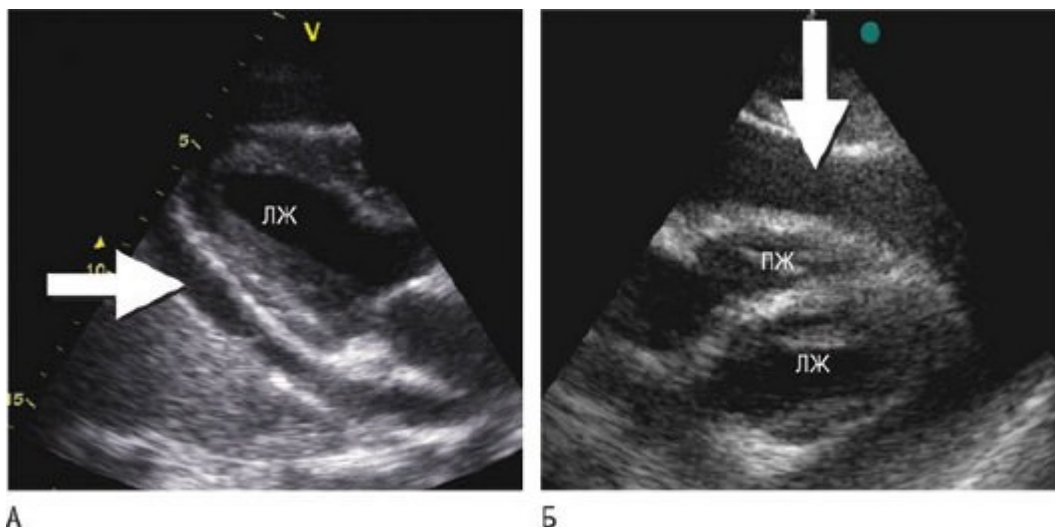


Рис. 4.48. Выпот в полость перикарда. А - умеренный выпот (стрелка; парастернальное продольное сечение). Б - большой выпот (вид из эпигастральной области). Стрелка указывает направление движения иглы во время пункции перикарда.

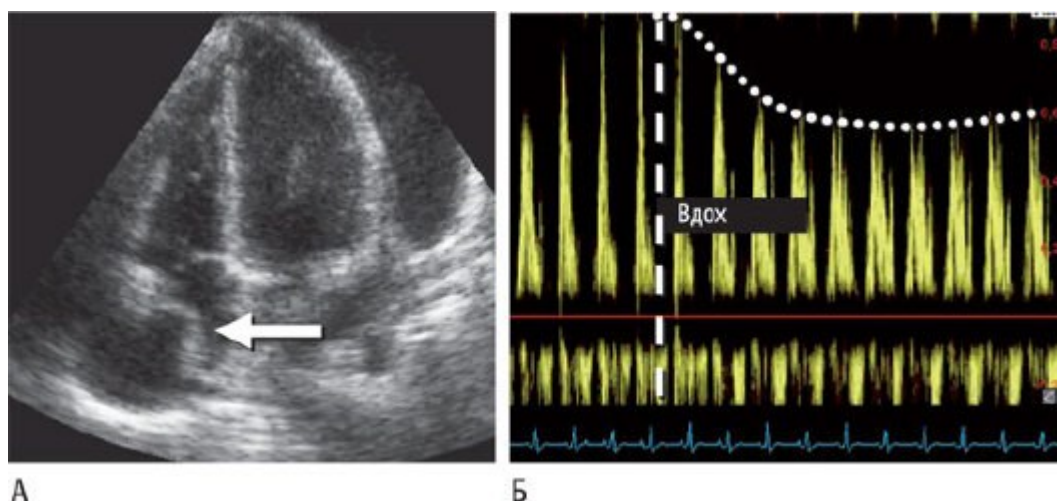


Рис. 4.49. Тампонада сердца. А - большой циркулярный выпот со сдавлением ПП (верхушечное четырехкамерное сечение). Б - уменьшение максимальной скорости митрального кровотока на вдохе (импульсный доплеровский режим при низкой скорости развертки).

Перед выполнением перикардиоцентеза полезна локация из эпигастрального доступа для определения места, угла и глубины пункции (см. рис. 4.49). После пункции местонахождение кончика иглы или катетера, введенных в полость перикарда, можно уточнить с помощью введения вспененного раствора, который создаст яркую контрастную эхокардиограмму.

Поставить диагноз констриктивного перикардита (см. главу 19) с помощью ЭхоКГ непросто. Иногда (хотя далеко не всегда) можно выявить утолщенный (>5 мм) кальцифицированный перикард. Желудочки нормальных размеров, тогда как предсердия расширены. Почти всегда отмечают парадоксальное движение МЖП. Систолическая функция обоих желудочков, как правило, не нарушена. Как и при тампонаде сердца, может присутствовать описанная выше выраженная зависимость кровотока через МК и ТК от фаз дыхания. Однако иногда данный признак бывает сглажен на фоне массивной диуретической терапии. Для трансмитрального кровотока характерно наличие высокого узкого пика Е с уменьшением времени замедления (признак рестриктивного наполнения ЛЖ). При данной патологии нельзя использовать отношение трансмитрального пика Е к миокардиальному е' (E/e') для оценки давления наполнения ЛЖ.

ОПУХОЛИ

По частоте среди первичных опухолей сердца с большим отрывом лидирует миксома (см. главу 20). Обычно она подвижна, имеет неправильную форму, может содержать включения кальция, гиперэхогенные участки. Достаточно часто встречаются эмболические осложнения. Наиболее типичное место прикрепления миксомы - левая сторона межпредсердной перегородки в области овальной ямки. Через митральное отверстие миксома может пролабировать в диастолу в ЛЖ (рис. 4.50), приводя к обструкции его пути притока. Другими местами локализации миксомы могут быть ПП и ЛЖ. Фиброзеластомы растут из тканей клапанов, главным образом аортального, хотя могут встречаться и на других клапанах. Подобно миксомам, они способны приводить к эмболиям. Типичные вид и локализация двух этих опухолей позволяют диагностировать их с большой вероятностью, хотя ЭхоКГ, безусловно, не может заменить гистологического исследования.

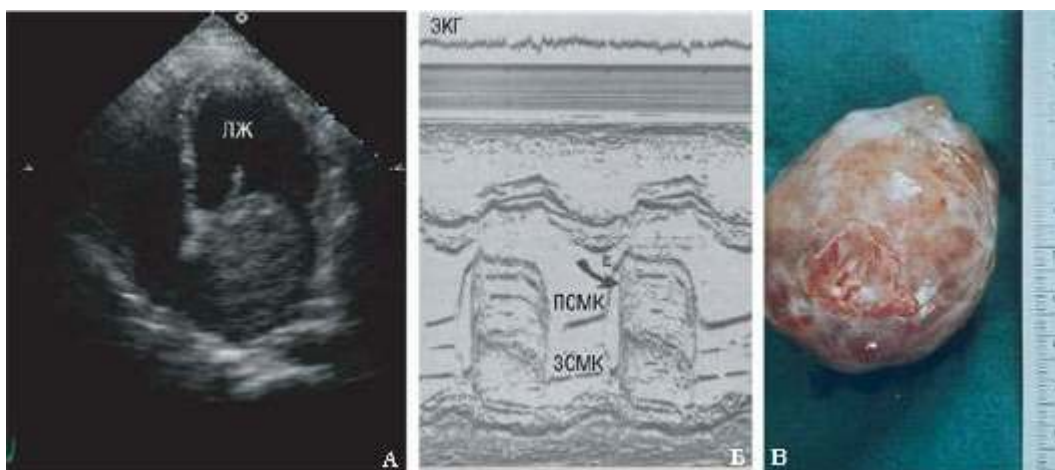


Рис. 4.50. А - большая миксома, пролабирующая в диастолу через митральное отверстие (верхушечная четырехкамерная позиция). Б - опухоль в митральном отверстии (стрелка; М-режим). Обратите внимание на временной интервал между открытием створок МК - передней (ПМК) и задней (ЗМК) - и диастолическим пролапсом опухоли, которому соответствует хлопок во время аускультации. Наполнение желудочка происходит в течение этого короткого времени. В - анатомический препарат (вид со стороны места бывшего прикрепления опухоли к межпредсердной перегородке).

АОРТА

Восходящий отдел аорты визуализируется на протяжении первых нескольких сантиметров в парастернальном продольном сечении. Исследование дуги аорты выполняют из надключичного доступа, однако оно часто бывает затруднено у пожилых пациентов, а также у больных с эмфиземой. Значительно более обширную информацию можно получить при чреспищеводном исследовании грудной части аорты, при котором она видна почти на всем протяжении, за исключением "слепой зоны" в области дистального отдела восходящей аорты и проксимальной части дуги в связи с расположением там трахеи и левого бронха. Чреспищеводная ЭхоКГ позволяет диагностировать расширение и аневризмы аорты, атероматоз, тромбы в области атеросклеротических бляшек, расслоение аорты и интрамуральные гематомы (см. главу 31).

- Размеры аорты. В области корня аорты могут быть выполнены несколько измерений. Первый и, как правило, наименьший размер - диаметр аортального кольца. На несколько миллиметров дистальнее, в области синусов Вальсальвы, диаметр аорты значительно больше. В норме в месте перехода синусов в восходящий отдел (синотубулярное соединение) аорта снова сужается, хотя и остается шире аортального кольца. Для больных с синдромом Марфана характерны сглаженность синотубулярного соединения и расширение аорты в виде воронки, которое начинается сразу над АК. Нормы диаметра аорты приведены на рис. 4.51.

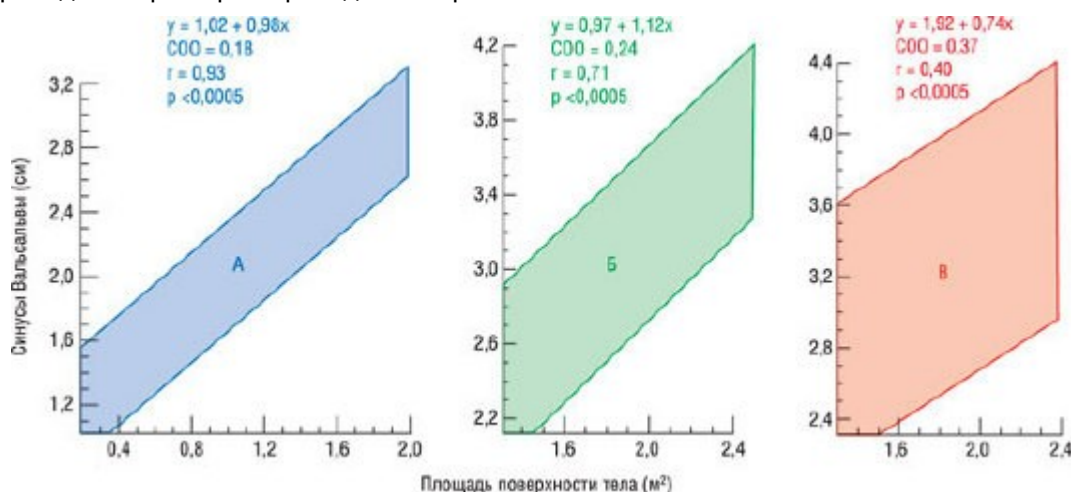


Рис. 4.51. Нормативы диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы (95% ДИ). Моложе 20 лет (А); 20-39 лет (Б); 40 лет и старше (В). Источник (с разрешения): Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American

- Атероматоз чаще всего выявляют в нисходящем отделе аорты и в области ее дуги. Иногда обнаруживают подвижные тромбы, способные приводить к эмболиям.
- Расслоение аорты (см. главу 31) диагностируют по наличию характерной тонкой волнистой мембраны (отслоившаяся "порхающая интима"), разделяющей истинный и ложный просветы аорты (рис. 4.52). Сообщение между этими двумя пространствами можно выявить с помощью 2D-ЭхоКГ в цветном доплеровском режиме. Ложный просвет обычно шире, в нем отмечают более медленный кровоток (часто присутствует спонтанное контрастирование или даже тромбоз). Также наблюдают прогиб отслоившейся интимы в сторону ложного просвета, имеющего больший диаметр, но меньшее давление внутри него. В зависимости от места надрыва интимы и протяженности расслоения аорты выделяют различные его типы, которые, в свою очередь, определяют прогноз и тактику. Для расслоения типа А (расслоение восходящей части аорты) характерно наличие аортальной регургитации и гемоперикарда, угрожающего тампонадой с летальным исходом. Особая форма расслоения - интрамуральная гематома, которая выглядит, как утолщение стенки аорты (рис. 4.53).

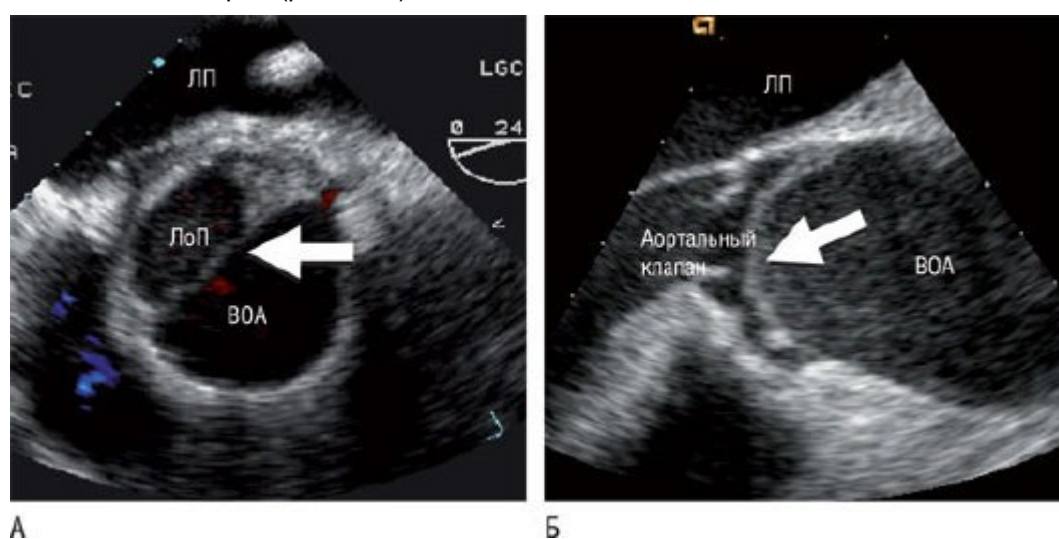


Рис. 4.52. Расслоение восходящего отдела аорты (ВОА; стрелки указывают на отслоившуюся интиму). А - чреспищеводное исследование по короткой оси: спонтанное контрастирование и начинающийся тромбоз ложного просвета (Лоп). Б - чреспищеводное исследование по длинной оси.

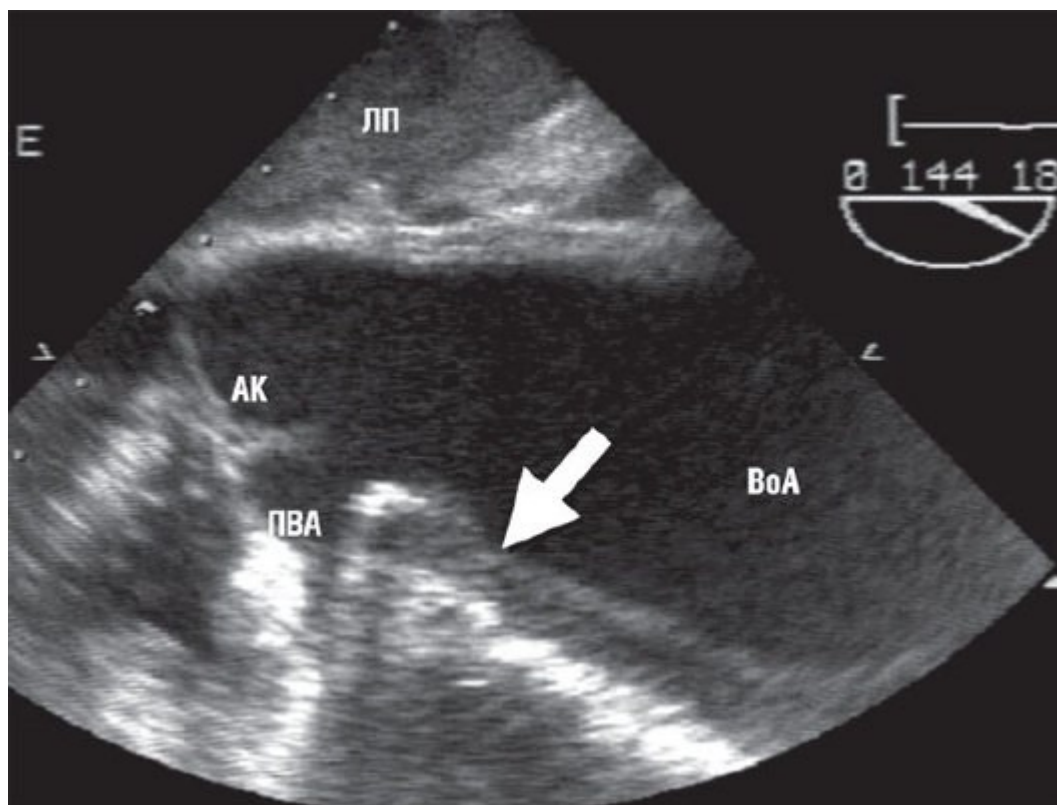


Рис. 4.53. Интрамуральная гематома (стрелка) в восходящем отделе аорты. Обратите внимание на утолщение стенки аорты, начинающееся после отхождения правой венечной артерии (ПВА; чреспищеводное исследование по длинной оси). Материал предоставлен J. Roelandt и R. Erbel.

В последнее время чреспищеводную ЭхоКГ и внутрисосудистое УЗИ стали применять для интраоперационного визуального мониторинга при инвазивном лечении (стентировании) III типа расслоения аорты для оценки местоположения стента, закрытия зоны расслоения и др.

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИЯ

Ствол ЛА и правая ее ветвь довольно хорошо визуализируются при трансторакальном (из парастернального и субкостального доступов) и чреспищеводном исследованиях. Выявление расширения ЛА или обнаружение тромботических масс - важные находки при предполагаемой острой или хронической легочной гипертензии.

ХАРАКТЕРНЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (СМ. ЛАВЫ 6 И 17)

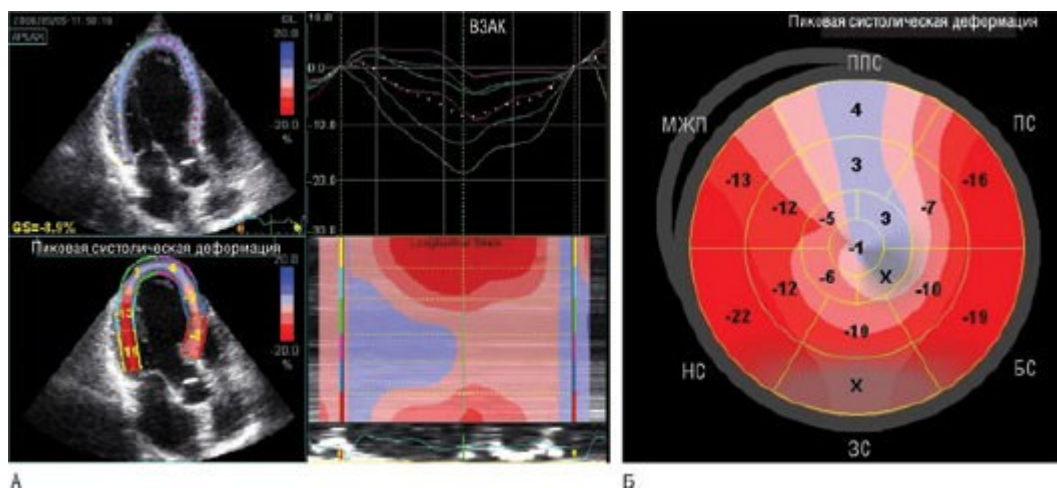
Венечные артерии при ЭхоКГ, как правило, визуализируются лишь частично. Устья левой и правой венечных артерий идентифицируют часто, особенно при чреспищеводной ЭхоКГ (см. рис. 4.53), при которой могут быть визуализированы ствол левой венечной артерии, а также проксимальный сегмент передней нисходящей ее ветви, а иногда и огибающей артерии. С помощью трансторакальных датчиков в некоторых центрах смогли визуализировать дистальный сегмент левой передней нисходящей артерии при цветной доплерографии более чем у 90% пациентов, что позволяет измерять скорость кровотока и, при проведении стресс-ЭхоКГ с вазодилататорами, определять коронарный резерв этой артерии [14]. Кроме того, ЭхоКГ с контрастированием миокарда позволяет в принципе оценивать резерв регионарного миокардиального кровотока (см. раздел "Контрастная эхокардиография"). Тем не менее в настоящее время эти методы не имеют широкого применения.

Наиболее важный признак ИБС - нарушение региональной сократимости стенок левого (иногда правого) желудочка вследствие ишемии. Для его выявления проводят визуальную оценку регионарной функции ЛЖ (см. раздел "Левый желудочек"). Объективную оценку региональной функции миокарда по количественным параметрам можно провести с использованием данных о

Figure 1 consists of two panels, A and B, illustrating methods for determining the degree of myocardial deformation.

Panel A shows an echocardiogram of the left ventricle. The top part displays a strain analysis using speckle tracking, with a graph showing strain (%) over time. The bottom part shows a color-coded strain map of the left ventricle, with a legend indicating strain values from -20.0 to 20.0 %.

Panel B shows a polar plot (bullseye) representing the strain analysis. The plot is divided into segments, with strain values ranging from -22 to 4. The segments are labeled with abbreviations: ППС (Posterior Septal Pericardial Segment), ПС (Posterior Septal Segment), БС (Basal Septal Segment), ЗС (Septal Segment), НС (Septal Segment), МЖП (Septal Segment), and Х (Septal Segment).



Стресс-индуцируемая ишемия миокарда может быть диагностирована при проведении стресс-ЭхоКГ (см. раздел "Стресс-эхокардиография"). Жизнеспособность миокарда при нарушении его функционирования вследствие снижения коронарной перфузии или перенесенного нетрансмурального ИМ оценивают с помощью стресс-теста с фармакологической или физической нагрузкой. Аневризматическое нарушение сократимости, значимое истончение стенки и повышенная эхо-плотность миокарда - признаки рубца.

Острая ишемия миокарда при ОКС выявляется при ЭхоКГ как нарушение сократимости (от гипокинезии до дискинезии) стенок, кровоснабжаемых пораженным сосудом. Это также можно обнаружить при оценке деформации и скорости деформации (рис. 4.55). Раннее выполнение ЭхоКГ при подозрении на ОКС (например, при неубедительных изменениях данных ЭКГ до подтверждения или исключения диагноза с помощью биологических маркеров) крайне полезно для подтверждения или опровержения наличия и оценки объема ишемии. Кроме того, она быстро дает важную информацию о потенциально маскирующих заболеланиях, таких как ТЭЛА, расслоение аорты и др. Однако легкие нарушения сократимости, особенно в области кровоснабжения огибающей артерией, могут не быть выявлены при ЭхоКГ.

Острая ишемия миокарда при ОКС выявляется при ЭхоКГ как нарушение сократимости (от гипокинезии до дискинезии) стенок, кровоснабжаемых пораженным сосудом. Это также можно обнаружить при оценке деформации и скорости деформации (рис. 4.55). Раннее выполнение ЭхоКГ при подозрении на ОКС (например, при неубедительных изменениях данных ЭКГ до подтверждения или исключения диагноза с помощью биологических маркеров) крайне полезно для подтверждения или опровержения наличия и оценки объема ишемии. Кроме того, она быстро дает важную информацию о потенциально маскирующих заболеваниях, таких как ТЭЛА, расслоение аорты и др. Однако легкие нарушения сократимости, особенно в области кровоснабжения огибающей артерией, могут не быть выявлены при ЭхоКГ.

Острая ишемия миокарда при ОКС выявляется при ЭхоКГ как нарушение сократимости (от гипокинезии до дискинезии) стенок, кровоснабжаемых пораженным сосудом. Это также можно обнаружить при оценке деформации и скорости деформации (рис. 4.55). Раннее выполнение ЭхоКГ при подозрении на ОКС (например, при неубедительных изменениях данных ЭКГ до подтверждения или исключения диагноза с помощью биологических маркеров) крайне полезно для подтверждения или опровержения наличия и оценки объема ишемии. Кроме того, она быстро дает важную информацию о потенциально маскирующих заболеваниях, таких как ТЭЛА, расслоение аорты и др. Однако легкие нарушения сократимости, особенно в области кровоснабжения огибающей артерией, могут не быть выявлены при ЭхоКГ.

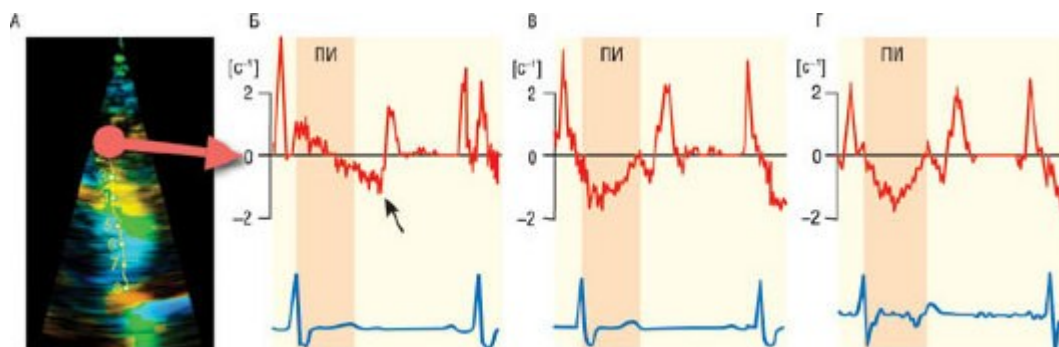


Рис. 4.55. А - скорость деформации при перегородочном ИМ. Б - при поступлении в приемный покой определяется положительная продольная скорость деформации МЖП в период изгнания (ПИ), что отражает растяжение данного сегмента миокарда в систолу. Обратите внимание на выраженное постсистолическое укорочение (стрелка). В - через 1 день после успешного чрескожного коронарного вмешательства отмечается нормализация скорости деформации. Г - нормальный тип кривой скорости деформации через 2 нед после вмешательства.

При ИМ ЭхоКГ дает следующую решающую информацию для ведения больных и прогноза:

- локализация и распространенность нарушений локальной сократимости, систолическая функция и объемы ЛЖ и ПЖ, увеличение давления наполнения;
- наличие, механизм и степень митральной регургитации;
- наличие тромбов;
- наличие осложнений ИМ, таких как разрыв папиллярных мышц, ДМЖП, псевдоаневризма (проявления разрыва миокарда), выпот в полости перикарда.

Таким образом, каждому пациенту с диагностированным ОКС или подозрением на него необходимо выполнить ЭхоКГ как можно быстрее. В подострой стадии стресс-ЭхоКГ для выявления ишемии и/или оценки жизнеспособности миокарда часто помогает определить дальнейшую тактику относительно восстановления кровоснабжения миокарда.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ЭхоКГ-признак артериальной гипертензии (см. главу 13) - увеличение массы миокарда ЛЖ, которое называют гипертрофией ЛЖ. При артериальной гипертензии описано несколько типов морфологии ЛЖ в зависимости от соотношения конечной диастолической толщины стенок и КДР полости ЛЖ. Наиболее частый тип - эксцентрическая гипертрофия, характеризующаяся увеличением массы миокарда ЛЖ (индексированной по площади поверхности тела) вместе с увеличением КДР ЛЖ. Концентрическая гипертрофия (увеличение индекса массы миокарда ЛЖ при нормальном или уменьшенном диаметре ЛЖ) приводит к наихудшему прогнозу в отношении сердечно-сосудистых осложнений [41].

Как уже было сказано в разделе о ЛЖ, его гипертрофия часто приводит к характерным изменениям диастолического давления наполнения, в покое либо при нагрузке. Кроме того, длительная стойкая артериальная гипертензия обычно сопровождается склеро-дегенеративными изменениями АК и кальцинозом МК, дилатацией ЛП, дилатацией и атероматозом аорты.

КАРДИОМИОПАТИИ, МИОКАРДИТ И ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ

Дилатационная кардиомиопатия (см. главу 18) характеризуется дилатацией и нарушением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, а в некоторых случаях также и ПЖ (рис. 4.56). Снижены параметры систолической функции, заметнее всего ФВ, а параметры диастолической функции указывают на повышенное давление наполнения ЛЖ. Наличие рестриктивного типа кровотока через МК (см. рис. 4.26), который не корригируется, несмотря на лечение, вне зависимости от ФВ указывает на значительно повышенное давление наполнения, тяжелое поражение миокарда и плохой прогноз. Почти всегда присутствует митральная регургитация с признаками, характерными для функциональной регургитации (см. раздел "Митральный клапан"). Пиковая скорость трикуспидальной регургитации обычно указывает на повышение систолического давления в ПЖ. При выраженной дилатации ЛЖ можно видеть спонтанное контрастирование и тромбы в ЛЖ или предсердии. Ранним признаком нарушения систолической и диастолической функции может быть снижение продольных систолических и ранних диастолических

миокардиальных скоростей при тканевой доплерографии, выявляемое до значительного снижения ФВ [42]. Сходные изменения возникают при токсической дозозависимой кардиомиопатии, индуцированной химиотерапией, особенно антрациклинами (доксорубицином и даунорубицином); см. также раздел "Сердечная недостаточность".

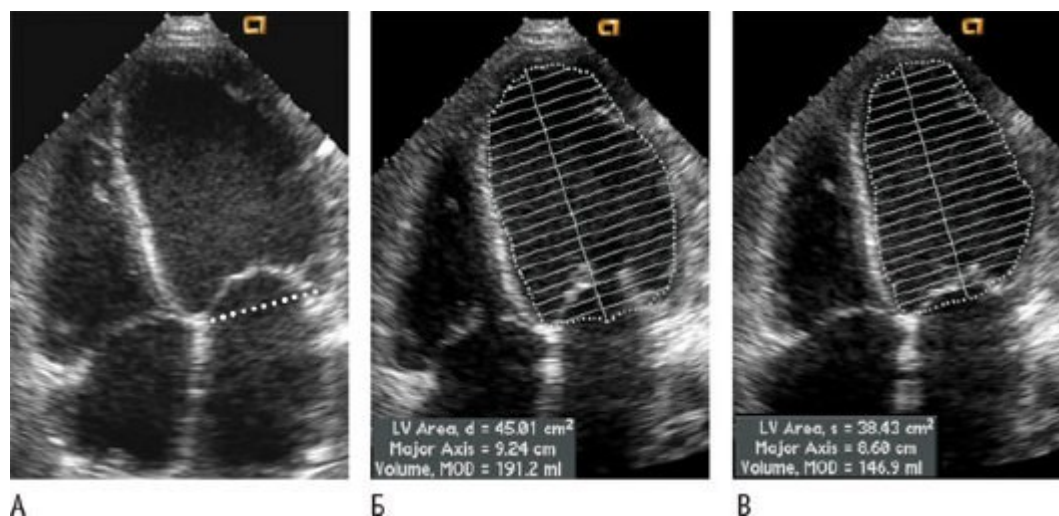


Рис. 4.56. Дилатационная кардиомиопатия. А - все камеры сердца расширены. Обратите внимание на "тентинг", обусловленный эксцентричным притяжением папиллярных мышц с неполным смыканием створок, смещенных в полость ЛЖ. Пунктирная линия отмечает уровень кольца МК. Б и В - расчет объемов ЛЖ и ФВ по модифицированному методу Симпсона (в данном случае - моноплановому с планиметрией ЛЖ в конце систолы и диастолы). КСО - 147 мл; КДО - 191 мл; ФВ - 23% (выраженное снижение).

Гипертрофическая кардиомиопатия (см. главу 18) часто протекает бессимптомно, и ее диагностируют при ЭхоКГ на основании увеличения толщины стенок и массы миокарда ЛЖ в отсутствие артериальной гипертензии. Локализация утолщения стенки очень изменчива: оно может возникать в любой части ЛЖ, хотя чаще всего страдает МЖП. У некоторых больных, чаще у имеющих значительное утолщение МЖП, развивается систолическая обструкция выносящего тракта ЛЖ. Механизмом обструктивной гипертрофической кардиомиопатии считают сочетание увеличения толщины базального отдела МЖП и структурных изменений МК, приводящих к переднему систолическому движению створок МК в систолу. Это явление, скорее всего, обусловлено всасыванием удлиненных створок МК в выносящий тракт ЛЖ ускоренным кровотоком (рис. 4.57). В результате в пути оттока из ЛЖ формируется поздний систолический градиент, который сильно варьирует в зависимости от преднагрузки, симпатической активности и других факторов, провокационных маневров, включая физическую нагрузку или применение нитроглицерина. Постоянноволновой доплеровский спектр имеет типичную кинжаловидную форму с поздним систолическим пиком; пиковая скорость может превышать 5 м/с, но также может быть едва повышенной. Эта так называемая "динамическая обструкция" может также приводить к среднесистолическому движению закрытия АК и замедлению тканевых скоростей МЖП в середине систолы. Как и при дилатационной кардиомиопатии, у больных с гипертрофической кардиомиопатией снижены максимальные систолические и ранние диастолические миокардиальные скорости, хотя ФВ может превышать нормальные значения. Более того, генетических носителей заболевания, не имеющих признаков гипертрофии, можно выявить по сниженным тканевым скоростям [43, 44]. Также параметры деформации можно использовать для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии, возникающей вследствие артериальной гипертензии [45].

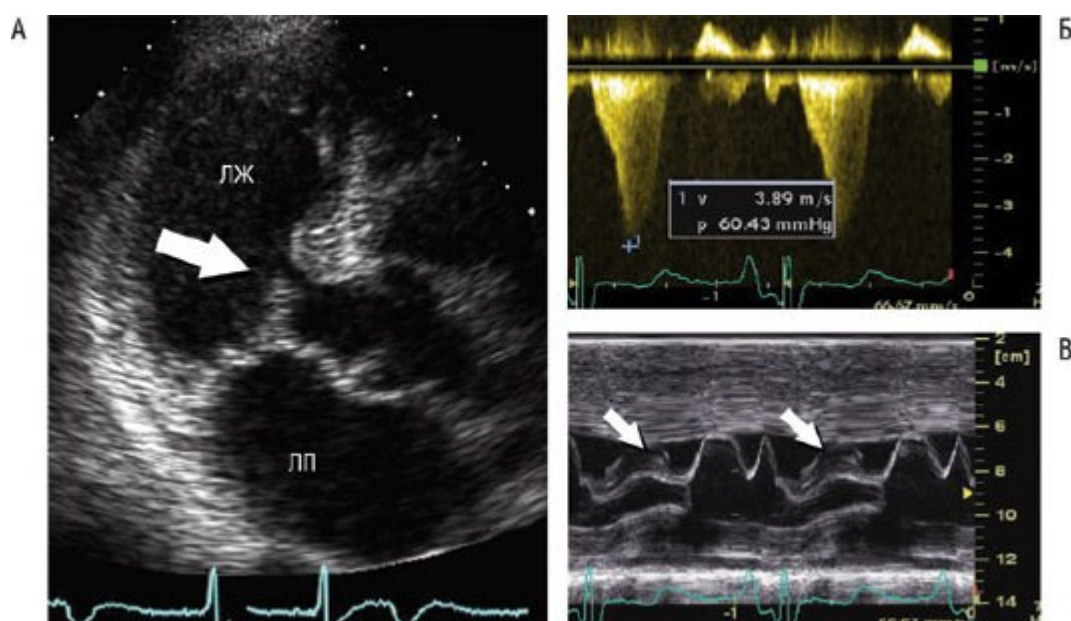


Рис. 4.57. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. А - верхушечное продольное сечение в середине систолы, с передним систолическим движением створок МК (стрелка), которое приводит к почти полному контакту перегородки и кончика передней створки. Б - постоянно-волновое доплеровское исследование скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ с характерным поздним систолическим ускорением до 389 см/с (60 мм рт.ст.). В - М-режим, показывающий переднее систолическое движение створок МК (стрелки). Обратите внимание на выраженное утолщение МЖП.

ЭхоКГ играет важную роль в динамическом наблюдении за пациентами для оценки эффекта терапии. Также ее можно использовать при планировании чрескожной спиртовой абляции МЖП - при введении эхоконтрастного вещества в септальную ветвь венечной артерии, предназначенную для спиртовой абляции, можно четко визуализировать бассейн, кровоснабжаемый данной артерией [46].

Рестриктивная кардиомиопатия (см. главу 18), наиболее распространенной формой которой является амилоидоз сердца, характеризуется диффузным утолщением стенок (в том числе стенки ПЖ, а иногда даже створок клапанов), участками повышенной ЭхоКГ-плотности миокарда (так называемое "гранулярное свечение"), часто - наличием небольшого выпота в полости перикарда, дилатацией предсердий и повышенным давлением наполнения, даже при сохранной ФВ (рис. 4.58). В конечной стадии у всех больных формируется "рестриктивный тип" кровотока через МК (см. рис. 4.26), что считают признаком крайне неблагоприятного прогноза. Тканевые доплеровские скорости, а также региональные параметры деформации снижаются уже на ранних стадиях заболевания. Другая редкая инфильтративная форма гипертрофической кардиомиопатии - болезнь Фабри, при которой обнаруживают различные типы гипертрофии, менее диффузные по сравнению с амилоидозом. Параметры деформации миокарда, такие как скорость, пиковая систолическая деформация и скорость деформации миокарда, снижены, их можно использовать для оценки влияния заместительной терапии β -галактозидазой^P [47, 48].

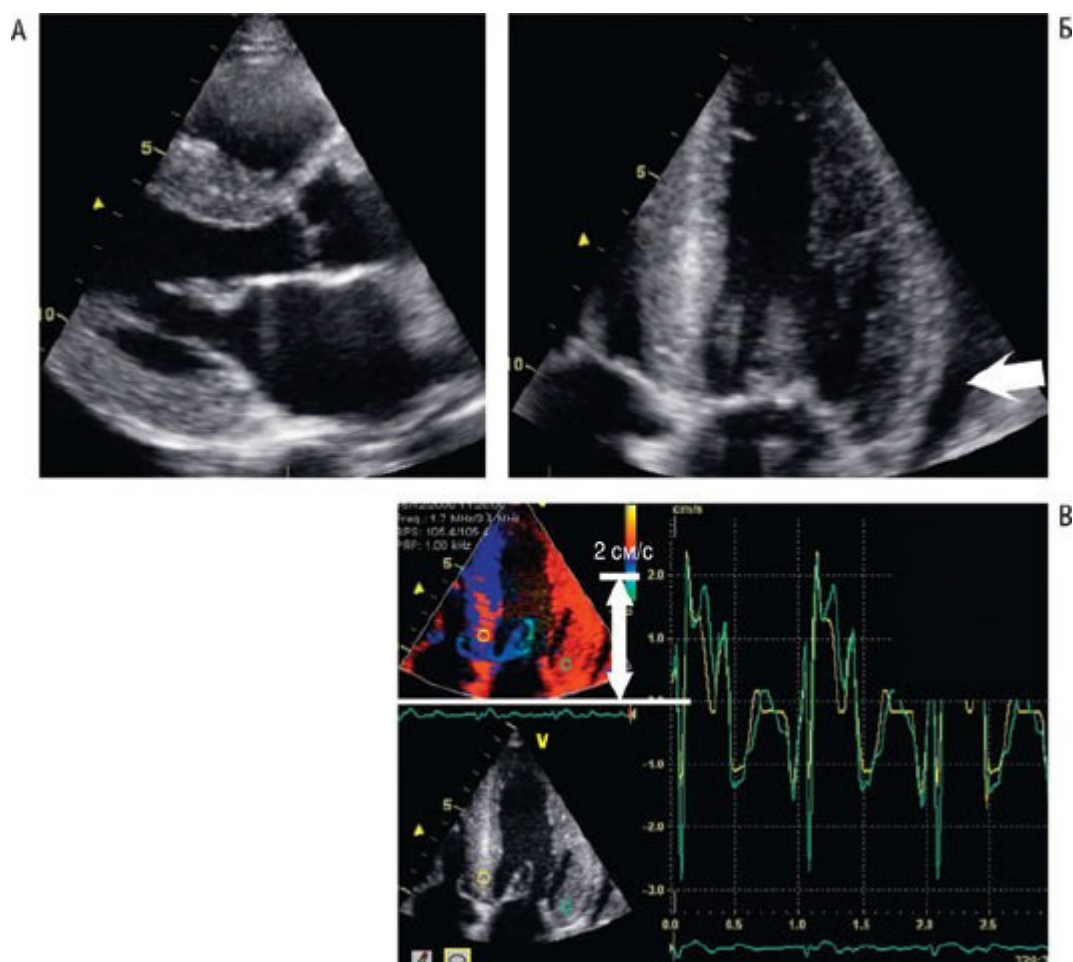


Рис. 4.58. Рестриктивная кардиомиопатия (амилоидоз). А - парастеральное продольное сечение. Б - увеличенное верхушечное четырехкамерное сечение. Обратите внимание на выраженное утолщение стенок ЛЖ с яркой эхоструктурой ("гранулярное свечение") и выпот в полости перикарда (стрелка). В - снижение систолической и ранней диастолической продольных тканевых скоростей базальных сегментов МЖП и боковой стенки (обратите внимание на шкалу тканевой доплерографии).

Другая кардиомиопатия, имитирующая гипертрофическую кардиомиопатию, - некомпактный миокард. Эта кардиомиопатия характеризуется двуслойной структурой стенки ЛЖ с сильно трабекулярным внутренним слоем (некомпактный слой), имеющим выраженные межтрабекулярные промежутки и толщину, по меньшей мере, в 2 раза превышающую толщину компактного внешнего слоя [49]. Об аритмогенной дисплазии ЛЖ рассказано в разделе "Правый желудочек".

Миокардит сложно диагностировать без биопсии миокарда, и ЭхоКГ вносит небольшой вклад в его диагностику. Могут выявляться диффузные или регионарные нарушения сократимости любой степени выраженности (кроме дискинезии и аневризмы, которые характерны для болезни Шагаса). Иногда обнаруживают выпот в полости перикарда, что свидетельствует о миоперикардите. Возможен тканевый отек, который проявляется увеличением толщины стенок ЛЖ. К сожалению, все эти признаки малоспецифичны, и для диагностики данного заболевания показано использование МРТ.

Существует несколько типичных признаков, характерных для трансплантированного сердца.

- ЛЖ дилатирован, присутствует трикуспидальная недостаточность различной степени, тяжелая легочная гипертензия может быть выявлена по пиковой скорости трикуспидальной регургитации, особенно в раннем послеоперационном периоде.
- Предсердия увеличены, и часто виден анастомоз между пересаженным предсердием и остатком предсердия реципиента (небольшое углубление в стенке предсердия).
- Профили трансмитрального кровотока часто меняются под влиянием конкурирующих ритмов, исходящих из пересаженной и нативной частей предсердия.

- Диагностика отторжения трансплантата кажется схожей с поисками Святого Грааля, и ЭхоКГ в этом случае остается ненадежным методом. Признак тяжелой формы отторжения - ухудшение систолической функции ЛЖ и ПЖ. Более легкие формы отторжения диагностировать гораздо труднее. Показательными могут быть выпот в полости перикарда, увеличение толщины стенок, повышение давления наполнения, а особенно - укорочение времени замедления волны Е и изоволемиического расслабления. Хорошая прогностическая ценность показателей тканевой доплерографии и деформации миокарда была продемонстрирована в одноцентровом исследовании при динамическом наблюдении за пациентами.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Всем больным с СН (см. главу 23) показана ЭхоКГ [50]. Для точной диагностики она должна включать следующее.

- Оценка систолической и диастолической функций ЛЖ, включая давление наполнения. Последнее особенно важно у больных с сохранной ФВ, у которых диагноз СН менее очевиден, чем у пациентов со сниженной ФВ (см. раздел "Левый желудочек"). Также необходимы оценка функций ПЖ и определение систолического давления в нем.
- Выявление сопутствующей клапанной патологии, особенно митральной регургитации. Ее обнаруживают почти всегда при выраженной дилатации ЛЖ, но необходимо отличать функциональную митральную регургитацию от первичной, ставшей причиной ЛЖ-недостаточности
- Выявление кардиомиопатии, миокардита или констриктивного перикардита.

ЭхоКГ также играет важнейшую роль в отборе кандидатов на вмешательства, которые могут обратить течение, улучшить состояние или прогноз при СН. Наиболее важны следующие моменты.

- Определение ФВ для отбора кандидатов на ИКД (ФВ <35%).
- Выявление гибернирующего миокарда, имеющего потенциальную возможность улучшения функций после реваскуляризации. Гибернирующий, то есть патологически функционирующий, но жизнеспособный миокард, может быть выявлен при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой или добутамином (см. раздел "Стресс-эхокардиография"). Выявление гибернирующего миокарда - предиктор увеличения ФВ и улучшения прогноза после реваскуляризации.
- Отбор кандидатов на РСТ (см. главу 22). В настоящее время не доказано, что отбор таких кандидатов по ЭхоКГ-критериям позволяет четко дифференцировать пациентов, которые ответят и не ответят на нее. Тем не менее продолжается разработка критериев диссинхронии ЛЖ, позволяющих выявлять подходящих кандидатов [51], а следующие параметры имеют, по крайней мере, умеренное прогностическое значение (рис. 4.59 и 4.60):
 - ♦ межжелудочковая задержка, которую определяют как временную разность между началом выброса ЛЖ и началом выброса ПЖ (измеряют при импульсном доплеровском исследовании кровотока на ПК и АК); значимой считают задержку >40 мс;
 - ♦ временная разность достижения максимальной систолической продольной скорости движения миокарда ("время до пика") базальными или срединными сегментами МЖП и боковой стенки ЛЖ (прогностическое значение имеет задержка >65 мс);
 - ♦ временная разность достижения максимальной систолической продольной, радиальной или циркумферентной деформации различными сегментами ЛЖ;
 - ♦ временная разность максимального сокращения сегментов ЛЖ, определенного при 3D-исследовании.

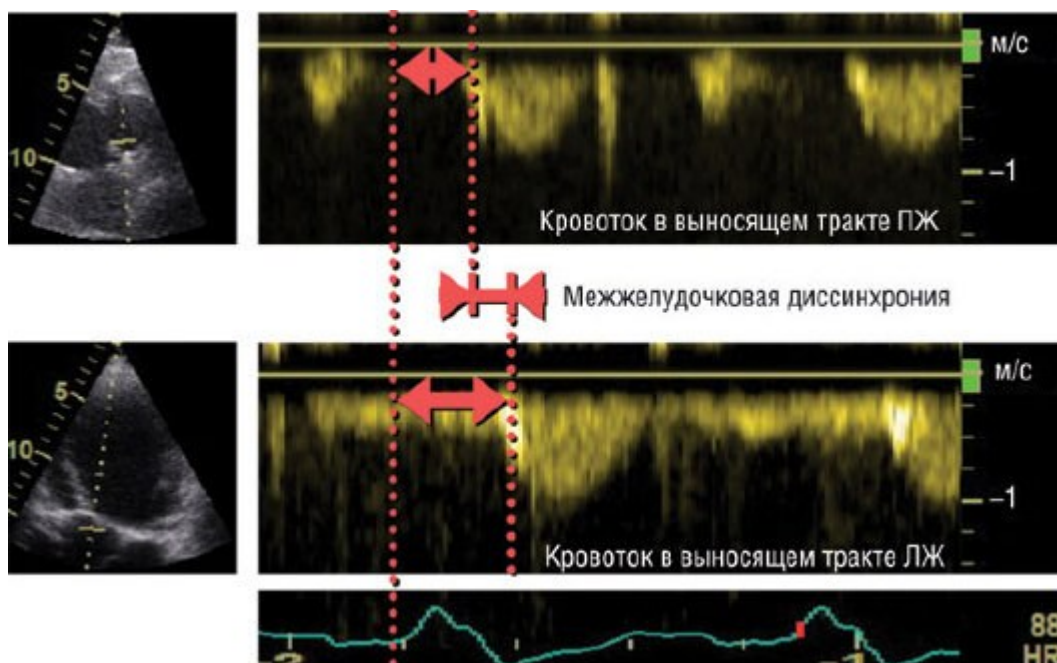


Рис. 4.59. Оценка межжелудочковой диссинхронии у больных с СН - кандидатов на РСТ. Время начала выброса ПЖ и ЛЖ определяют по ЭКГ (например, от начала комплекса QRS). Разница между этими показателями - признак межжелудочковой диссинхронии, а разницу >40 мс считают предиктором эффективности РСТ.

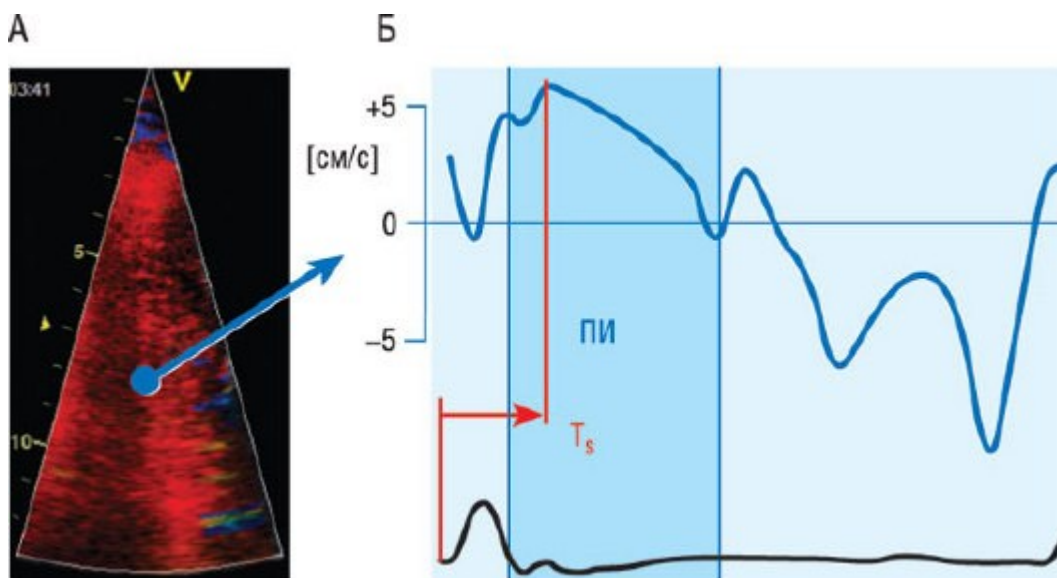


Рис. 4.60. Оценка внутрижелудочковой диссинхронии по кривым тканевой доплерографии у больных с СН - кандидатов на РСТ. Время достижения пиковой систолической тканевой скорости (T_s) измеряют при импульсной тканевой доплерографии или цветной тканевой доплерографии с большой частотой кадров (показано на рисунке), оно соответствует интервалу от начала комплекса QRS до положительного пика скорости в период изгнания (ПИ). Разница во времени достижения пиковой систолической скорости между базальными и срединными сегментами МЖП и боковой стенки >65 мс служит широко используемым критерием значимой внутрижелудочковой диссинхронии.

КАРДИОГЕННАЯ ЭМБОЛИЯ

Поиск кардиального источника эмболии - частое показание к выполнению ЭхоКГ (особенно чреспищеводной в связи с ее большей информативностью в данном случае, по сравнению с трансторакальным исследованием). Необходим внимательный поиск следующих основных патологических состояний.

- Тромбоз предсердий, особенно тромбы в ушке ЛП (см. рис. 4.35; главу 29). Известно, что там образуются тромбы более чем у 10% больных с ФП при отсутствии у них клапанной патологии (см. главу 29). Даже если тромбы в ушке ЛП не выявлены, чреспищеводная ЭхоКГ позволяет определить наличие условий для тромбообразования в виде спонтанного контрастирования, а также снижения максимальной скорости кровотока в нем <25 см/с.
- В случае инфекционного эндокардита при выявлении мелких вегетаций чреспищеводная ЭхоКГ также обладает большей чувствительностью по сравнению с трансторакальным. Риск вегетационных эмболий коррелирует с размером и подвижностью вегетаций; также отмечают его снижение с увеличением сроков антибиотикотерапии и эхо-плотности вегетаций. См. также главу 22.
- Тромбы в ЛЖ образуются при наличии обширных зон выраженного нарушения сократимости, обусловленных ишемией или кардиомиопатией (см. рис. 4.30). Чреспищеводная ЭхоКГ не имеет преимуществ перед трансторакальной в обнаружении тромбов в ЛЖ.
- Опухоли, например миксома или фиброэластома, лучше всего диагностируются или исключаются с помощью чреспищеводной ЭхоКГ (см. главу 20).
- ДМПП (см. главу 10) или открытое овальное окно (см. раздел "Правое предсердие, межпредсердная перегородка и полые вены" и рис. 4.60) могут выступать в роли ворот для парадоксальной эмболии. В случае этой частой аномалии тромбы могут проникать из правого в левое предсердие (при условии, что давление в ПП постоянно или хотя бы кратковременно превышает давление в левом) и приводить к парадоксальной эмболии головного мозга и других органов. Несмотря на то что при массивной ТЭЛА совсем нередко выявляют эмболии и в большом круге кровообращения, остаются сомнения в участии указанного выше механизма в происхождении криптогенных эмболий. Имеющиеся данные указывают в основном на связь между возникновением у больных неврологических событий неуточненной этиологии и обнаружением у них сочетания открытого овального окна и аневризмы межпредсердной перегородки.
- Обнаружение атероматоза аорты с тромбообразованием в дуге, восходящей аорте и начальных отделах нисходящей аорты (рис. 4.61) - главным образом задача чреспищеводной ЭхоКГ, хотя большие тромбы можно обнаружить и из надключичного доступа (рис. 4.62).

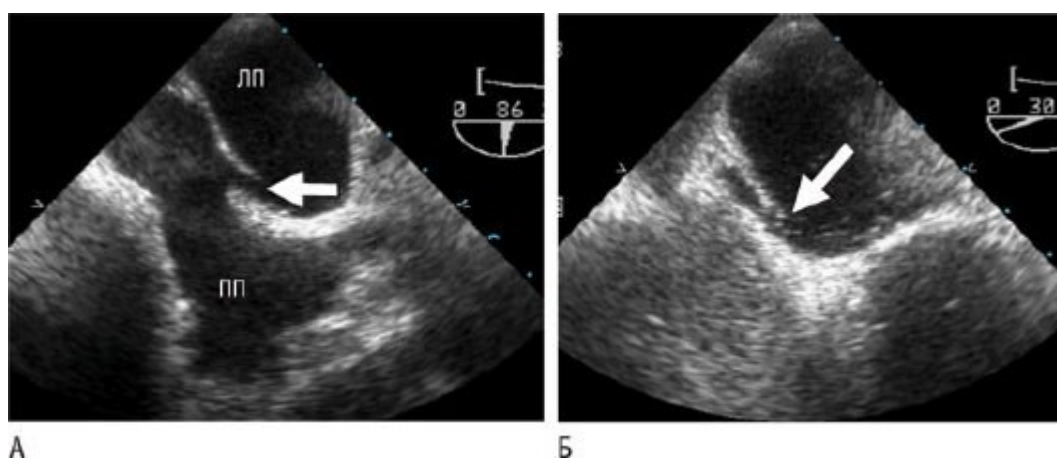


Рис. 4.61. Выявление открытого овального окна при чреспищеводной ЭхоКГ с контрастированием правых камер сердца (например, вспененной смесью изотонического раствора натрия хлорида и крови). А - вид ЛП и ПП до введения контраста. Стрелка указывает на открытое овальное окно. Б - при введении контраста наблюдается прохождение нескольких пузырьков из ПП в ЛП через открытое овальное окно в межпредсердной перегородке.

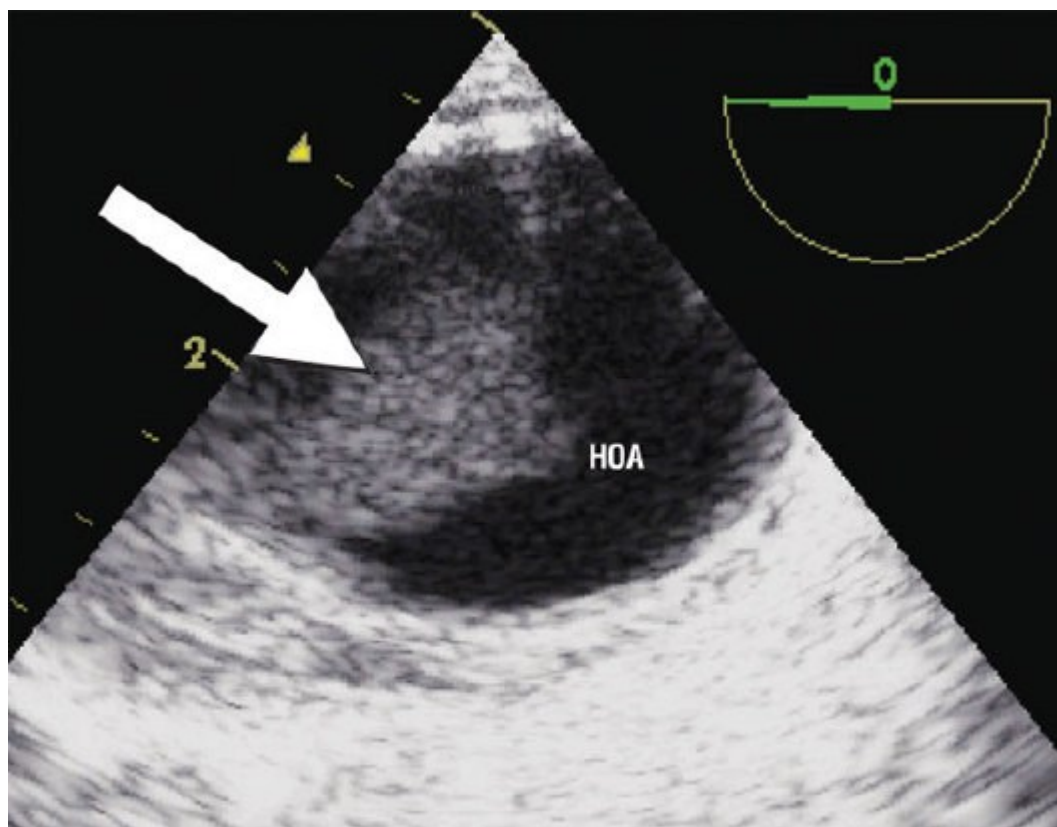


Рис. 4.62. Подвижный тромб (стрелка) в нисходящем отделе аорты (НОА). Чреспищеводное сечение по короткой оси.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В НЕОТЛОЖНЫХ СИТУАЦИЯХ

У всех больных с острыми, угрожающими жизни сердечно-сосудистыми состояниями ЭхоКГ своевременно предоставляет важнейшую информацию, причем современное портативное оборудование позволяет выполнять ее фактически в любом месте, внутри или вне лечебного учреждения. К примеру, у больного с необъяснимой внезапно развившейся выраженной артериальной гипотензией необходимо выявить или исключить следующие возможные механизмы ее возникновения:

- нарушение функций ЛЖ с наличием обширных зон выраженного нарушения сократимости (например, при ИМ);
- массивную ТЭЛА с расширенным гипокинетичным ПЖ, обычно с повышенным систолическим давлением в нем, которое рассчитывают по почти всегда присутствующей трикуспидальной регургитации;
- тампонаду сердца;
- осложнения ИМ: инфаркт ПЖ, разрыв папиллярных мышц с выраженной митральной регургитацией, образование ДМЖП или разрыв свободной стенки желудочка с развитием тампонады сердца;
- острую тяжелую аортальную или митральную регургитацию, обусловленную инфекционным эндокардитом или расслоением аорты;
- декомпенсацию аортального стеноза;
- острое расслоение или разрыв аорты (обычно показано чреспищеводная ЭхоКГ).

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ И ИНВАЗИВНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Интраоперационную чреспищеводную ЭхоКГ применяют главным образом с целью контроля результатов оперативного лечения клапанных пороков, особенно реконструктивных операций на МК. Выявление умеренной или выраженной митральной регургитации позволяет выполнить повторную операцию до ушивания грудины. Также можно своевременно обнаружить такие осложнения, как вновь появившиеся нарушения локальной сократимости, связанные с повреждением огибающей артерии; переднесистолическое движение МК и др. Установлена также

клиническая польза от интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ при других клапанных и реваскуляризирующих вмешательствах. Прямое прикладывание ультразвукового датчика в стерильной упаковке к аорте способно помочь в определении участков кальциноза при катетеризации аорты.

В катетеризационной лаборатории во время закрытия с помощью окклюдера открытого овального окна или при чрескожных вмешательствах на клапанах (например, чрескожной замене АК) чреспищеводную ЭхоКГ у больных, находящихся в состоянии седации, можно использовать для контроля за проведением вмешательства, выявления осложнений и оценки конечных результатов (см. рис. 4.22).

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Обилие информации о строении и функционировании сердца, получаемой при выполнении ЭхоКГ, позволит ей в обозримом будущем оставаться основной методикой обследования пациента, хотя конкурирующие визуализирующие методы исследования будут продолжать занимать новые ниши в соответствии со своими сильными сторонами. Удивительно, но ЭхоКГ-технологии и методики продолжают развиваться и совершенствоваться и, следовательно, приобретают новые функции, такие как ранняя диагностика клинически бессимптомных заболеваний миокарда, точный расчет объемов полостей при 3D-ЭхоКГ, оценка давления наполнения ЛЖ и др. Весьма вероятно, что 3D-ЭхоКГ в долгосрочной перспективе заменит 2D-ЭхоКГ не только в оценке морфологии, но и в анализе кровотока и деформации миокарда. В этом контексте отслеживание дифракционных пятен ("speckle tracking"), как технология детекции движения, может сыграть ту же или большую роль по сравнению с классическим доплеровским исследованием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Baumgartner H., Hung H., Bermejo J. et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice // Eur. J. Echocardiogr. - 2009. - Vol. 10. - P. 1-25.

Daniel W.G., Mügge A. Transesophageal echocardiography // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332. - P. 1268-1279.

Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P. et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies // Eur. J. Echocardiogr. - 2008. - Vol. 9. - P. 438-448.

Flachskampf F.A., Decoodt P., Fraser A.G. et al. Recommendations for performing transesophageal echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2001. - Vol. 2. - P. 8-21.

Hung J., Lang R., Flachskampf F. et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2007. - Vol. 20. - P. 213-233. An update of this paper will appear in 2009.

Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the Task Force on Chamber Quantification, and the European Association of Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.

Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2009. - Vol. 10. - P. 165-193.

Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.

Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // Eur. J. Echocardiogr. - 2008. - Vol. 9. - P. 415-437.

Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 230-268.

Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. American Society of Echocardiography: recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and The Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the

American College of Cardiology Echocardiography Committee, The Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, The American Heart Association, and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2003. - Vol. 4. - P. 237-261.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Weyman A.E. Principles and Practice of Echocardiography, 2nd edn. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994.
- 2.Thomas J.D. The DICOM image formatting standard: What it means for echocardiographers // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 1995. - Vol. 8. - P. 319-327
- 3.Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P. et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies // Eur. J. Echocardiogr. - 2008. - Vol. 9. - P. 438-448.
- 4.Flachskampf F.A., Decoodt P., Fraser A.G. et al. Recommendations for performing transesophageal echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2001. - Vol. 2. - P. 8-21.
- 5.Roelandt J.R.T.C., Thomson I.R., Vletter W.B. et al. Multiplane transesophageal echocardiography: latest evolution in an imaging revolution // J. Am. Soc. Echo. - 1992. - Vol. 5. - P. 361-367.
- 6.Flachskampf F.A., Hoffmann R., Verlande M. et al. Initial experience with a multiplane transesophageal echo-transducer: assessment of diagnostic potential // Eur. Heart J. - 1992. - Vol. 13. - P. 1201-1206.
- 7.Daniel W.G., Erbel R., Kasper W. et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations // Circulation. - 1991. - Vol. 83. - P. 817-821.
- 8.Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // Eur. J. Echocardiogr. - 2008. - Vol. 9. - P. 415-437.
- 9.Marwick T.H., Case C., Sawada S. et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 754-760.
- 10.Marwick T.H., Case C., Vasey C. et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography. A strategy for combination with the Duke treadmill score // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 2566-2571.
- 11.Poldermans D., Hoeks S.E., Feringa H.H. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 1913-1924.
- 12.Voigt J.U., Exner B., Schmiedehausen K. et al. Strain rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 2120-2126.
- 13.Iliceto S., Marangelli V., Memmola C. et al. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation // Circulation. - 1991. - Vol. 83. - P. 61-69.
- 14.Caiati C., Montaldo C., Zedda N. et al. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 771-778.
- 15.Hoffmann R., Lethen H., Marwick T. et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in the interpretation of dobutamine stress echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 330-336.
- 16.Hoffmann R., Marwick T.H., Poldermans D. et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 821-829.
- 17.Underwood S.R., Bax J.J., vom Dahl J. et al.; Study Group of the European Society of Cardiology. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 815-836.
- 18.Hanekom L., Jenkins C., Jeffries L. et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 3892-3900.
- 19.Piérard L.A., Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1627-1634.

- 20.Elhendy A., O'Leary E.L., Xie F. et al. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2185-2191.
- 21.Tsutsui J.M., Elhendy A., Anderson J.R. et al. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 1444-1450.
- 22.Hung J., Lang R., Flachskampf F. et al. 3D echocardiography: A review of the current status and future directions // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2007. - Vol. 20. - P. 213-233.
- 23.Zamorano J., Cordeiro P., Sugeng L. et al. Real-time three-dimensional echocardiography for rheumatic mitral valve stenosis evaluation: an accurate and novel approach // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 2091-2096.
- 24.Pepi M., Tamborini G., Maltagliati A. et al. Head-to-head comparison of two - and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 2524-2530.
- 25.Groh M.A., Binns O.A., Burton H.G.3rd et al. Epicardial ultrasonic ablation of atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery is a valid option in patients with ischemic heart disease // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - Suppl. 14. - P. 78-82.
- 26.Rosenschein U., Gaul G., Erbel R. et al. Percutaneous transluminal therapy of occluded saphenous vein grafts. Can the challenge be met with ultrasound thrombolysis? // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 26-29.
- 27.Siegel R.J., Atar S., Fishbein M.C. et al. Noninvasive, transthoracic, low-frequency ultrasound augments thrombolysis in a canine model of acute myocardial infarction // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 2026-2029.
- 28.Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.
- 29.Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the Task Force on Chamber Quantification and the European Association of Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.
- 30.Nagueh S., Appleton C., Evangelista A. et al. Recommendations for the echocardiographic diagnosis of diastolic dysfunction // Eur. J. Echocardiogr. - in press.
- 31.Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E. et al. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 1891-1900.
- 32.Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 230-268.
- 33.Baumgartner H., Hung H., Bermejo J. et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice // Eur. J. Echocardiogr. - 2009. - Vol. 10. - P. 1-25.
- 34.Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. American Society of Echocardiography: recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and The Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the American College of Cardiology Echocardiography Committee, The Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, The American Heart Association and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. - 2003. - Vol. 4. - P. 237-261.
- 35.Lancellotti P., Gérard P.L., Piérard L.A. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 1528-1532.
- 36.Daniel W.G., Mügge A., Martin R.P. et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography // N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 324. - P. 795-800.
- 37.Silversides C.K., Veldtman G.R., Crossin J. et al. Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of Fallot // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2003. - Vol. 16. - P. 1057-1062.

38. Baumgartner H., Khan S., DeRobertis M. et al. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - P. 1467-1475.
39. Baumgartner H., Schima H., Kühn P. Effect of prosthetic valve malfunction on the Doppler-catheter gradient relation for bileaflet aortic valve prostheses // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 1320-1327.
40. Flachskampf F.A., Guerrero J.L., O'Shea J.P. et al. Patterns of normal transvalvular regurgitation in mechanical valve prostheses // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 18. - P. 1493-1498.
41. Wachtell K., Dahlöf B., Rokkedal J. et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study // *Am. Heart J.* - 2002. - Vol. 144. - P. 1057-1064.
42. De Backer J., Matthys D., Gillebert T.C. et al. The use of tissue Doppler imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2005. - Vol. 6. - P. 243-250.
43. Nagueh S.F., McFalls J., Meyer D. et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 395-398.
44. Ho C.Y., Sweitzer N.K., McDonough B. et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 2992-2997.
45. Kato T.S., Noda A., Izawa H. et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 3808-3814.
46. Faber L., Seggewiss H., Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocard contrast echocardiography // *Circulation*. - 1998. - Vol. 22. - P. 2415-2421.
47. Pieroni M., Chimenti C., Ricci R. et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1978-1984.
48. Weidemann F., Breunig F., Beer M. et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1299-1301.
49. Oechslin E., Jenni R. Isolated left ventricular non-compaction: increasing recognition of this distinct, yet "unclassified" cardiomyopathy // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2002. - Vol. 3. - P. 250-251.
50. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.
51. Bax J.J., Ansalone G., Breithardt O.A. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 1-9.
52. Hatle L., Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology. Physical principles and clinical applications, 2nd edn. - Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1985.
53. Rosenhek R., Binder T., Maurer G. et al. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2003. - Vol. 16. - P. 1116-1127.
54. Flachskampf F.A. Kursbuch Echokardiographie, 4th edn. - Stuttgart: Thieme, 2008.
55. Henein M., Lindqvist P., Francis D. et al. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: a cross-sectional study of healthy hearts (the Umeå General Population Heart Study) // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 162-171.
56. De Sutter J., De Backer J., Van de Veire N. et al. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E'/E') // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 1020-1023.

ГЛАВА 05. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА

Dudley J. Pennell, Udo P. Sechtem, Sanjay Prasad

и Frank E. Rademakers

РЕЗЮМЕ

В главе описана роль МРТ сердечно-сосудистой системы в современной клинической кардиологии, а также широко применяющиеся для обследования сердечно-сосудистой системы методы. Благодаря последним проводят исследования анатомического строения и функции органов сердечно-сосудистой системы, кровообращения, объема и массы желудочков, патологии миокарда и реакции их на нагрузку.

Изначально МРТ использовалась для оценки анатомического строения сердечно-сосудистой системы, в том числе для изучения крупных сосудов, врожденных пороков сердца, структуры перикарда и миокарда, но позднее появилась необходимость исследования для выявления заболеваний миокарда. Это открыло новые направления в изучении возникновения ИМ и прогноза для жизни при ИБС, а также фенотипирования при кардиомиопатии с различным распределением очагов поражения. Сейчас при помощи данной технологии исследуется прогностическое значение фиброза миокарда. По сравнению с вентрикулографией с нагрузкой МРТ становится все чаще используемым методом для оценки ишемии. Особенно привлекательной является визуализация перфузии миокарда, обладающая высокой разрешающей способностью при отсутствии рентгеновской нагрузки на пациента. МРТ в настоящее время идеально подходит и для визуализации сосудов сердца, даже при коронаротромбозах. Исследования при ОКС с использованием новых методов диагностики позволяют оценить зоны риска при визуализации ранних изменений стенок сосудов на начальных стадиях атеросклероза. Применение МРТ нашло свое применение и в кардиохирургии. Но вопрос о том, может ли МРТ заменить рутинные рентгенологические методы, остается открытым.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Целью этого обзора является упрощение понимания использования МРТ в кардиологии. Магнитный резонанс зависит от взаимодействия между некоторыми атомами и радиоволнами в присутствии магнитного поля. В клинической практике визуализация практически выполняется только при использовании водорода-1, в изобилии находящегося в воде и жирах. Небольшое избыточное количество атомов водорода выравнивается в магнитном поле и может быть возбуждено резонансной частотой радиоволн (63 МГц с анализатором на 1,5 Тесла). После импульса возбуждения упорядоченная структура намагничивания распадается (релаксация) и выделяется энергия как радиосигнал (эхо-сигнал). Сложное оборудование преобразовывает этот эхо-сигнал в изображения, которые представляют собой схему проекций радиосигналов. Контрастность ткани зависит от времени задержки от периода возбуждения до считывания сигнала (время эхо-сигнала; TE) и времени между импульсом радиоволн (время повтора; TR). Встречаются два типа релаксации, известные как T_1 и T_2 . Они сильно различаются между разными тканями. У анализатора МРТ имеется магнит, обладающий сверхпроводимостью, градиенты проводящие электрические импульсы и обеспечивающие дополнительные непостоянные магнитные поля, радиочастотный передатчик и приемник, связанные с радио катушками для передачи и получения радиосигналов, а также компьютер. Изображения сформированы с использованием ЭКГ как пускового механизма.

Сканер на основе координированных действий множественных индивидуальных процессов создает изображения и управляет этим "оркестром" с получением последовательности просмотра. Компоненты последовательности включают подготовительный импульс (оценивает контрастность между тканями), импульс возбуждения (ограничивает область возбуждения), градиент и импульс намагниченности (формирование эхо-отображения) и считывание сигнала (сбор данных). Последовательности спин-эхо дают анатомические изображения с венозной кровью, а последовательности градиент-эхо дают повторы изображения. Предимпульс восстановления инверсии ценен для диагностики инфаркта, так как имеет высокоинтенсивный сигнал на T_1 . Считывание сигнала при МРТ обычно достаточно быстрое для того, чтобы получить изображение при задержке дыхания, а также более быстрые методы включают резкое падение угла сканирования ($FLASH$), устойчивое состояние со свободной прецессией ($SSFP$), спиралью и эхо-планарным отображением (EPI). Скорость записи отображает каждый пиксель в изображении именно как скорость, а не как величину сигнала. Это используется для измерения скорости и потока путем внедрения продукта в течение долгого времени при средней скорости в сосуде и его поперечного сечения. Для коронарной МРТ эхонавигатор используется, чтобы исправить

артефакты от движения диафрагмы при дыхании во время исследования. МРТ-ангиография визуализирует полость сосуда после в/в инъекции, основанной на введении гадолиния как контрастного вещества. Последовательность, названная сечением и измеряющая сокращение миокарда, визуализируется в диастоле.

Безопасность МРТ превосходит и выгодно отличается в сравнении с рентгеновскими методами исследования. Однако при МРТ могут встречаться свои проблемы. Так, предметы, являющиеся ферромагнетиками, могут притягиваться к магниту, становясь движущимися снарядами, и, следовательно, быть потенциально опасными для пациента. Проблемными предметами являются ножницы, шприцы и кислородные баллоны. Поэтому правила безопасности должны быть строго соблюдены. Второй проблемой являются медицинские имплантаты и электронные устройства. Большинство металлических имплантатов реагируют на магнитное поле, включая все протезы клапанов сердца и коронарные стенты, а также ортопедические имплантаты. Могут вызывать проблемы и некоторые цереброваскулярные зажимы, поэтому для этих пациентов требуется совет специалиста по неврологии о возможности проведения МРТ. Высокое магнитное поле может воздействовать на устройства электроники, такие как кардиостимуляторы. Кроме того, стимулирующие провода могут взаимодействовать с радиочастотными волнами и значительно нагреваться. Наличие этих приборов является противопоказанием для проведения МРТ. Хотя недавно проведенные исследования показали, что у больных с кардиостимуляторами при особых обстоятельствах МРТ может быть безопасной. Также были одобрены совместимые с МРТ кардиостимуляторы, которые прошли клиническое испытание.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

МРТ является высокоточным методом в определении параметров, используемых для характеристики кардиальных функций миокарда (таких как объемы желудочков, фракции выброса), массы желудочков и диаметра крупных сосудов. МРТ независима от акустических интервалов, которые могут ограничить ЭхоКГ, и получает изображения в параллельных плоскостях, осуществляющих анализ последовательности данных, свободных от ошибок, вызванных наложением плоскостей, что является источником многих неточностей при перекрестной ЭхоКГ. Возможность последовательного повторения МРТ выше, чем у ЭхоКГ. Это делает ее идеальным инструментом для динамического обследования пациентов в течение длительного времени, минимизирует время при исследовании эффектов применения препаратов, влияющих на функции сердца при СН или артериальной гипертензии.

Хотя определить объемы желудочков при помощи МРТ и 2D-методики, применяемой в ЭхоКГ, возможно, предпочтительно использовать 3D-метод, при котором нет необходимости делать геометрические предположения. Из-за образования последовательности визуализации изображений коротких осей, объемы и масса ЛЖ измерены для каждой части и суммированы для всего желудочка (правило Симпсона; рис. 5.1). Доступны полу-автоматические методы, минимизирующие время анализа и автоматически коррелирующие плоскость вершины сигнала клапана между диастолой и систолой. Поскольку количественная информация относительно функциональной способности обоих желудочков необходима практически для всех пациентов, в большинстве центров МРТ обычно используется вертикальная осевая плоскость, покрывающая оба желудочка в единой форме отображения. Поскольку ПЖ более неправильной формы, чем ЛЖ, единственным обоснованным подходом для того, чтобы количественно определить объемы ПЖ, является использование дополнения к методу Симпсона. У пациентов заболевания часто вовлекают ПЖ, поэтому МРТ оказывается очень полезным.

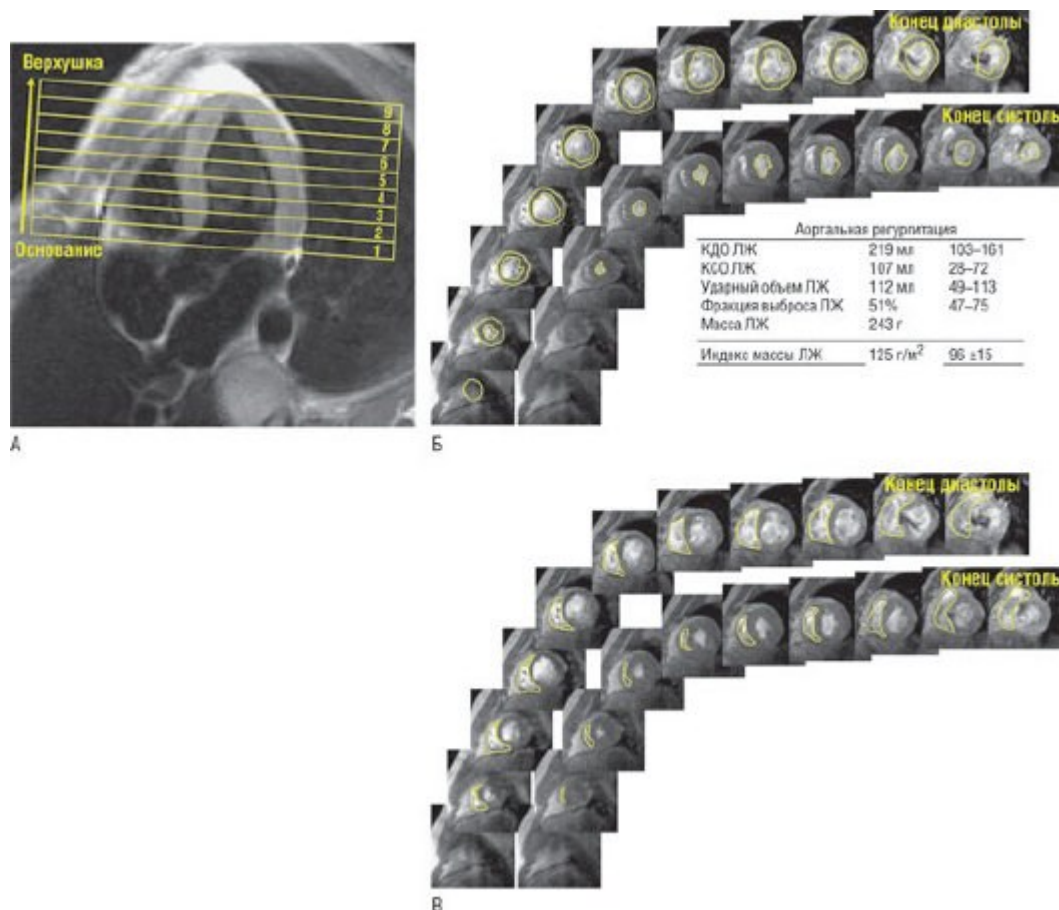


Рис. 5.1. Методика МРТ для измерения объемов желудочков. А - используется горизонтальная длинно-осевая плоскость для снятия серии смежных короткоосевых срезов, начинающихся у оснований ЛЖ и ПЖ с 1-го среза. При этом рутинном исследовании необходимы 9 срезов, чтобы просмотреть желудочки до верхушки. Б - показаны срезы по короткой оси ЛЖ у пациента с хронической регургитацией крови при недостаточности аортального клапана. Выполнены 11 срезов в конце диастолы (КД), чтобы просмотреть желудочки. Показана планиметрия эпикардиальных, эндокардиальных контуров в КД и эндокардиальных контуров в конце систолы (КС). Контур добавлен, чтобы получить объемы. Объем КД (КДО) получен из эндокардиальных контуров в КД и аналогично для объема КС (КСО). Миокардиальный объем получен из различия в КД эпикардиальных и эндокардиальных контуров, умноженных на плотность миокарда (1,05 г/см²), и преобразован в массу ЛЖ. Ударный объем (УО) вычислен как КДО - КСО. (ФВ) вычислена как КСО/КДО. Результаты расчетов показывают наличие у пациента более высоких объемов (справа показаны нормальные объемы) и низкого уровня ФВ с гипертрофией ЛЖ. В - показаны контуры, использованные для вычисления объемов ПЖ.

Высокая точность МРТ для измерений объемов желудочков позволяет корректировать и несердечные факторы, влияющие на обычные объемы измерений. Они включают площадь поверхности тела (влияющая в самом простом приближении на вычисления отклонения массы тела), пол и возраст. Нормальные объемы и графики были изданы для ЛЖ (рис. 5.2) и ПЖ (рис. 5.3) [6, 7]. Они показывают значительные воздействия всех трех некардиальных переменных для сердечных объемов и функции, за исключением фракции изгнания, у которой нет никакой значимой зависимости от площади поверхности тела. Это, по-видимому, потому, что эффекты тела обследуемых уравновешены эффектами воздействия на КДО и КСО. Нормальные показатели для сердечных объемов и функций оказались особенно полезными в исследовании ранних стадий кардиомиопатии и плановых обследований пациентов с СН для того, чтобы оценить динамику эффективности лечения.

Мужчины: объем ЛЖ, систолическая функция и масса (абсолютная и относенная к поверхности тела) в порядке убывания возраста (95% доверительный интервал)

Возраст, лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет
Абсолютные значения						
КДО (мл) CO 21	167 (126, 208)	163 (121, 204)	159 (117, 200)	154 (113, 196)	150 (109, 191)	146 (105, 187)
КСО (мл) CO 11	58 (35, 80)	56 (33, 78)	54 (31, 76)	51 (29, 74)	49 (27, 72)	47 (25, 70)
УО (мл) CO 14	109 (81, 137)	107 (79, 135)	105 (77, 133)	103 (75, 131)	101 (73, 129)	99 (71, 127)
ФВ (%) CO 4,5	65 (57, 74)	66 (57, 74)	66 (58, 75)	67 (58, 76)	67 (58, 76)	68 (59, 77)
Масса (г) CO 20	148 (109, 186)	147 (109, 185)	146 (108, 185)	145 (107, 184)	145 (107, 183)	144 (106, 183)
Индексировано относительно ППТ						
КДО/ППТ [мл/м ²] CO 9,0	86 (69, 103)	83 (66, 101)	81 (64, 98)	79 (62, 97)	77 (60, 95)	75 (58, 93)
КСО/ППТ [мл/м ²] CO 5,5	30 (19, 41)	29 (18, 39)	27 (17, 38)	26 (15, 37)	25 (14, 36)	24 (13, 35)
УО/ППТ [мл/м ²] CO 6,1	56 (44, 68)	55 (43, 67)	54 (42, 66)	53 (41, 65)	52 (40, 64)	51 (39, 63)
Масса/ППТ [г/м ²] CO 8,5	76 (59, 93)	75 (58, 92)	75 (58, 91)	74 (57, 91)	73 (57, 90)	73 (56, 89)

Примечание. КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ППТ — площадь поверхности тела, CO — стандартное отклонение

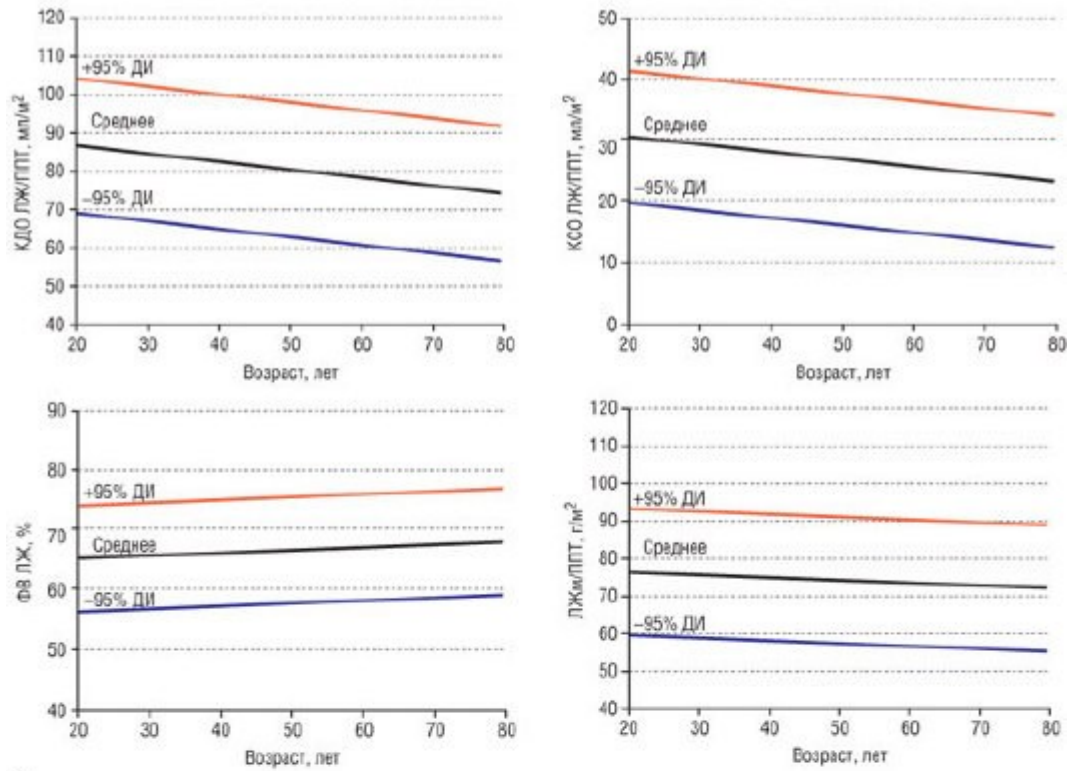
А

Женщины: объем ЛЖ, систолическая функция и масса (абсолютная и относенная к поверхности тела) в порядке убывания возраста (95% доверительный интервал)						
Возраст, лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет
Абсолютные значения						
КДО (мл) CO 21	139 (99, 179)	135 (94, 173)	130 (90, 171)	126 (86, 166)	122 (82, 162)	118 (77, 158)
КСО (мл) CO 9,5	48 (29, 66)	45 (27, 64)	43 (25, 62)	41 (22, 59)	39 (20, 57)	36 (18, 55)
УО (мл) CO 14	91 (63, 119)	89 (61, 117)	87 (59, 115)	85 (57, 113)	83 (56, 111)	81 (54, 109)
ФВ (%) CO 4,6	66 (55, 75)	66 (57, 75)	67 (58, 76)	68 (59, 77)	69 (60, 78)	69 (60, 78)
Масса (г) CO 18	105 (69, 141)	106 (70, 142)	107 (71, 143)	108 (72, 144)	109 (73, 145)	110 (74, 146)
Индексировано относительно ППТ						
КДО/ППТ [мл/м ²] CO 8,7	82 (65, 99)	79 (62, 96)	76 (59, 93)	73 (56, 90)	70 (53, 87)	67 (50, 84)
КСО/ППТ [мл/м ²] CO 4,7	28 (19, 37)	27 (17, 36)	25 (16, 34)	24 (14, 33)	22 (13, 31)	21 (12, 30)
УО/ППТ [мл/м ²] CO 6,2	54 (42, 66)	53 (40, 65)	51 (39, 63)	50 (37, 62)	48 (36, 60)	47 (34, 59)
Масса/ППТ [г/м ²] CO 7,5	62 (47, 77)	62 (47, 77)	63 (48, 77)	63 (48, 78)	63 (48, 78)	63 (49, 78)

Примечание. КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ППТ — площадь поверхности тела, CO — стандартное отклонение

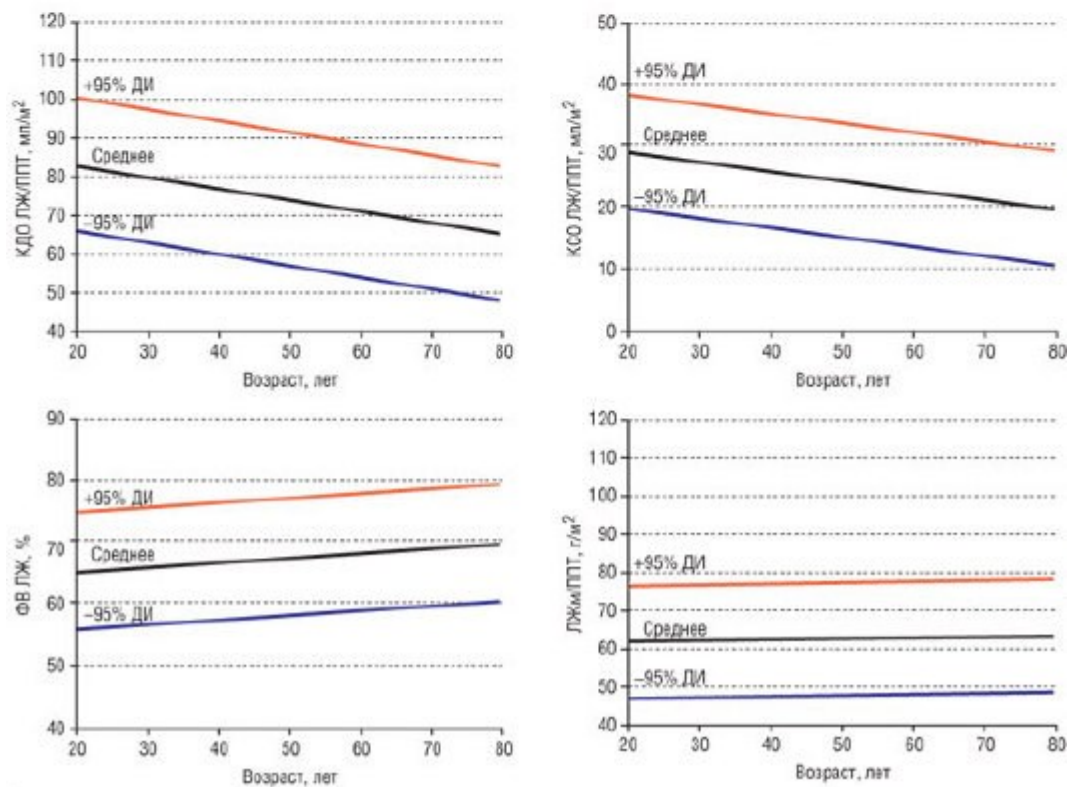
Б

Мужчины



В

Женщины



Г

Рис. 5.2. Нормальные показатели для ЛЖ - объем, масса и функция при МРТ. А - таблица, показывающая нормальные объемы для мужчин. Б - таблица, показывающая нормальные объемы для женщин. В - графики, показывающие нормальные внесенные в указатель объемы для ЛЖ параметров с линиями регресса (средние и верхние/более низкие 95% ДИ)

для мужчин. Г - графики, показывающие нормальные внесенные в указатель объемы для ЛЖ параметров с линиями регрессии (средние и верхние/более низкие 95% ДИ) для женщин. Источник: Maceira A.M., Prasad S.K., Khan M. et al. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2006. - Vol. 8. - P. 417-426.

Мужчины: объем ЛЖ, систолическая функция и масса (абсолютная и нормализованная к ППТ в порядке убывания возраста (95% доверительный интервал))

Возраст, лет	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Абсолютные значения						
КДО (мл) CO 25,4	177 (127, 227)	171 (121, 221)	166 (116, 216)	160 (111, 210)	155 (105, 205)	150 (100, 200)
КСО (мл) CO 15,2	68 (38, 98)	64 (34, 94)	59 (29, 89)	55 (25, 85)	50 (20, 80)	46 (16, 76)
УО (мл) CO 17,4	108 (74, 143)	108 (74, 142)	107 (73, 141)	106 (72, 140)	105 (71, 139)	104 (70, 138)
ФВ (%) CO 6,5	61 (48, 74)	63 (50, 76)	65 (52, 77)	66 (53, 79)	68 (55, 81)	70 (57, 83)
Масса (г) CO 14,4	70 (42, 99)	69 (40, 97)	67 (39, 95)	65 (37, 94)	63 (35, 92)	62 (33, 90)
Отношение к ППТ						
КДО/ППТ (мл/м ²) CO 11,7	91 (68, 114)	88 (65, 111)	85 (62, 108)	82 (59, 105)	79 (56, 101)	75 (52, 98)
КСО/ППТ (мл/м ²) CO 7,4	35 (21, 50)	33 (18, 47)	30 (16, 45)	28 (13, 42)	25 (11, 40)	23 (8, 37)
УО/ППТ (мл/м ²) CO 8,2	58 (40, 72)	55 (39, 71)	55 (39, 71)	54 (38, 70)	53 (37, 69)	52 (36, 59)
ФВ/ППТ (мл/м ²) CO 4	32 (24, 40)	32 (25, 40)	33 (25, 41)	34 (26, 42)	35 (27, 42)	35 (27, 43)
Масса/ППТ (г/м ²) CO 6,8	38 (23, 50)	35 (22, 48)	34 (21, 48)	33 (20, 46)	32 (19, 45)	31 (18, 44)

А

Женщины: объем ЛЖ, систолическая функция и масса (абсолютная и нормализованная к ППТ в порядке убывания возраста (95% доверительный интервал))

Возраст, лет	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Абсолютные значения						
КДО (мл) CO 21,6	142 (100, 184)	138 (94, 178)	130 (87, 172)	124 (81, 166)	117 (75, 160)	111 (69, 153)
КСО (мл) CO 13,3	55 (29, 82)	51 (25, 77)	46 (20, 72)	42 (15, 68)	37 (11, 63)	32 (6, 58)
УО (мл) CO 13,1	87 (51, 112)	85 (50, 111)	84 (58, 109)	82 (56, 108)	80 (55, 106)	79 (53, 105)
ФВ (%) CO 6	61 (49, 73)	63 (51, 75)	65 (53, 77)	67 (55, 79)	69 (57, 81)	71 (59, 83)
Масса (г) CO 10,6	54 (33, 74)	51 (31, 72)	49 (28, 70)	47 (26, 68)	45 (24, 66)	43 (22, 63)
Отношение к ППТ						
КДО/ППТ (мл/м ²) CO 9,4	84 (65, 102)	80 (61, 98)	76 (57, 94)	72 (53, 90)	68 (49, 86)	64 (45, 82)
КСО/ППТ (мл/м ²) CO 5,6	32 (20, 45)	30 (17, 43)	27 (14, 40)	24 (11, 37)	21 (8, 34)	19 (6, 32)
УО/ППТ (мл/м ²) CO 6,1	51 (39, 63)	50 (38, 62)	49 (37, 61)	48 (36, 60)	46 (34, 58)	45 (33, 57)
ФВ/ППТ (мл/м ²) CO 5,2	37 (27, 47)	38 (27, 48)	38 (28, 48)	39 (29, 49)	40 (30, 50)	41 (31, 51)
Масса/ППТ (г/м ²) CO 5,2	32 (22, 42)	30 (20, 40)	29 (19, 39)	27 (17, 37)	26 (16, 36)	24 (14, 35)

Б

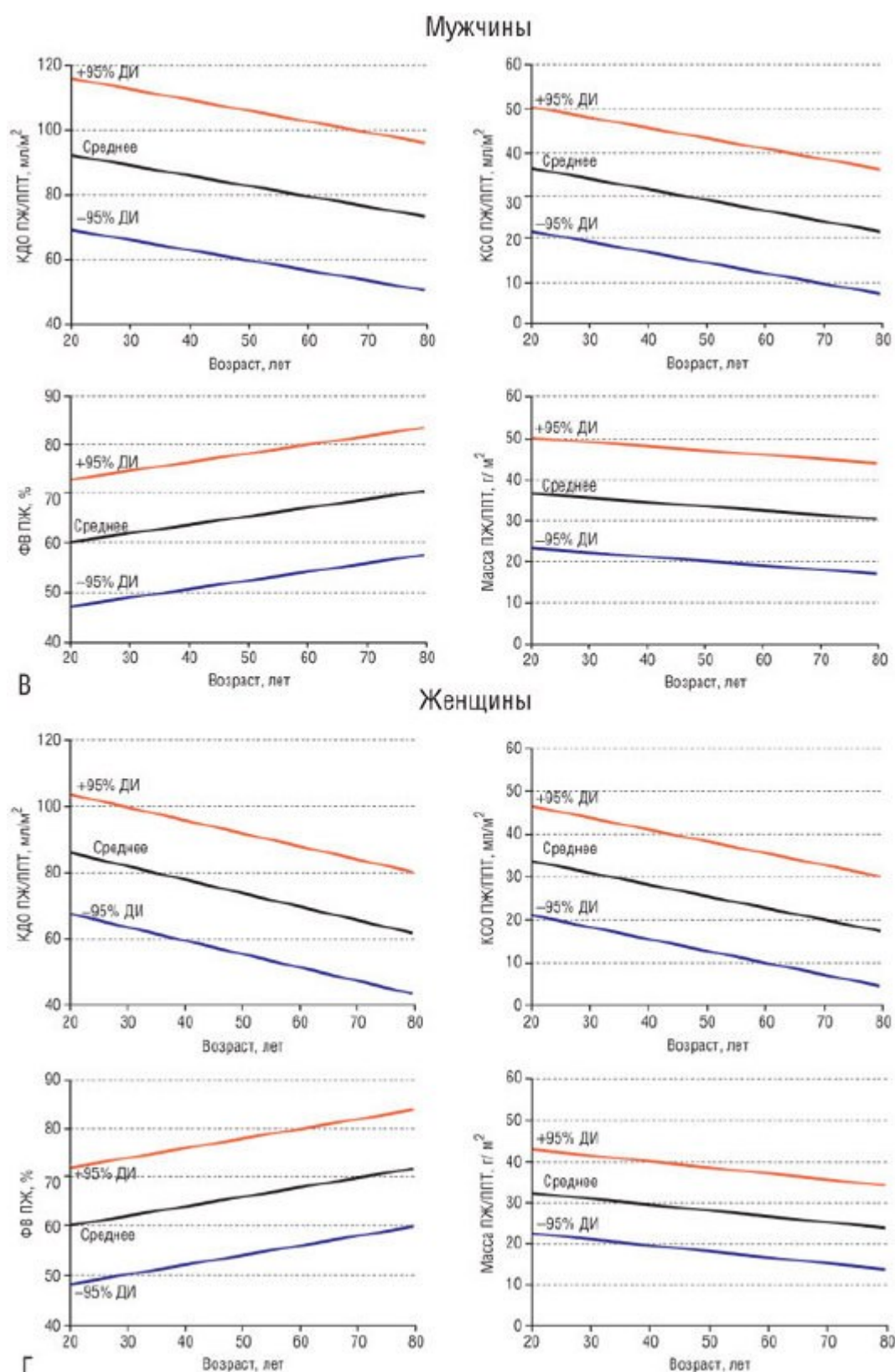


Рис. 5.3. Нормальные объемы ПЖ, массы и функции, полученные при МРТ. А - таблица, показывающая нормальные объемы в децильном возрасте для мужчин. Б - таблица, показывающая нормальные объемы в децильном возрасте для женщин. В - графики, показывающие нормальные объемы для параметров ПЖ с линиями регресса (средние и верхние/более низкие 95% ДИ) для мужчин. Г - графики, показывающие нормальные объемы для параметров ПЖ с линиями регресса (средние и верхние/более низкие 95% ДИ) для женщин. Источник: Maceira A.M., Prasad S.K., Khan M. et al. Reference right ventricular

systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 2879-2888.

Исследование регионального движения стенки сильно облегчено высококачественной визуализацией, полученной у большинства пациентов при использовании киноповтора устойчивого состояния со свободной прецессией. Расстройства движения стенки лучше заметны, и оценить их можно с большей точностью по сравнению с ЭхоКГ. Могут быть получены важные параметры, такие как регионарная толщина и утолщение стенки. Однако качество изображения зависит от способности пациента задерживать дыхание и нарушений сердечного ритма. Использование миокардиальных методов маркировки, деформации маркировочной сети обеспечивается оценка сердечного напряжения, ротации и растяжения (рис. 5.4). Полагают, что для различия нормального миокарда и миокарда с нарушенной функцией применение 2D-анализа даже лучше, чем измерение утолщения стенки. Хотя миокардиальная маркировка обеспечивает новые возможности изучения сердечной физиологии, она в настоящее время редко используется в клинической практике. Исследование при МРТ функции миокарда должно применяться тогда, когда качество ЭхоКГ снижается из-за факторов, связанных с пациентом. Кроме того, МРТ с высоким качеством изображения должна использоваться при несоответствии между клиническими данными и эхокардиограммой.

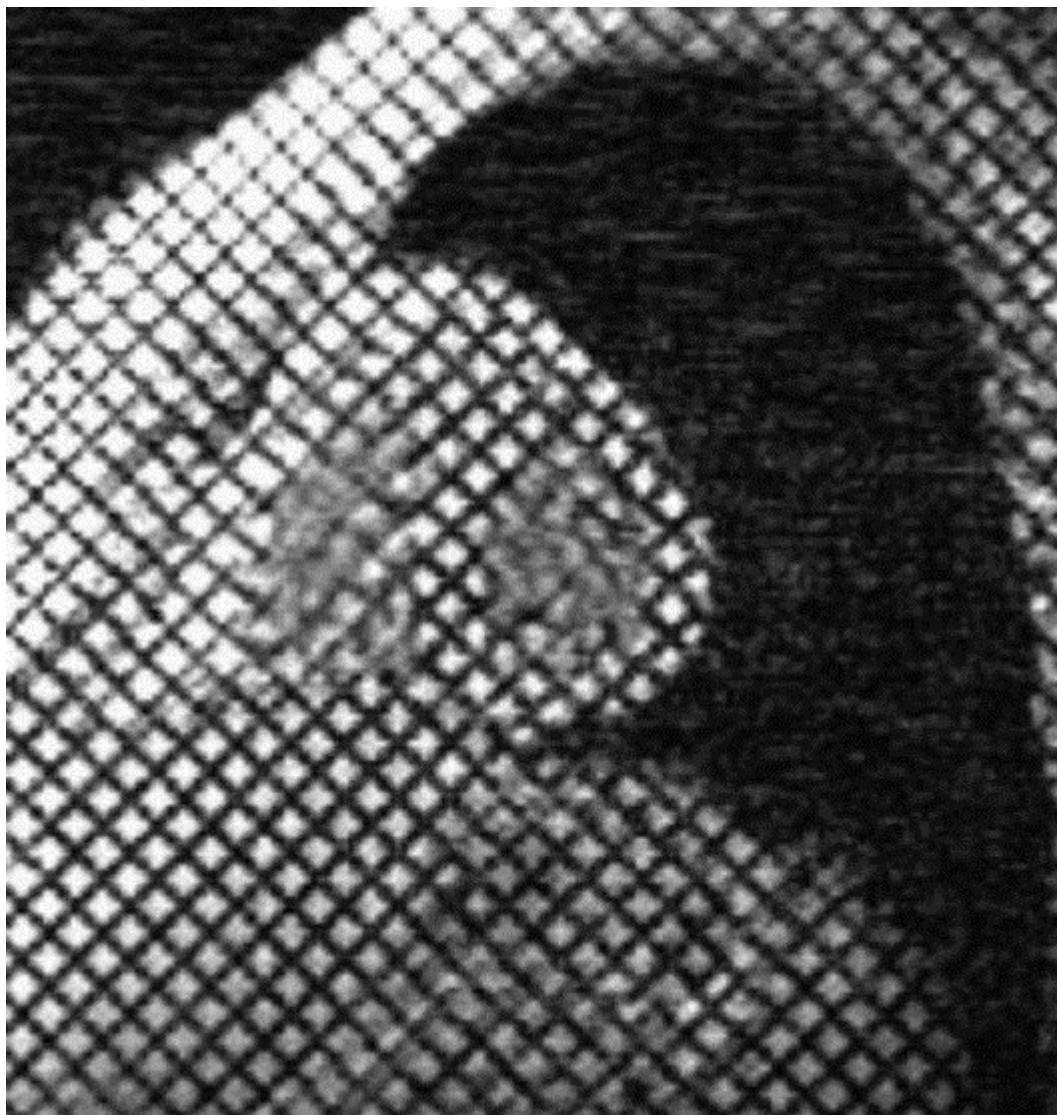


Рис. 5.4. Маркировка МРТ. Сетка магнитных линий наложена на изображение в конце диастолы, которые выглядят темными линиями. Неподвижная ткань не показывает деформации линий, но в сердце линии изменяются в течение кардиального цикла с максимумом в конце систолы. Напряжение миокарда можно вычислить и использовать как перспективный показатель сократимости методом измерения изменения точки на пересечениях линий.

ИНФАРКТ МИОКАРДА

ЗОНА НЕКРОЗА

ИМ (см. главу 16) может быть обнаружен с очень высокой чувствительностью при использовании метода МРТ с поздним накоплением содержания гадолиния (Gd) (рис. 5.5). ИМ может быть выявлен через 10 мин или больше после в/в инъекции гадолиния как контрастного вещества при МРТ. Контрастное вещество поступает во внеклеточное пространство и, из-за кинетического эффекта и эффектов разделения, концентрируется в омертвевшем миокарде после инъекции, где внеклеточное место расширено из-за некроза ткани (острый инфаркт) или фиброзной замены (хронический инфаркт) [10]. При использовании последовательности восстановления инверсии интенсивность сигнала от нормального миокарда стимулируют до нуля, регулируя время инверсии. Это приводит к получению высокоинтенсивного сигнала в зонах некроза, которые обладают более коротким T_1 из-за накопления гадолиния. Таким образом, МРТ дает картины миокардиального поражения в живом организме, близкие к гистологическим изображениям (рис. 5.6). Зоны в области окклюзированной венечной артерии, которые являются недостаточно кровоснабжаемыми, но не являются некротическими, не усиливают МРТ-сигнал.

В некоторых случаях острых инфарктов есть центральная некротическая зона в области накопления Gd, которая представляет капиллярную обструкцию с очень медленным проникновением гадолиния из-за ограничения диффузии (рис. 5.7). Инфаркты с капиллярной обструкцией имеют более плохой прогноз, так как независимый показатель выше фракции изгнания [11]. Область капиллярной обструкции медленно уменьшается в течение недели и не наблюдается при образовании хронических инфарктов. Область накопления Gd (зона инфаркта) также существенно уменьшается в течение длительного времени и в объеме, и в трансмуральном направлении. Уменьшение зоны инфаркта происходит с формированием инволюции или гипертрофии смежных отделов миокарда. Поскольку МРТ обеспечивает высокое пространственное разрешение, используют повторные исследования. Принимая во внимание атравматичность метода, МРТ является идеальным инструментом для изучения образования острого инфаркта и его заживления у живых людей. В хронической стадии ИМ рубец хорошо видно накопление Gd, хотя интенсивность сигнала уменьшена из-за более низкого внеклеточного пространства, чем во время острой фазы. Метод с накоплением Gd МРТ значительно более чувствителен для обнаружения инфаркта, чем перфузия SPECT (рис. 5.8) [12].

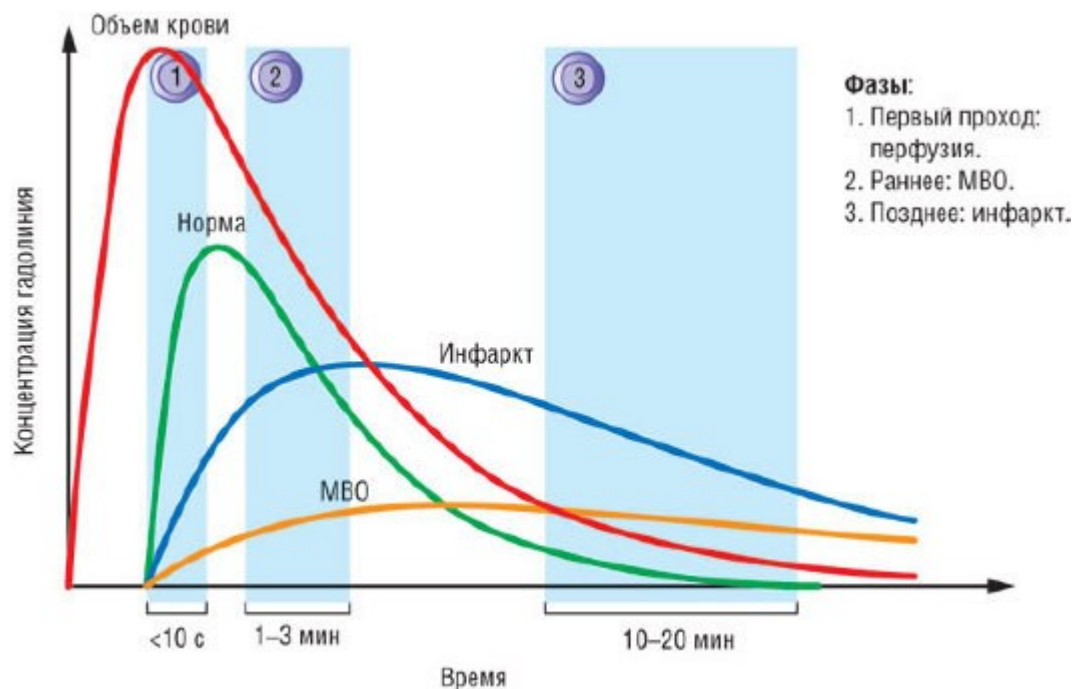


Рис. 5.5. Использование в/в введения гадолиния при МРТ для обнаружения патологии зависит от времени, прошедшего после инъекции. Болюс гадолиния введен в пункте времени 0, а красная линия указывает концентрацию гадолиния в крови (отбросено для ясности рециркуляции). После короткой задержки гадолиний поступает в венечные артерии, которые питают миокард (синяя линия). При этом для измерения миокардиальной перфузии можно использовать сверхбыстрый МРТ (фаза 1). Спустя 1-3 мин получают первые изображения с усилением от гадолиния: в это время самая низкая концентрация

гадолиния находится в аваскулярных областях, таких как капиллярная обструкция (МВО, оранжевая линия) при образовании острого инфаркта. Однако этим методом также очень хорошо визуализируется тромб: оба кажутся очень темными на изображениях (фаза 2). Когда присутствует МВО, она окружает зону инфаркта, который ярко представлен на изображениях позднего отсроченного усиления от гадолиния через 10-20 мин. При этом гадолиний находится в самой высокой концентрации в зонах некроза (синяя линия, фаза 3) или при кардиомиопатиях в областях расширенного внеклеточного места из-за фиброза или инфильтрации. Эти данные приведены для иллюстрации принципов накопления контрастного вещества и зависят от дозы введенного гадолиния и других факторов.

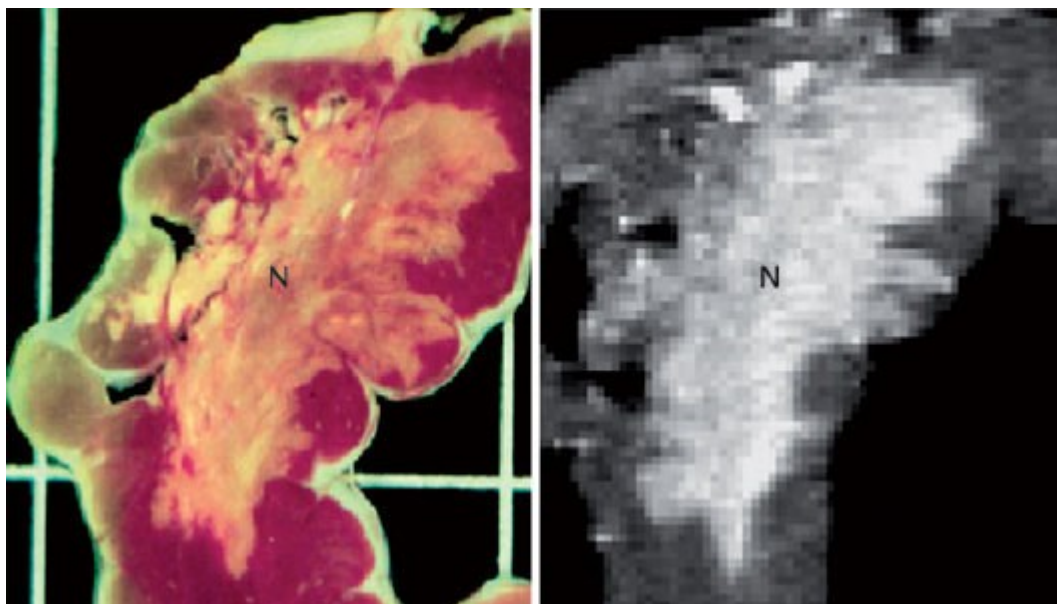


Рис. 5.6. Сравнение трифенилтетразолин хлорида (ТТС), использованного вне организма: усиленная контрастом часть ЛЖ (слева) с высокой разрешающей способностью визуализации при МРТ (справа) показывает некротический миокард (N) как бледную, не усиленную контрастом ткань (слева) и область высокоинтенсивного сигнала (справа). Отметьте детальное соответствие между этими двумя изображениями. Изменено (с разрешения): Kim R.J., Fieno D.S., Parrish T.B. et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 1992-2002.

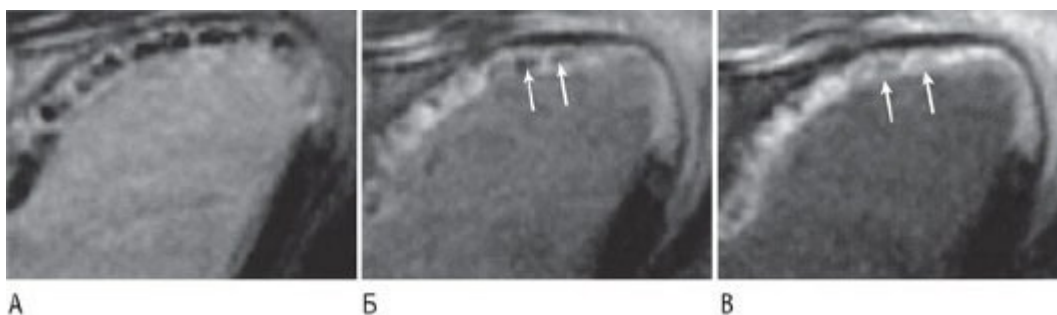


Рис. 5.7. Пациент через 5 дней после первичной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием венечной артерии по поводу предшествующего ИМ. Временные изменения в интенсивности сигнала после в/в введения гадолиния в дозе 0,2 ммоль/кг. Отмечается замедление накопления в области инфаркта через 2 мин (А), что указывает на наличие капиллярной обструкции. Через 15 мин (Б) отмечается медленное вымывание контраста - в области с более умеренным повреждением по сравнению с окружающими областями с неповрежденной микроциркуляцией. Через 30 мин (В) отмечается вымывание контраста - в областях, показывающих замедление накопления через 15 мин (стрелки Б и В). У сегментов с темными зонами в пределах обследуемых областей при отсроченном исследовании отмечается слабое контрастирование в острой стадии инфаркта с очень низкой вероятностью выздоровления. Изменено (с разрешения): Beek A.M., Kьhl H.P., Bondarenko O. et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance

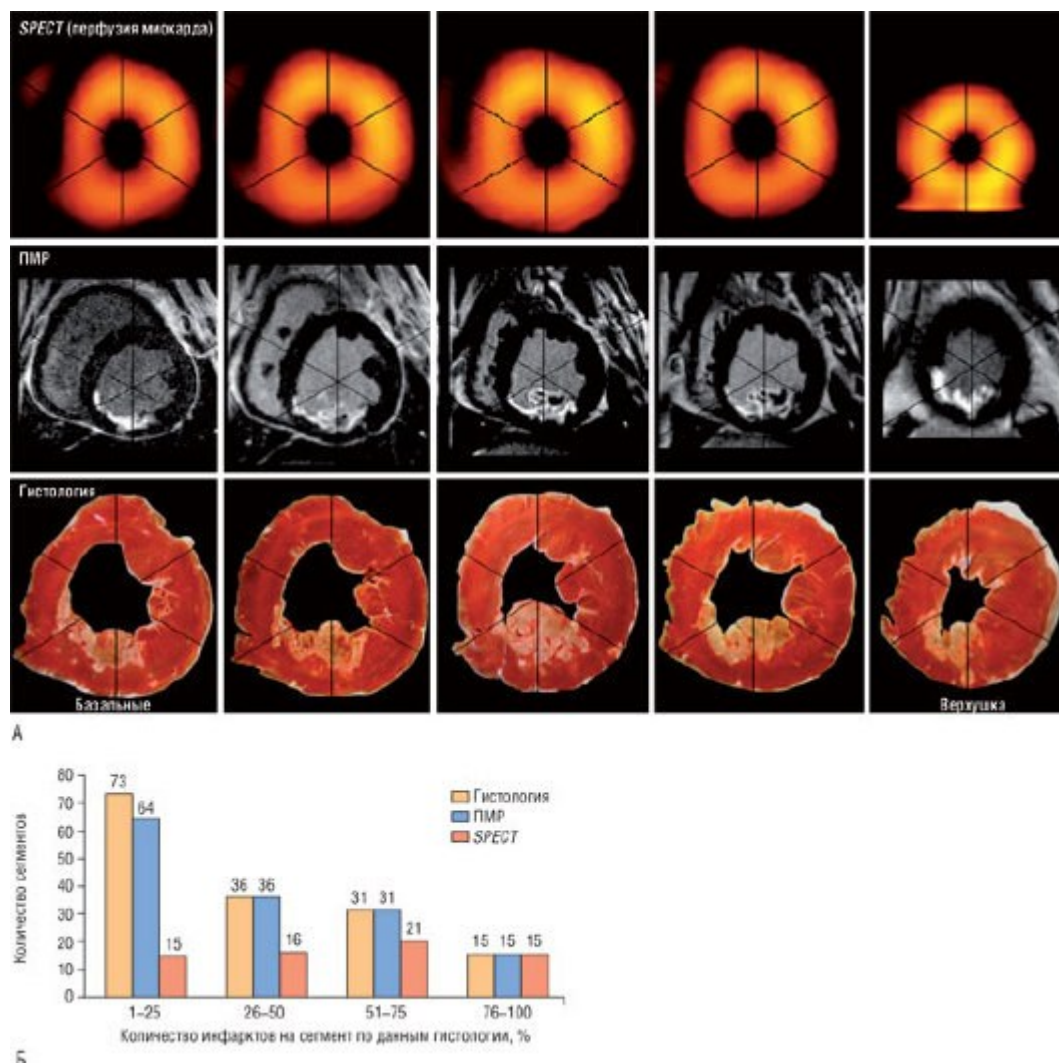


Рис. 5.8. А - сравнение МРТ и перфузии миокарда SPECT для обнаружения ИМ у животных. Нижний ряд показывает срезы экспериментально вызванного инфаркта с окрашиванием ТТС. Вне организма изображения накопления гадолиния (средний ряд) показывают большее соответствие с "золотым стандартом" ТТС. Но перфузия SPECT (верхний ряд) не в состоянии идентифицировать маленькие области инфаркта. **Б** - график оценивает количество случаев, исследуемых каждой методикой в оценке трансмурального расширения инфаркта в квартилях. Светло-оранжевая колонка показывает результаты гистологии и ее сравнение с МРТ (синяя колонка). Однако пропорция пропущенных случаев инфаркта скинтиграфией (темно-оранжевая колонка) увеличивается по мере того, как случаи инфарктов становятся субэндокардиальными. Источник (с разрешения): Wagner A., Mahrholdt H., Holly T.A. et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 374-379.

Используя метод с накоплением Gd при МРТ, ранее невыявленные ИМ обычно находили у 70-летних пациентов. Такие пациенты представляют группу риска для дальнейших сердечно-сосудистых изменений [13]. После проведения МРТ с накоплением Gd идентифицирует скрытый бессимптомный ИМ у пациентов, выявляет присутствие трансплантата при ИБС и необходимость в активном медицинском вмешательстве [14]. У больных со сложным коронарным поражением наблюдается последующее повышение тропонина, а МРТ показывает место расположение зоны некроза и позволяет различить эмболию и боковое ответвление.

МРТ может также отобразить региональное сокращение толщины стенки и утолщение стенки при инфаркте. Степень измененной систолической функции является ненадежным показателем степени проникновения инфаркта. Миокардиальное повреждение способствует наблюдаемой потере региональной систолической функции, и невозможно отличить это влияние от

сократительной дисфункции, вызванной рубцом, используя одно только изображение деформации.

ЗОНА ПОТЕНЦИАЛЬНО ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА

Точный прогноз восстановления функции после реваскуляризации был достигнут при использовании МРТ с добутамином в низких дозах, в сравнении с подобными результатами при ПЭТ. Однако МРТ с накоплением Gd также позволяет проводить исследование жизнеспособности миокарда. Области, окружающие инфаркт, не увеличены и состоят из жизнеспособного миокарда (рис. 5.9). Трансмуральное расширение рубцевания тесно связано с вероятностью восстановления функции после реваскуляризации, а также с восстановлением фракции изгнания [15]. Исследования предполагают, что значительное восстановление фракции изгнания после успешной реваскуляризации встречается при нефункционирующем 20% миокарде, хотя полное выздоровление региональной функции стенки может быть отмечено с меньшим процентом неработающего миокарда. Добутамин в низких дозах подчеркивает высокую чувствительность МРТ в предсказании восстановления функции. Однако [16] это и не удивительно, поскольку добутамин моделирует эффекты реваскуляризации. Главная проблема МРТ с отсроченным накоплением гадолиния - пониженная специфичность в предсказании отсутствия восстановления в нетрансмуральных рубцах. Неспособность нетрансмурального рубца восстановить функции после адекватной реваскуляризации непонятна. Одним из возможных факторов может быть то, что восстановление функции может потребовать большего количества времени (чем обычные 3 мес), которое является нормальным периодом после реваскуляризации, в течение которого изучена функция восстановления. Кроме того, коронарная реваскуляризация может быть неполной, особенно у больных с обширным атеросклерозом. Независимо от использования методики МРТ для оценки миокардиальной жизнеспособности продолжается изучение ее адекватности. Не существует единого параметра для предсказания функционального выздоровления. Вместо этого нужно основываться на клиническом ожидании восстановления при расширении трансмуральности инфарктов в специфической области. Если >50% миокарда повреждено, вероятность отсутствия восстановления после реваскуляризации составляет приблизительно 90% (отрицательный прогноз) (рис. 5.10) [15]. С другой стороны, у сегментов без рубца есть 80% вероятности (положительный прогноз) восстановления [15]. МРТ с накоплением Gd может также предсказать эффект блокирующих агентов β -рецептора у больных с сильно сниженной ЛЖ функцией. Для больших рубцов восстановление, достигнутое β -блокадой, уменьшается [17].

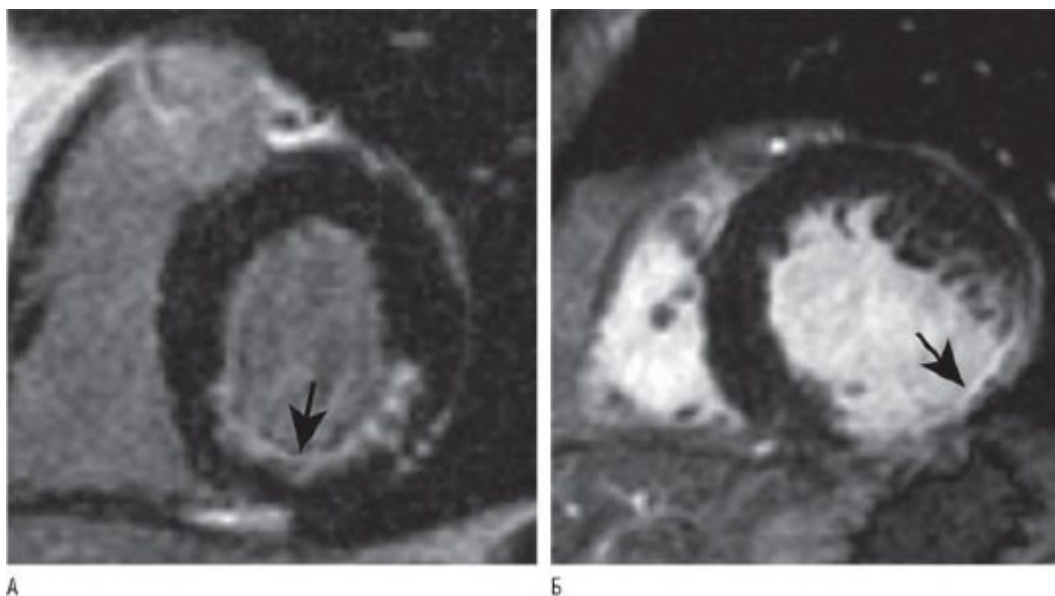


Рис. 5.9. А - нетрансмуральный нижнебоковой ИМ с большим количеством жизнеспособной ткани, окружающей субэндокардиальную зону последнего, усиленную гадолинием (стрелка). Б - трансмуральный ИМ с трансмуральным отсроченным усилением гадолинием (стрелка).

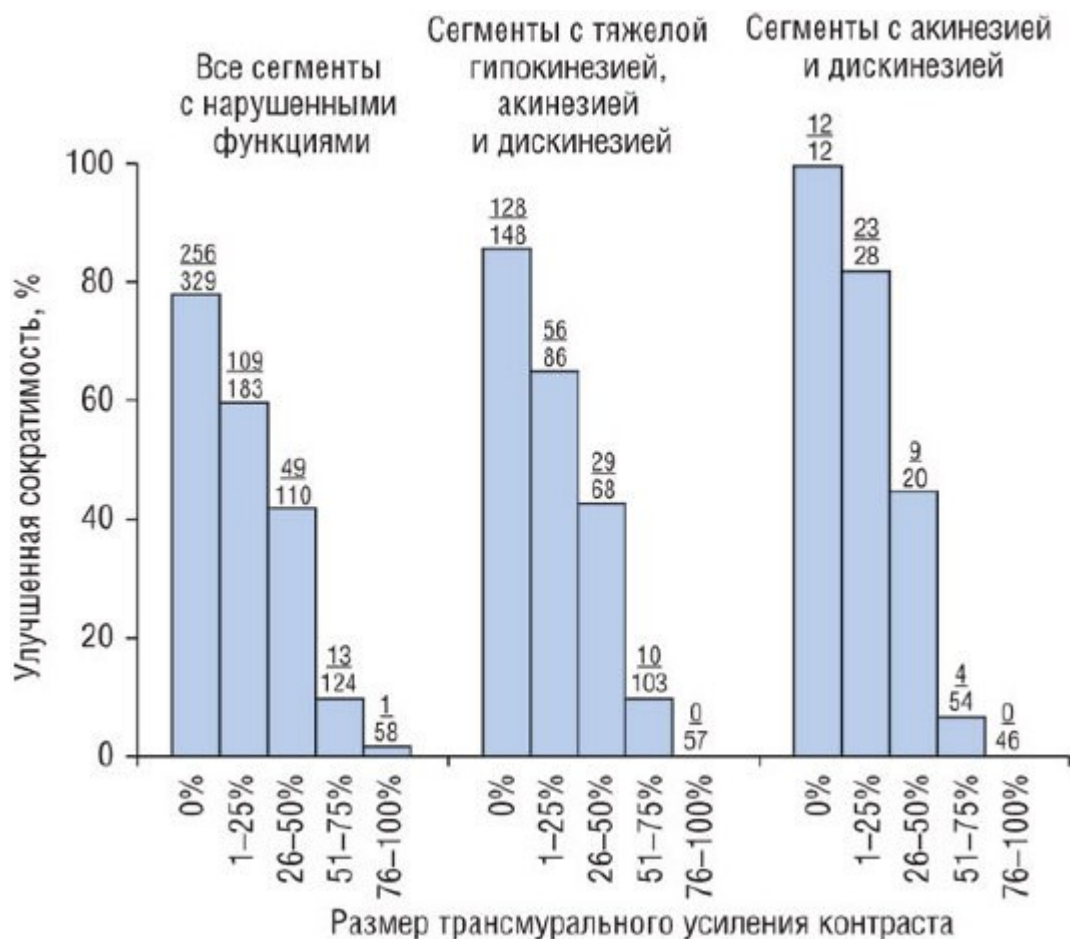


Рис. 5.10. Отношение между трансмуральным расширением отсроченного усиления гадолинием перед реваскуляризацией с вероятностью улучшенной сократимости после реваскуляризации. Независимо от степени сегментального расстройства движения стенки есть обратное отношение между трансмуральным расширением отсроченного контрастного усиления и вероятностью восстановления сократимости. Изменено (с разрешения): Kim R.J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 1445-1453.

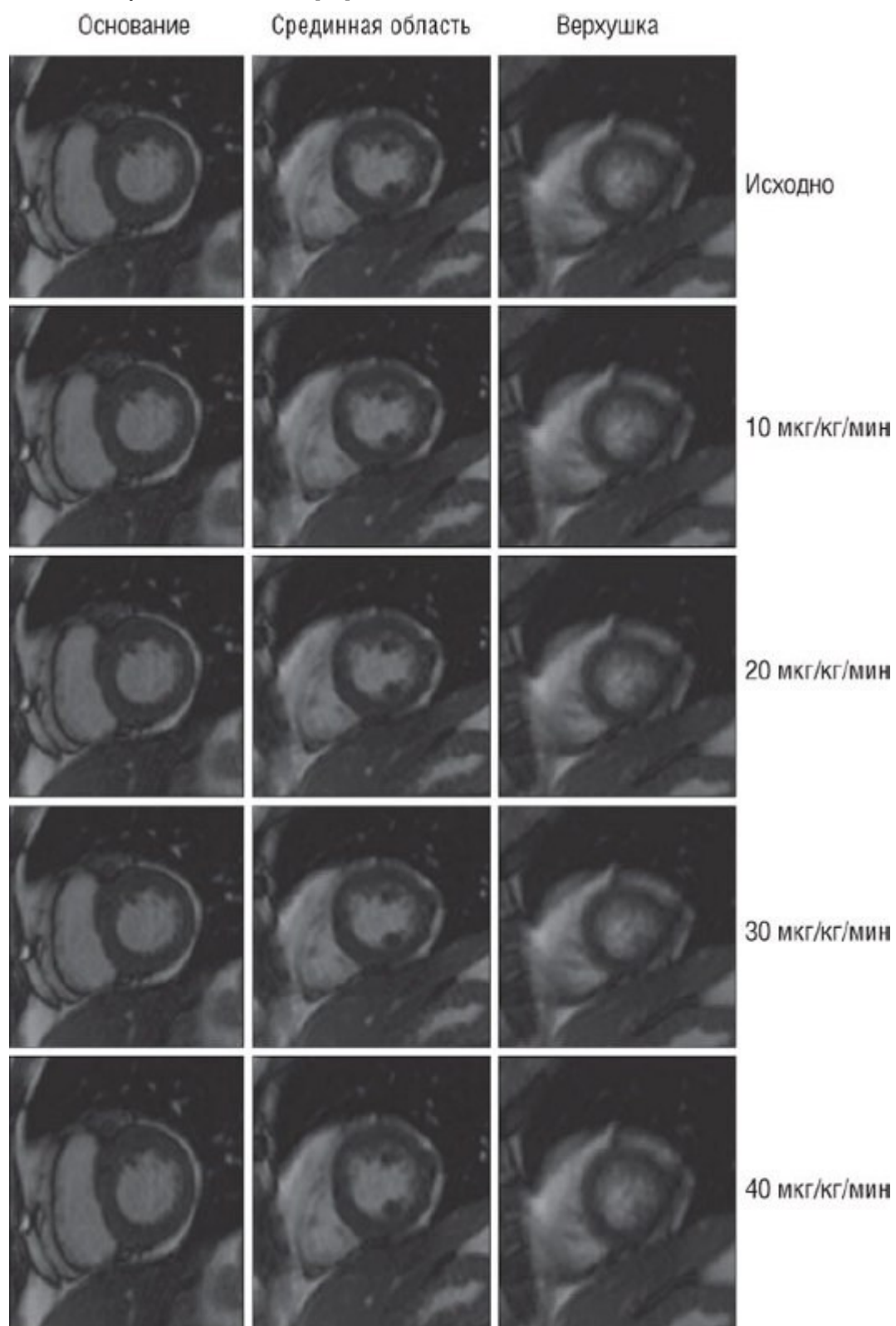
ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Наличие и расширение ишемии миокарда - важные определяющие факторы прогноза у пациентов с ИБС (см. главу 17). МРТ использует функциональные изображения перфузии с различными стрессовыми агентами для исследования ишемии в диагностических и прогностических целях [18].

ПРОБА С ДОБУТАМИНОМ

Нагрузка добутамином при МРТ использует тот же самый принцип, как при ЭхоКГ нагрузка с увеличением доз добутамина и дополнением атропина, чтобы достигнуть целевой ЧСС [19]. Индукция новых региональных расстройств движения стенки (основана на модели с 17 сегментами) оценена на 3 коротких и 3 длинных осевых спинах в покое, во время каждой стадии исследования. Изображения рассмотрены в реальном времени с остановкой тестирования, когда возникала ишемия. В недавнем метаанализе чувствительность составляла 83% и специфичность 86% по сравнению с инвазивной ангиографией (см. главу 8)[20]. Результаты подобны ЭхоКГ (см. главу 4) при условии, что качество изображения на ЭхоКГ хорошее. Тем не менее применение добутамина в МРТ преимущественно и является методом выбора (рис. 5.11). Обычная МРТ при нагрузке показывает заниженную шкалу результата и увеличивающееся количество ишемии, указывая на повышенный риск, как и при применении ядерных методов (см. главу 7) [21]. Ишемия напряжения при МРТ также использовалась для исследования увеличенного дооперационного риска. Нагрузка при МРТ может определить количество движений стенки (утолщение стенки), чтобы уменьшить погрешность наблюдения. Как отмечают, это самый продвинутый метод, позволяющий просчитать миокардиальное напряжение, показывая увеличенную чувствительность. Но для клинического применения требуется большее количество испытаний и более быстрая

постобработка [23]. Нагрузка добутамином при МРТ была безопасно применена на большом количестве обследуемых пациентов [24].



А

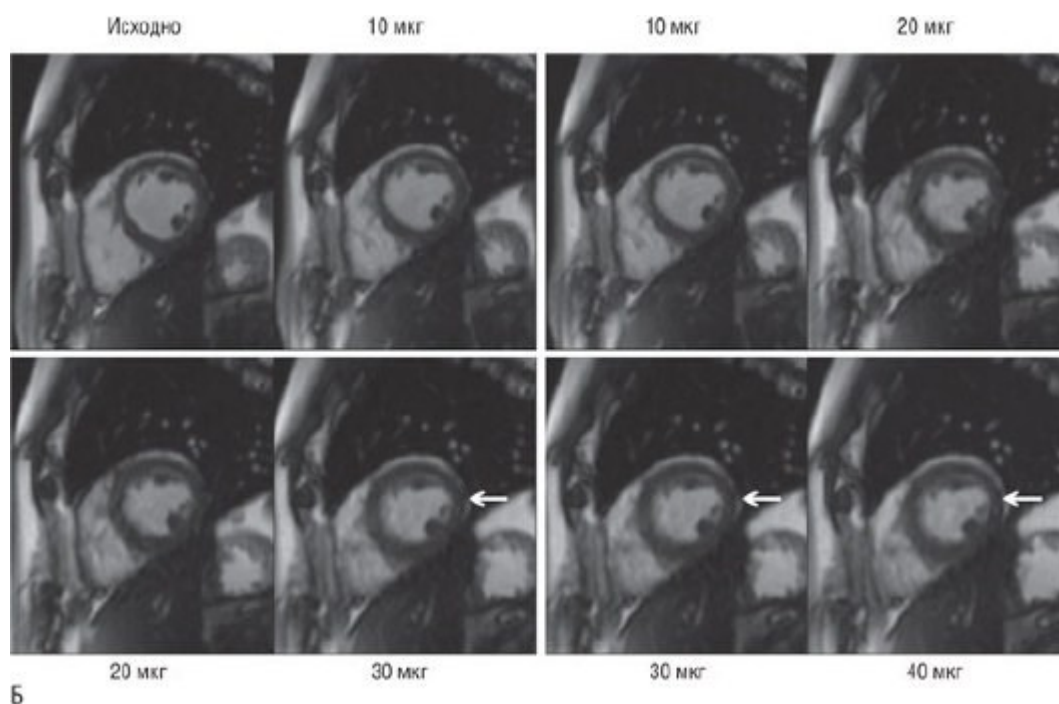


Рис. 5.11. Движение стенки при нагрузке с добутамином. А - обычное исследование МРТ при нагрузке добутамином с изображениями в конце систолы на трех уровнях (основание, середина и вершина) в покое, 10, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин добутамина. Б - патологическая реакция в основной части (отмеченной стрелками) во время увеличения доз добутамина с боковой гипокинезией стенки в 30 и 40 мкг/кг/мин.

ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА

Миокардиальная перфузия изучена в покое и во время введения аденозина путем измерения изменения сигнала первого прохода в миокарде после в/в инъекции быстрого болюса контрастного вещества гадолиния. Типично три части короткой оси, отображенные в кардиальном цикле и позволяющие провести полный сегментальный анализ перфузии [25]. Области сниженной перфузии визуализируются как зоны постоянного низкого сигнала и при ИБС всегда вовлекают субэндокард (расширение ишемии) с переменным трансмуральным расширением (серьезность ишемии). Хотя последующее исследование абсолютно не требуется для интерпретации, оно помогает идентифицировать эндокардиальные артефакты и вычислить региональный миокардиальный резерв перфузии. Учитывая высокое пространственное разрешение МРТ расстройства в эндокардиальной перфузии могут быть изучены отдельно, с более высокой чувствительностью. Анализ перфузии - качественное (визуальное) полуколичественное применение развивающейся методологии или количественное [26], оптимально используемый деконволюционный метод в комбинации с методикой двойного болюса с захватом артериальной фазы. Последние вычисления абсолютной перфузии в мл/мг/мин. Перфузия, измеренная при МРТ и микросферами, в экспериментах объективно показывает хорошие линейные отношения, соответствующие стандартам, в отличие от более высоких норм перфузии, замеченных с радиоактивными таллием и технецием IMBI или тетрофосмином. Это означает, что перфузия при МРТ более чувствительна для того, чтобы идентифицировать умеренный коронарный стеноз (рис. 5.12).

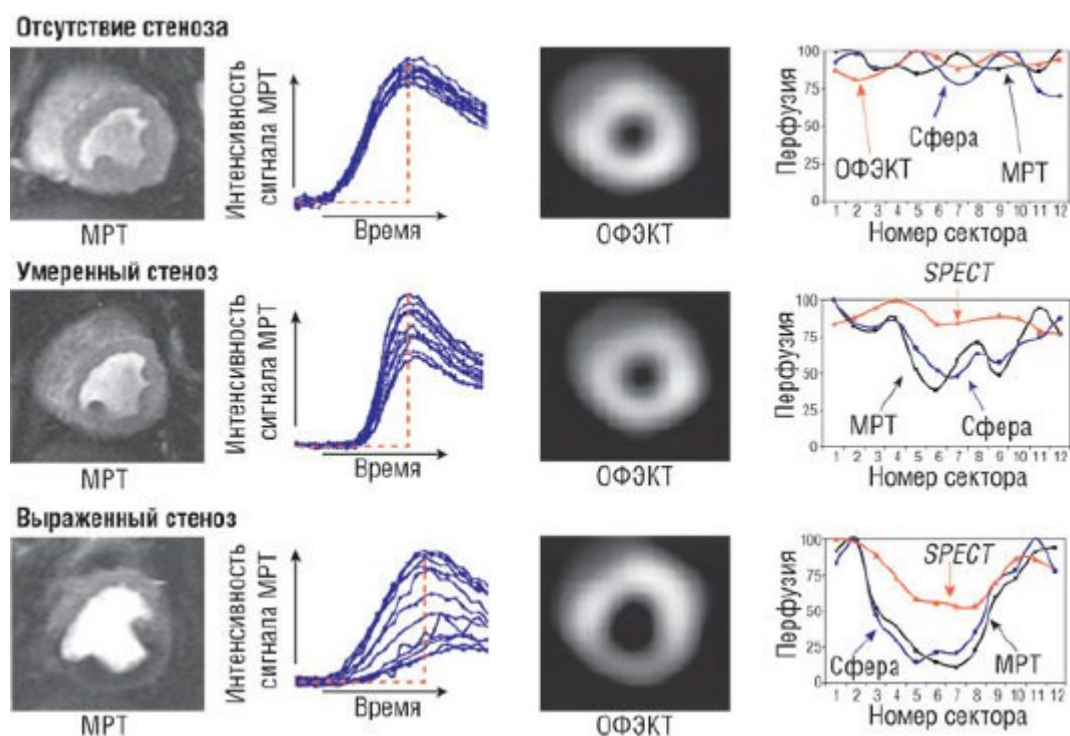


Рис. 5.12. В этом экспериментальном исследовании была измерена перфузия при использовании SPECT и MPT в сравнении с "золотым стандартом", микросферами. Изображения MPT-перфузии находятся в первом столбце, количественные кривые интенсивности сигнала в различных глубинах миокарда при MPT находятся во втором столбце. Изображения SPECT находятся в третьем столбце, а количественные графики перфузии находятся в правом столбце. Верхний ряд представляет результаты нормальной перфузии. Средний ряд - с ограниченным стенозом, а нижний ряд показывает результаты с тяжелым стенозом. С более высоким пространственным разрешением MPT показывает постепенное уменьшение в трансмуральной перфузии, начинающейся в эндокарде и прогрессирующей к эпикарду с увеличивающейся степенью стеноза. SPECT, с более ограниченным пространственным разрешением, только показывает дефицит перфузии с тяжелым явным стенозом. В количественном анализе MPT-перфузия близка по результатам с микросферами, в то время как SPECT оказался менее чувствительным. Изменено (с разрешения): Lee D.C., Simonetti O.P., Harris K.R. et al. Magnetic resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow-limiting stenoses of varying severity // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 58-65.

После периода технического развития для оптимизирования последовательности перфузии, методика теперь стабильна и может быть использована при ИБС и ишемии с эпикардальными микроваскулярными расстройствами перфузии (рис. 5.13) [27]. Отображение накопления Gd через 10-15 мин после инъекции выдает дополнительную информацию об образовании инфаркта в рубце и дифференцировании ишемии по периферии инфаркта.

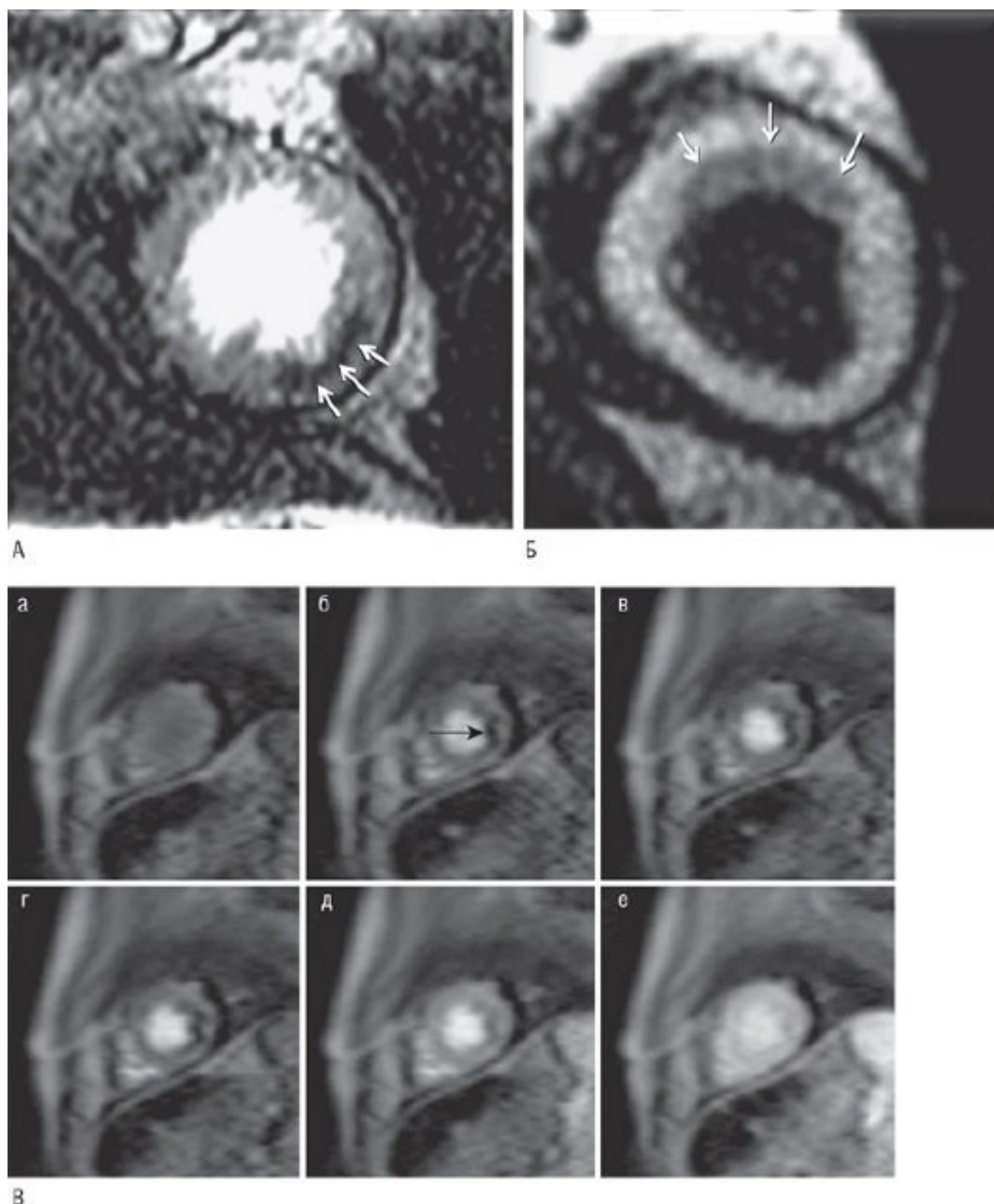


Рис. 5.13. Визуализация перфузии методом МРТ. А - вблизи трансмурального дефицита перфузии остается только маленькая эпикардальная область нормального миокарда у пациента, в то время как 99% составляет огибающий стеноз (стрелки). Б - около трансмурального дефицита перфузии у пациента на переднем плане с 75% стенозом в левой предшествующей артерии (стрелки). В - МРТ артефакты перфузии (стрелка) в ряду изображений единственной части, которая в этом случае является самой видимой в боковой стенке. Эти артефакты связаны с поступлением контрастного вещества в полость ЛЖ и возникают из-за различий в релаксации и восприимчивости на границе скопления крови/миокард. Они являются обычно более темными, чем неизмененный миокард, быстро уменьшаются вплоть до исчезновения во время контрастного провала в полости желудочка, но могут снова появляться во время второго прохода контраста. Артефакты являются самыми видимыми в основной мышечной части, перегородках, сосочках. Они становятся менее интенсивными и менее частыми в связи с улучшением проекта последовательности перфузии.

Техника МРТ, которая не требует введения гадолиния или сверхбыстрого отображения, была также описана - это называется T_2^* (*BOLD*) - зависимостью уровня кислорода в крови [30]. Однако чувствительность изображения T_2^* к изменению перфузии может быть весьма низкой, и его клиническая роль еще не определена.

Используя инвазивную коронарографию (см. главу 8) как "золотой стандарт" (с неясной проблемой сравнения анатомических и функциональных параметров), перфузия при МРТ очень хороша в качестве диагностической перспективы. Есть также высокое соответствие с ПЭТ и ОФЭКТ. При прогнозировании оба метода могут быть использованы в отделении неотложной хирургии, при ОКС [31], при обследовании хронического расстройства. Отсутствие изменений перфузии является хорошим прогностическим значением с низкой вероятностью ошибки [32]. Атравматичное и нерадиационное измерение перфузии при МРТ позволяет проводить патофизиологическое исследование менее распространенных синдромов, таких как синдром Х [33], микроваскулярная дисфункция и связанной с гипертрофией ишемии.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 16)

Чтобы визуализировать расстройства сокращения стенки, перфузии и повышения риска возникновения инфаркта, потенциально связанного с острой коронарной болью в груди, была использована МРТ в отделении неотложной хирургии для попытки более быстрой и точной идентификации пациентов с болью в груди с развитием истинных нестабильных коронарных синдромов. При исследовании в течение 12 ч от начала чувствительность и специфичность обнаружения ОКС были 84% и 85% соответственно по данным МРТ, которая была более чувствительна, чем применение ЭКГ при ишемии (см. главы 2 и 16). Были использованы пиковый тропонин-I или шкала TIMI [35]. МРТ была также более специфична, чем изменения на ЭКГ [35].

Современные руководства Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют коронарографию у больных с ОКС и разной степенью риска [36]. Однако до принятия дальнейшего решения для пациентов с низким риском и обследуемыми в поздней стадии симптома требуется проведение нагрузочного теста. МРТ (всестороннее отображение анализа миокардиальной функции, перфузии, жизнеспособности и коронарной анатомии) хорошо удовлетворяет этой цели (рис. 5.14) с чувствительностью 96% по сравнению с 83% для того, чтобы обнаружить >70% стеноз при инвазивной коронарографии [37]. У больных после ИМ с подъемом сегмента ST, МРТ-перфузия аденозином может быть безопасно проведена и значительно более чувствительна (86% против 48%) и точна (100% против 50%), чем стресс-ЭКГ для обнаружения значительного коронарного стеноза [38]. МРТ в состоянии идентифицировать остаточную ишемию на связанной с инфарктом территории артерии у больных с меньшими инфарктами и меньшим количеством проникновения инфаркта в толщу стенки [38]. В отделении реанимации у больных с болью в груди, но нормальным тропонином и без изменений ЭКГ, как при острой ишемии, обычный нагрузочный тест с аденозином МРТ-перфузии идентифицирует изменения без последующего диагноза ИБС или устанавливает неблагоприятный результат [39]. Кроме того, те пациенты, у которых определяется значительная ИБС (при стенозе венечной артерии $\geq 50\%$ на ангиографии, патологическом нагрузочном тесте, новом ИМ), могут быть идентифицированы с чувствительностью 100%. Дополнение изображений T₂ ВИ (обнаружение отека, связанного с ОКС) и изображение движения стенки могут далее увеличить точность идентификации их в сравнении с инвазивной коронарографией [40].



Рис. 5.14. МРТ у пациента мужского пола, 49 лет. Определяется снижение ST-сегмента и уровень тропонина-I до 0,2 мг/л. Представленные изображения демонстрируют гипокинезию (диастолическое окно на среднеventрикулярном уровне в А, систолическое окно в Б, белые стрелки). Отображение перфузии напряжения (В) показывает дефект перфузии. Отстроченные усиленные контрастом изображения (Г) не отображают позднего накопления гадолиния, указывая на жизнеспособность всего миокарда. Коронарная МРТ выявляет поражение в левой передней нисходящей артерии (ЛНА) (Д, пунктирная стрелка) с нормальной левой огибающей (ЛОА) и правой коронарной артерией (ПКА) (Е). Объединенный анализ МРТ определил заболевание венечной артерии со значительным стенозом ЛНА и большой областью жизнеспособного миокарда при риске ишемии. Рентгеновская ангиография подтвердила последнее высокодифференцированное поражение в ЛНА с нормальным ЛОА и ПКА. Изменено (с разрешения): Plein S., Greenwood J.P., Ridgway J.P. et al. Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2173-2181.

У некоторых пациентов, жалующихся на острый болевой синдром в груди, есть повышенный тропонин, но обнаруживаются нормальные венечные артерии. У 2/3 этих пациентов МРТ имеет значение для идентификации причин повышения тропонина. Самая частая причина, оказывается,

миокардит (у 1/2 больных), тогда как ИМ (возможно, связанный с разрывом бляшки или коронарным сосудистым спазмом) и дилатационная кардиомиопатия обнаруживаются реже [41].

MPT предлагает уникальную возможность решения этой трудной задачи для больных, представляющих ИМ и вероятность хронического образования инфаркта, и, возможно, клинически трудной идентификации участка ИМ. Поскольку ИМ характеризуется увеличенным отеком ткани, то на T_2 ВИ определяется повышение MPT-сигнала, тогда как ИМ в стадии рубца испытывает недостаток этого свойства [42].

Однако оба типа ИМ могут показать накопление Gd. Повышение сигнала на T_2 ВИ может также использоваться для измерения расширения ткани, спасенной при ЧТА, вычитая размер инфаркта из неизменной области [43].

MPT играет большую роль в обнаружении небольших, острых ИМ, которые связаны с коронарными вмешательствами [44]. После обширных острых инфарктов при MPT хорошо визуализируются большие аневризмы и псевдоаневризмы, желудочковые тромбы обнаруживаются с более высокой точностью, чем при ЭхоКГ, используя раннюю методику накопления гадолиния [45]. Имеется перспектива применения MPT у больных после ИМ, так как тромбы могут рассасываться в течение нескольких месяцев.

ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ

Хотя MPT-ангиография - принятая методика для визуализации артерий и вен по всему телу, ее использованию в коронарном кровообращении препятствуют изначальные технические трудности, связанные с отображением маленького, извилистого сосуда на кривой поверхности непрерывно движущегося объекта [46]. Оптимальное пространственное разрешение в обычной инвазивной коронарографии для визуализации венечного сосуда не может быть достигнуто обычными MPT-последовательностями. Поэтому используются многие другие специальные методики. Для уменьшения нечеткости коронарное изображение выполняют во время диастолы, когда движение наиболее ограничено. Изображение извилистого сосуда в 3D-пространстве получают при помощи MPT-ангиографии. Используется минимизирование кардиального смещения от дыхательного движения, диафрагмального контроля (с помощью эхо-навигатора) с синхронизацией. Параллельно выполняется увеличение пространственного изображения; улучшение контраста, используется жироподавление, чтобы подавить сигнал от жировой ткани (подготовка T_2). Если навигаторы недоступны или эффективность навигатора низкая из-за переменной структуры дыхания, могут использоваться методы задержки дыхания как альтернатива навигаторной синхронизации. Хорошие результаты отображения могут быть получены в современных последовательностях и у опытных специалистов (рис. 5.15), поэтому можно надеяться на недавно полученные целые сердечные последовательности (рис. 5.16). В будущем получение новых MPT-контрастов может способствовать улучшенному сигналу от коронарного просвета [47]. Использование более высокопольных магнитов, алгоритмов синхронизации и более высокочастотных многократных катушек и каналов приемника может также быть полезным [48].

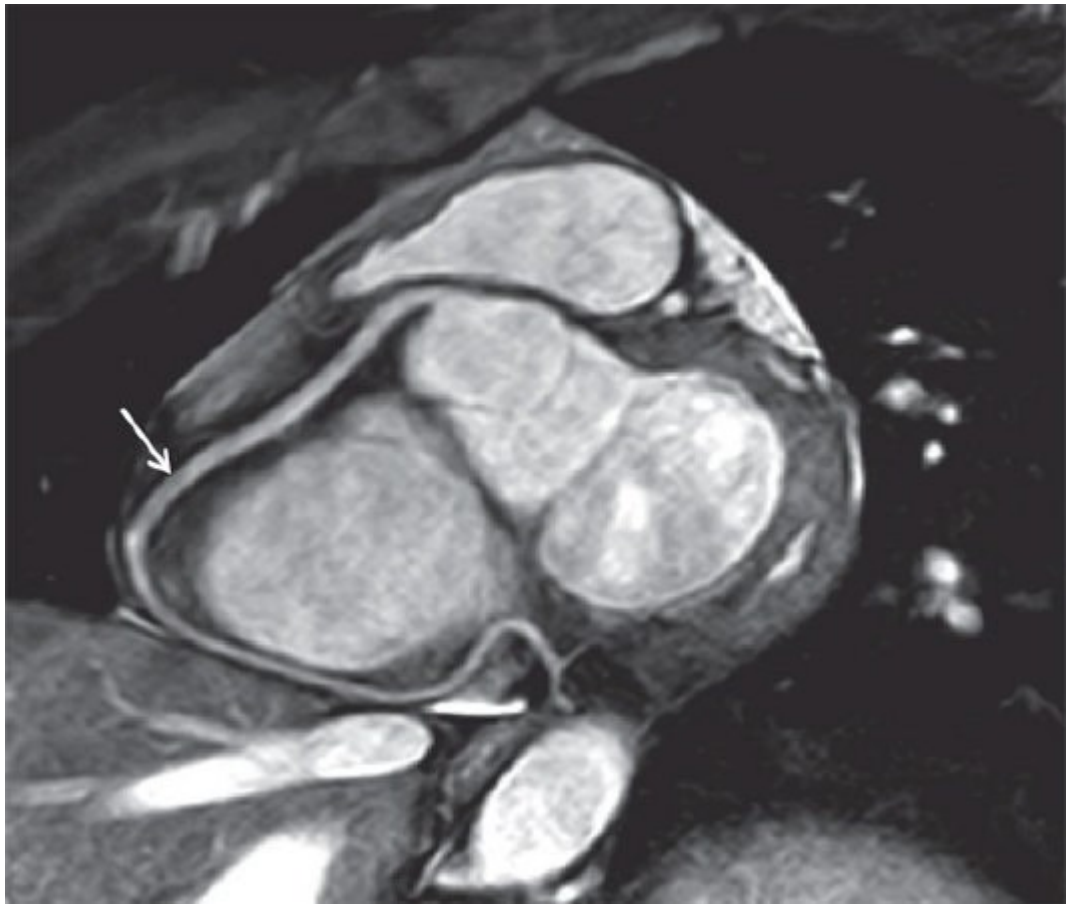


Рис. 5.15. Современное состояние 3D-MPT. Это реконструированное изображение отображает нормальную правую венечную артерию (стрелка), идущую в АВ-борозде и продолжающуюся по нижней стенке сердца.

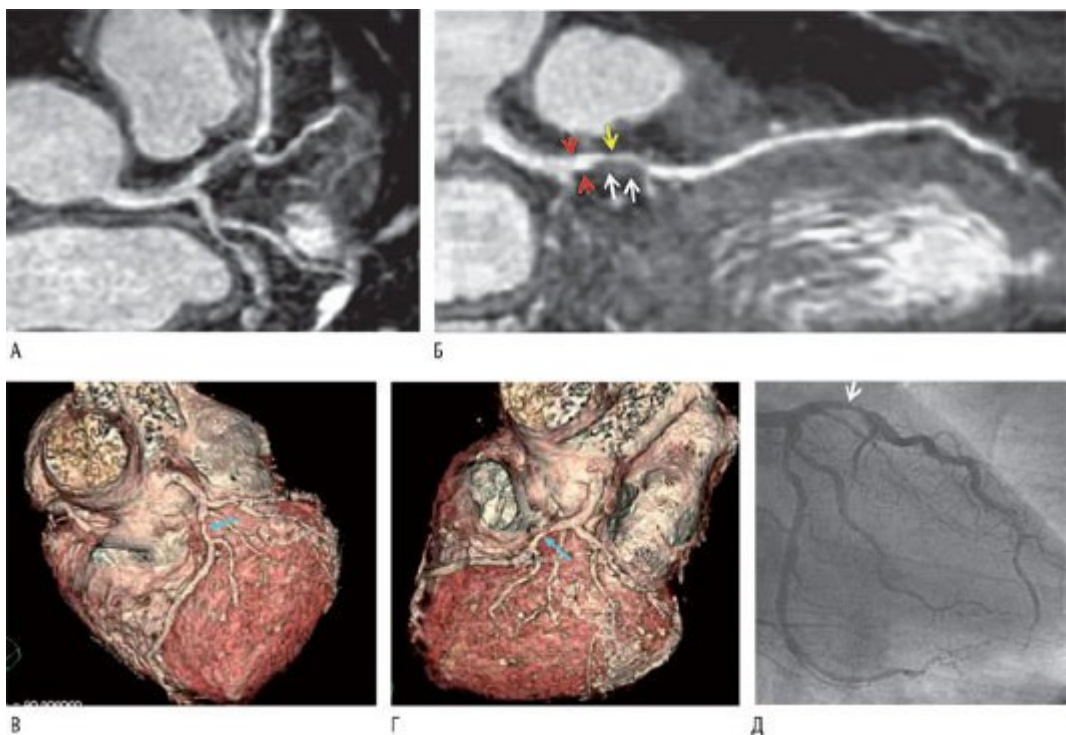


Рис. 5.16. МРТ коронарных сосудов (А и Б) показывает мультипланарную реконструкцию левой венечной артерии, сосредоточиваясь на сужении в ближайшей левой, предшествующей нисходящей артерии (красные стрелки) с эксцентричным поражением (белые стрелки) и узким просветом (желтая стрелка). В и Г - изображения дают

представление об объеме целого сердца и стеноза ЛВА (синие стрелки). Д - применение рентгеновских лучей при коронарографии выявляет стеноз (белая стрелка). Материал предоставлен: Dr. Hajime Sakuma, Matsusaka Central Hospital, Mie, Japan.

С имеющимися ограничениями МРТ коронарных сосудов не может заменить обычную инвазивную коронарографию, ее эффективность ниже, чем у коронарной КТ [49]. Получены клинические результаты, показывающие высокую отрицательную прогностическую ценность для исследования ствола левой венечной артерии или заболевания с повреждением трех сосудов [50]. Эти методики привели к более высокой чувствительности и лучшей точности, но эти результаты были получены в единичных центрах с высококвалифицированными операторами [51]. Для каждодневной клинической практики метод МРТ коронарных сосудов не готов к стабильному определению местоположения стенозированной артерии. С другой стороны, МРТ коронарных сосудов оказалась клинически ценной

при врожденных расстройствах коронарной системы с патологическим происхождением [52]. 3D-МРТ коронарных сосудов дает лучшие результаты проектирования, чем обычная коронарография, в отношении ближайшей венечной артерии к аортальному корню и легочному стволу. Учитывая, что этот диагностический вопрос часто относится к детям и молодым, для которых воздействие радиации наиболее нежелательно, то МРТ становится первостепенным методом исследования. Трансплантаты и шунты могут также визуализироваться отчетливо при МРТ, которая позволяет исключить окклюзии трансплантата. Но точную морфологию, связанную с местоположением патологии, зачастую трудно визуализировать. Здесь может быть полезно использование измерений резерва кровотока [53]. Воспалительные заболевания венечных артерий, дающих начало формированию аневризмы, могут визуализироваться и наблюдаться в течение долгого времени [54]. Показатели местоположения и состава препятствующих прохождению и непрепятствующих прохождению коронарных бляшек потенциально возможны при МРТ [55, 56], но остаются технически очень ненадежными и в настоящее время клинически неприменимыми методами.

СОСУДИСТАЯ СТЕНКА

МРТ широко применяется для непосредственной оценки атеросклероза, атеромы (развитие центральной артериальной бляшки с компонентами липидов) и склероза (утолщение артериальной стенки). В настоящее время наиболее доступна диагностика в сонных артериях, так как они являются поверхностными. Поверхностные катушки позволяют получить высокое пространственное разрешение. Аналогичные исследования были выполнены и в аорте, в периферических артериях, и, в меньшей степени, при коронаротромбозах. МРТ может также оценить характер изменений артерий, функцию эндотелия, артериальную эластичность и скорость пульсовой волны.

МРТ позволяет провести измерение степени развития артериального склероза путем оценки объема стенки артерии. Как правило, многократные смежные поперечные срезы сонной артерии проявляются выше и ниже раздвоения (многократные единичные перекрестные части, многократные тонкие 3D-поверхности или единственная толстая 3D-поверхность), использующие изображения T₁ ВИ с супрессией сигнала крови. Различие каждого отрезка изображения между внешней и внутренней границей сосуда суммировано, чтобы получить полный объем сосуда. Объем стенки может быть приближен к полному размеру сосуда, который соотносится с размером тела. Также используется отношение внешнего объема стенки к внешней стенке (W/OW). При обычных условиях без факторов сердечно-сосудистого риска и отсутствии диагностируемой бляшки объем стенки и отношение W/OW значительно увеличиваются с возрастом (рис. 5.17), указывая, что склероз - неизбежное последствие старения [57]. Измерение объема стенки можно повторить, что позволяет демонстрировать регресс атеросклероза (объединенный склероз и бляшка) в процессе лечения этого состояния [58]. Коронарная стенка визуализируется с использованием методик для венозной крови, однако имеется специфическое преимущество для ее визуализации у сканеров на 3 Тесла, применяющих усиленный сигнал и высокое разрешение.

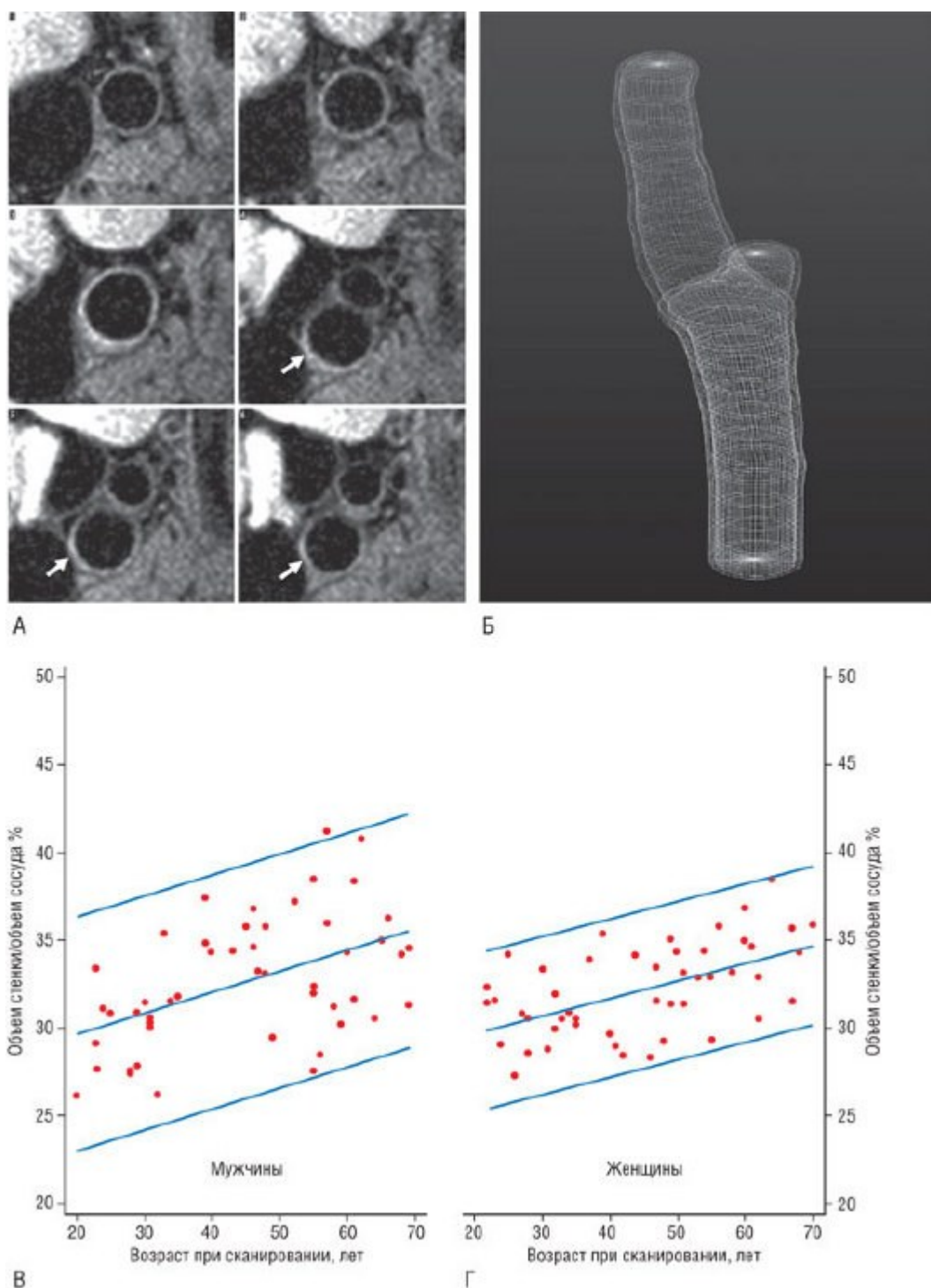


Рис. 5.17. МРТ-изображение стенки сонной артерии. А - Т1 ВИ получено аксиальное изображение нормальной правой сонной артерии с толщиной среза 2 мм, разрешением в плоскости 0,43×0,43 мм. Изображения 1-3 показывают общую сонную артерию, а изображения 4-6 - раздвоение на внутреннюю (белые стрелки) и наружную сонные (срез) артерии. Б - компьютер смоделировал 3D-реконструкцию сонной артерии у нормального пациента, показывая адвентициальные и внутриполостные поверхности. В и Г - графики объема стенки сонной артерии нормализованы, чтобы рассчитывать объем сосуда (отношение W/OV) соответственно с возрастной линией регресса и верхними и нижними 95% ДИ у мужчин (В) и женщин (Г). Источник (с разрешения): Keenan N.G., Locca D., Roughton M. et al. Magnetic resonance of carotid artery aging in healthy subjects // Atherosclerosis (в печати).

Эндотелиальная функция может также быть измерена при МРТ с использованием стимуляторов. Они вызывают расширение артериальных сосудов при опосредованном эндотелием увеличении кровотока (эндотелийзависимая вазодилатация) и при нитроглицерине (эндотелий-независимая).

Расширение потока плечевой артерии оценивается после окклюзии предплечья манжетой в течение стандартного периода времени, сопровождаемого выбросом оксида азота, который вызывает увеличение расширения сосудов [59]. МРТ позволяет измерить области сосуда точнее, чем измерение диаметра сосуда с помощью ультразвука. Исследования пациентов проводились методом объективного отбора, используя инвазивные методы и МРТ, воспроизводимость которой выше чем у ультразвука [59]. Дополнительное преимущество МРТ состоит в том, что изменения потока могут также быть измерены непосредственно в ответ на стандартные стимулы. Изменения эндотелиальной функции были продемонстрированы у курильщиков, а также оценена коронарная эндотелиальная функция была оценена путем МРТ с высокой разрешающей способностью. Артериальная функция оценивается при помощи МРТ путем измерения давления в восходящей аорте (изменение аортального объема в части, нормализованной к пульсовой амплитуде) и скорости пульсовой волны (норма распространения волны потока вокруг дуги аорты в м/с). Полученные данные в более зрелом возрасте являются патологическими, характерными для раннего атеросклероза и предопределяющими развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

МРТ используется для оценки атеромы с измерением ее величины и характеристикой элементов бляшки. Это достигается при использовании множества методов визуализации, включая комбинацию T_1 , T_2 ВИ, протонно-взвешенные изображения, усиления контрастными веществами [60]. Самые важные компоненты бляшки - те, которые прогнозируют склонность к разрыву бляшки. Они включают наличие накопления липида в бляшке, толщину покрышки и наличие воспаления бляшки. Липидные накопления могут быть обнаружены присутствием внутри бляшки низкого сигнала на изображениях T_2 ВИ, более низкого, чем T_1 . Использовались новые контрастные вещества, основанные на фторе, чтобы идентифицировать липидные накопления. Покрышка артериальной бляшки визуализируется как непрерывная линия на поверхности бляшки. У больных с цереброваскулярными изменениями она может быть уменьшена в размерах или отсутствовать. [61]. Тромб может быть видимым в бляшке или на поверхности разрушенной покрышки как высокая область сигнала в отображении T_1 ВИ из-за повышения сигнала от продуктов дегенерации гемоглобина. При исследовании воспаления бляшки могут быть использованы контрастные вещества, основанные на окиси железа, которые поглощаются активизированными макрофагами бляшки. Эти макрофаги найдены в уязвимой бляшке, и поглощение железа вызывает видимую потерю сигнала в пределах бляшки. МРТ может визуализировать коронарную бляшку, хотя это остается открытым вопросом.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

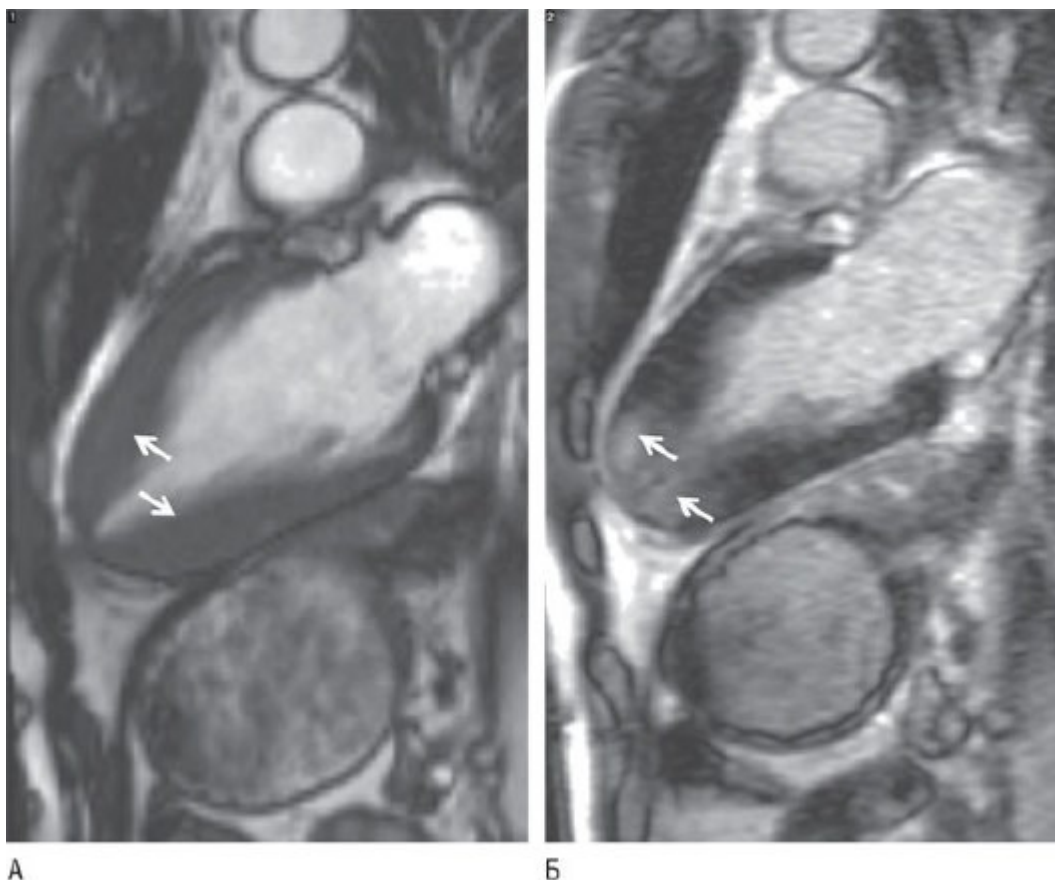
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 18)

Диагноз гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) обычно ставится клинически на основании патологической ЭКГ с обнаруженной гипертрофией ЛЖ в отсутствии артериальной гипертензии или аортального стеноза. Пока это - обоснованный путь, но есть ограничения, включая определенные сегменты, такие как верхушка и боковая стенка, являющиеся трудными для визуализации при ЭхоКГ. Кроме того, область применения - среднестатистический контингент пациентов, где толщина стенки ЛЖ составляет приблизительно 14 мм. Возникает клинический вопрос: "Является ли это реакцией на умеренную артериальную гипертензию, или это результат мутации?". В данном случае у МРТ есть определенные преимущества. Широкая область визуализации и детализированного миокардиального охвата облегчает идентификацию зоны региональной гипертрофии по сравнению с ЭхоКГ [62]. МРТ позволяет выполнить точное измерение толщины стенки и массы ЛЖ [63].

Таким образом, МРТ используется главным образом для диагностики, когда результаты ЭхоКГ являются неокончательными, например при гипертрофии верхушки [65]. Конфигурация "перевернутая лопата" типична для апикального варианта и диагностирована на основе непропорционального утолщения стенки верхушки относительно других сегментов. Толщина стенки в области верхушки сердца не должна превышать 15 мм. Кроме того, последние работы предполагают, что индексы массы ЛЖ - более чувствительный маркер риска смерти, чем пиковая толщина стенки. Можно также показать другие особенности ГКМП, включая демонстрацию измерений полости, гипердинамической отдыхающей функции и причастности ЛЖ [66]. Обструкция по пути оттока или в середине уровня полости и предшествующего систолического движения митрального клапана может также быть идентифицирована. Последняя происходит из-за комбинации факторов и часто связывается с небольшой степенью регургитации крови при недостаточности митрального клапана. Точность МРТ для фенотипического определения ГКМП может быть полезной для проведения скрининга родственных пробандов.

Многие другие методики МРТ могут также быть использованы, хотя их место в клинической практике еще не установлено. Важная особенность миопатической гипертрофии - ухудшенное сокращение. Это может быть определено количественно, используя МРТ маркировку, помечая изображения патологического напряжения, укорочений и вращения в дисфункциональных гипертрофических областях. Это, по-видимому, имеет ценность в дифференциации ГКМП от гипертрофии из-за нагрузок или артериальной гипертензии. Другая особенность миопатического сердца - биоэнергетический дефект в высокоэнергетических фосфатах, таких как АТФ, который может быть обнаружен при использовании сложных МРТ-спектральных методов у пациентов с ГКМП с наличием генетических мутаций. Это подтверждает гипотезу, что неэффективное использование энергии может быть основным субстратом для ГКМП [67].

Наконец, данные аутопсии подтверждают, что у пациентов с ГКМП есть высокий уровень очагового или срединного фиброза стенки. Это часто диагностировалось при биопсии живых тканей. Накопление Gd в состоянии идентифицировать области миокардиального фиброза неинвазивно [68]. Общая доброкачественная структура утолщения встречается в точках соприкосновения ПЖ и ЛЖ. Однако у некоторых пациентов есть обширное накопление Gd. Обычно оно наблюдается в области максимального утолщения стенки, но не обязательно только там. Была показана связь между расширением накопления Gd и риском СН или внезапной смертью (рис. 5.18) [69]. Внутренняя поверхность между нормальным миокардом и рубцовой тканью представляет очаг для пароксизмальной тахикардии. Наличие фиброза воздействует на систолическую и диастолическую функции. Еще неизвестно, является ли накопление Gd в ГКМП независимым фактором риска по сравнению с другими установленными параметрами, а это - сфера научного интереса. Недавние данные подтвердили корреляцию между наличием последнего повышения и последующим обнаружением аритмии [70]. Это также, по-видимому, независимый показатель для возникновения изначальной ФП. В настоящее время это не может быть использовано клинически для введения ИКД и в терапии, но наши знания, вероятно, углубятся и расширятся в течение нескольких последующих лет. Накопление Gd также встречается в перегородочном ИМ. Это может быть использовано для ограничения и оценки распространения трансмурального инфаркта. МРТ-перфузия при нагрузке может быть использована для демонстрации микроваскулярной дисфункции, которая коррелирует с толщиной стенки и ее фиброзом и может быть отличительной чертой начальных процессов заболевания [71].



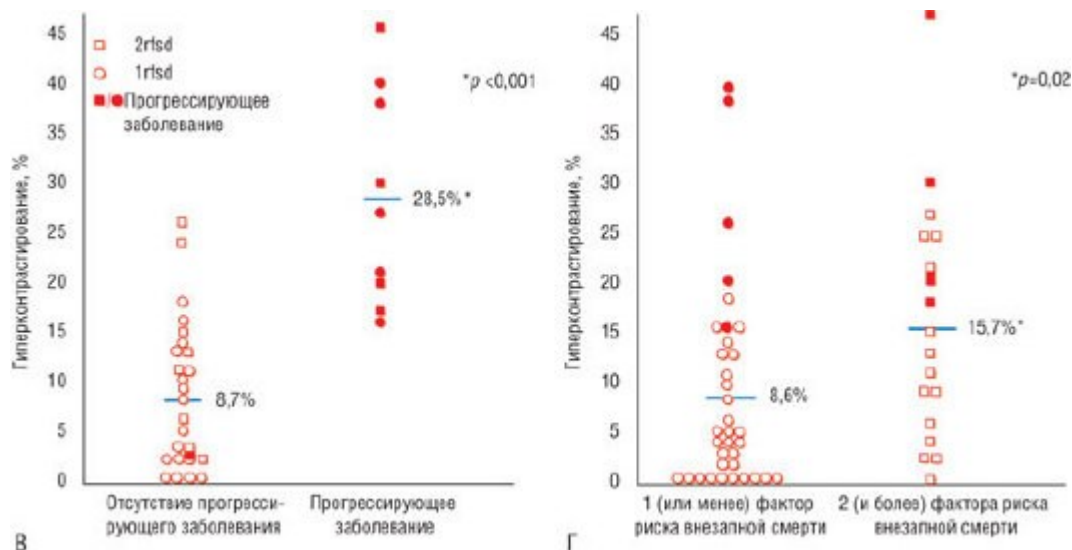


Рис. 5.18. Гипертрофическая кардиомиопатия. А - градиент-эхо вертикальные длинные аксиальные изображения ЛЖ в верхушечном НСМ. Гипертрофия верхушки хорошо видна (стрелки). Б - отсроченное накопление гадолиния показывает фиброз в верхушке (яркий отмеченный стрелками сигнал). В - связь между вероятностью наличия прогрессивного расширения ЛЖ и увеличением отсроченного накопления гадолиния у пациентов с прогрессивной болезнью и значительно большим количеством фиброза. Г - связь между количеством отсроченного накопления гадолиния и факторами риска для внезапной кардиальной смерти: у пациентов с двумя или больше факторами риска, вероятно, будет большее количество фиброза. Источник (с разрешения): Moon J.C., McKenna W.J., McCrohon J.A. et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 1561-1567.

MPT также оказалась полезной при других причинах гипертрофии, которые напоминают ГКМП. Приблизительно у 4% пациентов ГКМП *имеется* болезнь Фабри [72] с дефицитом α -галактозидазы, вызывающая накопление гликофинголипида GB3 в миоцитах и эндотелии. MPT у этих пациентов показывает низкоинтенсивную базальную боковую стенку накопления Gd [73], что связано с увеличенной вакуолизацией миоцита, с фиброзом, хотя причина этого неизвестна. Это может произойти из-за увеличения нагрузки на стенку в этих областях. Однако полезно протестировать при подозрении на ГКМП фенотип. MPT используется для определения эффективности ферментного замещающего лечения при болезни Фабри [74]. Другой отличительный диагноз - амилоидоз сердца, который показывает низкоинтенсивную структуру подэндокардиального накопления Gd из-за облегченного эндокардиального амилоидного депонирования.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 18)

MPT выявляет и определяет количественно функциональные расстройства в дилатационной кардиомиопатии ДКМП для обоих желудочков. Поскольку у MPT есть возможность повторения, изменения могут последовательно динамически контролироваться. Однако главный клинический вопрос в ДКМП - дифференциальный диагноз с ИБС. Этот вопрос, возможно, не является прямым, и много центров обычно выполняют коронарографию как "золотой стандарт". Оба метода могут показать региональное истончение и расстройства движения стенки из-за увеличенной нагрузки на стенку. Кроме того, есть определенная причастность ПЖ к этим двум факторам.

Было показано, что для диагностики накопления Gd MPT полезна как атравматичная альтернатива [75]. Исследование пациентов, обозначенных как ДКМП после нормальной коронарографии, не показало накопления Gd в 59% очагового или кругового стеноза срединного слоя стенки или подэпикардиального повышения, сохраняющего подэндокард в 28% (рис. 5.19). Во всех этих случаях MPT правильно идентифицировала тот ИМ, где не было причин для желудочковой дисфункции. Также значительный интерес представляет заключительная группа из 13% пациентов, у которых присутствовало накопление Gd, неразличимый от инфаркта. Предполагается, что этим пациентам неправильно обозначили клинический ДКМП после "нормальной" коронарографии, вероятно, из-за восстановления просвета сосуда после инфаркта и невосстановленной желудочковой реконструкции. Было учтено, что присутствие постороннего

коронарного стеноза может встречаться у больных с истинным ДКМП, который привел к образованию инфаркта. Использование коронарографии в качестве "золотого стандарта" для диагностики ДКМП кажется некорректным. МРТ необходима для отличия посторонних признаков от относящихся к заболеванию, когда развивается инфаркт. Патологоанатомы часто отмечают наличие обширного инфаркта у больных с диагнозом ДКМП и с отсутствием коронаротромбозов. Эти сведения подтверждены в других группах пациентов, показывающих важное потенциальное применение МРТ как альтернативу коронарографии для исследования пациентов с СН и без признаков ИБС, так же как в диагностическом обследовании ДКМП или контроле.

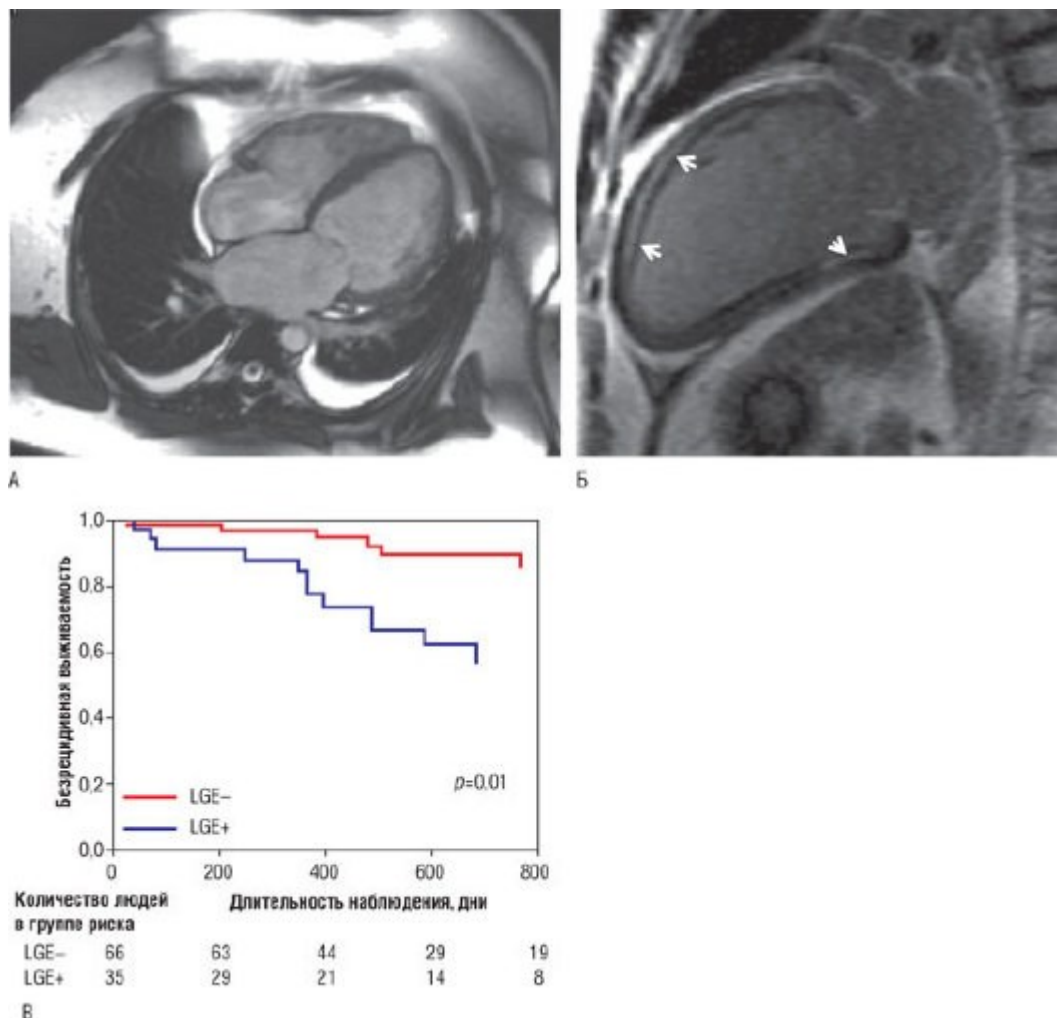


Рис. 5.19. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). А - кино-изображение градиентного эха пациента ДКМП с отмеченным бивентрикулярным и биатриальным расширением. Б - накопление гадолиния стенкой показывает фиброз (стрелки). В - пациенты с ДКМП и фиброзом с накоплением Gd (синяя линия) имеют большую вероятность неблагоприятных результатов, таких как летальный исход и экстренная госпитализация с сердечно-сосудистым синдромом, по сравнению с пациентами без доказанного фиброза (красная линия). Источник (с разрешения): Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J. et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1977-1985.

Средний слой стенки накопления Gd, обнаруженной у пациентов с ДКМП, представлен фиброзом, найденным у этих пациентов посмертно и не идентифицированным при жизни. Наличие фиброза среднего слоя стенки является важным показателем общего результата причин летальности и госпитализации при сердечно-сосудистом поражении. В двух последних исследованиях эти результаты были получены при обычных факторах риска, таких как ЛЖ фракций изгнания. Фиброз среднего слоя стенки является важным показателем при длительной ЖТ и внезапной коронарной смерти. В недавнем исследовании пациентов с высоким риском ДКМП (EF <35%, предшествовавшая имплантация ИКД), фиброз среднего слоя стенки был одним из показателей коронарной смерти, при адекватном срабатывании ИКД, госпитализации при СН, даже после подстройки к индексам объема ЛЖ и функциональному классу. Размеры миокардиального расширения в ДКМП могут быть определены количественно, показывая корреляцию с

вероятностью индуцированной ЖТ во время электрофизиологического тестирования [76]. Прогноз в ДКМП оценивался используя МРТ-спектроскопию, где низкий по отношению к АТФ фосфокреатин предопределяет неблагоприятный результат [80].

ГЕМОХРОМАТОЗ СЕРДЦА

Гемохроматоз сердца (см. главу 18) встречается главным образом у больных, которые требуют регулярных переливаний крови при хронической анемии, наиболее часто при β -талассемии. Это также возможно при редко встречающемся наследственном гемохроматозе, когда избыток железа происходит от дисфункции одного или нескольких факторов обмена железа, что приводит к хроническому увеличению поглощения железа в кишечнике. При этом организма нет никакого механизма для экскреции железа, поэтому оно накапливается первоначально в тканях как ферритин, который является очень большой молекулой для сохранения железа, формируемой от 45 подгрупп как полая сфера, которая может содержать приблизительно 4 500 атомов железа. Эта молекула при перегрузке разрушается с формированием гемосидерина. Гемосидерин - продукт распада ферритина, который существует в его главной форме как ферригидрид, являющийся ферромагнетиком. Он может быть обнаружен при МРТ. Дисфункция органа с окислительным повреждением клетки встречается из-за наличия свободного радикала железа и активных форм кислорода, повреждающих клетку и мембрану клетки, ухудшающие митохондриальную функцию. При преимущественной β -талассемии СН от миокардиального сидероза является причиной смерти в 70% пациентов [81].

Обычное клиническое ведение талассемии было основано на измерениях ферритина в крови и уровней железа в печени, отражающих полное содержание железа в организме. Но эти данные не идеальны, так как основаны на косвенных показаниях, значительно влияющих на такой жизненно важный орган, которым является сердце [82]. Прямое измерение сердечного железа клинически затруднено, а биопсия миокарда редко использовалась из-за риска осложнений и возможной ошибки выборки в связи с неоднородностью распределения миокардиального железа на микроскопическом уровне [83]. Однако недавно было доказано, что для оценки содержания железа в сердце [84] может быть использован миокардиальный параметр релаксации T_2^* , измеренный при МРТ и основанный на микроскопическом возмущении магнитного поля, вызванного микрочастицами гемосидерина. Последовательность T_2^* теперь может быть полностью выполнена при единичной задержке дыхания в течение 15 с [85] и является репродуктивной [86, 87] и рентабельной в странах с ограниченными ресурсами (таких как Таиланд), с высоким уровнем гемоглобинопатии, где патологические аллеломорфные частоты могут достигать 50%. Нормальный миокардиальный T_2^* составляет 40 с и, как было показано у здоровых субъектов, ни разу не наблюдался миокардиальный $T_2^* < 20$ с. Поэтому показатели < 20 с указывают на миокардиальный сидероз. Выраженность гемосидероза сердца коррелирует с дисфункцией ЛЖ (рис. 5.20), а увеличение объема и массы типичны при СН [84]. Последующие исследования показали, что у очень большого количества пациентов с декомпенсированной ХСН есть миокардиальный $T_2^* < 10$ с. Эти значения являются пороговыми для определения тяжелой миокардиальной перегрузки железом. Железо печени и сердца может очень сильно различаться [84]. При проведении клинического исследования используют прямое измерение железа сердца. Это объясняет высокие нарушения миокардиальной функции и смерти, которая встречалась в прошлом при использовании других параметров для проведения лечения. Многие исследования во всем мире показали, что миокардиальный сидероз встречается с частотой $> 50\%$, указывающей на то, что все пациенты требуют прямого миокардиального исследования железа для определения степени риска [88].

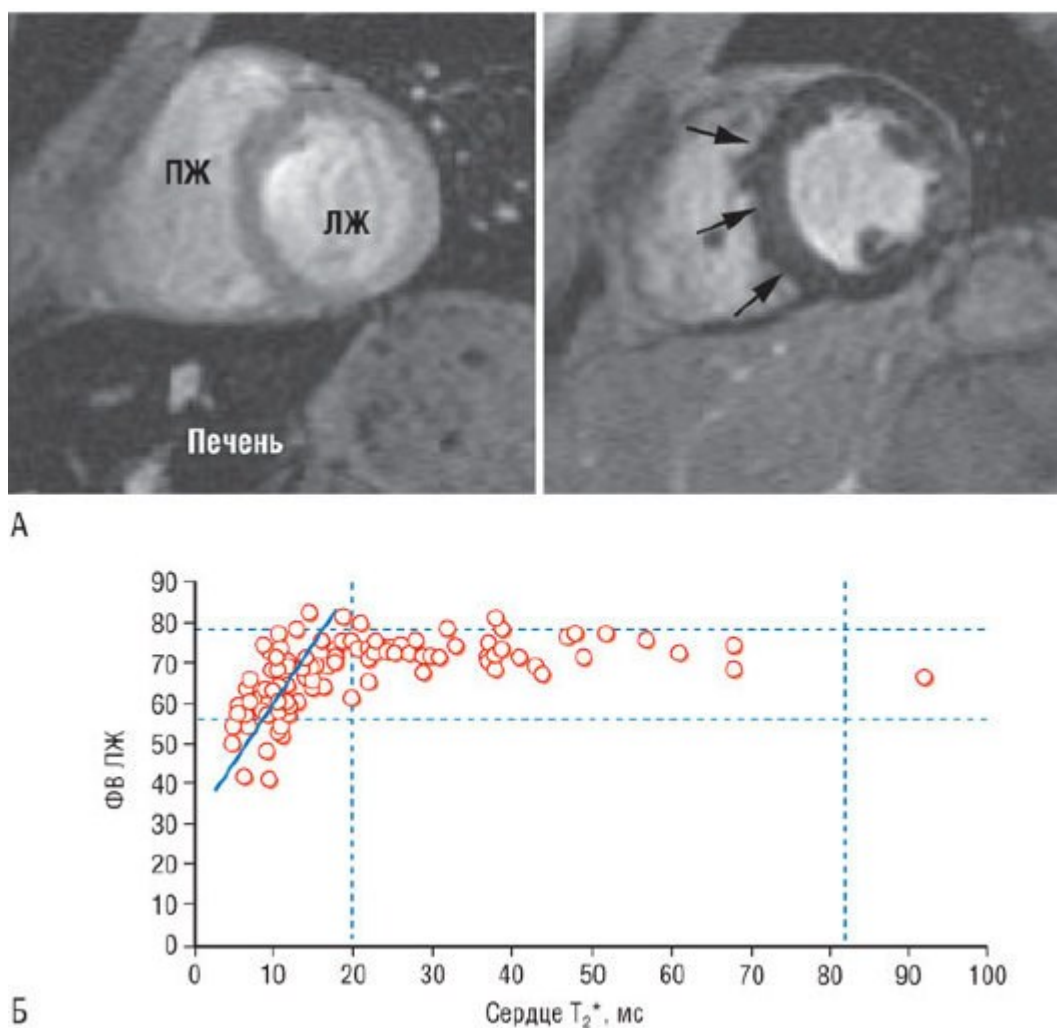


Рис. 5.20. T2* МРТ при гемохроматозе сердца. Верхняя левая панель показывает, что содержание железа увеличено в печени (затемнение), но миокардиальный сигнал в норме. Если бы была выполнена биопсия печени этого пациента, была бы выявлена перегрузка железом, и дальнейшее лечение было бы связано с риском увеличения побочных эффектов. Верхняя правая панель показывает обратный пример, где печень нормальна, но сердце перегружено железом (стрелки). Если бы была выполнена биопсия печени этого пациента, то она дала бы ложные показания, и пациент подвергся бы риску кардиальных осложнений. Неравенство перегрузки железом органов объясняет, почему СН - самая большая причина летальности у пациентов при талассемии. Более низкий график показывает отношение между миокардиальным T2* и фракцией изгнания. Нормальный миокардиальный T2* > 20 с, это связано с нормальной фракцией изгнания, но если значения фракции изгнания находятся ниже, то это связано с токсичностью железа. Источник (с разрешения): Anderson L.J., Holden S., Davies B. et al. Cardiovascular T2* (T2 star) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 2171-2179.

Хотя бессимптомная дисфункция ЛЖ оказывается общей при талассемии, ее трудно обнаружить обычными методами измерения ФВ, потому что общая фракция изгнания изменена на 6-8% вследствие гиперфункции сердца, происходящей при хронической анемии [92]. Это приводит к недостаточной диагностике ранней дисфункции. Методы оценки диастолической функции, по-видимому, не достоверны [93]. Декомпенсированный миокардиальный сидероз может быть полностью изменен при использовании железного хелирования. Но при интенсивном лечении, необходимом для пациентов, развивается СН [94]. При декомпенсации высока летальность, так как интрамиокардиальное высвобождение железа может стать неконтролируемым. Учитывая миокардиальное железо, предпочтительным является применение перорального хелатного комплекса деферепрона по сравнению с общепринятым п/к введением препарата дефероксамина. При этом митохондриальные уровни железа могут быть стабилизированы, поэтому этот метод широко используется, когда идентифицирован гемосидероз сердца [95]. Комбинация обоих препаратов часто используется у больных с тяжелой миокардиальной перегрузкой железом [96,

97]. Использование этих схем лечения уменьшило на 71% число кардиальных смертельных случаев у пациентов с талассемией в Великобритании в 1999 г. [98], и отмечено уменьшение кардиальной смерти в Италии [99] и на Кипре [100].

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВЫ 9 И 18)

ПЖ трудно визуализировать при ЭхоКГ частично из-за его полулунной формы, обернутой вокруг ЛЖ, и близости к грудине. В то же время встречается масса изменений в ПЖ. ЛЖ также может быть поврежден в 25% случаев. Это отражает основные генетические расстройства, которые заканчиваются структурными изменениями в межклеточном пространстве, которое важно для структурной целостности. И структурные, и функциональные расстройства ПЖ хорошо выявляются при МРТ, поэтому она используется в центрах исследования аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии (АКПМ). МРТ помогает в изучении диагностических критериев для АКПМ, включая наличие региональных расстройств движения стенки, увеличенных объемов, морфологических изменений, состоящих из фиброзной и жировой инфильтрации ткани и причастности ЛЖ (рис. 5.21). Исследование объемов ПЖ в течение длительного времени может быть полезным, поскольку является прогрессивным и может быть выявлено в ранней скрытой фазе. Интерпретация изображений осложнена, потому что у ПЖ есть значительная корреляция нормы, включая гипокинезию при переменном образовании трабекул и эпикардальные жировые отложения, которые могут маскировать нормальный тонкий миокард ПЖ даже в качественных изображениях. Жировая инфильтрация может также встречаться при других заболеваниях кроме АКПМ. Последняя работа в генотипных группах демонстрирует роль накопления Gd для обнаружения соединительнотканной перестройки и в ПЖ, и в ЛЖ. Идентификация накопления Gd в ПЖ является трудной, потому что это тонкая структура и возможны затруднения в идентификации жировых изменений. Необходимо позаботиться о том, чтобы оценить изображения при образовании трабекул ПЖ, которые имеют низкую специфичность. Было традиционно использовано отображение спин-эхо T₁ ВИ, но у него, как теперь известно, существует низкая чувствительность и низкая воспроизводимость, во многих учреждениях оно больше не используется. Это могло бы оказаться полезным при объединении с программой полной супрессии, которое снижает сигнал от жира и в результате нормальный миокард ПЖ становится более заметен как темные области. Нет сомнения в ценности МРТ в АКПМ, но в этой области еще должна быть проделана большая работа для повышения понимания и степени важности. Диагностика должна базироваться на соединении с критериями целевой рабочей группы. Дальнейшие исследования направлены на оценку прогностической ценности МРТ для идентификации опасности внезапной кардиальной смерти [101, 102] (см. главы 9 и 30).

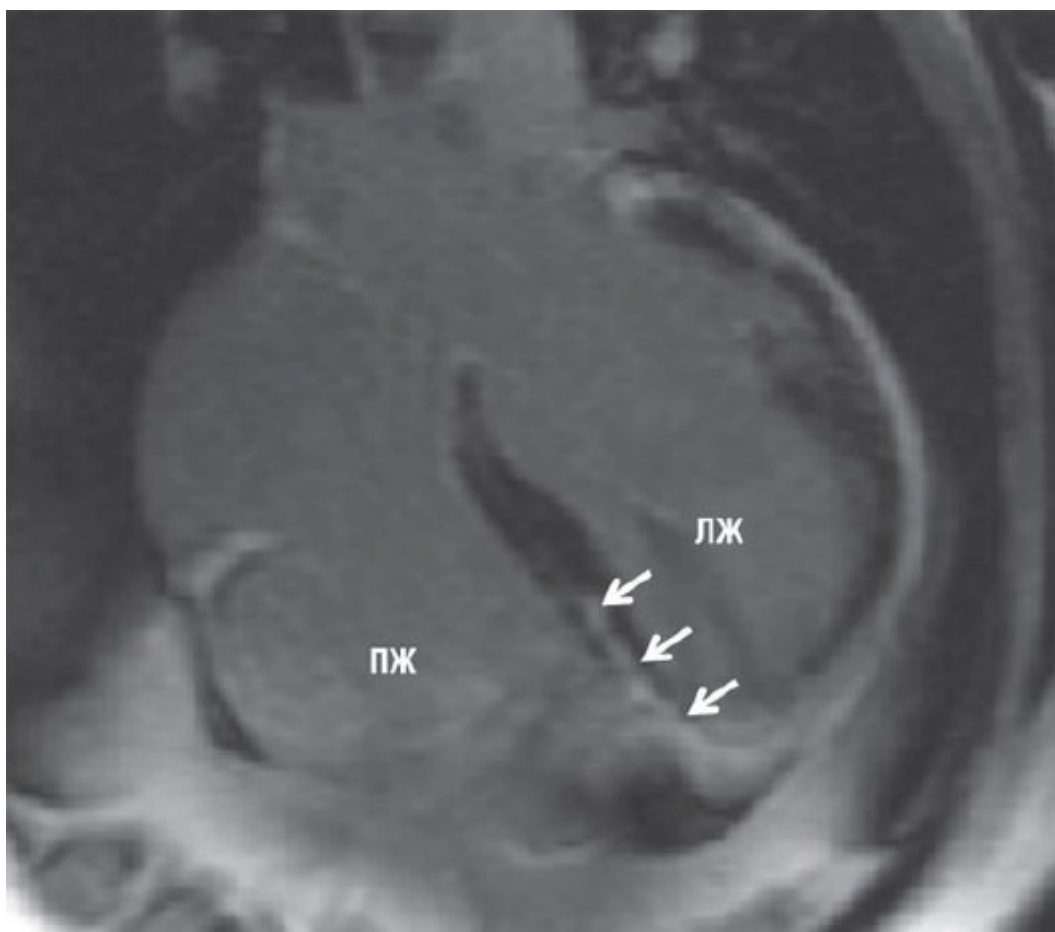


Рис. 5.21. Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ. У пациента расширен ПЖ и ЛЖ, подтвержден причинный генотип для десмосомного расстройства. Повышение накопления гадолиния в толще перегородки, особенно у верхушки (стрелки), указывает на причастность ЛЖ.

САРКОИДОЗ СЕРДЦА

Саркоидоз сердца (см. главу 18) замечен приблизительно в 25% сердец при аутопсии у пациентов с саркоидозом установленной внесердечной локализации. У живых это соотношение может изменяться [103]. Эндомиокардиальная биопсия, являющаяся диагностическим "золотым стандартом", обладает низкой точностью (<20%) из-за ошибки выборочного исследования, поскольку кардиальное поражение является обычно очаговым и повреждает главным образом ЛЖ. Поврежденными областями чаще являются боковые стенки ЛЖ, сосочковые мышцы, а также субэндокардиальная поверхность и свободная стенка ПЖ, хотя могут встречаться и другие локализации. Это - общепризнанная причина внезапной смерти у больных с саркоидозом. Клинический диагноз является трудным, хотя могут быть характерные изменения на ЭКГ. Чтобы показать миокардиальные расстройства в предполагаемых областях фиброза при саркоидозе была использована МРТ с накоплением Gd [104]. Последовательности T₂ ВИ показывают потенциал в идентификации областей активного миокардиального воспаления. Дальнейшая работа направлена на оценку МРТ, как показания для лечения стероидами, с последующим контролем [105].

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА

При миокардиальном амилоидозе (см. главу 18) МРТ может выявить особенности рестриктивной кардиомиопатии с диастолической дисфункцией, желудочковой гипертрофией и утолщением межпредсердной перегородки [106]. Отличие от других форм гипертрофий ЛЖ на ранних стадиях может быть затруднено. На изображениях имеются важные признаки: концентрическая структура гипертрофии, и в отличие от ГКМП, функция по длинной оси и радиальное утолщение низкие. Перикардиальные и плевральные изменения могут быть отмечены в сочетании с гипертрофией ЛЖ, что меньше распространено при ГКМП или артериальной гипертензии. Амилоидная инфильтрация замечена при накоплении Gd [107], который является общей субэндокардиальной структурой, следующей из внутритканевой дилатации эндокардиального слоя с амилоидным

белком (рис. 5.22). Было отмечено очаговое амилоидное накопление. Самое характерное изменение - темное скопление крови, вызванное патологической кинетикой гадолиния, аннулирующим нормальный миокард. В первом исследовании у структуры накопления Gd были чувствительность 80% и специфичность 94% от "золотого стандарта" эндомикардиальной биопсии, указывая на преимущество атравматичной методики [108]. В настоящее время ожидают дальнейших исследований при использовании МРТ для первичной постановки, а не подтверждения диагноза.

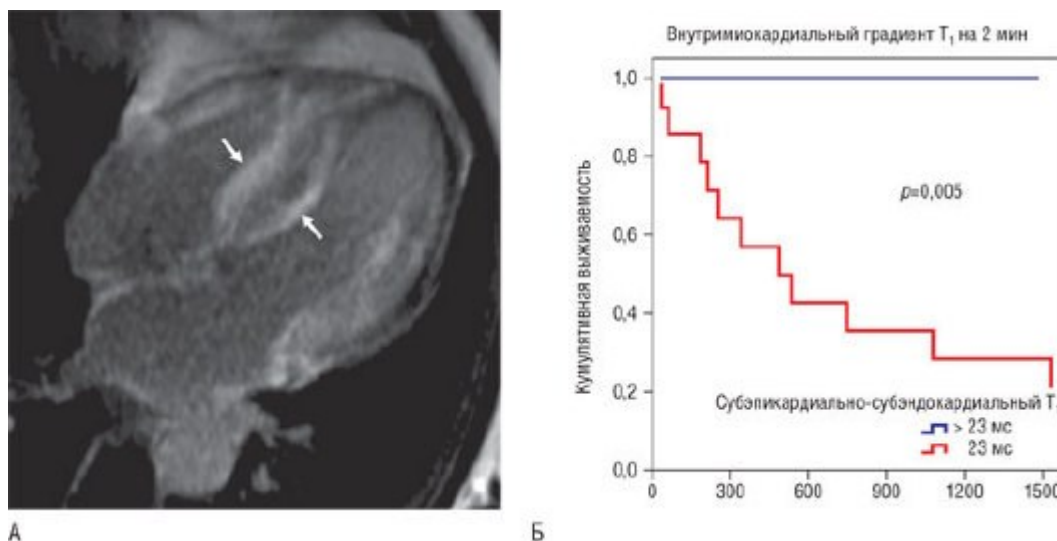


Рис. 5.22. Кардиальный амилоидоз. А - накопление гадолиния в представлении с 4 позиций показывает характерную структуру для кардиальной амилоидной инфильтрации. Есть круговая структура усиления, связанного с темным скоплением крови. Часто отмечают структуру "полосы зебры" с большим усилением ЛЖ и субэндокарда ПЖ (звездочки) относительно эпикарда. Усиление отражает серьезность миокардиального амилоидного поражения и обычно начинается в эндокарде. **Б** - однократное усиление повреждает эпикард, миокардиальная амилоидная граница становится больше. Это может быть измерено как трансмуральное различие в T₁ в течение 2 мин после введения гадолиния. Синяя линия (трансмуральное различие T₁ < 23 с) показывает, что у таких пациентов более худший прогноз. Источник (с разрешения): Maceira A.M., Prasad S.K., Hawkins P.N. et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2008. - Vol. 10. - P. 54.

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД

Некомпактный миокард (см. главу 18) является нарушением эмбрионального эндомикардиального развития, в котором миокард недостаточно сокращается и встречаются глубокие трабекулы в ЛЖ. Отмечено образование трабекул, которое типично вовлекает боковую стенку и верхушку с глубокими межтрабекулярными перерывами и относительно тонким эпикардиальным слоем. Существует большое противоречие в том, как поставить точный диагноз, и как следствие, имеющиеся данные по распространенности и степени поражения неясны. Это связано с прогрессивной дисфункцией, аритмиями и системной эмболией. Диагноз может быть поставлен при ЭхоКГ, но МРТ лучше отображает имеющиеся расстройства со всесторонним охватом ЛЖ. При ограниченной локализации может быть выявлен системный фиброз с накоплением Gd [109, 110].

МИОКАРДИТ

Постановка клинического диагноза миокардита (см. главу 18) часто затруднена и может быть похожа на развитие инфаркта. При постановке этого диагноза очень полезно использование МРТ. Замечено центральное усиление миокардиального сигнала при остром миокардите на T₁ ВИ через 1-2 мин после инъекции гадолиния. Может быть повышено тотальное миокардиальное усиление относительно скелетной мышцы [111]. Усиление падает во времени и является прогностически важным из-за сниженной функции. Изображение T₂ ВИ может показать высокий сигнал или в общем, или более направлено, если отображение выполнено во время острой фазы. Результаты МРТ с накоплением Gd, как показано, были патологическими в острой фазе, особенно в эпикардиальной части боковой стенки (рис. 5.23) [112], и впоследствии это может развиваться в очаговый хронический фиброз. Показатели накопления Gd областей миокардиального

повреждения обнаружили в 95% случаев с гистологическим подтверждением. Были отмечены характерные структуры накопления Gd в середине септальной стенки или субэпикардиальных слоях боковой стенки. Местоположение усиления сигнала определено в основном для вирусного инфекционного агента и может потенциально показать, где выполнить миокардиальную биопсию. Наличие накопления Gd в перегородке и контрастное усиление являются важными показателями [113]. Миокардит, в большинстве случаев, являлся типичным диагнозом пациентов, имеющих острую боль в груди, но нормальные венечные артерии [114].

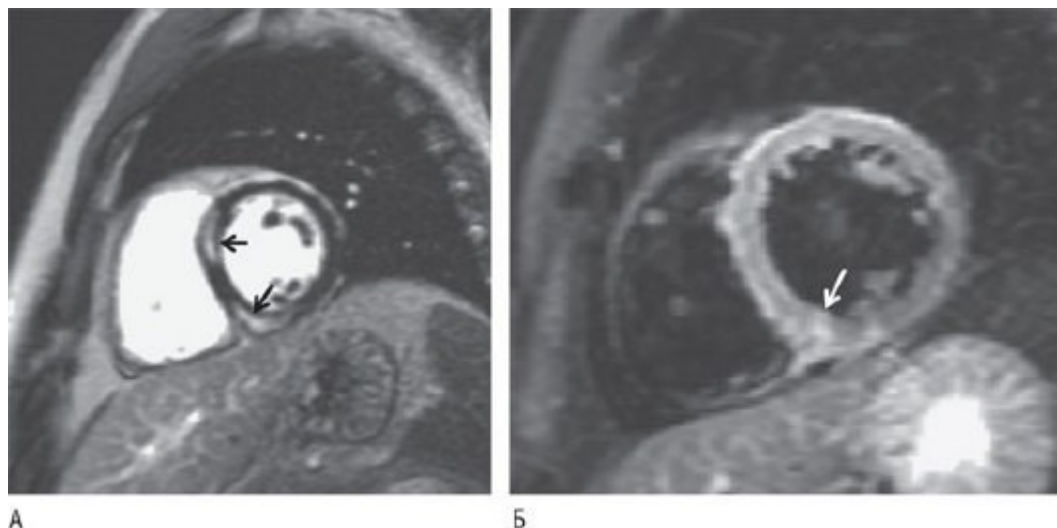


Рис. 5.23. Миокардит. А - контрастное усиление гадолиния особенно выражено в середине стенки перегородки и части нижней стенки (показано стрелками). Б - на отображении T2 ВИ усиление наблюдается в интерсептальной стенке, совместимой с отеком и активным воспалением (показано стрелкой).

КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

ЭхоКГ с доплерографией - первостепенная методика для постановки диагноза и последствий клапанных нарушений (см. главу 21), но иногда проведение его почти невозможно у больных со слабым эхо-сигналом. У этих пациентов МРТ - реальная альтернатива (рис. 5.24) [115]. В группе пациентов с использованием МРТ имеются преимущества определения серьезности поражения, количественной оценки желудочковой морфологии и функции и оценки прогноза относительно выбора времени хирургического или фармакологического лечения при использовании отображения накопления Gd. Сопутствующая патология может также быть оценена более достоверно при МРТ, чем при ЭхоКГ. Последовательности кино-устойчивого состояния со свободной прецессией используются прежде всего для изучения желудочковой и клапанной морфологии и функции. Выбрасывающийся поток, следующий из-за стеноза или регургитации, вызывает потерю сигнала на кинопоследовательностях, обеспечивая диагностику патологии. Размер и протяженность потери сигнала являются только полуколичественной мерой для оценки серьезности поражения, зависящей от гемодинамики, формы клапана и параметров используемой последовательности так же, как и в цветовой картографии и ЭхоКГ с доплерографией. Перпендикулярные изображения стенозированного клапана позволяют планиметрировать стенозированную область (рис. 5.25). Продвигаясь в плоскости, выделяют сигнал из-за потока или кальциноза, а искаженная морфология клапана может столкнуться с этим измерением. Многократные спины, параллели и перпендикуляры устойчивого состояния со свободной прецессией к плоскости потока выполняют оптимальное выравнивание для последующих контрастирующих фаз. Показана скорость, дающая определение пропускной способности в зависимости от количества пиков и скоростей потока (м/с) (как у Допплера, который может использоваться в уравнении Бемоли), так же как объем потока (мл/с) на многократных срезах в сердце [116]. Интеграция объема потока в течение долгого времени обеспечивает ударный объем, так же как антеградные и ретроградные объемы крови. Объединение таких измерений друг с другом и с ударными объемами от ЛЖ и ПЖ позволяет вычислить градиенты, сужение области клапана, объемы регургитации и фракцию выброса. Обнаружение клапанной дисфункции может быть надежным при измерении миокардиальной массы, объема аневризмы и формы. КСО (среди других) был важным прогностическим фактором. Автоматизированная визуализация клапана, возможность движения через плоскость в будущем улучшают надежность скорости, кодировку

измерения и применение МРТ как оптимальной методики для определения количественной клапанной дисфункции.

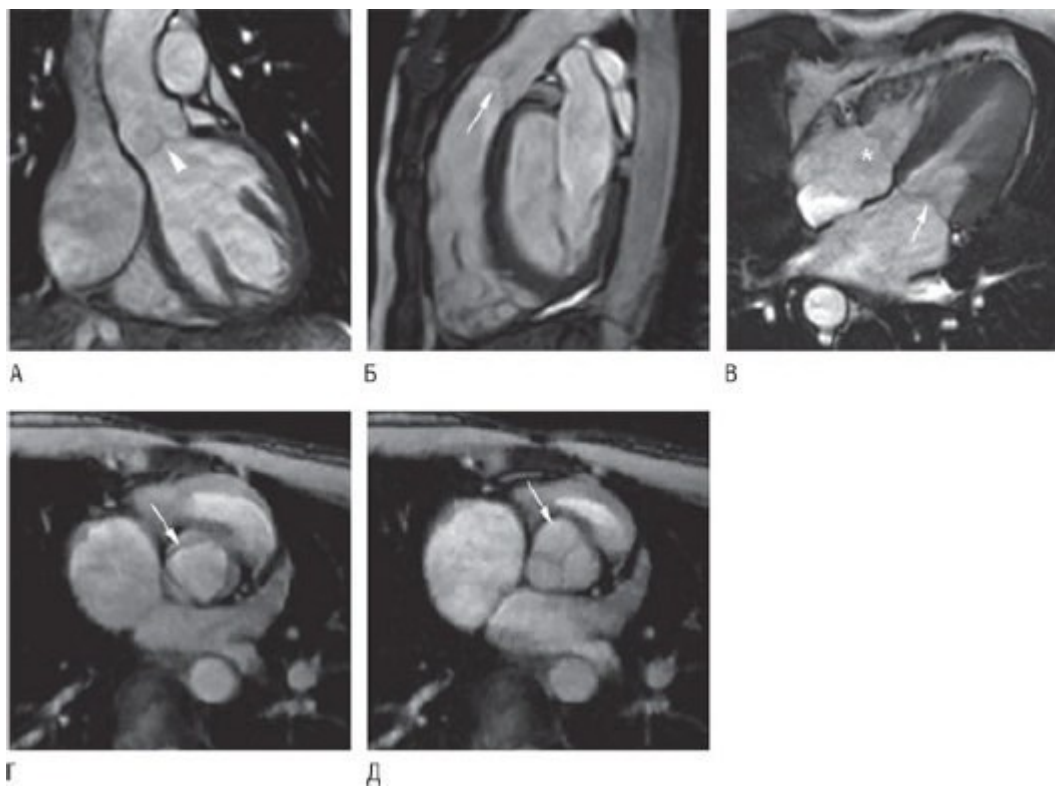


Рис. 5.24. Визуализация нормальных клапанов при МРТ: АК (А); ЛК (Б); МК (В) (стрелка) и ТК (звездочка). АК открывался в систоле в поперечной плоскости (Г) (стрелка); АК закрылся в диастоле (Д) (стрелка).



Рис. 5.25. Планиметрия клапана при аортальном стенозе. Поперечное изображение через самую узкую часть стенозированного АК показывает автоматизированную визуализацию суженного клапана, обеспечивая область 1,2 см².

В целом регургитация легче диагностируется, чем стенозирование, но МРТ может быть применена для определения характеристики клапана и клапанной дисфункции. МРТ имеет приоритетное значение в диагностике дисфункции клапана легочной артерии, и для регургитации, и для стеноза, при компенсированном врожденном пороке сердца [117]. МРТ может определить количественно различные аспекты клапанных расстройств или расстройств путей оттока и воздействие на большой и малый круги кровообращения. В аортальной патологии клапана регургитация крови при недостаточности АК может быть оценена количественно, измеряя ретроградный диастолический поток непосредственно выше клапана и ниже коронарного отверстия (рис. 5.26) [118]. Была получена фракция регургитации при разделении на ретроградный и антеградный объемы. Может быть идентифицирована и определена количественно сопутствующая патология, например сужение. Аортальный стеноз может быть изучен прямым измерением области клапана на последовательностях устойчивого состояния со свободной прецессией [120] и вычислением градиента при фазово-контрастных исследованиях [121, 122]. Подобный подход менее применим для МК: определение количества митральной недостаточности менее информативно из-за большего или меньшего количества круглой митральной кольцевой области и 3D-движения клапана [123]. Эксцентричные поверхности могут также вызвать проблемы. Измерение различия между ударным объемом, полученным из измерений впадины, и антеградным потоком в аорте является надежной методикой. Для исследования стеноза могут использоваться и скоростные измерения через плоскость и в самой плоскости, но в обоих случаях многократные параллельные

плоскости обязаны оптимизировать выравнивание и получать истинные максимальные скорости, которые могут быть вставлены в модифицированное уравнение Бемолли для вычисления градиентов и области клапана с уравнением непрерывности. МРТ составляет альтернативу по отношению к ЭхоКГ для выявления патологии ТК, особенно при аномалии Эбштейна, где могут быть изучены смещение и порок развития клапана, выраженность регургитации и функция остающейся полости желудочка.

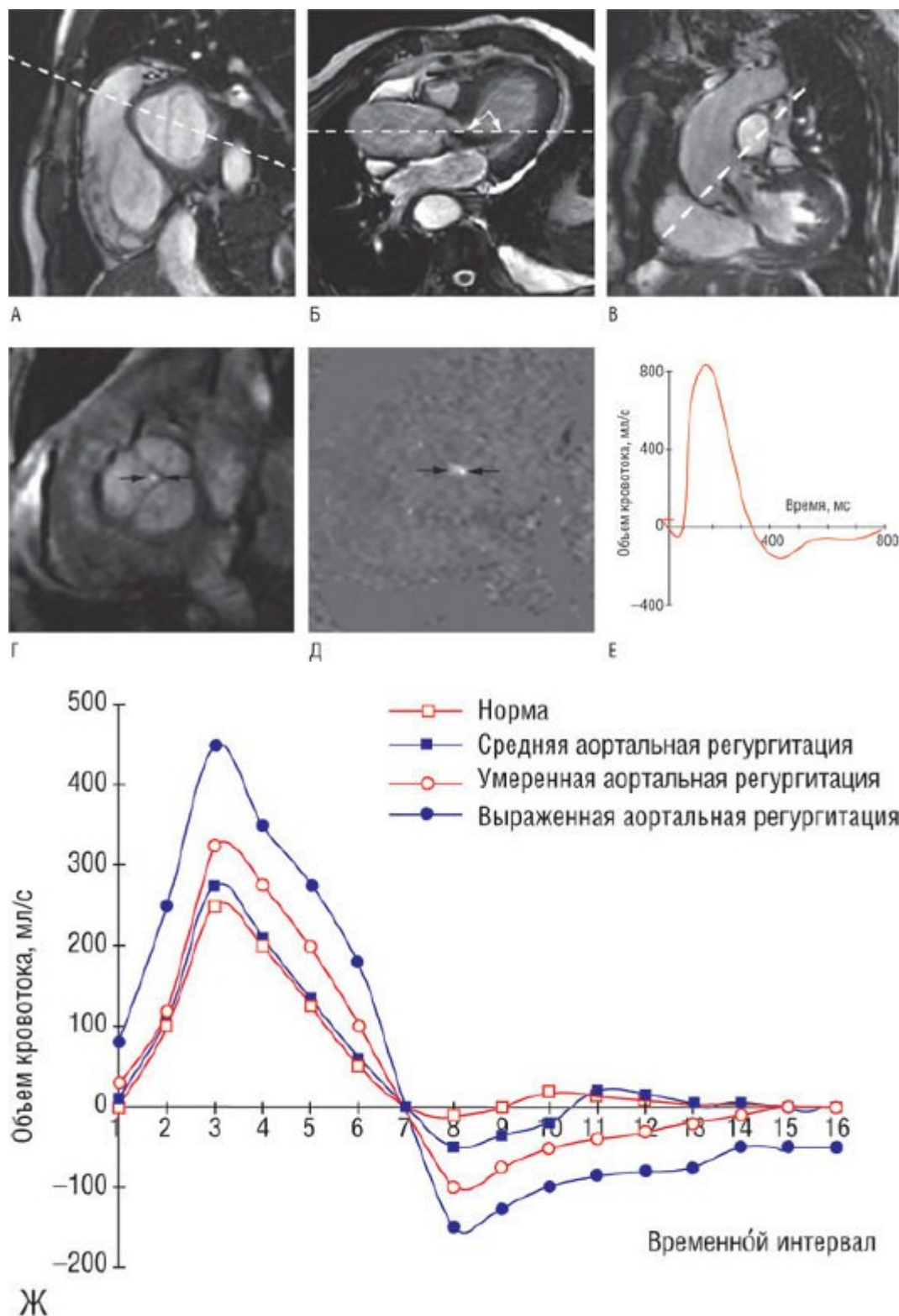


Рис. 5.26. Определение количества регургитации крови при недостаточности АК. Показан метод изображения правильной плоскости отображения. А - основной разрыв короткой оси, с пунктирной линией, показывающей косую плоскость через левожелудочковый путь оттока. Б - левожелудочковое представление пути оттока, полученное из изображения А.

Пунктирная линия проходит через регургитацию крови при недостаточности АК. В - косая коронарная плоскость, полученная из изображения Б. Пунктирная линия показывает, что косая плоскость представляет следующую схему скорости. Г - плоскость регургитации крови при недостаточности АК отмечена как белая точка в кино-изображении (стрелки). Д - соответствующая схема скорости. Е - количественный поток через клапан во время кардиального цикла. Положительный поток - опережающий поток во время систолы, отрицательный поток - регургитация во время диастолы. Ж - и увеличение передового тока, и противотока с нарастающей степенью регургитации. Отношение перемены и опережающего потока - фракция регургитации.

Применение МРТ безопасно при всех протезах клапанов, хотя металл в протезе вызывает центральные артефакты, которые могут затенить небольшие плоскости [124]. Определение количества клапанной регургитации остается возможным, но необходимо принимать во внимание приспособление плоскости к движению клапана. Поражения эндокарда могут визуализироваться, если они не показывают быструю, мигрирующую структуру движения, которая делает их "невидимыми" на входных последовательностях. В этих случаях предпочтительно использование типичной ЭхоКГ. МРТ в реальном времени может более надежно отобразить поражения эндокарда.

В целом при заболевании клапанов сердца МРТ - действенная альтернатива, когда качество ЭхоКГ неоптимально, и может быть методикой выбора при болезни клапана и индивидуально для пациента относительно объемов и массы [125].

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 10)

Врожденные пороки сердца - главное показание для МРТ. Трехмерный характер МРТ, вместе со способностью количественно определять местный поток и, следовательно, шунты, отсутствие радиации, трудности использования ЭхоКГ в послехирургическом лечении - все это способствовало успешному использованию данного метода [126]. Пациенты часто нуждаются в серии обследований, и главными преимуществами МРТ при этом стало предотвращение инвазивных тестов и снижение облучения. Кроме того, существенным является широкая область обзора при идентификации индивидуальных расстройств и даже более важных параметров, таких как исключение параллельных дефектов. Нет общепринятой необходимости в контрастных веществах. В пределах одного исследования могут быть оценены анатомия, функция и поток. Полный спектр последовательностей МРТ используется при врожденных пороках сердца: последовательности устойчивого состояния со свободной прецессией для полной анатомии и функции (ЛЖ, ПЖ, предсердные объемы, ударные объемы и фракция изгнания, миокардиальная масса); эхо-спин для морфологических деталей, T₂ ВИ для характеристики ткани; скоростная картография локального потока и оценки клапанной функции (аорта, легочная артерия, полые вены, легочные вены, отверстия, плоскости клапана); и контрастная коронарография для 3D-представления крупных сосудов и сложной анатомии [126, 127]. Обнаружение фиброза также подчеркивает важность применения МРТ при врожденной патологии. Использование коронарных 3D-реконструкций дает диагностическую информацию относительно аномальной коронарной анатомии.

ТРАНСПОЗИЦИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Транспозиция (зеркальное расположение) внутренних органов (см. главу 10) и сердца (декстрокардия) может быть легче обнаружена при помощи МРТ, так как методика предлагает большую область обзора, включающую область окружающих структур брюшной полости, а также идентификацию различных отделов по морфологическим и функциональным особенностям. Анализ основан на полном наборе изображений в трех ортогональных плоскостях (поперечной, сагиттальной, горизонтальной). В зависимости от наблюдаемых аномалий, дальнейшие изображения, полученные в косых плоскостях, могут быть объединены с функциональным отображением.

ПРЕДСЕРДИЯ И ВПАДАЮЩИЕ В НИХ ВЕНЫ

Дефект предсердной перегородки (см. главу 10) обычно визуализируется при ЭхоКГ (особенно чреспищеводной), но влияние на кровообращение (определение количества шунта [127], дилатация ПЖ и его функционирование) лучше оценивать при помощи МРТ (рис. 5.27). Шунтирующий поток и фракция могут легко быть определены при измерении потока в восходящей аорте и в легочной артерии. Общеизвестно, что измерения ПЖ и его функционирования трудно оценить ЭхоКГ; а МРТ может определить количественно объемы, фракцию изгнания и легочный поток клапана. Может быть установлено местоположение предсердного септального дефекта от

АВ-борозды и легочных вен. Обнаружение частичного аномального дренажа легочных вен может быть затруднено даже при чреспищеводной ЭхоКГ. МРТ достаточно хорошо визуализирует морфологию легочных вен, может измерить поток в добавочной вене, вычислить фракцию шунта и показать патологическое соединение [128]. Системные венозные расстройства или варианты могут визуализироваться 2D-просмотром или 3D-реконструкциями объема (левая верхняя полая вена, прерванная нижняя полая вена). После хирургического вмешательства (например, операции для перемещения больших артерий) восстановленный венозный отток по сосудам может стать затрудненным, стенозированным. При этом и морфология, и степень стеноза могут быть измерены фото- и киноотображением потока. Для облегчения проведения вмешательства ведется работа, направленная на оценку 3D-реконструкций в реальном времени.

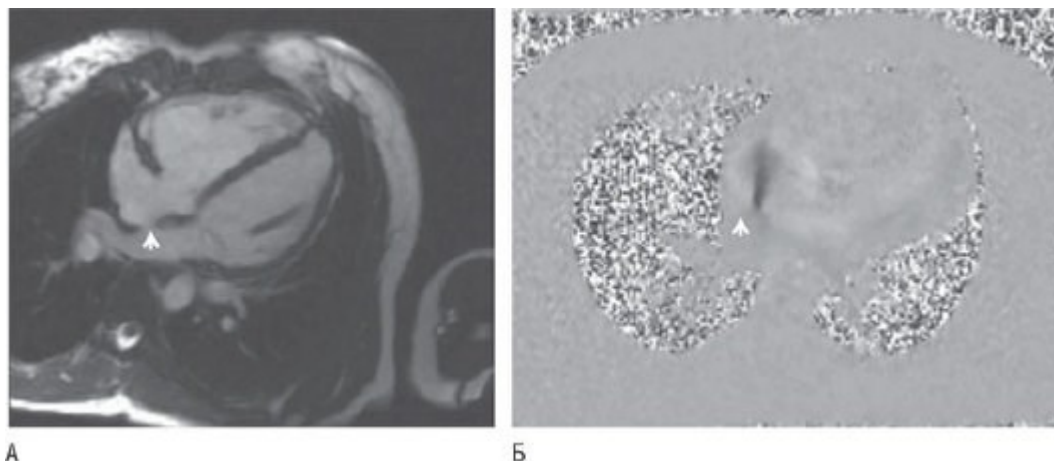


Рис. 5.27. Дефект предсердной перегородки. А - обзор четырех отделов с предсердным дефектом, отмеченным стрелками. Б - схема потока, демонстрирующая проход через дефект слева направо (стрелка).

ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ СООБЩЕНИЯ

МРТ может быть применена для идентификации предсердий и желудочков, используя характерные морфологические особенности, показывая патологические предсердно-желудочковые связи (см. главу 10). Можно визуализировать патоморфологию или функцию клапанов (старение, атрезия, регургитация, стеноз). Надежное определение количества желудочковых объемов и функции может использоваться для хирургических решений (по Фонтану). Использование 3D-реконструкции может помочь вести и хирургические, и электрофизиологические терапевтические стратегии.

ЖЕЛУДОЧКИ

Сложные желудочковые аномалии (см. главу 10) (тетрада Фалло, незаращение боталлова протока, атрезия клапана) могут быть диагностированы и количественно определены морфологические и гемодинамические последствия с помощью МРТ. Это может помочь в назначении лечения. ДМЖП могут визуализироваться (плоскость на кино-изображениях), шунт может быть определен количественно. Это обнаруживается главным образом в сложных поражениях (двойной выход), где эффективность МРТ оказывается выше ЭхоКГ. Все более и более развивается интерес к диагностической и прогностической ценности обнаружения фиброза. Недавняя работа показала, что этот метод может использоваться для предположения неблагоприятного исхода.

КЛАПАНЫ

В то время как МРТ дает прямое описание клапанов хуже по сравнению с ЭхоКГ (см. главу 4), ее основное достоинство заключается в определении количества регургитации и воздействия на принимающий отдел, особенно для ПЖ. Пример - легочная регургитация после хирургического вмешательства при тетраде Фалло, где клинически трудно выбрать адекватное время для замены клапана [129].

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ АРТЕРИИ И БОТАЛЛОВ ПРОТОК

Сужение аорты (см. главы 10 и 31) является самой общей аномалией грудной аорты. МРТ может визуализировать непосредственно поражение, а также коллатеральное кровообращение.

Сравнивая поток перед сужением и на уровне диафрагмы, коллатеральное кровообращение может быть определено количественно и использоваться для суждения об успехе инвазивного лечения. Могут быть идентифицированы общие осложнения репарации сужения, такие как рекоарктация, репарация аневризмы. Также могут быть замечены вторичные изменения, такие как гипертрофии ЛЖ. Должна проводиться работа по обнаружению ранних изменений в коронарном потоке и брахиальной эндотелиальной функции. Другие расстройства аорты [двойная дуга аорты, аневризма пазухи Вальсальвы, дилатации при синдромах Марфана (см. главу 31) и Элерса-Данло] могут наблюдаться в течение долгого времени. Незаращение боталлова протока может быть легко замечено у новорожденных при помощи эхо-сигнала, но применение МРТ у старших пациентов более надежно.

С помощью МРТ могут быть показаны расстройства малого круга кровообращения у больных со сниженным потоком в легочной артерии или системой с легочными коллатеральями, такими как легочные аномалии. Сравнение потоков в правой и левой легочных артериях и сравнение их с системным потоком возвращения может помочь в оценке серьезности поражений и выборе методов лечения. Также может быть полезно применение МРТ после внутрисосудистого или хирургического лечения для оценки эффектов и эволюции (к стенозу) вмешательства.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

МРТ очень полезна после хирургического лечения сложных аномалий, так как часто качество ЭхоКГ-показаний в этом случае снижается и возникает потребность в количественной методике, надежно отслеживающей объемы, функции и морфологию в течение долгого времени. Это особенно важно для сосудов и ПЖ, который часто перегружается, поскольку он функционирует как системный желудочек, или из-за легочной недостаточности [130].

ТЕТРАДА ФАЛЛО

Тетрада Фалло (см. главу 10) является одной из частых форм врожденного порока сердца (рис. 5.28). Обычно отмечают четыре аномалии, включая:

- 1 - высокий (субаортальный) ДМЖП;
- 2 - стеноз выходного отдела ПЖ (клапанный, подклапанный, стеноз легочного ствола и (или) ветвей легочной артерии или комбинированный);
- 3 - декстропозиция аорты;
- 4 - гипертрофия ПЖ (как следствие затрудненного оттока крови из желудочка).

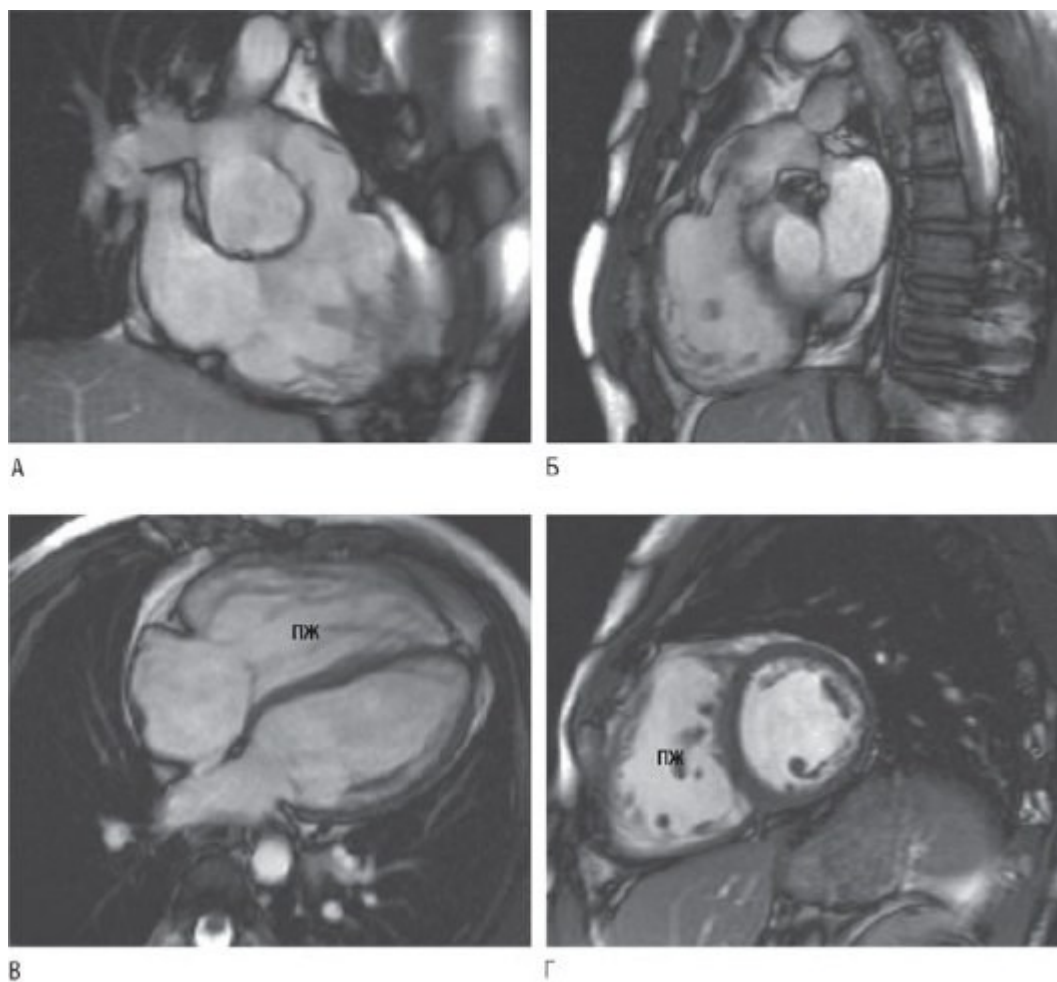


Рис. 5.28. Тетрада Фалло после репарации. А - правильное желудочковое отображение пути оттока (ПЖ). Б - ПЖ поперечное представление пути оттока, демонстрирующее турбулентное течение. В - визуализация четырех отделов, показывающая расширение ПЖ. Г - коротко-осевой срез, показывающий дилатацию ПЖ.

Однако у этих больных наблюдается широкий диапазон нарушений и индивидуальных изменений от тетрады Фалло с легочной атрезией и многократным аортопульмонарным коллатеральным сосудом к тетраде Фалло с умеренным стенозом легочного ствола. В зрелом возрасте большинство пациентов переносит хирургическое вмешательство во время наблюдения. Все большее и большее количество пациентов переносит репарацию в раннем возрасте. Однако весьма часто сталкиваются с пациентами, перенесшими некоторую форму паллиативной процедуры, такой как процедура подкрепления легочного кровотока с более поздней радикальной коррекцией. МРТ необходима для оценки качества репарации и степени легочной регургитации (рецидивный стеноз). Дилатация ПЖ и гипертрофия - важные маркеры серьезности болезни. Может быть отмечена регургитация крови при недостаточности трикуспидального клапана [131].

ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ

МРТ является методом выбора при диагностике врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы (см. главу 10). Возможно выявление патологического места отхождения артерий, однако визуализация аорты и легочной артерии также важна для профилактики риска и планирования хирургических вмешательств при врожденных патологиях сердца.

ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Как описано, большинство взрослых пациентов перенесли лечение. Изначально у пациентов была исправлена форма уровня предсердной перепошки, а следовательно, проведена операция на предсердной перегородке. Важной особенностью для идентификации является недостаточность ПЖ у пациентов с ДМПП. Это выливается в увеличении регургитации на АВ-клапанах. Может также встречаться обструкция перегородки, более трудная к обнаружению. МРТ полезна

мультипланарными киновыборками и схемами потока в интересующей плоскости. Частота серийной оценки будет зависеть от серьезности наблюдаемых поражений.

СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ МЕТОДИКАМИ

ЭхоКГ обычно остается альтернативным методом у новорожденных и маленьких детей, так как качество отображения обычно очень хорошее, а МРТ потребовала бы седативного эффекта или анестезии. С другой стороны, МРТ часто оказывается полезной у детей более старшего возраста, подростков и взрослых в диагностике сложной патологии и после хирургического вмешательства. При двух последних условиях абсолютное преимущество МРТ становится очевидными из-за неограниченной возможности получения разнообразных плоскостей независимо от рубца или интерпозиции легкого и способности ограниченных измерений потока для оценки шунтов, стеноза и поражений клапана. Информация МРТ может позволить избежать катетеризации сердца, что значительно сокращает или купирует оперативное вмешательство. Таким образом, МРТ обычно предоставляет всю необходимую информацию и позволяет избежать воздействия радиации [132, 133] (см. главу 3).

МАГИСТРАЛЬНЫЕ СОСУДЫ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 31)

МРТ стала первичной методикой отображения для исследования болезни крупного сосуда. Усиленная контрастом МРТ-ангиография дает высокую разрешающую способность, 3D-картография ангиограмм и скорости обеспечивает надежные измерения кровотока. Самыми общими показаниями для того, чтобы выполнить МРТ при аортальной болезни (см. главу 31), должны стать поиск и диагностика аневризмы (рис. 5.29) или расслоения. Хотя МРТ-ангиография показывает размер, расширение и форму аневризм, для описания сосудистой стенки и периаортальной мягкой ткани необходимо дополнительное использование венозной крови (быстрая спин-эхо) и отображение накопления Gd. Для оптимальной идентификации типичных особенностей клапанных абсцессов, грибковых аневризм или постоперационной инфекции необходимо получение изображения по крайней мере в двух плоскостях [134]. МРТ хорошо подходит для идентификации наличия тромба [135] и отличия его от медленного потока в проходимой полости в расширенных и особенно расслоенных аортах (рис. 5.30). Требуется осторожность при применении МРТ после стентирования аорты, так как имеются артефакты, обусловленные металлом. Они являются более видными на изображениях устойчивого состояния со свободной прецессией, чем на турбоизображениях спин-эха.



Рис. 5.29. Подробное МРТ-описание аневризмы восходящей аорты у пациента с регургитацией крови при недостаточности АК. А - устойчивое состояние со свободной прецессией, поперечная плоскость. Распространение систолического возбуждения на аорту (белая стрелка). Аневризма начинается сразу над пазухой Валсальвы. Б - устойчивое состояние со свободной прецессией, поперечная плоскость в наибольшем диаметре аорты на уровне легочной артерии. Просвет аневризмы должен быть ортогонально разделен для обеспечения надежности измерений. В аортах овальной формы должен быть взят меньший диаметр для решения схемы лечения. В - единственная часть ветвей аорты получена при 3D-реконструкции ангиографии. Г - 3D-аортография предоставляет полную информацию о полости сосуда и его ветвях. Однако таким образом не могут быть надежно оценены ни стенка, ни ее окружение.

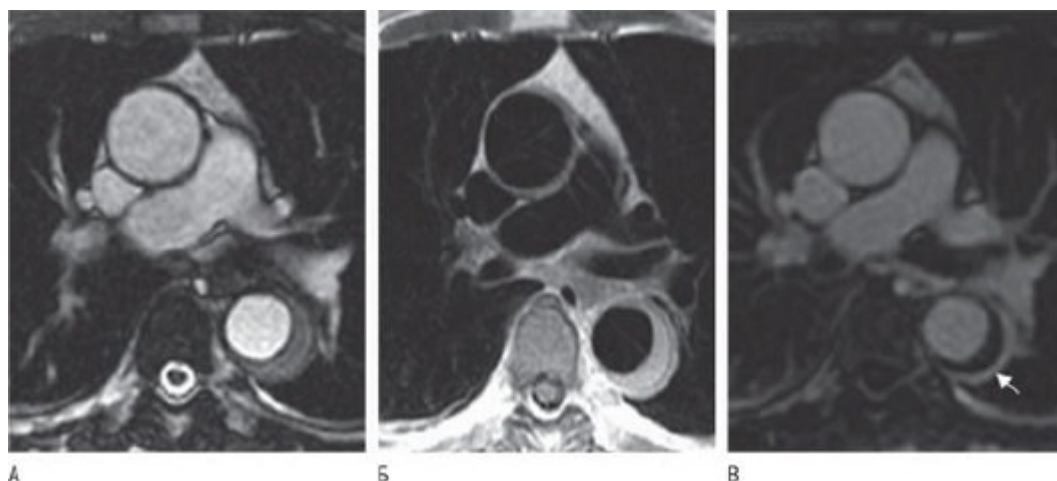


Рис. 5.30. Интрамуральная гематома нисходящей аорты. Поперечные плоскости. А - кинопоследовательность устойчивого состояния со свободной прецессией ясно показывает патологию в нисходящей аорте. Б - HASTE последовательность (последовательность венозной крови) - у интрамуральной гематомы имеется высокая интенсивность сигнала. В - градиент-эхо последовательность с пульсом инверсии после инъекции гадолиния. Внутриспросветный тромб имеет низкую интенсивность сигнала и может быть дифференцирован от аортальной стенки. Нет течения крови в пределах ложной полости, но определяется повышение частей стенки аорты (белая стрелка).

МРТ обладает высокой точностью в диагностировании и исключении расслоения аорты [136]. Вся аорта может быть отображена за 15 мин. Поэтому, даже в случаях с острым заболеванием, МРТ более конкурентоспособна в сравнении с обычно используемыми методами, такими как КТ и чреспищеводная ЭхоКГ. Главная особенность расслоения аорты - наличие внутриспросветной перегородки, которая была с легкостью продемонстрирована при использовании поперечного кино-МРТ (рис. 5.31). Контрастная МРТ-ангиография может предоставить дополнительную информацию относительно ответвления сосуда. Наличие выпотов в полости перикарда и функция АК могут также быть изображены. Определение количества регургитации крови при недостаточности АК осуществляют с использованием скоростной картографии. Практически МРТ используется главным образом для постановки диагноза у хронических больных. Из-за того, что МРТ не применяет ионизирующее излучение, контрастные вещества не являются нефротоксическими (нефрогенный системный фиброз встречается только у больных с тяжелой ХПН), могут быть проведены серийные измерения более надежно, чем при чреспищеводной ЭхоКГ.

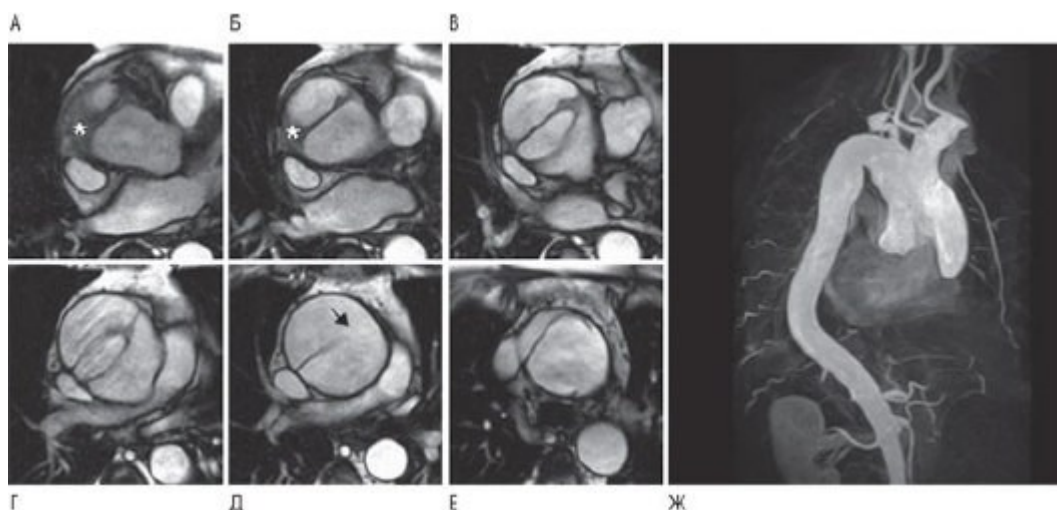


Рис. 5.31. Пациент с хроническим расслоением аорты и сложным расслоением стенки. Поперечные киноизображения (А-Д) показывают аортальный корень от каудального до краниального. Есть некий тромб (*) в ложном русле. Истинное русло окружено двумя участками ложного русла. Есть большой вход (черная стрелка) в (Д). 3D-ангиограмма (Ж) не показывает внутреннюю геометрию расслоения.

Интрамуральная гематома характеризуется наличием ложной полости без кровотока. Вероятный механизм - внутристеночное кровотечение из сосудов. Последовательности пульса венозной крови, такие как последовательности спин-эха с оценкой T_1 ВИ, особенно полезны для изображения яркого полукруглого утолщения аортальной стенки (рис. 5.32). Другой острый аортальный синдром - проникающая аортальная язва, которая чаще встречается в пожилом возрасте с рассеянными и тяжелыми формами атеросклероза, но может также быть связана и с бактериальной инфекцией (рис. 5.33). Атеросклеротические язвы могут привести к большим аневризмам, которые нуждаются в размещении эндоваскулярных трансплантатов - стентов. Такие язвы можно отличить от маленьких и доброкачественных язв и при использовании МРТ венозной крови, и при использовании ангиографии.

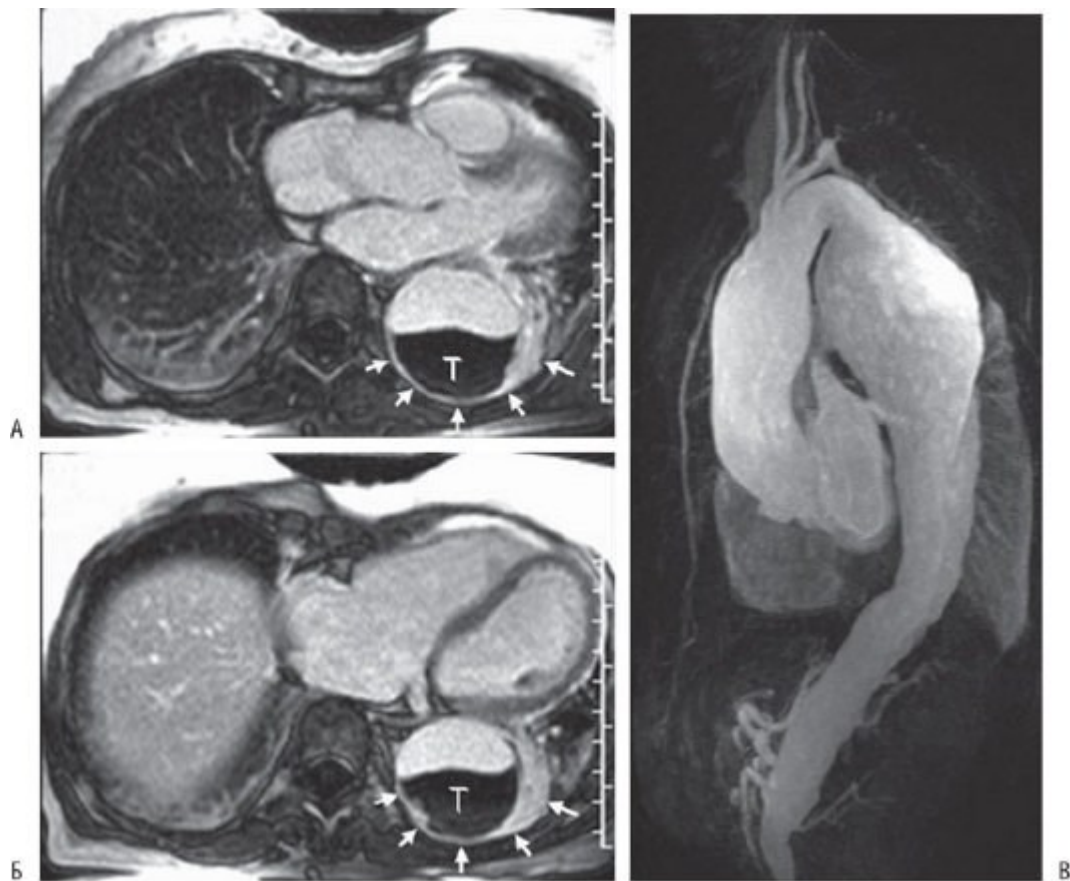


Рис. 5.32. Аортальная патология у 64-летней женщины с гигантоклеточным артериитом. А и Б - поперечные сечения грудной клетки. Есть обширный тромб (Т) в нисходящей аорте, хорошо отображенной на этих изображениях МРТ, взятых через 10 мин после инъекции гадолиния, с оптимизацией, чтобы аннулировать тромб, а не миокард. Стенка аорты увеличена (маленькие стрелки) как признак продолжающегося аортита. В - 3D-MPT-аортограммы показывают аневризматическое расширение, но малочувствительны для идентификации деталей патологии.

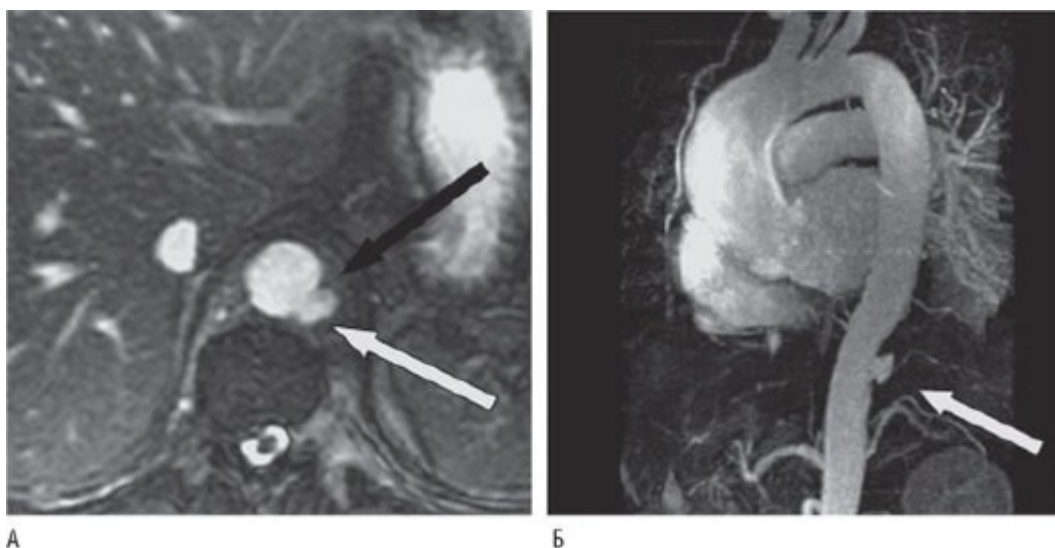


Рис. 5.33. Пенетрирующая язва аорты на границе грудного и брюшного отделов (А и Б). У пациента отмечалась лихорадка и боль в животе. При посеве крови выявлена *Salmonella* spp. Белые стрелки - отверстие язвы, черная стрелка - окружающая язву гематома. Последовательность снимков устойчивого состояния со свободной прецессией, поперечное сечение. 3D-MPT-ангиография.

MPT также необходима для получения изображения легочной сосудистой сети и может быть важным диагностическим дополнением к функциональной MPT сердечных расстройств справа. Однако легочная MPT-ангиография требует относительно долгой задержки дыхания, которая не всегда может быть возможна, особенно у этой категории больных. У больных с противопоказаниями к применению йодсодержащих контрастных веществ MPT с хорошей чувствительностью и специфичностью обнаруживает и исключает легочную эмболию [137]. В большинстве других пациентов КТ остается альтернативным методом для решения этого клинического вопроса.

ПЕРИКАРД (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 19)

MPT в состоянии отобразить перикард и полость перикарда с высоким пространственным разрешением. Это клинически важно у больных с подозреваемой перикардальной болезнью, при которой ЭхоКГ чаще обеспечивает низкое качество изображения. Кроме того, может быть точно определена толщина перикарда, что, возможно, затруднено при ЭхоКГ. При этом по сравнению с КТ, у MPT есть недостаток более длительного времени экспертизы и низшего качества изображения у пациентов с заболеванием тяжелой степени, с плохо управляемой предсердной фибрилляцией или неспособных задерживать дыхание в течение более длинного промежутка времени. MPT имеет малую эффективность в изображении перикардального кальциноза. Однако MPT обеспечивает функциональное исследование расстройств, связанных с перикардальной болезнью, а это может сделать MPT преимущественным методом в трудных случаях.

Могут быть надежно обнаружены даже маленькие количества перикардальной жидкости, так как изображение перикардальной жидкости определяется высокой интенсивностью сигнала между эпикардом и волокнистым перикардом. Это может быть важно у больных с инфекционным перикардитом и миокардитом с поражением перикарда. Хотя нет достаточного количества систематических сравнений и уверенности обнаружения, особенно нижних границ выпотов, которые могут быть выше при применении MPT, чем при ЭхоКГ. Острое воспаление перикарда характеризуется ранее в виде накопления Gd - утолщенного перикарда (рис. 5.34). В подобной ситуации при хроническом ИМ перикардальный рубец будет позади накопления Gd.

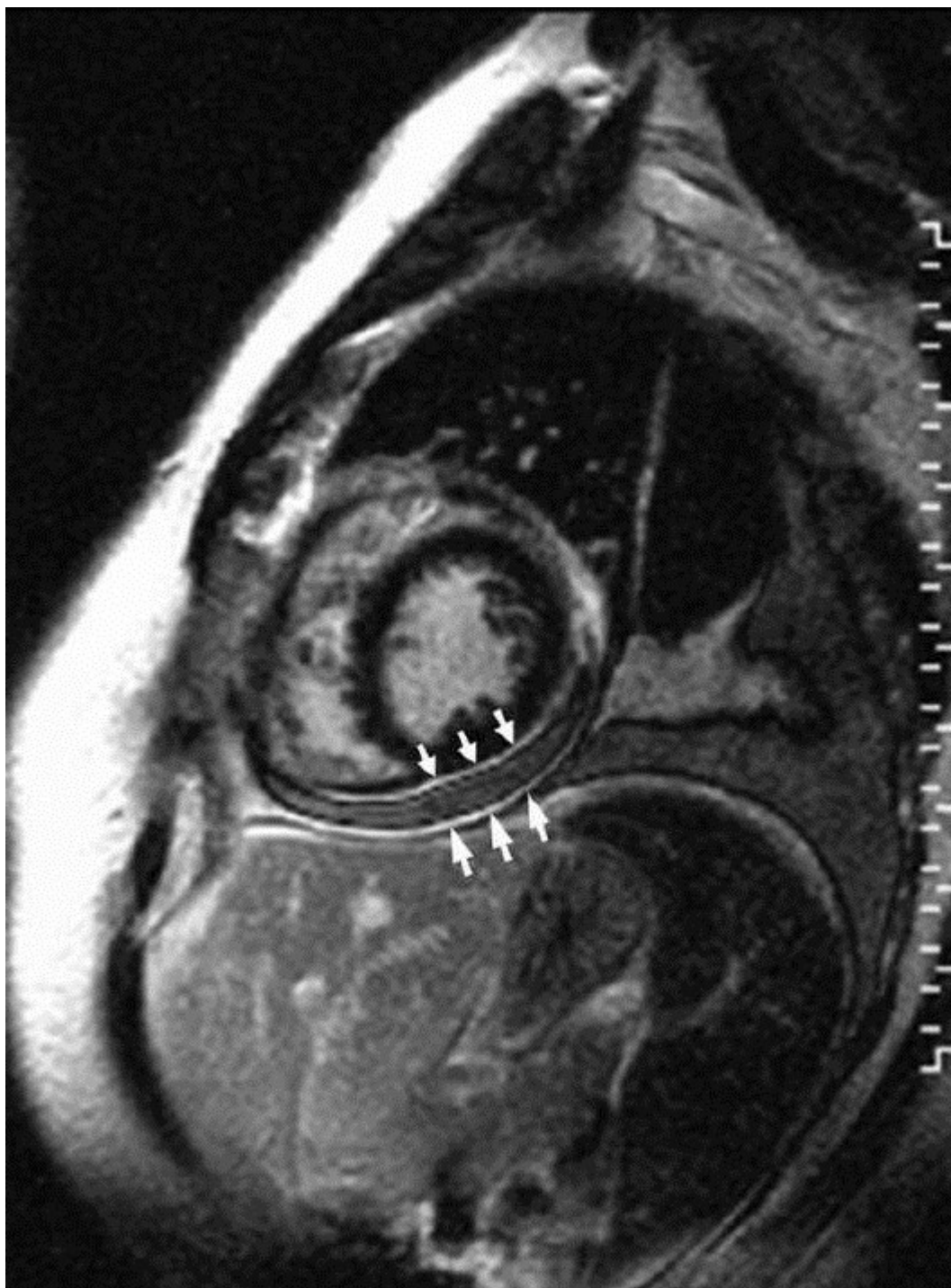


Рис. 5.34. Пациент с перикардитом продолжительности 3 нед и симптомами правожелудочковой недостаточности. Частичное скопление жидкости между листками перикарда (белые стрелки), которое лучше визуализируется после введения гадолиния.

Чтобы различить рестриктивную кардиомиопатию (см. главу 18) и стенозирующий перикардит (см. главу 19), важны надежные измерения толщины перикарда. МРТ очень точна в различении этих двух клинических синдромов, хотя ограничено у пациентов с развивающимся стенозирующим перикардитом после кардиальной хирургии, когда у перикарда возможна нормальная толщина [138]. Другой полезный признак отличия рестриктивной кардиомиопатии от стенозирующего перикардита - МРТ идентифицирует амилоидную болезнь сердца, одну из самых частых причин рестриктивной кардиомиопатии. МРТ является современным методом для дифференцирования констрикции от рестрикции в реальном времени в короткоосевой плоскости во время дыхания. Вдох понижает внутригрудное давление, которое увеличивает венозный возврат к ПЖ, и при констрикции это заставляет МЖП выпирать в ЛЖ. МРТ также необходима для идентификации перикардиальных кист (рис. 5.35) и отличия их от других опухолей. Также возможно

идентифицировать при необычном положении сердца редкое перикардальное расстройство, отсутствие перикарда или частичное отсутствие перикарда.

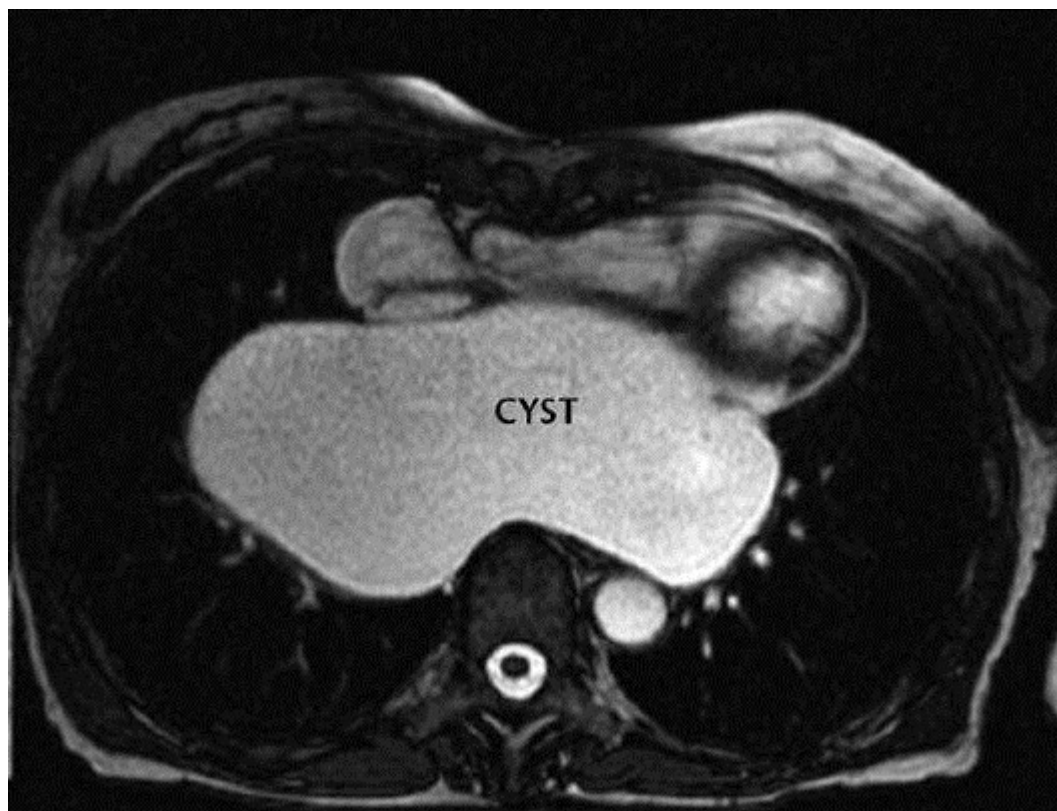


Рис. 5.35. Необычная перикардальная киста. Высокая интенсивность сигнала в пределах впадины из-за жидкости и дальнейшего дифференцирования ткани на T1 и T2 ВИ (не показано). Жидкость дренировали под контролем КТ.

ОПУХОЛИ И ДРУГИЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ СЕРДЦА

Внутрисердечные опухоли (см. главу 20) и новообразования относительно редки, а клинически спорным является определение необходимости хирургического вмешательства или консервативного подхода. Рентгенография грудной клетки и ЭхоКГ - первостепенные методы отображения, чтобы визуализировать кардиальные опухоли и новообразования, а МРТ необходима для получения более подробной информации относительно отношения новообразования к окружающей ткани и органам (протяженность, подвижность, инфильтрация, отношение с сосудами), для характеристики ткани. Все вместе взятое может оказать помощь при планировании лечения [139]. Простая визуализация новообразования обычно делается с кинопоследовательностями устойчивого состояния со свободной прецессией. Важными диагностическими задачами являются: присутствует ли новообразование, структурировано ли оно, присутствует ли ножка, образование единичное или множественное, есть ли инвазия окружающих тканей (включая трансвенозное распространение). Характеристика ткани требует T₁- и T₂-ВИ, полной супрессии и исследования с применением гадолиния, включая раннее и отсроченное его накопление для того, чтобы интерпретировать наличие кровеносных сосудов, некроза или формирование тромба, фиброз или расширение внутритканевого пространства. Смешанная структура весьма распространена для новообразования, включая тромб или некротическое ядро. Вместе с местоположением опухоли (более правильно: злокачественного поражения сердца) полезно учесть более точное определение ее размера, однородности и распространения в окружающих тканях (злокачественное развитие), наличие плеврального и перикардального выпота (злокачественный, метастатический) и наличие кровеносных сосудов опухоли (у доброкачественных опухолей есть низкая перфузия, за исключением гемангиом и миксом).

Кроме того, гемодинамические и функциональные эффекты опухоли могут быть определены количественно, включая любую сопутствующую клапанную болезнь или инфильтрацию стенки. У злокачественных опухолей сердца часто есть характерное множество диагностических критериев.

Сердечные новообразования, вероятнее всего, будут доброкачественными (75%), а не злокачественными (25%). Нельзя забывать о тромбах, особенно в исходах образования инфаркта,

аритмии, кардиомиопатии и канюлей ПЖ. Должны быть признаны и некоторые нормальные варианты, включая липоматозную предсердную гипертрофию, ложные сухожилия и увеличенный пограничный гребень (*crista terminalis*). Обычные доброкачественные опухоли у взрослых - это миксома и липома, у детей отмечается более широкий диапазон опухолей (фиброма - рис. 5.36; рабдомиома), иногда связываемые с генетическими синдромами (гамартома в бугристом склерозе). Обычные злокачественные опухоли: метастазы (например, меланомы), которые обнаруживаются, чаще всего, посмертно, прямая инвазия (рак легкого) и первичные опухоли (ангиосаркома). Ангиосаркома очень хорошо диагностируется при МРТ из-за интенсивной перфузии в предсердно-желудочковой борозде с местным перикардальным вытяжением и центральным некрозом (рис. 5.37).

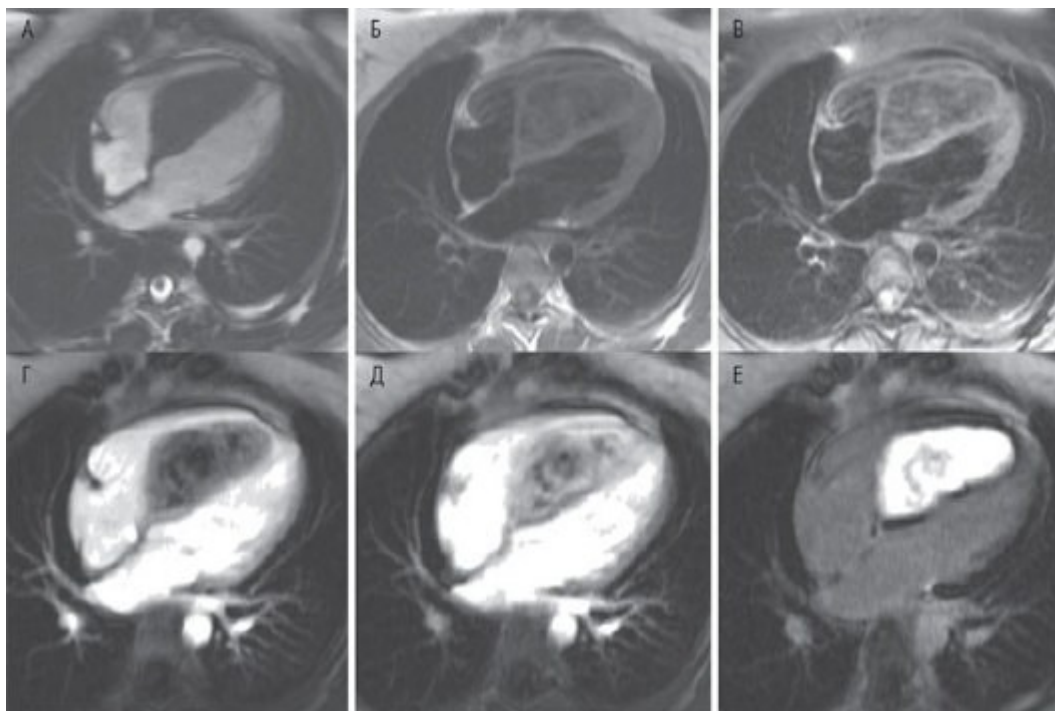


Рис. 5.36. Миокардиальная фиброма в межжелудочковой перегородке. А - киноизображение, показывающее очень толстую перегородку. Б - изображение T1-ВИ, показывающее низкий сигнал интенсивности новообразования. В - изображение T2-ВИ, показывающее низкий сигнал интенсивности новообразования. Г и Д - изображения перфузии, показывающее относительно низкую перфузию новообразования. Е - изображение после введения гадолиния показывают интенсивное его накопление. Эти изображения демонстрируют типичные особенности сигнала фибромы.

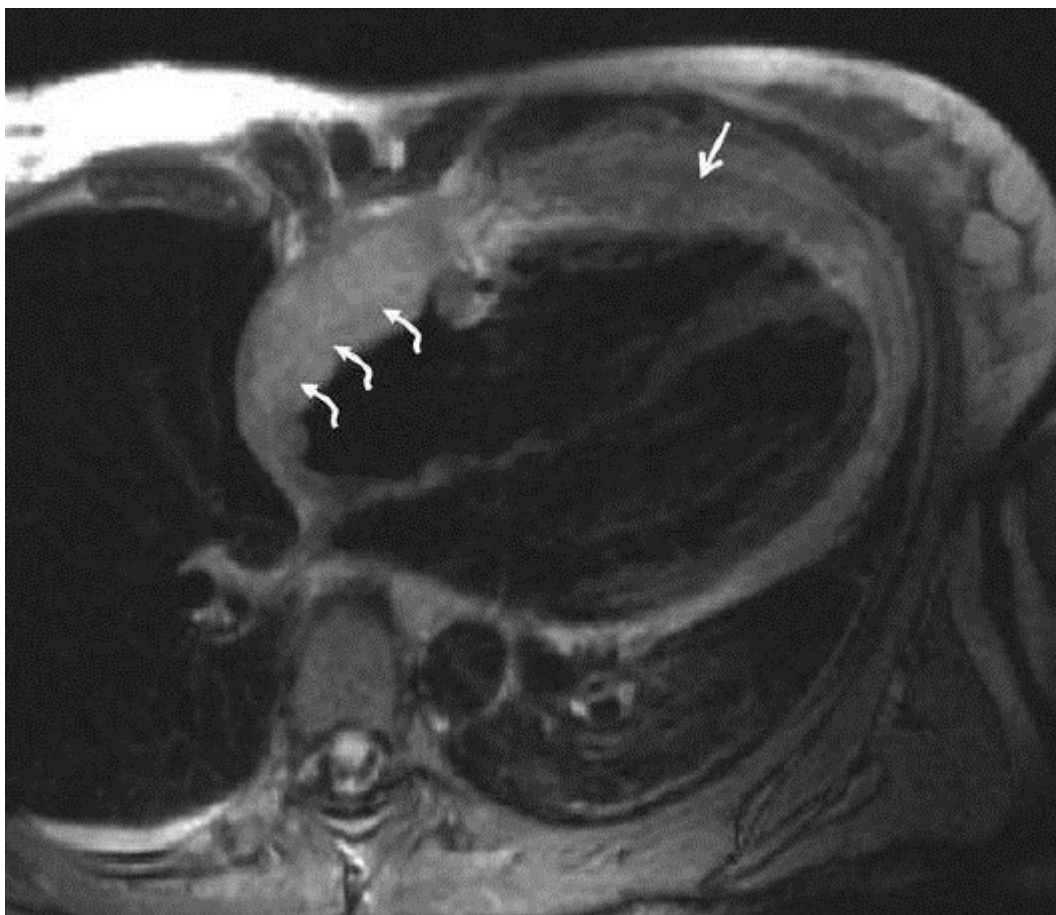


Рис. 5.37. Ангиосаркома. Т2-ВИ отображают большую массу в передних отделах ПП и предсердно-желудочкового углубления (изогнутые стрелки), что свидетельствует об очевидности проникновения опухоли в стенку ПП. Перикардальное излияние присутствует (прямая стрелка).

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

МРТ быстро развилась за последние годы и теперь играет первостепенную роль в главных сердечных центрах при исследовании и наблюдении за пациентами с ССЗ. В настоящее время самые частые обращения к врачу-специалисту связаны с кардиомиопатией, артериальной (некоронарной) ангиографией, врожденным пороком сердца и исследованием ишемии, жизнеспособности и образования инфаркта. Однако есть два других исходных источника клинического направления к врачу-специалисту, которые входят в область "необычных сердечно-сосудистых патологий и неоптимальных следствий применения других методов получения изображения".

Роль МРТ в диагностике кардиомиопатии стремительно возросла за прошедшие 5 лет, клинически оценена способность изображения миокардиального внутритканевого расстройства с высокой разрешающей способностью при использовании отображения накопления Gd. Патологоанатомы рассматривают этот метод как "патологию живого организма", так как многие детали могут теперь быть замечены при жизни, а не (как прежде) только посмертно. Говорят, что миокардиальный фиброз - конечный путь ряда патологий. Кроме того, установлена связь между наличием и увеличением фиброза с будущими клиническими проявлениями, тщательные исследования в этой области могут привести к значительным переменам в клинической практике в грядущие годы.

Роль МРТ в ИБС также расширяется, но более медленно. Это происходит из-за трех главных причин: обычные методы хорошо клинически закрепились; есть ограничение пригодности специализированных сканеров МРТ, экспертизы МРТ, адекватной компенсации; необходимы публикации больших мультицентральных клинических исследований с анализом результатов. Как было ранее отмечено, исключением является использование накопления Gd для идентификации образования инфаркта. Этот новый метод с высокой разрешающей способностью внес значительный вклад в наше понимание образования инфаркта и жизнеспособности, потому что круговое и трансмуральное расширение некроза и рубца впервые может быть диагностировано в

организмах при жизни. Таким образом, МРТ теперь самый чувствительный клинический метод для обнаружения инфаркта, кроме кардиальных ферментов в острой фазе. Кроме того, при МРТ может быть непосредственно определено наличие зоны оглушения и бездействия и, следовательно, возрастает вероятность функционального восстановления. Этот метод показал замечательные результаты в идентификации неопознанного образования инфаркта у пожилого населения, с сильной ассоциацией между такими инфарктами и будущими кардиальными проявлениями. В ИБС следующая область для значительного клинического применения МРТ - отображение перфузии. Преимущества включают высокую разрешающую способность, отсутствие радиационного облучения, количественный анализ перфузии и быстрое время процедуры для пациента (приблизительно 30 мин). В ближайшем будущем необходимо разработать оптимальные последовательности отображения и клиническую схему.

Будущее для МРТ ярко, потому что никакая другая технология не предлагает сопоставимую комбинацию безопасности, высокой разрешающей способности, качества изображения и многосторонности. Признана важность внедрения новой технологии МРТ в программы обучения кардиологии практикантов и будущих врачей-кардиологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1.Gerber B.L., Raman S.V., Nayak K. et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2008. - Vol. 10. - P. 18.

2.Hendel R.C., Patel M.R., Kramer C.M. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006. appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1475-1497.

3.Kim R.J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 1445-1453.

4.Kim R.J., de Roos A., Fleck E., Higgins C.B., Pohost G.M., Prince M., Manning W.J. - Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Clinical Practice Committee. Guidelines for training in cardiovascular magnetic resonance (CMR) // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2007. - Vol. 9. - P. 3-4.

5.Kramer C.M., Budoff M.J., Fayad Z.A. et al. ACCF/AHA 2007. clinical competence statement on vascular imaging with computed tomography and magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training: developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society for Vascular Medicine and Biology // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 1318-1335.

6.Manning W.J., Pennell D.J. Cardiovascular magnetic resonance, 2002. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone.

7.Pennell D.J., Sechtem U.P., Higgins C.B. et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus panel report // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 1940-1965.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Manning W.J., Pennell D.J. Cardiovascular Magnetic Resonance, 2002. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone.

2.Strohm O., Kivelitz D., Gross W. et al. Safety of implantable coronary stents during H-1. magnetic resonance imaging at 1.0. and 1.5T // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 1999. - Vol. 1. - P. 239-245.

3.Martin E.T., Coman J.A., Shellock FG. et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 1315-1324.

4.Grothues F., Smith G.C., Moon J.C. et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 90. - P. 29-34.

5. Grothues F., Moon J.C.C., Bellenger N.G. et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function and mass with cardiovascular magnetic resonance // *Am. Heart J.* - 2004. - Vol. 147. - P. 218-223.
6. Maceira A.M., Prasad S.K., Khan M. et al. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2006. - Vol. 8. - P. 417-426.
7. Maceira A.M., Prasad S.K., Khan M. et al. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2879-2888.
8. Nagel E., Lehmkühl H.B., Bocksch W. et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 763-770.
9. Pennell D.J., Sechtem U.P., Higgins C.B. et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus panel report // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1940-1965.
10. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M. et al. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 602-619.
11. Thomson L.E.J., Kim R.J., Judd R.M. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability // *J. Magn. Res. Imaging.* - 2004. - Vol. 19. - P. 771-788.
12. Wagner A., Mahrholdt H., Holly T.A. et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 374-379.
13. Barbier C.E., Bjerner T., Johansson L. et al. Myocardial scars more frequent than expected: magnetic resonance imaging detects potential risk group // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 765-771.
14. Steen H., Merten C., Refle S. et al. Prevalence of different gadolinium enhancement patterns in patients after heart transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1160-1167.
15. Kim R.J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343. - P. 1445-1453.
16. Wellnhofer E., Olariu A., Klein C. et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to scar quantification for the prediction of functional recovery // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 2172-2174.
17. Bello D., Shah D.J., Farah G.M. et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 1945-1953.
18. Paetsch I., Jahnke C., Wahl A. et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 835-842.
19. Kramer C.M., Barkhausen J., Flamm S.D. et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2008. - Vol. 10. - P. 35.
20. Nandalur K.R., Dwamena B.A., Choudhri A.F. et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1343-1353.
21. Hundley W.G., Morgan T.M., Neagle C.M. et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2328-2333.
22. Dall'Armellina E., Morgan T.M., Mandapaka S. et al. Prediction of cardiac events in patients with reduced left ventricular ejection fraction with dobutamine cardiovascular magnetic resonance assessment of wall motion score index // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. July 22. - Vol. 52. - P. 279-286.
23. Kuijpers D., Ho K.Y., van Dijkman P.R. et al. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance for the detection of myocardial ischemia with the use of myocardial tagging // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1592-1597.
24. Wahl A., Paetsch I., Gollesch A. et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1230-1236.

25. Plein S., Kozerke S., Suerder D. et al. High spatial resolution myocardial perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. Jul 18.
26. Costa M.A., Shoemaker S., Futamatsu H. et al. Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 514-522.
27. Wolff S.D., Schwitter J., Coulden R. et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 732-737.
28. Rosen B.D., Lima J.A., Nasir K. et al. Lower myocardial perfusion reserve is associated with decreased regional left ventricular function in asymptomatic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 289-297.
29. Schwitter J., Wacker C.M., van Rossum A.C. et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 480-489.
30. Fieno D.S., Shea S.M., Li Y. et al. Myocardial perfusion imaging based on the blood oxygen level-dependent effect using T2-prepared steady-state free-precession magnetic resonance imaging // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 1284-1290.
31. Plein S., Greenwood J.P., Ridgway J.P. et al. Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 2173-2181.
32. Jahnke C., Nagel E., Gebker R. et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1769-1776.
33. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 1948-1953.
34. Lanza G.A., Buffon A., Sestito A. et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 466-472.
35. Kwong R.Y., Schussheim A.E., Rekhraj S. et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 531-517.
36. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1598-1660.
37. Plein S., Greenwood J.P., Ridgway J.P. et al. Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 2173-2181.
38. Greenwood J.P., Younger J.F., Ridgway J.P. et al. Safety and diagnostic accuracy of stress cardiac magnetic resonance imaging vs exercise tolerance testing early after acute ST elevation myocardial infarction // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 1363-138.
39. Ingkanisorn W.P., Kwong R.Y., Bohme N.S. et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1427-1432.
40. Cury R.C., Shash K., Nagurney J.T. et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. - P. 837-844.
41. Assomull R.G., Lyne J.C., Keenan N. et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries // *Eur Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1242-1249.
42. Abdel-Aty H., Zagrosek A., Schulz-Menger J. et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 2411-2416.

43. Friedrich M.G., Abdel-Aty H., Taylor A. et al. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 1581-1587.
44. Ricciardi M.J., Wu E., Davidson C.J. et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 2780-2783.
45. Mollet N.R., Dymarkowski S., Volders W. et al. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2873-2876.
46. Johnson K.R., Patel S.J., Whigham A. et al. Three-dimensional, time-resolved motion of the coronary arteries // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2004. - Vol. 6. - P. 663-673.
47. Paetsch I., Jahnke C., Barkhausen J. et al. Detection of coronary stenoses with contrast enhanced, three-dimensional free breathing coronary MR angiography using the gadolinium-based intravascular contrast agent gadocoletic acid (B-22956) // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2006. - Vol. 8. - P. 509-516.
48. Sakuma H., Ichikawa Y., Chino S. et al. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1946-1950.
49. le Polain de Waroux J.B., Pouleur A.C., Goffinet C. et al. Combined coronary and late-enhanced multidetector-computed tomography for delineation of the etiology of left ventricular dysfunction: comparison with coronary angiography and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2544-2551.
50. Kim W.Y., Danias P.G., Stuber M. et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1863-1869.
51. Kim W.Y., Astrup A.S., Stuber M. et al. Subclinical coronary and aortic atherosclerosis detected by magnetic resonance imaging in type 1. diabetes with and without diabetic nephropathy // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 228-235.
52. Taylor A.M., Thorne S.A., Rubens M.B. et al. Coronary artery imaging in grown up congenital heart disease: complementary role of magnetic resonance and x-ray coronary angiography // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 1670-1678.
53. Langerak S.E., Kunz P., Vliegen H.W. et al. MR flow mapping in coronary artery bypass grafts: a validation study with Doppler flow measurements // Radiology. - 2002. - Vol. 222. - P. 127-135.
54. Mavrogeni S., Papadopoulos G., Douskou M. et al. Magnetic resonance angiography is equivalent to X-ray coronary angiography for the evaluation of coronary arteries in Kawasaki disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 649-652.
55. Kim W.Y., Stuber M., Bornert P. et al. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 296-299.
56. Wilensky R.L., Song H.K., Ferrari V.A. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. (Suppl. 8). - P. C48-C56.
57. Keenan N.G., Locca D., Roughton M. et al. Magnetic resonance of carotid artery aging in healthy subjects // Atherosclerosis. - 2008. - Vol. Nov 27.
58. Corti R., Fuster V., Fayad Z.A. et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2884-2887.
59. Sorenson M.B., Collins P., Ong P.J.L. et al. Long term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 1646-1651.
60. Cai J.M., Hatsukami T.S., Ferguson M.S. et al. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 1368-1373.
61. Yuan C., Zhang S.X., Polissar N.L. et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 181-185.
62. Rickers C., Wilke N.M., Jerosch-Herold M. et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 855-861.

- 63.Olivotto I., Maron M.S., Autore C. et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 559-566.
- 64.Abel-Aty H., Cocker M., Strohm O. et al. Abnormalities in T2-weighted cardiovascular magnetic resonance images of hypertrophic cardiomyopathy: regional distribution and relation to late gadolinium enhancement and severity of hypertrophy // J. Magn. Reson. Imaging. - 2008. - Vol. 28. - P. 242-245.
- 65.Moon J.C., Fisher N.G., McKenna W.J. et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 645-649.
- 66.Maron M.S., Hauser T.H., Dubrow E. et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 100. - P. 1293-1298.
- 67.Crilly J.G., Boehm E.A., Blair E. et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 1776-1782.
- 68.Moon J.C.C., Reed E., Sheppard M.A. et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 2260-2264.
- 69.Moon J.C.C., McKenna W.J., McCrohon J.A. et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 1561-1567.
- 70.Adabag A.S., Maron B.J., Appelbaum E. et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 1369-1374.
- 71.Petersen S.E., Jerosch-Herold M., Hudsmith L.E. et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 2418-2425.
- 72.Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1407-1411.
- 73.Moon J.C.C., Sachdev B., Elkington A.G. et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 2151-2155.
- 74.Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa // Heart. - 2008. - Vol. 94. - P. 15315-15318.
- 75.McCrohon J.A., Moon J.C., Prasad S.K. et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 54-59.
- 76.Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J. et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1977-1985.
- 77.Nazarian S., Bluemke D.A., Lardo A.C. et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 2821-2825.
- 78.Soriano C.J., Ridocci F., Estornell J. et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance identifies patients with standardized definition of ischemic cardiomyopathy: a single centre experience // Int. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 116. - P. 167-173.
- 79.Wu K.C., Weiss R.G., Thieman D.R. et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 2414-2421.
- 80.Neubauer S., Horn M., Cramer M. et al. Myocardial phosphocreatine to ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 2190-2196.
- 81.Modell B., Khan M., Darlison M. Survival in beta thalassaemia major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 2051-2052.

82. Anderson L.J., Westwood M.A., Prescott E. et al. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine // *Acta Haematol.* - 2006. - Vol. 115. - P. 106-108.
83. Westwood M.A., Sheppard M.N., Awogbade M, et al. Myocardial biopsy and T2* magnetic resonance in heart failure due to thalassemia // *Br. J. Haematol.* - 2005. - Vol. 128. - P. 2.
84. Anderson L.J., Holden S., Davies B. et al. Cardiovascular T2* (T2. star) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 2171-2179.
85. Westwood M., Anderson L.J., Firmin D.N. et al. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2003. - Vol. 18. - P. 33-39.
86. Westwood M., Anderson L.J., Firmin D.N. et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance in the early diagnosis of myocardial iron overload // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2003. - Vol. 18. - P. 616-620.
87. Westwood M.A., Firmin D.N., Gildo M. et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* - 2005. - Vol. 21. - P. 531-538.
88. Tanner M.A., Galanello R., Dessi C. et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2006. - Vol. 8. - P. 543-547.
89. Daar S., Pathare A.V., Jain R. et al. T2* cardiovascular magnetic resonance in the management of thalassemia patients in Oman // *Haematologica.* - 2009. - Vol. 94. - P. 140-141.
90. Au W.Y., Lam W.W., Chu W.W. et al. A cross-sectional magnetic resonance imaging assessment of organ specific hemosiderosis in 180. thalassemia major patients in Hong Kong // *Haematologica.* - 2008. - Vol. 93. - P. 784-786.
91. Aessopos A., Fragodimitri C., Karabatsos F. et al. Cardiac magnetic resonance imaging R2* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassemia // *Haematologica.* - 2007. - Vol. 92. - P. 131-132.
92. Westwood M.A., Anderson L.J., Maceira A.M. et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2007. - Vol. 25. - P. 1147-1151.
93. Westwood M.A., Wonke B., Maceira A.M. et al. Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2005. - Vol. 22. - P. 229-233.
94. Anderson L.J., Westwood M.A., Holden S. et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance // *Br. J. Haematol.* - 2004. - Vol. 127. - P. 348-355.
95. Pennell D.J., Berdoukas V., Karagiorga M. et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis // *Blood.* - 2006. - Vol. 107. - P. 3738-3744.
96. Tanner M.A., Galanello R., Dessi C. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1876-1884.
97. Tanner M.A., Galanello R., Dessi C. et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2008. - Vol. 10. - P. 12.
98. Modell B., Khan M., Darlison M. et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2008. - Vol. 10. - P. 42.
99. Borgna-Pignatti C., Cappellini M.D., De Stefano P. et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major // *Blood.* - 2006. - Vol. 107. - P. 3733-3737.
100. Telfer P., Coen P.G., Christou S. et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004 // *Haematologica.* - 2006. - Vol. 91. - P. 1187-1192.
101. Sen-Chowdhry S., Prasad S.K., Syrris P. et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited Comparison with Task Force Criteria and genotype // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 2132-2140.

102. Tandri H., Saranathan M., Rodriguez E.R. et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 98-103.
103. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 2153-2165.
104. Smedema J.P., Snoep G., van Kroonenburgh M.P. et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced CMR in the diagnosis of cardiac sarcoidosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1683-1690.
105. Vignaux O., Dhote R., Duboc D. et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study // *Chest.* - 2002. - Vol. 122. - P. 1895-1901.
106. Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the // *Heart: a comprehensive review* // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 1805-1813.
107. Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 186-193.
108. Vogelsberg H., Mahrholdt H., Deluigi C.C. et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1022-1030.
109. Kohli S.K., Pantazis A.A., Shah J.S. et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 89-95.
110. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 101-105.
111. Friedrich M.G., Strohm O., Schulz-Menger J. et al. Contrast media enhanced magnetic resonance imaging visualises myocardial changes in the course of viral myocarditis // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1802-1809.
112. Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1250-1258.
113. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C.C. et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 1581-1590.
114. Assomull R.G., Lyne J.C., Keenan N. et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1242-1249.
115. Kilner P.J., Gatehouse P.D., Firmin D.N. Flow measurement by magnetic resonance: a unique asset worth optimising // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2007. - Vol. 9. - P. 723-728.
116. Baltes C., Hansen M.S., Tsao J. et al. Determination of peak velocity in stenotic areas: echocardiography versus k-t SENSE accelerated MR Fourier velocity encoding // *Radiology.* - 2008. - Vol. 246. - P. 249-257.
117. Oosterhof T., van S.A., Vliegen H.W. et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 545-551.
118. Kozerke S., Schwitter J., Pedersen E.M. et al. Aortic and mitral regurgitation: quantification using moving slice velocity mapping // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2001. - Vol. 14. - P. 106-112.
119. Caruthers S.D., Lin S.J., Brown P. et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 2236-2243.
120. Reant P., Lederlin M., Lafitte S. et al. Absolute assessment of aortic valve stenosis by planimetry using cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and cardiac catheterization // *Eur. J. Radiol.* - 2006. - Vol. 59. - P. 276-283.

121. Tanaka K, Makaryus A.N., Wolff S.D. Correlation of aortic valve area obtained by the velocity-encoded phase contrast continuity method to direct planimetry using cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2007. - Vol. 9. - P. 799-805.
122. Yap S.C., van Geuns R.J., Meijboom F.J. et al. A simplified continuity equation approach to the quantification of stenotic bicuspid aortic valves using velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2007. - Vol. 9. - P. 899-906.
123. Kon M.W., Myerson S.G., Moat N.E. et al. Quantification of regurgitant fraction in mitral regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques // *J. Heart Valve Dis.* - 2004. July. - Vol. 13. - P. 600-607.
124. Shellock F.G. Prosthetic heart valves and annuloplasty rings: assessment of magnetic field interactions, heating, and artifacts at 1.5. Tesla // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2001. - Vol. 3. - P. 317-324.
125. Masci P.G., Dymarkowski S., Bogaert J. Valvular heart disease: what does cardiovascular MRI add? // *Eur. Radiol.* - 2008. - Vol. 18. - P. 197-208.
126. Buxt L.M., Rozenshtein A. MR imaging of congenital heart disease // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* - 2003. - Vol. 11. - P. 27-48.
127. Korperich H., Gieseke J., Barth P. et al. Flow volume and shunt quantification in pediatric congenital heart disease by real-time magnetic resonance velocity mapping: a validation study // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1987-1993.
128. Prasad S.K., Soukias N., Hornung T. et al. Role of magnetic resonance angiography in the diagnosis of major aortopulmonary collateral arteries and partial anomalous pulmonary venous drainage // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 207-214.
129. Frigiola A., Tsang V., Bull C. et al. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome? // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. (Suppl. 14). - P. S182-S190.
130. Woodard P.K., Bhalla S., Javidan-Nejad C. et al. Cardiac MRI in the management of congenital heart disease in children, adolescents, and young adults // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* - 2008. - Vol. 10. - P. 419-424.
131. Kramer C.M., Barkhausen J., Flamm S.D. et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2008. - Vol. 10. - P. 35.
132. Ho V.B. ACR appropriateness criteria on suspected congenital heart disease in adults // *J. Am. Coll. Radiol.* - 2008. - Vol. 5. - P. 97-104.
133. Crean A. Cardiovascular MR and CT in congenital heart disease // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 1637-1647.
134. Narváez J., Narváez J.A., Nolla J.M. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis. *Rheumatology.* - 2005. - Vol. 44. - P. 479-483.
135. Weinsaft J.W., Kim H.W., Shah D.J. et al. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 148-157.
136. Shiga T., Wajima Z., Apfel C.C. et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 1350-1356.
137. Ersoy H., Goldhaber S.Z., Cai T. et al. Time-resolved MR angiography: a primary screening examination of patients with suspected pulmonary embolism and contraindications to administration of iodinated contrast material // *Am. J. Roentgenol.* - 2007. - Vol. 188. - P. 1246-1254.
138. Masui T., Finck S., Higgins C.B. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: evaluation with MR imaging // *Radiology.* - 1992. - Vol. 182. - P. 369-373.
139. Fieno D.S., Saouaf R., Thomson L.E. et al. Cardiovascular magnetic resonance of primary tumors of the heart: a review // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2006. - Vol. 8. - P. 839-853.

ГЛАВА 06. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА

Pim J. de Feyter, Stephan Achenbach u Koen Nieman

РЕЗЮМЕ

Нативная компьютерная томография (КТ), визуализирующая обызвествления в венечных артериях, вне зависимости от факторов риска может спрогнозировать неблагоприятные коронарные события, потому что эти обызвествления являются маркером коронарного атеросклероза.

Контрастная КТ-коронарография служит надежным неинвазивным диагностическим методом исключения значимой обструкции венечных артерий у больных с низкой и средней степенью риска ИБС и синусовым сердечным ритмом. КТ-визуализация сосудистой стенки дает возможность оценить ранние проявления атеросклероза венечных артерий. Обширные обызвествления венечных артерий и нарушения ритма сердца значительно затрудняют оценку этих сосудов, при этом увеличивая лучевую нагрузку на пациента.

При КТ очень точно можно диагностировать ТЭЛА и острое расслоение аорты, поэтому КТ считают "золотым стандартом" диагностики данной патологии. При помощи КТ можно получить изображения магистральных сосудов груди, оценить функцию клапанов сердца, выявить опухоли сердца, тромбы в его полостях или заболевания перикарда. Однако в качестве первостепенных методов диагностики следует рассматривать ЭхоКГ и МРТ сердца как методы, не связанные с использованием ионизирующих излучений.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие рентгеновской КТ в 1970-х годах считают одним из крупных успехов в диагностике из-за ее способности неинвазивно получать изображение внутренних структур организма с беспрецедентной точностью. Нет другого метода, позволяющего сканировать большие области тела с сопоставимым пространственным разрешением и контрастностью при очень небольшом времени исследования. Высокого пространственного и тканевого разрешения КТ удается достичь из-за того, что коллимированный пучок рентгеновских лучей выборочно проходит через определенное поперечное сечение исследуемого объекта, сводя к минимуму наложение структур, расположенных выше и ниже этого слоя. Также, в силу снижения рентгеновского рассеивания, улучшается контрастность изображения. Наконец, при КТ используют очень чувствительные детекторы, способные распознавать незначительные различия в контрастном разрешении ($<0,1\%$). Контрастная электронно-лучевая КТ-коронарография в 1995 г была описана и впоследствии продемонстрирована в качестве метода, неинвазивно определяющего гемодинамически значимые стенозы венечной артерии со средней степенью точности.

В 1990-х годах была представлена "спиральная" КТ, сочетающая непрерывное вращение рентгеновской трубки с непрерывным движением стола с пациентом вдоль оси Z. В отличие от электронно-лучевой КТ-коронарографии, этот метод развивался чрезвычайно быстро, так что за последние несколько лет зарекомендовал себя надежным неинвазивным способом отображения сердечно-сосудистой системы.

ОСНОВЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

КТ - это метод исследования, использующий рентгеновское излучение для создания поперечных томографических изображений. Рентгеновские лучи возникают в рентгеновской трубке и коллимируются в веерообразный или конусообразный пучок, который проходит через объект от источника излучения к приемнику излучения (рис. 6.1).

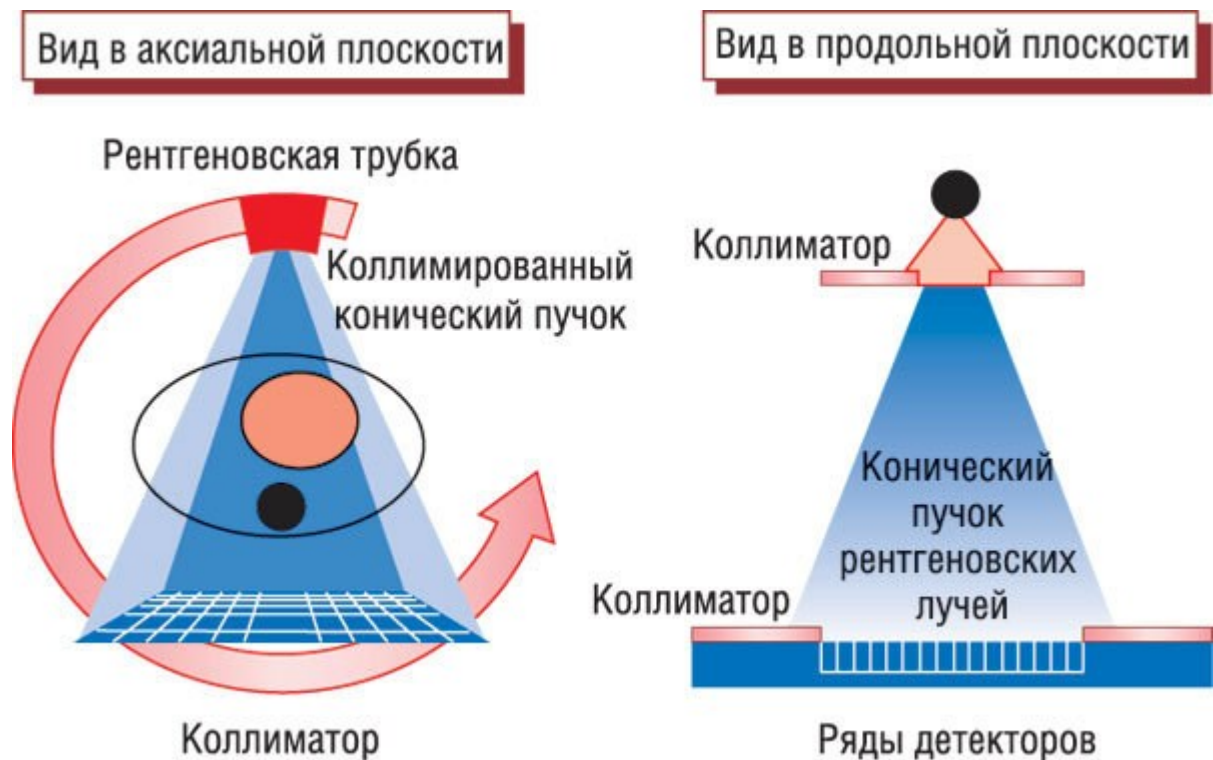


Рис. 6.1. Принцип работы сканера мультиспирального компьютерного томографа. Вращающаяся рентгеновская трубка производит конусовидный пучок лучей, который проходит через пациента, находящегося в гентри. Ослабленные рентгеновские лучи собираются множественными рядами детекторов.

После частичного поглощения и рассеяния остающиеся рентгеновские лучи регистрируются детекторами на противоположной стороне сканера (рис. 6.2). Профиль ослабления, зарегистрированный детекторами, является результатом суммарного ослабления излучения тканями. Собирая большое количество профилей ослабления при вращении трубки и детекторов, можно вычислить вклад ослабления рентгеновского излучения локального участка ткани в поперечном сечении. Минимальное количество профилей, требуемых для выполнения этого вычисления, получают при вращении рентгеновской трубки и датчиков на 180°. Количественно степень ослабления излучения в КТ, выраженная в единицах Хаунсфилда (НУ), может быть вычислена следующим образом:

где μ_{tissue} - коэффициент ослабления ткани; μ_{water} - коэффициент ослабления воды.

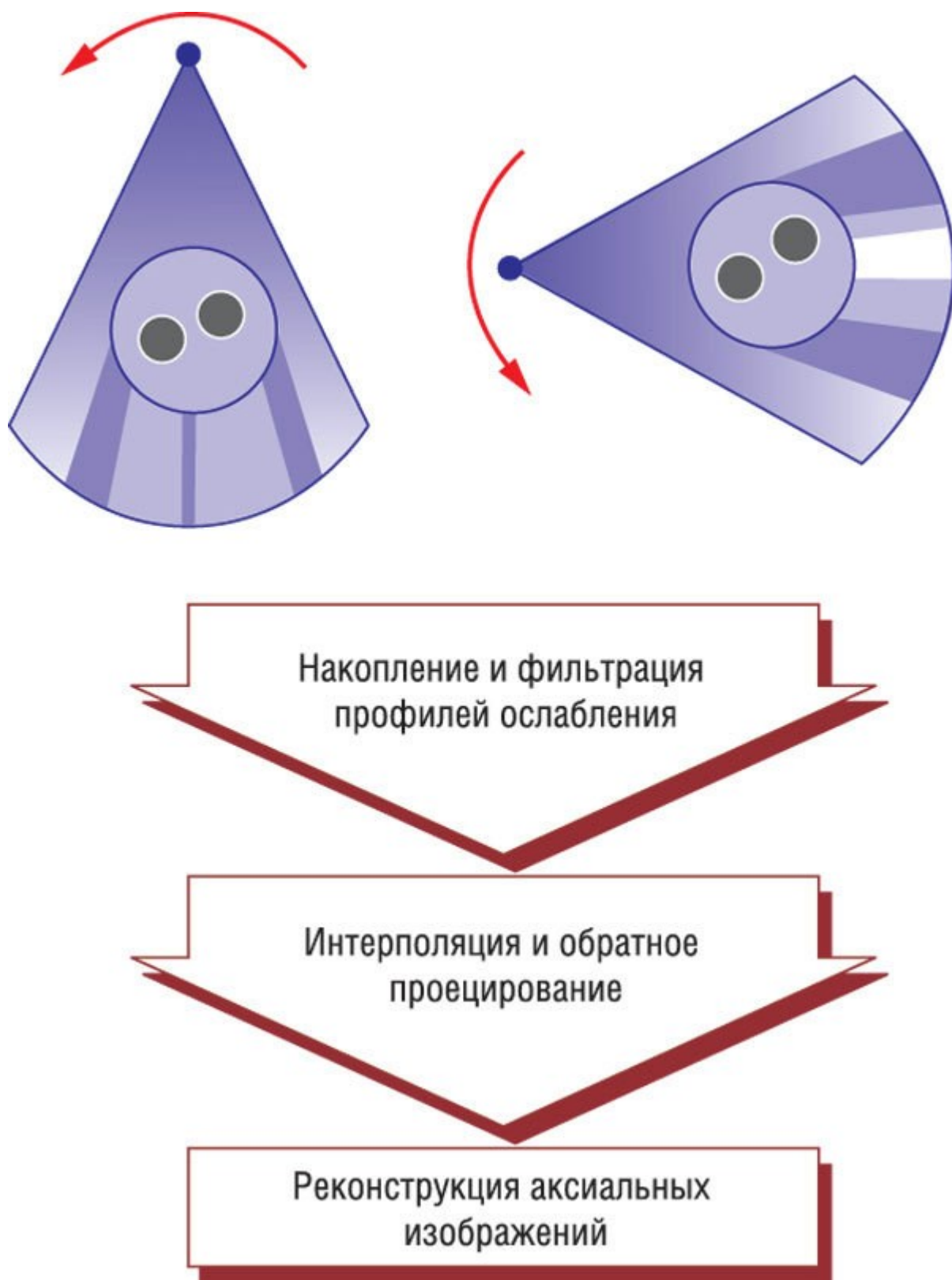


Рис. 6.2. Принцип работы компьютерного томографа. Многократные профили ослабления от различных углов получены во время вращения системы датчика и рентгеновской трубки на 180 градусов. В случае спиральной компьютерной томографии профили ослабления интерполируются по продольной оси, создавая полные наборы данных для каждого аксиального среза. Аксиальные изображения создаются из интерполированных наборов данных, используя алгоритм обратных проекций.

По определению, относительная рентгеновская плотность воды составляет 0 HU, у воздуха (слабое ослабление) относительная рентгеновская плотность составляет около -1000 HU. Кость, так же как металл (высокое ослабление), имеет относительную рентгеновскую плотность более

1000 HU и будет отображаться на экране монитора белым цветом; ткани с низким ослаблением, такие как воздух или легкие, будут черными. У мягких тканей относительная рентгеновская плотность может достигать 150 HU, у жировой ткани - ниже 0. Относительная рентгеновская плотность крови после контрастного усиления должна быть около 200-500 HU. В матрице изображения заранее определенного размера (512×512 или 1024×1024) каждый элемент (пиксель) отражает среднее значение рентгеновской плотности ткани в этой локализации, которое может быть показано с использованием шкалы яркости. Поскольку человеческий глаз может дифференцировать только ограниченное количество оттенков серого, параметры электронного окна должны быть настроены таким образом, чтобы показать и дифференцировать интересные структуры (рис. 6.3).

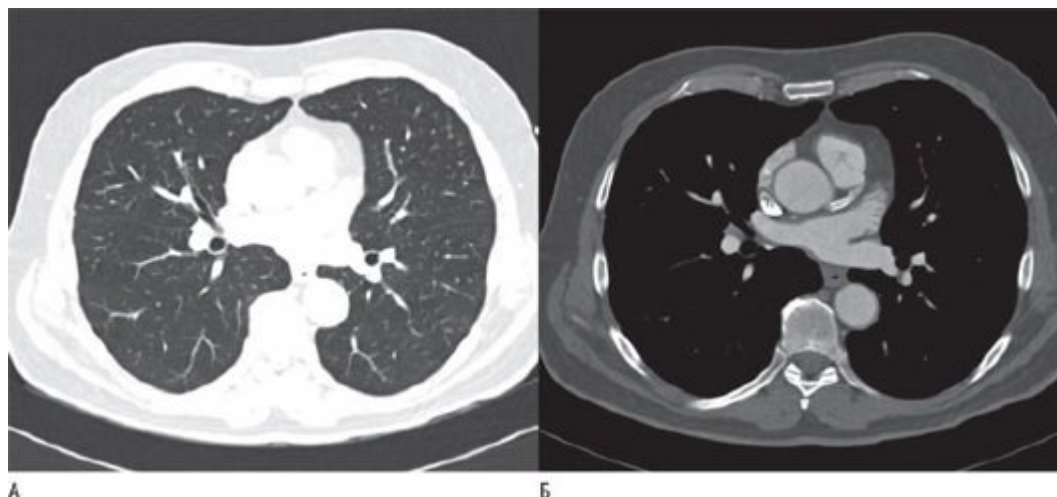


Рис. 6.3. Аксиальная компьютерная томограмма груди. Аксиальное изображение груди на уровне левой главной венечной артерии. Одно и то же изображение показано с использованием "легочного" окна (используется для оценки паренхимы легкого, А) и "кардиального" окна (используется для оценки сердечных структур, Б). Изображение показано таким образом, как будто мы смотрим на пациента со стороны ног.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА

СИНХРОНИЗАЦИЯ С ЭКГ

Возможности получения изображения маленьких извилистых и непрерывно двигающихся венечных артерий ограничиваются техническими возможностями современной КТ. Необходимо получить изображения настолько быстро, чтобы "заморозить" движение венечных артерий, при этом все сканирование должно быть выполнено за комфортное время задержки дыхания. Для обнаружения и полуколичественного определения обструкции венечных артерий необходимо высокое пространственное разрешение. Контрастное вещество, вводимое в/в, необходимо для того чтобы отдифференцировать просвет сосуда от его стенки и окружающих тканей, которые имеют сходные коэффициенты ослабления при нативном сканировании.

Возможности продольного сканирования современных 64-срезовых компьютерных томографов недостаточны, для того чтобы получить изображение всего сердца за один сердечный цикл. По этой причине необходимые данные получают в течение нескольких сердечных циклов. Чтобы получить изображения в одной и той же фазе сердечного сокращения, полученные данные или реконструированные изображения должны быть синхронизированы по сердечному ритму. В основном есть два способа сканирования сокращающегося сердца. Пошаговое сканирование с использованием ЭКГ-триггера ("шаг - выстрел") осуществляется с заранее заданной задержкой, которая отсчитывается от предыдущего сердечного сокращения (рис. 6.4). После получения изображения стол перемещается к другой позиции для следующего цикла сканирования. Спиральное сканирование с ЭКГ-синхронизацией комбинирует постоянное движение стола с непрерывным сканированием в течение всего сердечного цикла и синхронной записью ЭКГ (рис. 6.5). Последующая реконструкция изображений осуществляется путем ретроспективного выбора данных в определенную фазу сокращения сердца из имеющегося полного набора данных на основе записанной ЭКГ (рис. 6.6). Возможность реконструкции изображений в различных фазах сердечного сокращения (поиск фазы с минимальными артефактами от движения), устойчивость к неправильному ритму, возможность редакции данных ЭКГ и способность к реконструкции изображений с перекрытием по толщине делают спиральную КТ с ЭКГ-синхронизацией

предпочтительным методом КТ-коронарографии. Поскольку сканирование происходит непрерывно, пациент получает относительно высокую дозу облучения. Поэтому представляют интерес протоколы пошагового сканирования при КТ-ангиографии сердца, которые сопровождаются меньшей дозой облучения.

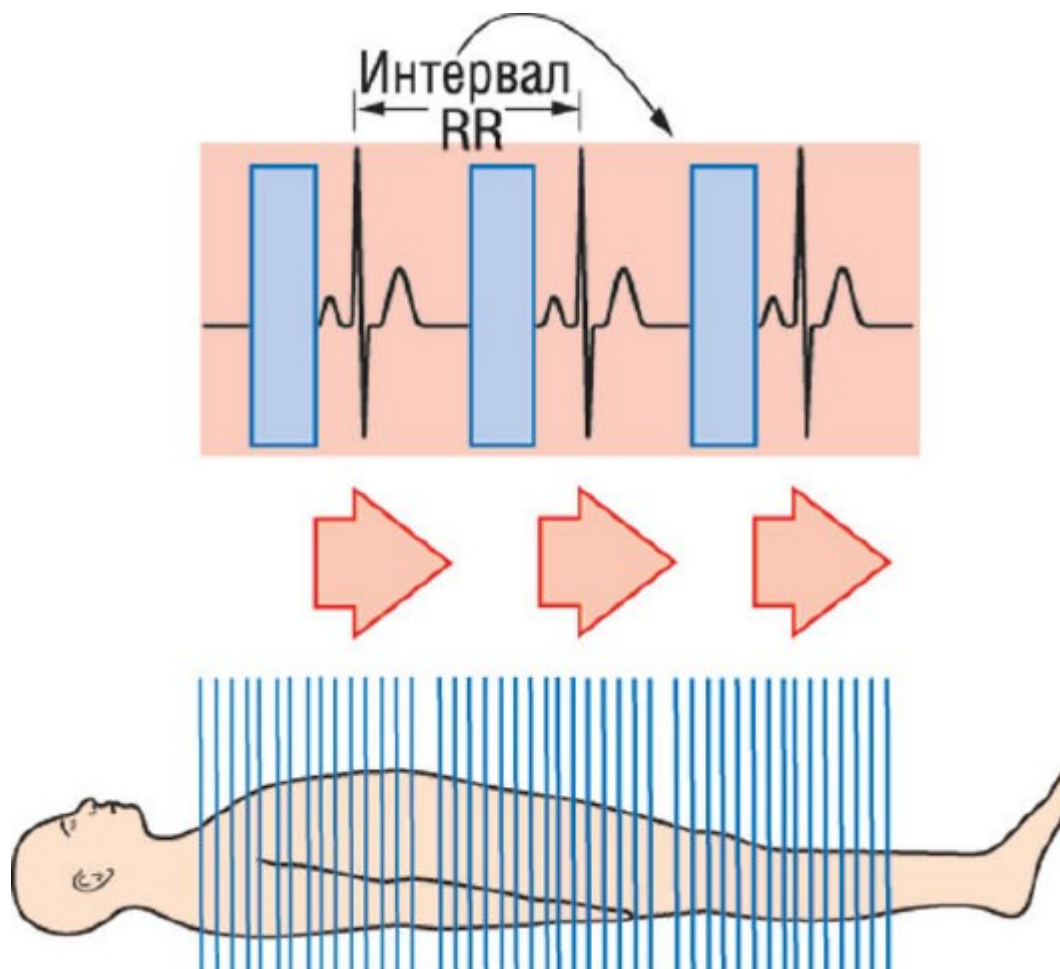


Рис. 6.4. Режим последовательного (пошагового) получения данных КТ с использованием проспективного ЭКГ-триггера. Сканирование осуществляют, пока стол остается неподвижным. Сканирование данных запускают с использованием в качестве триггера ЭКГ. Время задержки может быть выбрано оператором на основании продолжительности предыдущих сердечных циклов, когда используется относительная задержка (часть интервала R-R, выраженная в процентах). Пациент перемещается прерывисто между следующими друг за другом циклами сканирования.



Рис. 6.5. Методика получения данных при непрерывной, синхронизированной с ЭКГ спиральной КТ. Относительно расположенного на столе пациента во время непрерывного сканирования через плоскость аппарат создает винтовую или спиралевидную траекторию датчика. Обычно спиральный протокол сканирования выполняется непрерывно при частично совпадающем (перекрывающемся) сканировании, что позволяет реконструировать изображения во время любой фазы сердечного цикла. Используя записанную ЭКГ, извлекается изокардиофазный ряд "сырых" данных спиральной КТ, необходимый для реконструкции аксиальных изображений во время определенной фазы сердечного цикла. В отличие от пошаговой КТ эти изображения могут быть восстановлены произвольно (с перекрытием), что улучшает качество изображения в продольном направлении.

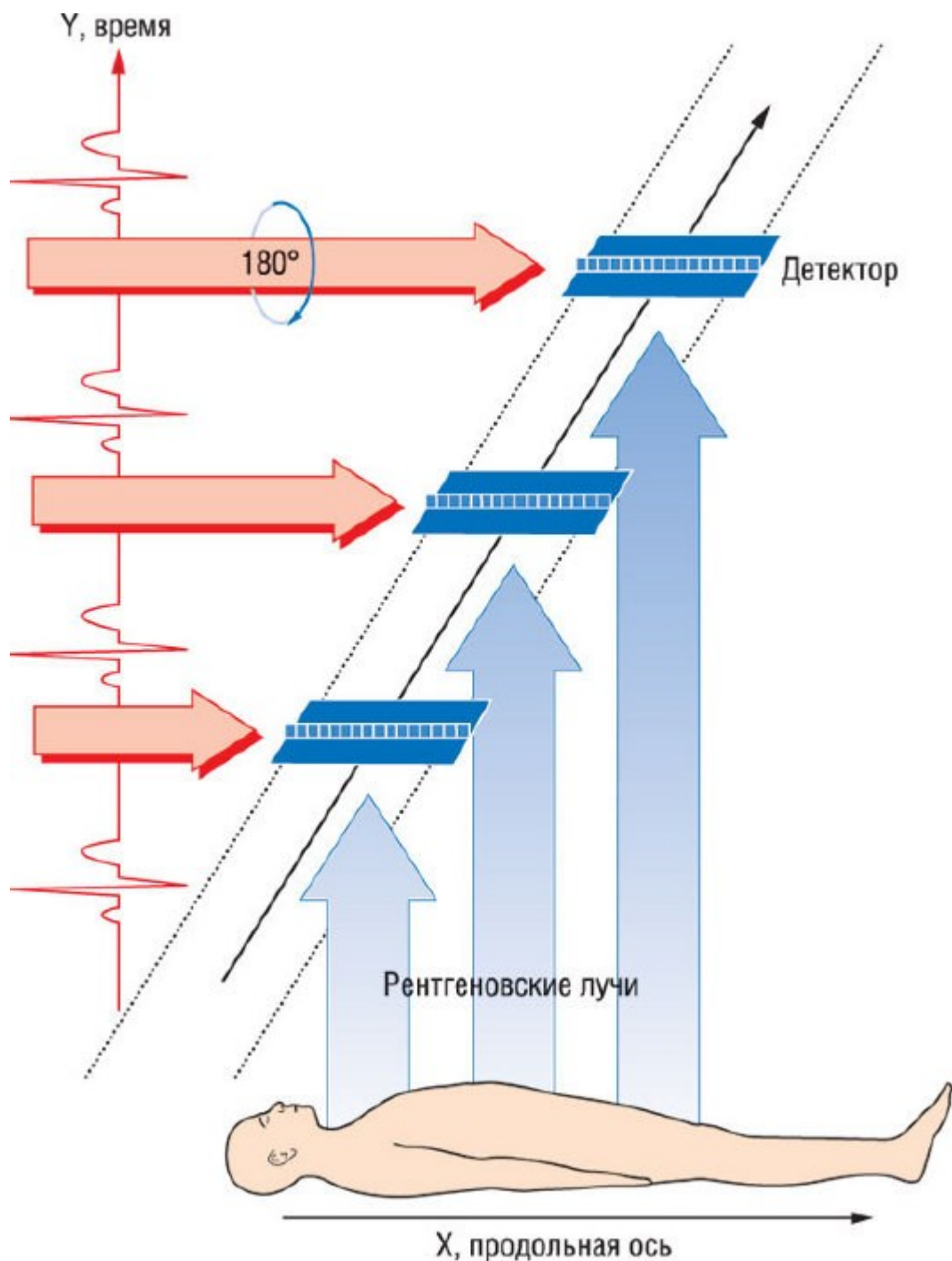


Рис. 6.6. Получение данных при синхронизированной по ЭКГ спиральной КТ. График, изображающий продольное положение (ось X) детектора во времени (и ЭКГ, ось Y). В то время, пока данные регистрируются более-менее непрерывно, только данные, полученные за время выбранного интервала (приблизительно 150-200 мс, пока детектор заканчивает поворот на 180°), используются для реконструкции КТ-коронарограммы. Продольное положение датчиков должно попасть в промежуток между последовательными сердечными циклами, чтобы гарантировать пригодность данных при любом положении плоскости во время любой фазы сердечного цикла. Это требует более медленного перемещения стола и сканирования с перекрытием сканируемых зон, что повышает лучевую нагрузку. Из-за изменений продольного расположения датчиков, а также короткого времени интервала реконструкции (чтобы реконструировать аксиальные срезы) необходима некоторая интерполяция данных.

Изображения, полученные или реконструированные во время средней диастолы, фазы относительно неполного сокращения, меньше всего подвержены влиянию артефактов от движения. Изображения, зарегистрированные в конечную систолическую фазу, могут быть важны

при увеличенной или нерегулярной ЧСС, особенно для оценки состояния правой венечной артерии.

ТЕХНИКА ПРОЦЕДУРЫ

Современные многосрезовые КТ-сканеры, которые в состоянии одновременно обработать 64 потока данных, значительно сократили время исследования - задержка дыхания требуется в течение 10 с или менее. Стали доступны КТ-системы с 320 детекторами, способные получить изображение всего сердца во время исследования без необходимости смещения стола с пациентом.

Контраст между кровью в просвете сосуда, стенкой сосуда и окружающими тканями обеспечивается в/в инфузией йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества, обладающего большим коэффициентом ослабления рентгеновского излучения. До проведения сканирования с контрастным веществом также выполняют тест для определения времени прохождения контрастного вещества по сосудам при его болюсном в/в введении. Основное сканирование может также запускаться путем автоматического мониторинга плотности контрастной крови в аорте на фоне в/в введения контрастного вещества (рис. 6.7). Также после введения контрастного вещества вводят физиологический раствор хлорида натрия, чтобы "подтолкнуть" болюс контрастного вещества при его движении по сосудам.

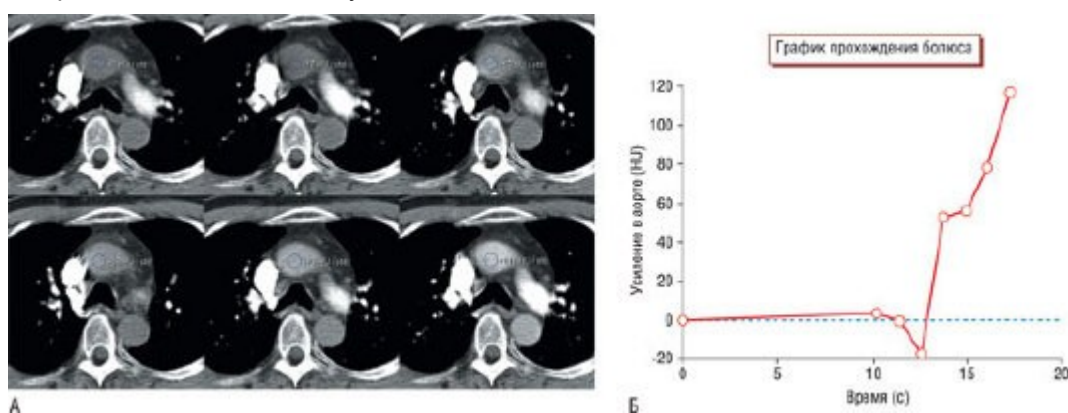


Рис. 6.7. Отслеживание болюса контрастного вещества. Сканирование может быть дополнено контрастным усилением сосудов сердца с использованием техники болюсного контрастирования. После инъекции контрастного препарата получают аксиальные изображения на одном и том же уровне восходящей части аорты. Нарастание контрастности измеряют в пределах так называемой области интереса, размещенной на аорте. После того, как будет достигнут заданный порог (например, 100 HU), автоматически запускается последовательность сканирования, включая позиционирование стола и команду задержки дыхания.

Чтобы избежать нечеткости границ от движения, временное разрешение изображения, так же как время выдержки в фотографии, должно быть как можно короче. Минимальное количество проекций, необходимых для реконструкции изображения, собирается при вращении трубки на 180°, для чего используют алгоритмы реконструкции с частичной интерполяцией сырых данных (рис. 6.8). Время вращения трубки (330-420 мс) непосредственно влияет на временное разрешение (165-210 мс). Компьютерные томографы с двумя рентгеновскими трубками, расположенными под углом 90°, позволяют получить все проекции при повороте на 90° вместо 180°. Мультисегментные алгоритмы реконструкции, комбинирующие данные, полученные от соседних сердечных циклов, улучшают итоговое временное разрешение. Их эффективность сильно различается в зависимости от отношения между текущей ЧСС и временем вращения рентгеновской трубки, так как требует, чтобы данные о реконструируемом срезе были получены, по крайней мере, во время двух сердечных циклов. В клинической практике перед КТ-сканированием, чтобы уменьшить артефакты от движения, главным образом встречающиеся у больных с большой ЧСС, назначают β -адреноблокаторы или другие препараты, замедляющие ЧСС.



Рис. 6.8. Временное разрешение и алгоритмы реконструкции изображения. Используя алгоритмы частичной интерполяции, необходимые профили ослабления для

реконструкции изображений получают приблизительно за время оборота трубки на 180°. Временное разрешение сканера находится в прямой зависимости от скорости вращения системы (А). Мульти сегментарные алгоритмы реконструкции, комбинирующие данные от двух или более сердечных циклов, используют, чтобы реконструировать изображения с улучшенным (эффективным) временным разрешением (Б). Отклонение положения трубки на 90° между двумя сердечными циклами обеспечивает оптимальный эффект и уменьшает эффективное окно реконструкции наполовину. Аналогичное положение или отклонение на 180° между сердечными циклами не улучшает временного разрешения. При двухсегментном алгоритме необходимо, чтобы каждое положение плоскости было отсканировано, по крайней мере, во время двух сердечных циклов (вместо одного), требуя большой ЧСС или медленной подачи стола. Компьютерный томограф с двумя рентгеновскими трубками, расположенными под углом 90° (В). Вместо поворота на 180° необходим поворот только на 90°, что двукратно повышает временное разрешение. Изменение ЧСС (с помощью β-адреноблокаторов) удлиняет сердечный цикл и среднюю диастолическую фазу, что также улучшает относительное временное разрешение (Г).

Пространственное разрешение, или способность дифференцировать маленькие структуры, зависит от многих факторов: аппаратных средств КТ (размера фокусного пятна, геометрии гентри, качества детекторов и их размеров), протокола сканирования и параметров реконструкции, а также и от других аспектов, влияющих на качество изображения, таких как контрастное усиление, "шум" на изображениях и артефакты от движения. Толщина рядов детекторов может быть разной, составляя 0,5-0,7 мм, хотя часто бывает немного толще, вместе с тем реконструкция с перекрытием срезов позволяет уменьшить помехи изображения. За оптимальное пространственное разрешение компьютерных томографов принята величина приблизительно 0,5 мм в трех измерениях. Могут быть получены меньшие воксели (3D-элементы изображения) без улучшения пространственного разрешения (оптическое увеличение против цифрового). На вид изображений в дальнейшем влияет тип фильтрации (ядро свертки), используемый при реконструкции изображений, дающий более размытые или более четкие (при этом более шумные) изображения.

Хотя возможности современных КТ-систем внушительны, нельзя забывать, что, несмотря на их неинвазивные преимущества, пространственное и временное разрешение и чувствительность к помехам находятся все еще на низком уровне по отношению к инвазивной селективной коронарографии (см. главу 8).

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

КТ - метод, основанный на технологии использования рентгеновского излучения. Его использование невозможно без воздействия на пациента потенциально вредного ионизирующего излучения. Однако из-за равномерного распределения излучения повреждения (эритема кожи) проявляются редко. При КТ сердца наиболее существенны стохастические эффекты, когда клеточные мутации могут привести к раку или генетическим изменениям. Эти эффекты дозозависимы и, вероятно, не имеют минимального порога облучения для их возникновения.

Принципиальным параметром поглощенной дозы, то есть количества поглощенной энергии на единицу массы, служит индекс дозы КТ, который можно измерить ионизационной камерой вдоль оси Z за время одного оборота трубки. Взвешенный индекс дозы КТ может быть вычислен с учетом неоднородного распределения дозы КТ в пределах тела; объемный индекс дозы КТ рассчитывают для участков тела, которые вовлекаются при КТ-сканировании с учетом сканирования прилегающими или перекрывающимися срезами. Чтобы определить дозу облучения всей области сканирования, общую дозу облучения (мГр×см), необходимо умножить объемный индекс дозы КТ на длину зоны сканирования. Повреждение или риск КТ-сканирования зависит от восприимчивости органов или области тела, подвергнутой воздействию рентгеновских лучей. Эффективная доза отражает риск повреждающего воздействия полученной дозы на определенную область тела и может быть вычислена путем умножения общей дозы облучения на коэффициент конверсии (k), характеризующий определенную область тела. Для КТ груди эффективную дозу вычисляют по следующей формуле:

$$E = 0,017 \times \text{ОДО},$$

где E - эффективная доза (мЗв), ОДО - общая доза облучения (мГр×см).

Спиральная КТ с синхронизацией с ЭКГ связана с относительно высокой дозой облучения, результат сканирования с частичным перекрытием срезов должен гарантировать полезность данных КТ на всем протяжении сердечного цикла. Кроме того, тонкая коллимация детектора и быстрое вращение сканера нуждаются в большом потоке лучей для того, чтобы избежать чрезмерных шумов на изображении. Дебаты о потенциальной опасности при КТ сердца

вынуждают производителей и операторов снижать дозу облучения, желательно без потери диагностической ценности. Техническими инновациями, позволяющими снизить дозу облучения являются: ЭКГ-зависимое изменение интенсивности рентгеновского излучения при спиральном сканировании, автоматическая адаптация излучения рентгеновской трубки в зависимости от анатомии и общего ослабления излучения в зоне сканирования, смещение стола в зависимости от ЧСС, для того чтобы избежать наложения при сканировании, а также пошаговое сканирование с использованием ЭКГ-триггера (рис. 6.9; см. рис. 6.4). По принципу ALARA* (настолько низко, насколько возможно) оператор обязан пытаться достичь максимальной диагностической ценности (не максимального эстетического качества) при минимальной дозе облучения. Индивидуализированные дозоуменьшающие протоколы сканирования включают пониженное напряжение трубки (100 вместо 120 кВ) и силы тока (мА), когда размеры тела пациента это позволяют, и как можно узкие зоны сканирования, чтобы избежать излишнего сканирования тела выше и ниже сердца. Однако первый наиболее важный шаг - подтверждение необходимости применения этого метода исследования с точки зрения альтернативных методов диагностики.

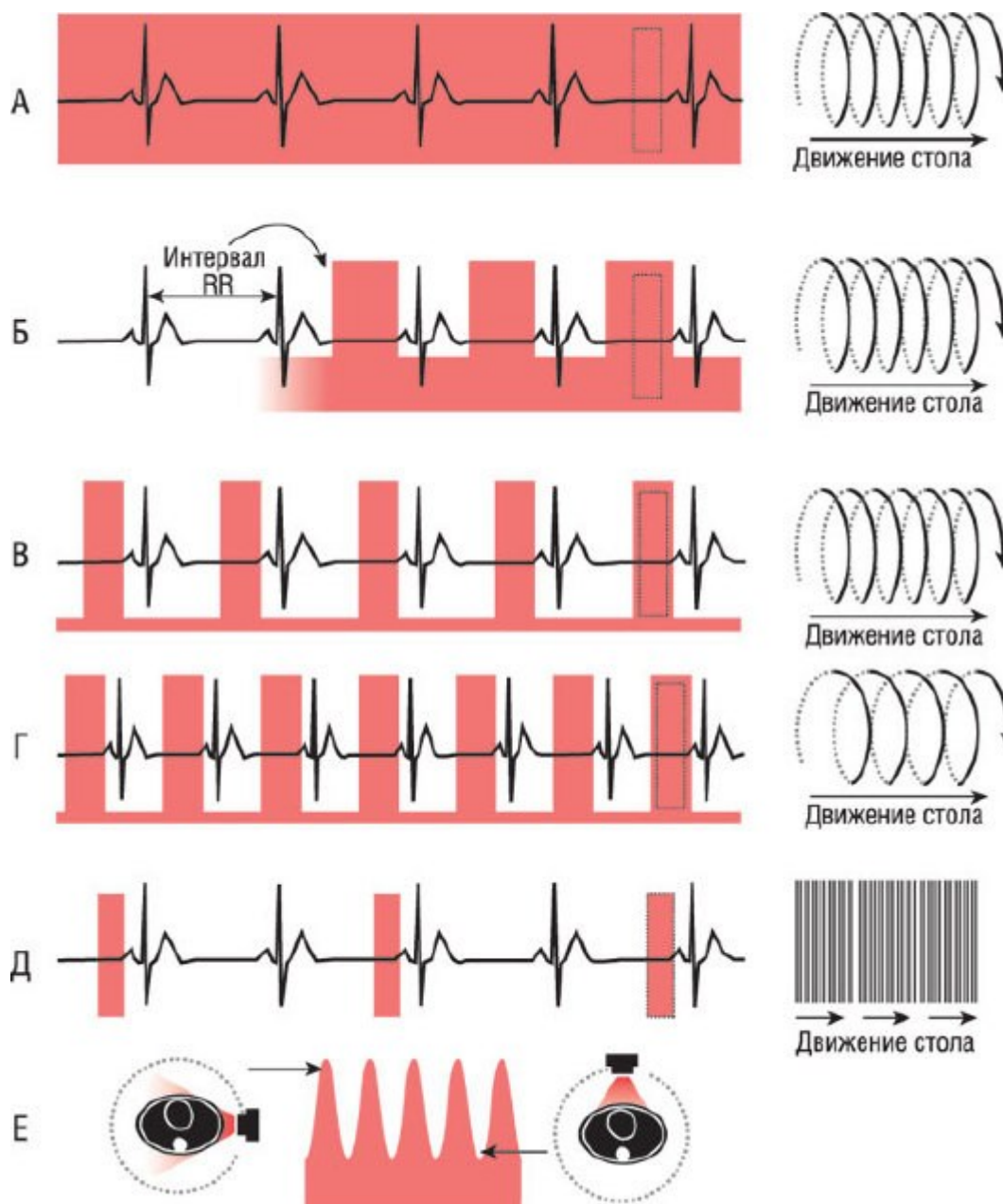


Рис. 6.9. Дозоснижающие технологии. Протоколы традиционной спиральной КТ, синхронизированной с ЭКГ, включают непрерывное сканирование через весь сердечный цикл, сопровождающееся значительной дозой облучения (А). Предполагаемая модуляция рентгеновской трубки при помощи синхронизации с ЭКГ может быть использована для уменьшения рентгеновского излучения вне фазы сердечного цикла, которые вносят незначительный вклад в интерпретацию ангиографических изображений (Б). Ток

рентгеновской трубки, моделированный при помощи синхронизации с ЭКГ по времени, основанной на предыдущих сердечных циклах, приводится к низкому уровню (приблизительно 20%), позволяющему выполнять функциональные реконструкции полостей сердца. Период полной экспозиции достаточно широк, чтобы позволить выполнить реконструкцию изображений в различных фазах сердечного цикла. Дополнительного снижения дозы можно достичь за счет уменьшения периода полной экспозиции с дальнейшим сокращением излучения трубки (В). Системы с переменной скоростью движения стола могут ускорить движение стола, понижая дозу облучения, при повышении ЧСС у пациента (Г). Во время пошагового компьютерного сканирования с синхронизацией по ЭКГ рентгеновское излучение присутствует только во время получения аксиальных изображений (Д). Основанная на анатомии модуляция тока рентгеновской трубки позволяет току трубки изменяться на основании количества тканей, задействованных в общем ослаблении рентгеновских лучей. Этого можно достичь при угловом (в плоскости среза) направлении путем уменьшения тока трубки при сканировании в переднезаднем направлении и повышения его при сканировании в латеральном направлении (Е). Модуляции тока также можно производить в зависимости от объема ткани в продольном направлении.

ALARA (от англ. As Low As Reasonably Achievable) - один из основных критериев, рекомендуемых Международной комиссией по радиологической защите с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации. Предусматривает поддержание на возможно низком и достижимом уровне как индивидуальных (ниже пределов, установленных действующими нормами), так и коллективных доз облучения, с учетом социальных и экономических факторов.

С развитием более мощных КТ-систем доза облучения при КТ сердца постепенно увеличивалась от 10 мЗв и ниже при КТ с 4 рядами детекторов до 15-20 мЗв при КТ с 64 рядами детекторов. При использовании упомянутых выше мероприятий дозу можно понизить до 5-10 мЗв в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (размера сердца и сердечного ритма [3]), а также доступных дозоснижающих нововведений в КТ-системе. Использование пошагового сканирования с ЭКГ триггером у некоторых пациентов может снизить дозу облучения даже менее 5 мЗв [4]. Для сравнения, ежегодное радиационное облучение от естественных источников варьирует в диапазоне 2-4 мЗв, в зависимости от местоположения. Радиационное облучение при классической ангиографии составляет 4-5 мЗв.

Использование контрастных веществ связывают с низким риском развития контрастиндуцированной нефропатии и хорошей переносимостью, однако больным с ХПН не следует проводить такие исследования.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате реконструкции получается большое количество перекрывающихся аксиальных срезов (более 200), показывающих сердце и венечные артерии после контрастного усиления во время определенной сердечной фазы (рис. 6.10), которые считают исходными изображениями и основой для всей дальнейшей оценки. Однако чтобы облегчить оценку этого большого количества данных, применяют различные 2D- и 3D-реконструкции и последующую обработку изображений, включая многоплоскостные реконструкции (MPR), изображение в проекции максимальных интенсивностей (MIP) и объемный рендеринг (VRT) (рис. 6.11). Изображение в проекции максимальной интенсивности, показывающее самую высокую плотность в пределах тонкого слоя, позволяет идентифицировать более длинные сегменты сосуда и особенно полезно для оценки ответвлений от него. 3D-реконструкции привлекательны для наглядного представления выявленной патологии, но обычно их не используют при первичной диагностике КТ-томограмм, особенно при наличии кальциноза и стентов в сосудах. Диагностических преимуществ при использовании этих технологий обработки изображений по сравнению с аксиальными срезами не выявлено, в то же время выявленная при их оценке патология требует подтверждения на аксиальных срезах (рис. 6.12).

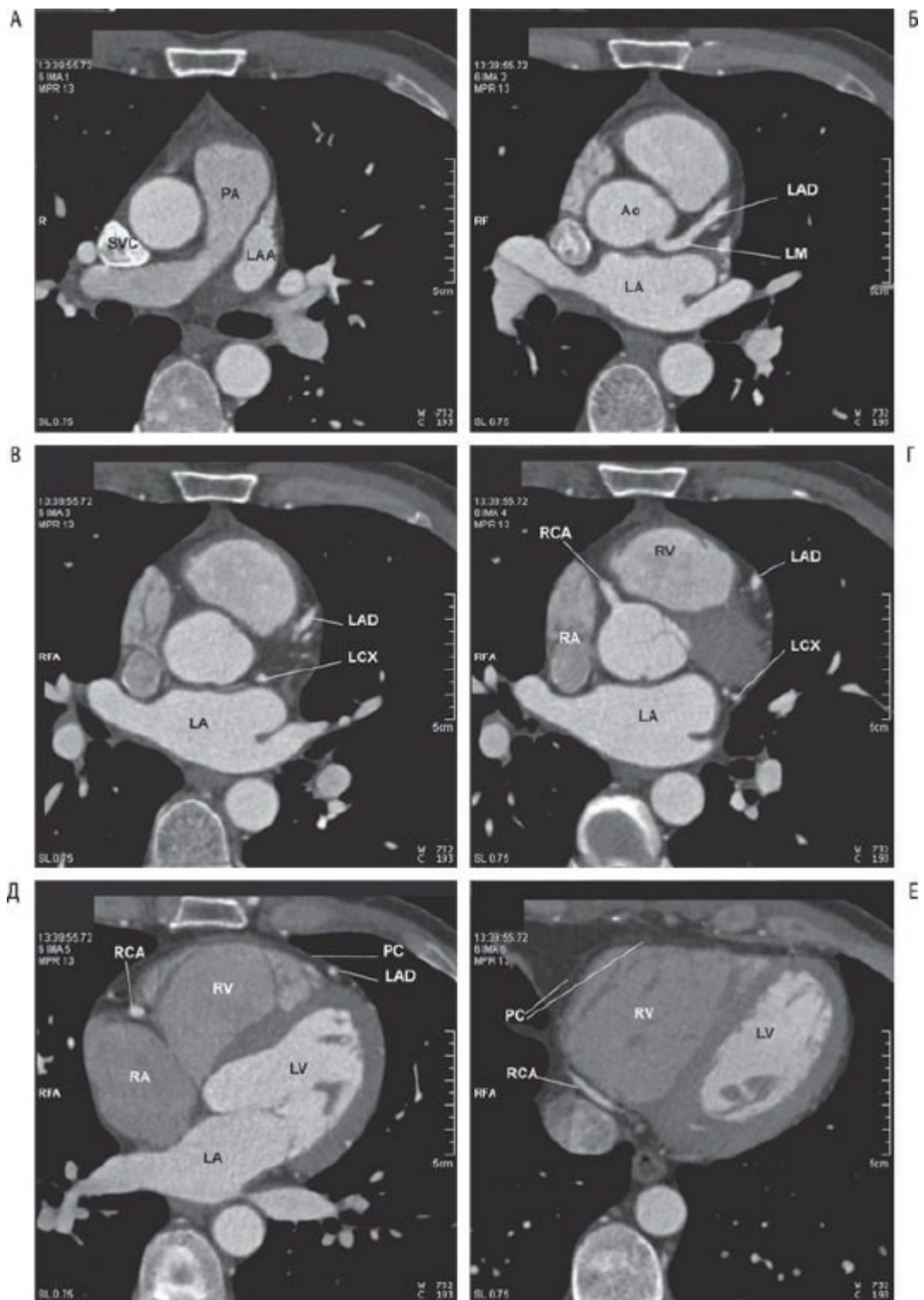


Рис. 6.10. Компьютерная томограмма, демонстрирующая анатомию сердца, аксиальные изображения. Типичные аксиальные изображения сердца, полученные после контрастного усиления при многосрезовой КТ. Из 250 изображений было отобрано шесть для демонстрации типичной анатомии сердца на компьютерных томограммах (А-Е). Компьютерные томограммы демонстрируют вид снизу. Правая сторона помечена (R), грудина находится наверху. Ao - восходящая часть аорты; CS - коронарный синус; LA - левое предсердие; LAA - ушко левого предсердия; LAD - левая нисходящая венечная артерия; LCX - левая огибающая венечная артерия; LM - левая главная венечная артерия; LV - левый желудочек; PA - легочная артерия; PC - перикард; RA - правое предсердие; RCA - правая венечная артерия; RV - правый желудочек.

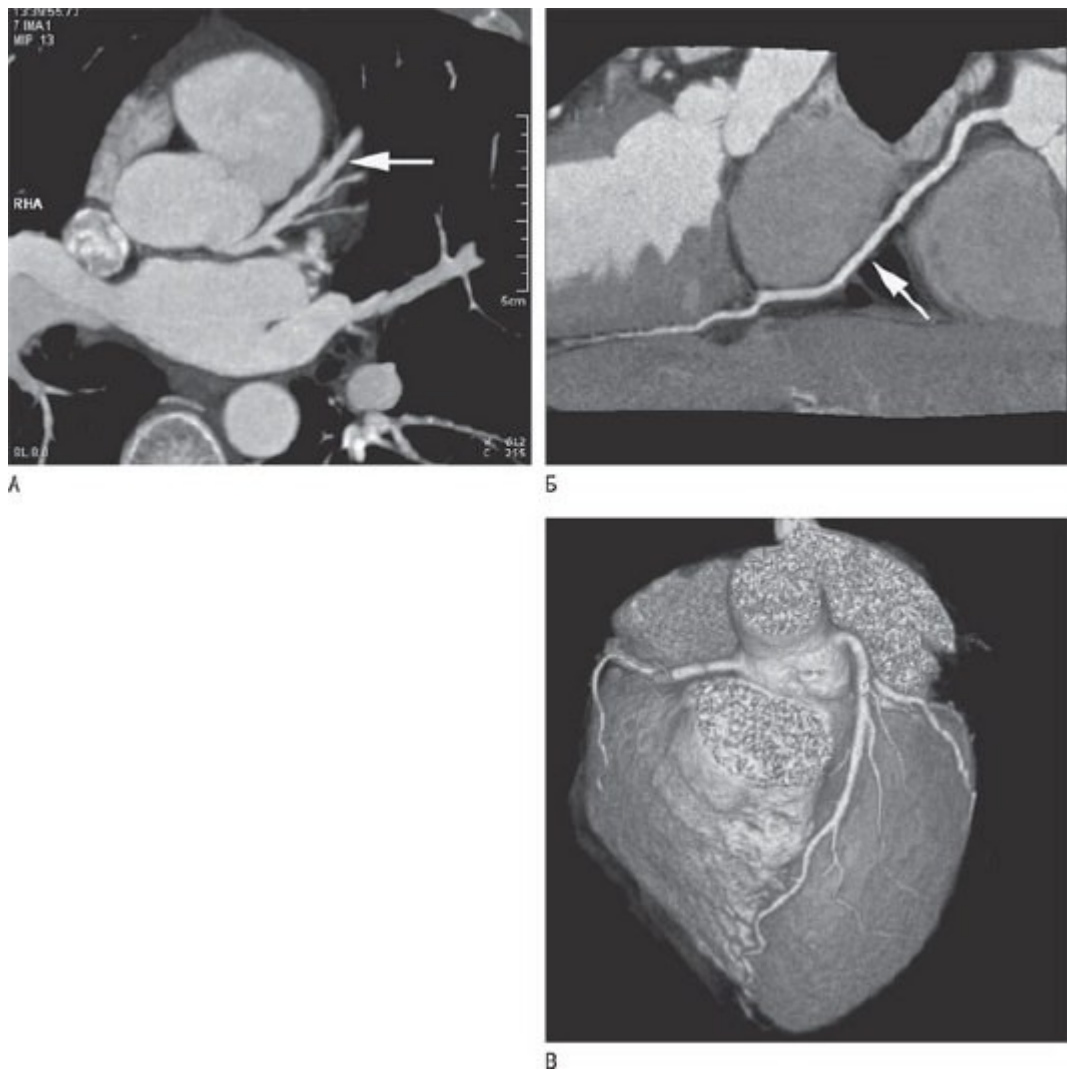


Рис. 6.11. Вторичная реконструкция изображения и последующая обработка. Вторичные методы реконструкции демонстрируют тот же набор данных мультиспиральной КТ, что и на рис. 6.10. А - изображение в проекции максимальной интенсивности в тонком срезе на том же уровне, как на рис. 4.8, Б. В пределах 8-миллиметрового среза показаны только самые высокие денситометрические плотности (в основном усиленная контрастом кровь или металл и кальцификаты), которые позволяют оценить более длинные сегменты сосуда и маленькие ответвления. Изображение в проекции максимальной интенсивности меньше подходит для сильно кальцинированных сосудов или стентов. Б - криволинейная реконструкция по ходу оси сосуда может показать всю ветвь венечной артерии в одной плоскости, в данном случае правую венечную артерию. В - 3D-объемная реконструкция сердца и венечных артерий (верхняя, левый переднекосой вид) обеспечивает общее представление об анатомии этих артерий и ее отношения к анатомии сердца (см. рис. 6.10).

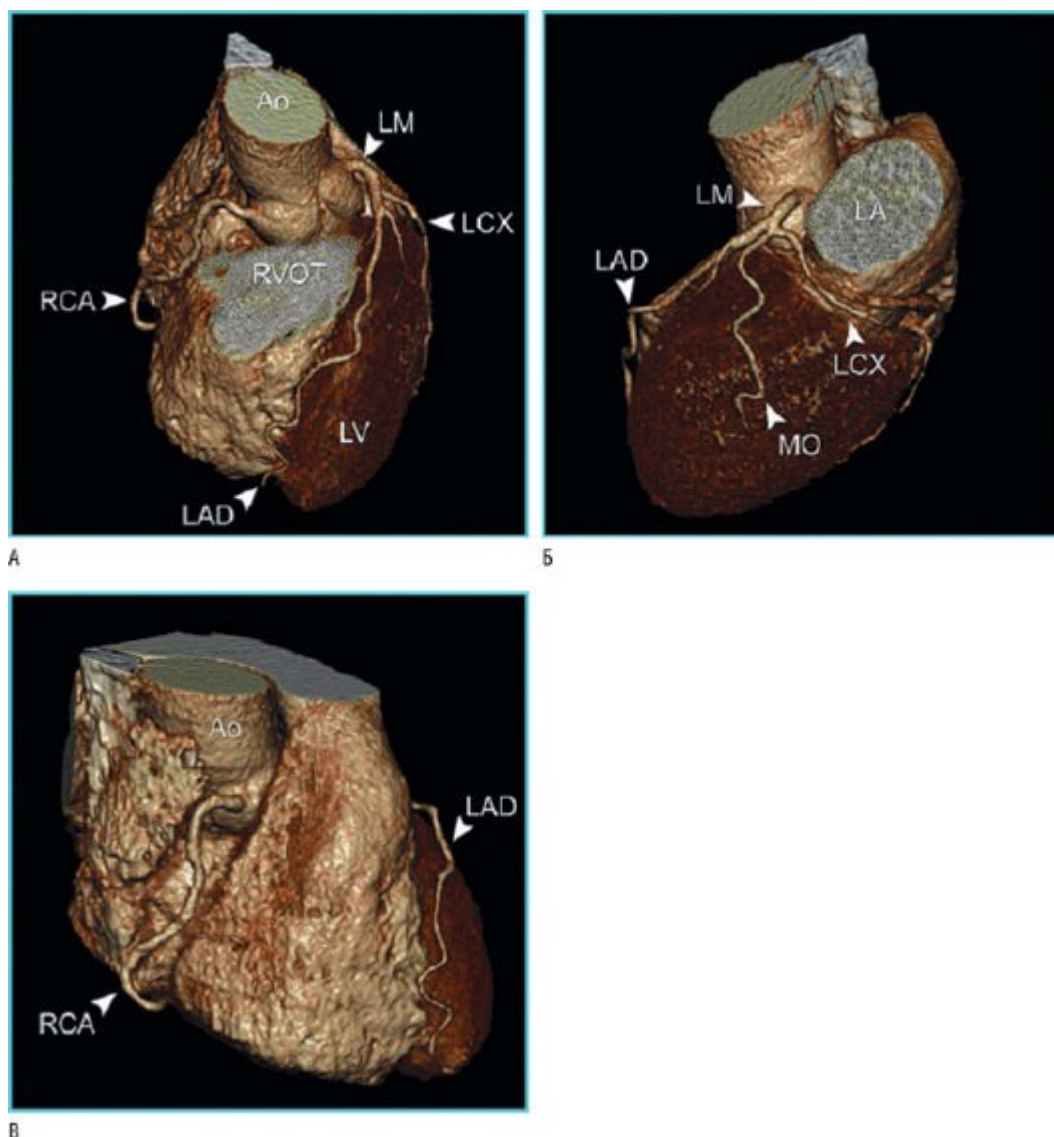


Рис. 6.12. Трехмерная объемная реконструкция. А - вид спереди и слева, показывающий левую и правую венечные артерии. Б - вид слева сбоку, демонстрирующий левую венечную артерию. В - вид справа сбоку, показывающий правую венечную артерию. Ao - аорта; LA - левое предсердие; LAD - левая нисходящая артерия; LCX - левая огибающая артерия; LM - левая основная артерия; LV - левый желудочек; МО - ветвь тупого края; RCA - правая венечная артерия; RVOT - правожелудочковый путь оттока.

Тяжесть стеноза может быть определена полуколичественно, например как тяжелый (70-99%), умеренный (50-70%) и незначительный (<50%) стеноз. Также стеноз можно оценить количественно, используя (полу-)автоматизированное программное обеспечение, хотя корреляция между количественной КТ и количественной ангиографией бывает непостоянной среди различных групп пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА

КАЛЬЦИНОЗ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

КТ - очень чувствительный неинвазивный диагностический метод определения степени кальцификации артерий, потому что у кальция высокая степень поглощения рентгеновских лучей (высокая КТ-плотность). Ткань в пределах стенки сосуда с КТ-плотностью +130 HU или больше определяют как обызвествление (рис. 6.13).

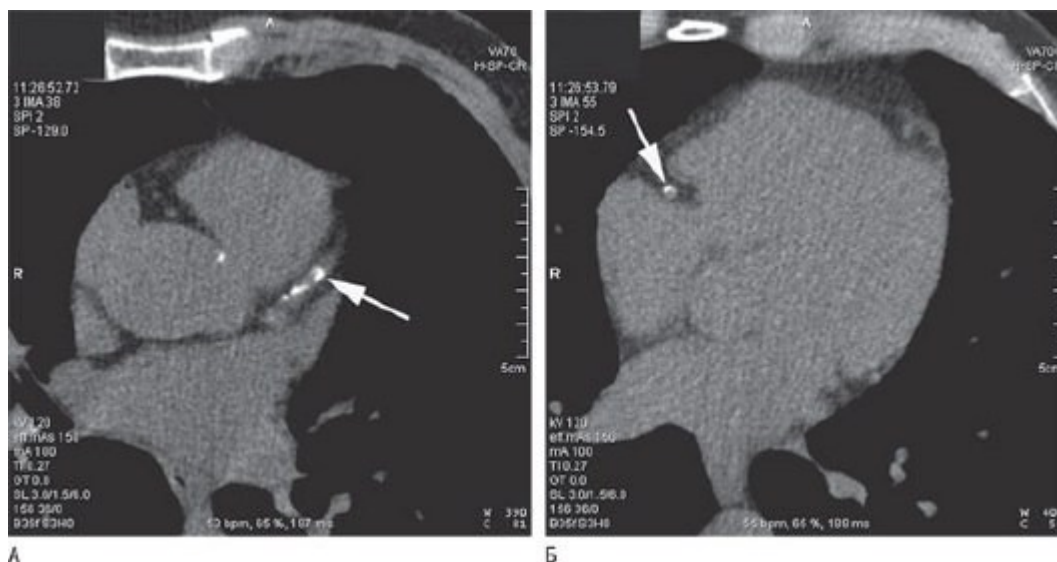


Рис. 6.13. Визуализация кальциноза венечных артерий на компьютерной томограмме. Бесконтрастная многосрезовая КТ (коллимация 16×0,75 мм, вращение на 370 мс, ретроспективная синхронизация с ЭКГ), выполненная для визуализации коронарного кальциноза. А - кальциноз проксимального отдела левой передней нисходящей венечной артерии (стрелка). Б - кальциноз середины правой венечной артерии (стрелка).

Изначально кальций обнаруживали при помощи пошаговой КТ при использовании ЭКГ-синхронизированной последовательной техники КТ без контрастного усиления [5]. Недавно была предложена альтернативная методика МСКТ. Традиционный способ количественного определения кальцификации венечных артерий - использование шкалы Агатстона [5]. Эта шкала характеризует размер области обызвествления и максимального поглощения излучения в пределах этого поражения. Альтернативные методы количественного определения включают исследование площади обызвествления (например, в квадратных миллиметрах) и массы кальция (например, в миллиграммах) [6, 7]. Несмотря на потенциальные преимущества этих более новых методов количественного определения кальциноза, особенно при использовании разных компьютерных томографов, значительных исследований, показывающих их преимущества, не проводилось.

Наличие обызвествлений в венечных артериях неизменно связано с коронарным атеросклерозом, количество его коррелирует с общим объемом бляшек, расположенных в венечных артериях [8]. Высокое содержания кальция в венечных артериях, в зависимости от возраста и пола, является прогностическим фактором, оценивающим риск развития неблагоприятного коронарного события, независимо от традиционных факторов риска у мужчин и женщин, европеоидной или негроидной расы, испанцев или китайцев (табл. 6.1. и 6.2) [9-12]. Отсутствие кальция в венечных артериях фактически исключает коронарный атеросклероз и связано с очень низким риском неблагоприятных коронарных событий. Однако у пациентов более молодого возраста необызвествленная бляшка может вызывать острую боль в груди (табл. 6.3).

Таблица 6.1. Шкала содержания кальция для прогнозирования смертельного исхода или инфаркта миокарда

Исследователь	Количество	Средний возраст, годы	Продолжительность, годы	Расчет содержания кальция	Шкала содержания кальция	Относительная степень риска	Событие
Shaw [9]	10 377	53 ±0,1	5	<10	>10	≈4,0	Все причины летальности
Greenland [10]	30 854	Широкий диапазон	3-5	От 0 до <10	>10	4,3	Сердечная смерть или ИМ

		он					
Budoff [11]	25 253	56±11	7	0	>0	1,7	Все причины летальности

Таблица 6.2. Прогнозирующая ценность подсчета содержания коронарного кальция: количество пациентов 25 253; возраст 56±11 лет; продолжительность наблюдения 6,8 года; все случаи летальности - 510 (2%)

Шкала содержания кальция	Количество людей, %	Относительная степень риска	Степень риска, адаптированная к факторам риска и возрасту
0	11 064 (44)	-	-
1-10	3567 (14)	2,6	1,5
11-100	5033 (20)	6,7	3,6
101-400	3177 (13)	13	3,9
401-1000	1469 (6)	23	6,2
>1000	965 (4)	38	9,4

Таблица 6.3. Значение содержания коронарного кальция

Отсутствует	Присутствует
Наличие атеросклероза маловероятно	Наличие атеросклероза
Низкая вероятность тяжелого внутрисосудистого сужения	Более высокое количество кальция увеличивает вероятность обструкции, однако это неспецифично
Почти всегда нормальная коронарограмма. Молодые больные с ОКС, возможно, имеют некальцифицированные бляшки	Общее количество кальция коррелирует с составом бляшки, но все еще сильно недооценивается гистологический состав бляшки
Низкий риск ССЗ (в течение 2-5 лет)	Высокое содержание кальция с учетом возраста и пола связано с более высокой вероятностью ССЗ (в течение 2-5 лет)

Определение содержания кальция в венечных артериях не рекомендуется как скрининговый метод обследования всех пациентов, но может играть роль в определенных группах пациентов со средним риском коронарных событий, где значительное количество коронарного кальция может перевести пациентов в группу с высокой степенью риска, что обусловит необходимость более активного устранения факторов риска [10].

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ СТЕНОЗА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Быстрое развитие КТ-сканирования от 4-срезовых аппаратов (приблизительно в 2000 г.) до компьютерных томографов с 64 рядами детекторов (2005 г.) привело к существенному повышению

качества изображения, точности визуализации венечных артерий и выявления стеноза этих артерий (рис. 6.14-6.16). 64-срезовая КТ в настоящее время, как полагают, служит "стандартом технологии" для КТ-коронарографии [13-19]. Диагностическая ценность представлена в табл. 6.4. Некоторые факторы неизбежно влияют на качество изображения и точность диагностики при ангиографии венечных артерий на 64-срезовом компьютерном томографе. Высокая масса тела способна привести к чрезмерным артефактам изображения, а выраженный коронарный кальциноз не позволит оценить артерии из-за частичных объемных эффектов и артефактов от движения крови. Высокая ЧСС часто ассоциируется с плохим качеством изображения. Для того чтобы достичь достаточного качества изображения, ЧСС должна быть ниже 65 в минуту [14]. Более новая технология, такая как сочетание двух рентгеновских трубок в одной КТ-системе, имеющая более высокое временное разрешение, менее подвержена влиянию ЧСС (см. табл. 6.4) [15-19]. Было проведено большое количество исследований, позволяющих более детально проанализировать и лучше проиллюстрировать диагностические способности КТ-коронарографии при выявлении ИБС. Мейбом (Meijboom) и соавт. продемонстрировали, что КТ-коронарография наиболее эффективна у больных с низкой или средней вероятностью стеноза, в то время как точность существенно понижается у больных с высокой степенью риска, вероятно, из-за большего количества помех на изображениях (табл. 6.5) [20]. Два мультицентровых исследования пациентов с подозрением на стеноз венечной артерии, обследованных на 64-срезовом компьютерном томографе, подтвердили высокую чувствительность и очень высокую отрицательную прогностическую ценность (99%), по сравнению с КТ-коронарографией, распознающей больных, по крайней мере, с одним значительным стенозом (94%) [21, 22]. Однако специфичность составляла только 48% по сравнению с 83%, что показывает тенденцию ангиографии венечных артерий переоценивать тяжесть стеноза, которая в группах пациентов с низкой степенью риска может привести к недопустимому количеству ложноположительных диагнозов. Кроме того, сравнения КТ-коронарографии, инвазивной коронарографии и стресс-исследований показывают, что КТ позволяет очень надежно исключать коронарный стеноз и ишемию миокарда. Даже резко выраженные атеросклеротические изменения и стеноз, видимые на компьютерных томограммах, надежно не предсказывают присутствие ишемии, которая может быть выявлена только при перфузионных исследованиях [23]. Недавно разработанная гибридная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или сканеры ПЭТ позволяют объединить отображение функции и анатомии, таким образом обеспечивая всестороннюю оценку поражения венечных сосудов.

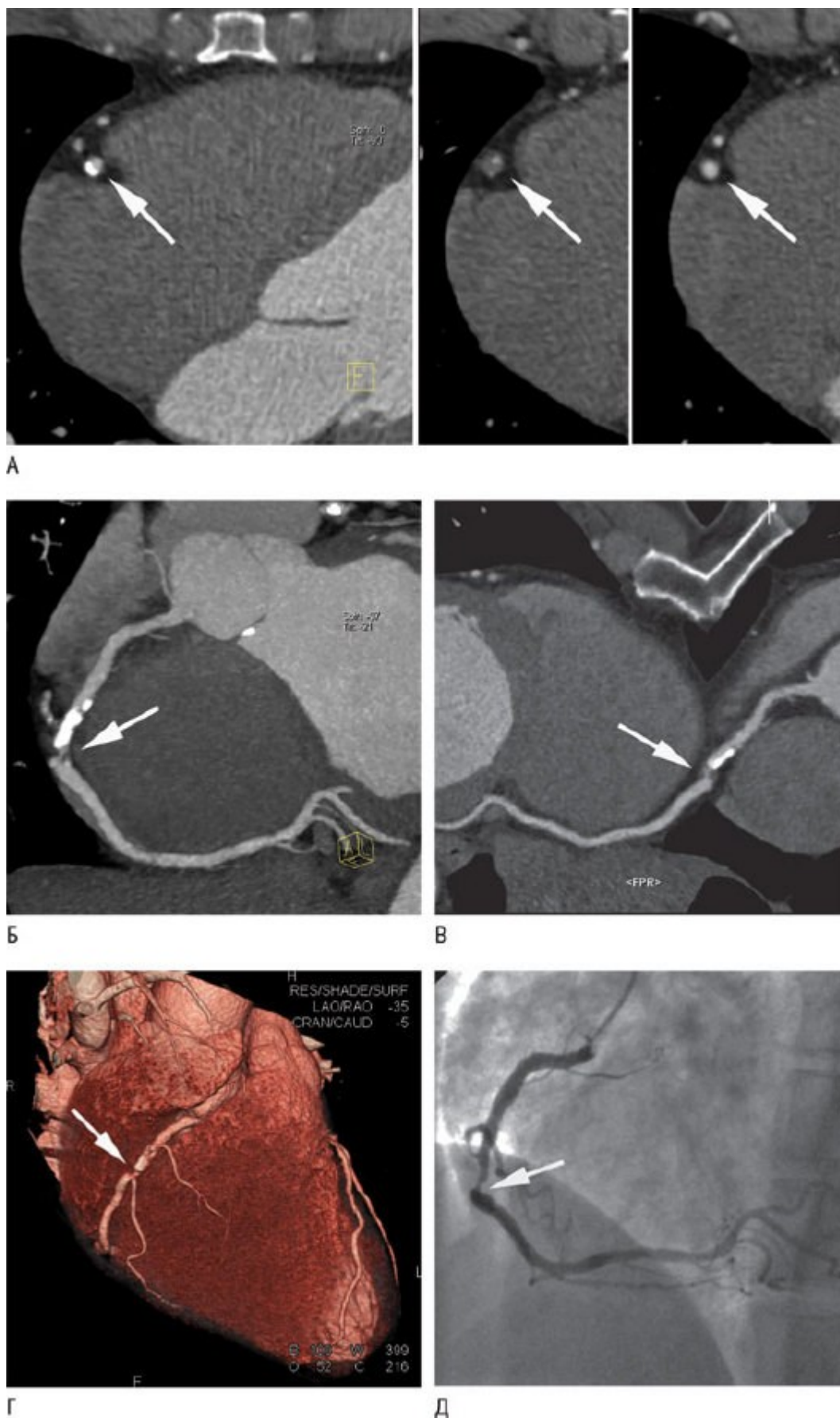


Рис. 6.14. Визуализация стеноза венечной артерии на постконтрастных изображениях на двухтрубчатом компьютерном томографе. А - аксиальные изображения правой венечной артерии показаны на трех последовательных уровнях (стрелки). В то время как самое верхнее изображение (левое) показывает некоторый кальциноз и контрастированный

просвет сосуда, следующая часть (середина) не показывает контрастированного сосуда. На несколько миллиметров дальше дистальная (правая) часть просвета сосуда снова контрастирована. Б - изображения в проекции максимальной интенсивности в косой плоскости демонстрирует длинный сегмент правой венечной артерии. Стеноз ясно видим (стрелка). В - на многоплоскостной реконструкции в криволинейной плоскости показана правая венечная артерия вдоль оси сосуда. Короткий концентрический ясно видимый стеноз (стрелка). Г - 3D-реконструкция, стеноз (стрелка). Д - данные инвазивной коронарографии (стрелка - стеноз).



Рис. 6.15. Визуализация стеноза в левой огибающей артерии. А - многоплоскостная реконструкция в криволинейной плоскости с выраженным стенозом левой огибающей артерии (стрелка). Б - 3D-реконструкция системы левой венечной артерии со стенозом левой огибающей артерии (стрелка). В - данные диагностической инвазивной коронарографии с выраженным стенозом в левой огибающей артерии (стрелка).

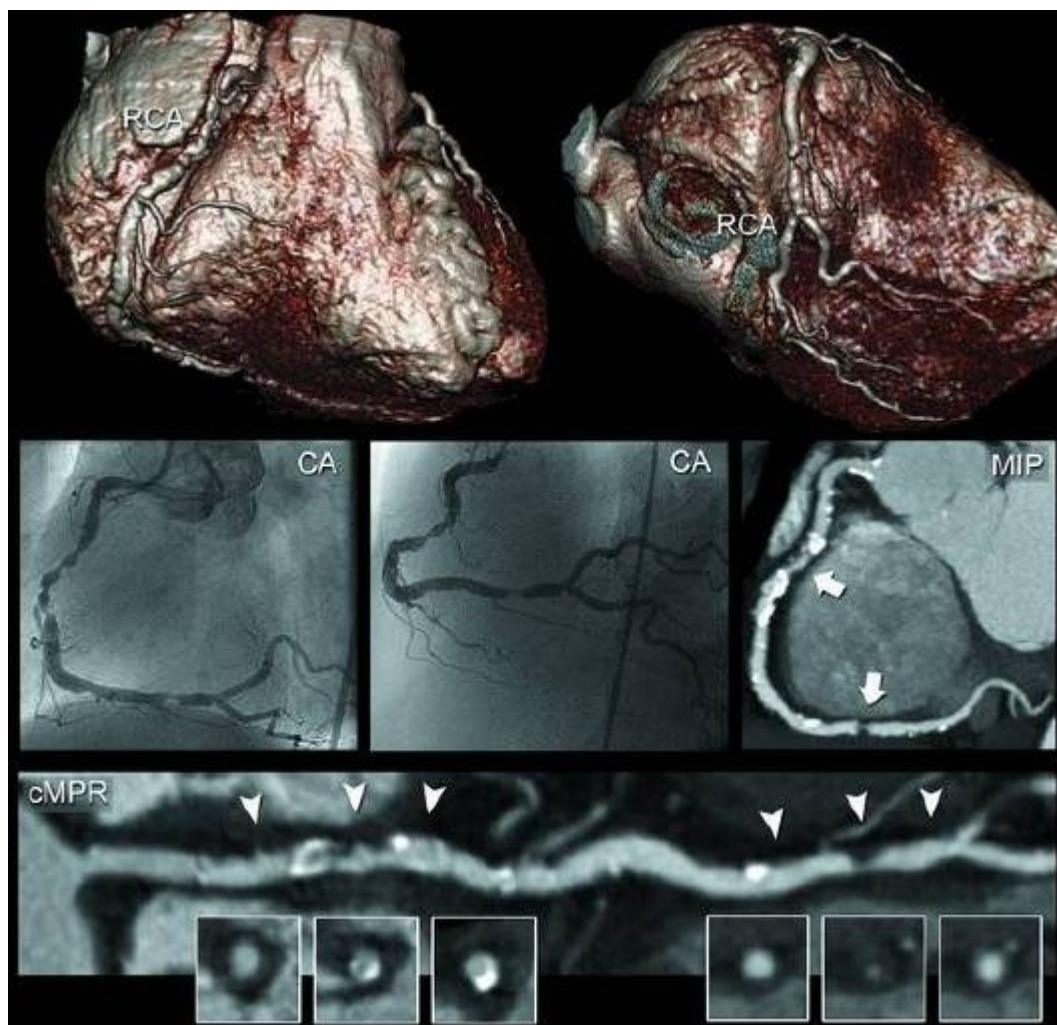


Рис. 6.16. Визуализация стенозов правой венечной артерии. КТ-коронарограмма и соответствующая традиционная ангиограмма (CA) правой венечной артерии. 3D-реконструкции компьютерных томограмм (цветные изображения) показывают наличие большого доминирующего сосуда - правой венечной артерии. Детальное изображение в проекции максимальной интенсивности и криволинейные многоплоскостные реконструкции демонстрируют наличие двух значительных поражений. Одно протяженное значимое поражение расположено в середине правой венечной артерии, другое короткое значимое поражение расположено в дистальном отделе этого сосуда. Аксиальные компьютерные томограммы (скомпонованные) показывают наличие как необызвествленной, так и обызвествленной бляшки в пределах ближайшего стеноза, тогда как исключительно некальцинированная бляшка визуализируется в пределах более дистального стеноза. Наличие двух значительных поражений было подтверждено на диагностической традиционной коронарографии. CA - традиционная ангиограмма; cMPR - криволинейная многоплоскостная реконструкция; MIP - изображение в проекции максимальной интенсивности; RCA - правая венечная артерия.

Таблица 6.4. Чувствительность и специфичность обнаружения стеноза венечной артерии на 64-срезовых компьютерных томографах

Вид КТ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная прогностическая значимость, %	Отрицательная прогностическая значимость, %
При 64-срезовой КТ [13]				
На сегмент	86	96	83	96,5

На пациента	97,5	91	93.5	96,5
КТ с двумя рентгеновскими трубками [15-18]				
На сегмент	93	96	78	98
На пациента	98	87	89	97

Таблица 6.5. Диагностическая эффективность 64-срезовой компьютерной томографии в зависимости от клинического предварительного тестирования вероятности поражения венечной артерии у 254 пациентов [20]

Предварительный тестовый риск (по шкале Дьюка)	Количество	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная прогностическая значимость, %	Отрицательная прогностическая значимость, %
Высокий	105	98	74	93	89
Промежуточный	83	100	84	80	100
Низкий	66	100	93	75	100

Было показано, что КТ-коронарография, не выявившая стеноза артерии, позволяет идентифицировать людей с очень благоприятным клиническим результатом, низким процентом смертности и реваскуляризации, даже если стресс-тест демонстрирует наличие ишемии [23-25].

КТ-коронарография может безопасно и эффективно исключить стеноз артерии у больных с острой болью в груди и низким риском ИБС (отрицательные анализы на присутствие ферментов и неизмененные данные ЭКГ). Было доказано, что клинический исход в течение 1 года у пациентов, выписанных на основании отсутствия изменений в венечных артериях при КТ-коронарографии благоприятный [26-28].

В настоящее время нет определяющих указаний по клиническому применению КТ-ангиографии венечных артерий у больных с соответствующими симптомами. Однако существует единое мнение о том, что КТ-ангиография венечных артерий имеет клиническую ценность для исключения их стеноза и позволяет избежать инвазивной ангиографии этих сосудов у больных, имеющих соответствующие симптомы при низком и среднем факторах риска стеноза, особенно когда стресс-тест не был положительным или не выполнялся. Нормальная КТ-коронарограмма фактически исключает определенную патологию эпикардальных венечных ветвей (табл. 6.6). Выявление патологии при КТ-коронарографии является средним по надежности и зависит от тяжести боли в груди, степени ИБС (главный ствол, трехсосудистое поражение), количества кальция в венечных артериях. В дальнейшем рекомендован стресс-тест, чтобы объективно выявить ишемию или установить прямые показания к инвазивной ангиографии венечных артерий. Однако необходимо понимать, что только изображения высокого качества позволяют получить надежные диагностические результаты. По этой причине КТ-коронарографию венечных артерий следует выполнять с применением подходящей технологии (в настоящее время - 64-срезовой КТ) в исследовательских центрах с достаточным опытом оценки полученных данных, больным, у которых ожидаются изображения хорошего качества [14, 29, 30]. Скрининговые исследования для определения патологии венечных артерий у пациентов без соответствующих симптомов не рекомендованы.

Таблица 6.6. Показания для коронарной компьютерно-томографической ангиографии, согласно критериям соответствия, изданным группой профессиональных обществ в 2006 г. [29]

Обнаружение ИБС по предшествующим данным - оценка болевого синдрома в грудной клетке.

Не поддающийся толкованию или сомнительный результат стресс-теста (велотренажер, оценка кровоснабжения или стресс-эхо).

Обнаружение ИБС: симптоматическая оценка боли в груди.

Промежуточная предтестовая вероятность ИБС, данные ЭКГ, не поддающиеся толкованию или невозможность ее выполнения.

Обнаружение ИБС: симптоматика - острая боль в груди.

Промежуточная претестовая вероятность ИБС, нет изменений данных ЭКГ, результаты исследования активности ферментов отрицательны.

Оценка венечных артерий у больных с впервые развившейся СН для оценки ее этиологии.

Оценка заподозренных аномалий венечных артерий

АНОМАЛИИ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Получение аксиальных МСКТ-изображений, особенно в комбинации с 2D- и 3D-реконструкциями, позволяет точно исследовать наличие добавочных и аномальное расположение имеющихся венечных артерий (рис. 6.17 и 6.18) [31, 32]. Аномальный ход одной из венечных артерий между ЛА и аортой был связан с миокардиальной ишемией и внезапной смертью (см. рис. 6.18). КТ-коронарографию, наряду с МРТ-изображениями, рассматривают как метод выбора при подозрениях на аномалии этих артерий (см. табл. 6.6) [14, 29, 30]. Так как пациенты часто молодые, необходимо использовать протоколы с низким уровнем облучения для получения и сбора данных.



Рис. 6.17. Визуализация аномальной венечной артерии. Правая венечная артерия выходит из левого коронарного синуса (стрелка).



Рис. 6.18. Коронарная аномалия, выявленная в результате 2D-реконструкции при КТ-коронарографии. Левая главная венечная артерия выходит из правого синуса Вальсальвы и проходит между аортой (Ао) и легочной артерией (РА) налево. Такую аномалию считают злокачественной. LA - левое предсердие; RA - правое предсердие.

ОЦЕНКА ПРОХОДИМОСТИ ШУНТОВ

Из-за относительно большого диаметра и незначительной подвижности шунты служат хорошим объектом для обследования при помощи КТ. И проходимость, и окклюзия, так же как и стеноз шунта, можно идентифицировать с высокой точностью (табл. 6.7, рис. 6.19) [33-39], хотя интерпретация анастомоза шунта может зависеть от остаточного движения и металлических артефактов, вызванных сосудистыми клипсами [37]. Ангиографическое исследование больных с предшествующим шунтированием должно также включать оценку нативных венечных артерий, в том числе дистальных ветвей. Из-за преждевременного атеросклеротического поражения этот сосуд часто обызвествляется, и становится труднее определить дефекты при помощи КТ по сравнению с пациентами без предыдущей хирургии шунта [34, 35, 38]. Дополнительно из-за нехватки информации относительно ишемии миокарда, особенно важной у этих больных, применение КТ ограничено ситуациями, когда катетерная ангиография шунтов технически затруднительна или нежелательна (например, при эндокардите АК), а также если представляют интерес только шунты.



Рис. 6.19. Изображение обходного шунтирования. 3D-реконструкция КТ-ангиограммы больного с тремя венозными обходными шунтами (А). Трансплантат к левой огибающей артерии с краевым краниальным анастомозом к аорте окклюзирован (большая стрелка). Второй трансплантат к левой нисходящей артерии стенозирован (маленькая стрелка, Б), что подтверждено проводниковой ангиографией (В). Третий трансплантат к правой венечной артерии также значительно стенозирован (Г).

Таблица 6.7. Диагностическая ценность 64-срезовой компьютерно-томографической ангиографии после коронарного шунтирования

Шунты					Венечные артерии*		
Исследователь	Количество	Исключено, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Исключено, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Pache [33]	31	-	98	89			
Ropers [34]	50	-	100	97	9	86	90
Malagutti [35]	52	-	99	96	-	96	88
Meyer [36]	138	-	97	97			
Jabara [37]	50	1	100	100			
Onuma [38]	53	5	100	91	9	93	95
Feuchtnauer [39]	41	-	95	95			

* Диагностическая ценность обнаружения стеноза >50%, включая полную окклюзию, в сравнении с классической коронарографией в качестве стандарта.

КОРОНАРНЫЕ СТЕНТЫ

Металлические коронарные стенты являются причиной лучистых артефактов из-за ограниченного пространственного разрешения и фильтрации, что увеличивает видимый размер материала стента на компьютерной томограмме [40]. Лучистые артефакты вместе с остаточными артефактами от движения сердца в дальнейшем осложняют интерпретацию просвета в пределах маленького коронарного стента. Выраженность и объем артефактов зависят от материала стента и толщины покрытия (рис. 6.20) [41]. Становятся доступными стенты без использования металлических сплавов. Проходимость стента или полную окклюзию часто можно определить при КТ (рис. 6.21). В отношении небольших (<3,5 мм), бифуркационных и умеренно стенозированных стентов исследование менее надежно [40-47]. Хотя обычное использование КТ после коронарного стентирования неприменимо, оно полезно для исследования больших единичных стентов в проксимальных венечных артериях, особенно основного ствола левой венечной артерии [47], или трансплантатов при условии, что можно достичь хорошего качества изображения.

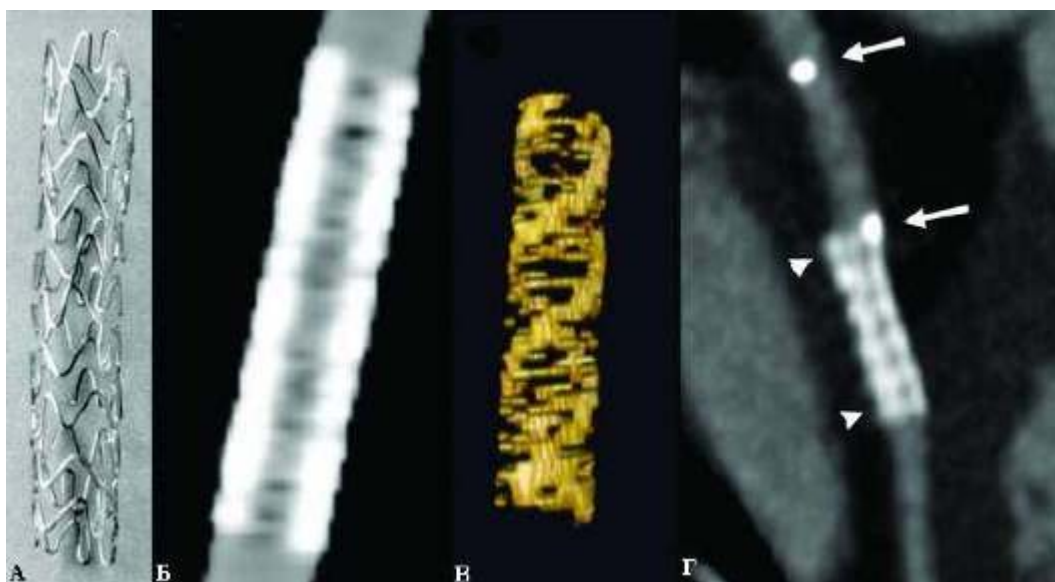


Рис. 6.20. Изображение стента. Постоянный стент размером 4×15 мм (Кроссфлекс, Кордис; А) с контрастирующим просветом. Использована высокоразрешающая 0,5-миллиметровая коллимация. Многоплоскостная реконструкция показывает внешне увеличенное изображение стента на компьютерной томограмме, что вызвано ограниченным пространственным разрешением, таким как фильтрация. Б - переменная плотность покрытия стента создает видимость двойного завитка на 3D-изображении. В - по сравнению с обычным металлическим стентом (обозначен треугольниками) полилактидная кислота, биоабсорбируемый стент (BVS, Abbott Vascular) прозрачна для лучей и невидима на компьютерной томограмме, за исключением двух металлических маркеров в проксимальном и дистальном концах (стрелки)(Г).

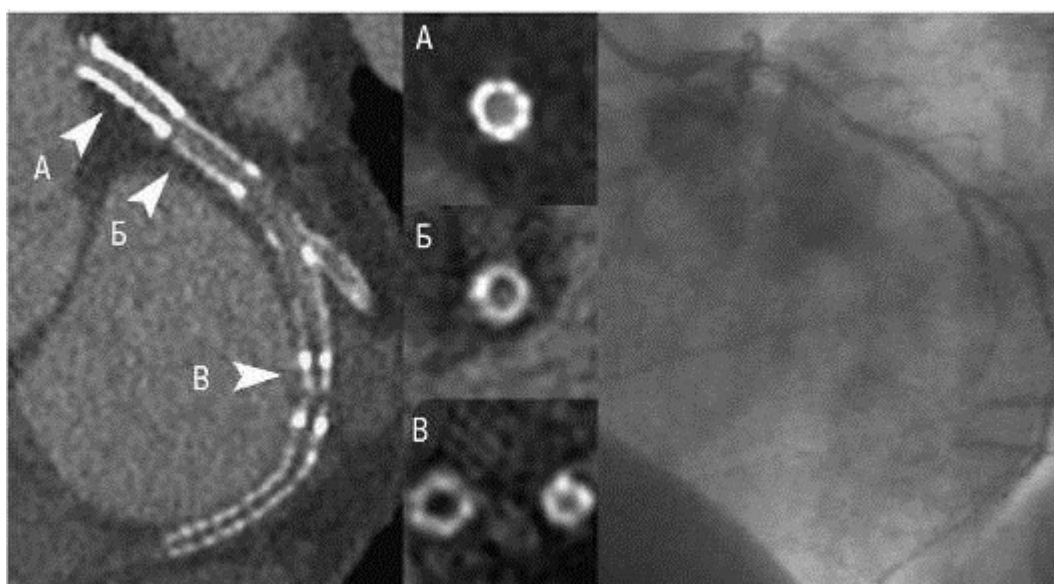


Рис. 6.21. Изображение коронарных стентов. Криволинейная многоплоскостная реконструкция (слева) левого главного ствола и левой огибающей ветви после обширного стентирования с аксиальными изображениями на трех уровнях. Продемонстрированы проходимый стент в левом главном стволе (А), рестеноз в стенте в проксимальном отделе левой огибающей ветви (Б) и окклюзия средней части левой огибающей ветви (В), так же как проходимый стент в крайней ветви, что подтверждено проводниковой ангиографией (правая группа).

ВИЗУАЛИЗИЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

КТ-коронарография дает возможность идентифицировать и, в некоторой степени, охарактеризовать нестенозирующую необычно выраженную коронарную атеросклеротическую бляшку (рис. 6.22). По сравнению с внутрикоронарным УЗИ точность определения

некальцинированной бляшки составляет приблизительно 80-90% [48-50]. Точное определение состава бляшки при КТ венечных артерий невозможно в клинической практике. Среднее ослабление КТ-сигнала в пределах "фиброзных" бляшек более высокое, чем в пределах "липидных" бляшек (малые значения ослабления 91-116 HU против 47-71 HU) [50-54]. Однако индивидуальная оценка плотности широко варьирует, и возникает существенный перекрест между различными типами бляшек. Дополнительные изменения вызваны окружающими тканями, особенно это касается плотности контрастирования просвета сосуда [55]. КТ-определение бляшки может способствовать идентификации бляшек при высоком риске разрыва и последующего ОКС (рис. 6.23). В нескольких небольших КТ-исследованиях были ретроспективно проанализированы особенности бляшки у больных после ОКС. При этом были отмечены более высокий процент некальцинированных бляшек, более выраженные изменения и более высокая частота осложнений при очень низкой денситометрической плотности бляшки (<30 HU), ответственных за острые коронарные события, по сравнению с устойчивыми поражениями [56-58]. Однако КТ-анализ бляшек, выполненный *после* острого коронарного события и разрыва бляшки с последующим формированием тромба, может вносить вклад в КТ-проявление этих повреждений, вызывая сомнения относительно фактических характеристик бляшки до разрыва.



Рис. 6.22. Визуализация атеросклеротической бляшки в венечной артерии. Различные типы бляшек, визуализируемые при 16-срезовой КТ (вращение 370 мс, коллимация 16×0,75 мм) после в/в инъекции контрастного вещества. А - полностью кальцинированная бляшка основного ствола левой венечной артерии (стрелка). Б - частично кальцинированная бляшка левой нисходящей венечной артерии (стрелка). В - некальцинированная бляшка проксимального отдела левой нисходящей венечной артерии (стрелка).



Рис. 6.23. Атеросклеротическая бляшка в венечной артерии с небольшим стенозом просвета, отчетливо определяемым при реконструкции. А - КТ-ангиография венечной артерии, демонстрирующая при реконструкции некальцинированную бляшку в проксимальном отделе правой венечной артерии (стрелка). Негативное изображение показывает поперечное сечение этой бляшки. Б - инвазивная коронарограмма. Отмечается очень умеренный стеноз просвета артерии на участке атеросклеротического поражения (стрелка).

Проспективные исследования количества некальцинированных атеросклеротических бляшек, видимых при КТ-коронарографии, выявили признаки, предсказывающие будущие сердечно-сосудистые события. Одно исследование 100 пациентов с подозрением на ИБС, обследовавшихся в течение 16 мес после КТ-коронарографии, продемонстрировало более высокую степень нормы сердечно-сосудистой системы у больных с нестенозирующей (не препятствующей прохождению крови) бляшкой, обнаруженной при МСКТ, по сравнению с людьми без бляшек [59]. Другой ретроспективный анализ 1127 пациентов с болью в груди выявил высокую летальность у больных, имеющих больше пяти коронарных сегментов, суженных бляшками (кальцинированными или нет), по сравнению с людьми, у которых вовлечено меньше пяти сегментов [24]. Было выполнено только одно исследование по КТ-коронарографии у 1000 пациентов средних лет, не имевших клинической симптоматики. При этом было сделано заключение, что КТ-коронарографию не следует считать информативным методом для определения риска образования бляшек у людей без боли в груди [60].

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА И ПЕРИКАРДА

КТ сердца позволяет проводить исследование его структуры благодаря высокому качеству изображения всего сердца с высокой разрешающей способностью и отчетливому различию между усиленной контрастным веществом кровью и окружающими тканями. Таким образом, теоретически этот метод можно применить при многих клинических ситуациях, когда необходима точная визуализация анатомии сердца. Однако КТ связана с облучением и в большинстве случаев требует применения йодсодержащего контрастного вещества. По этим причинам строение сердца и перикарда обычно оценивают при ЭхоКГ или МРТ. Тем не менее КТ может служить альтернативным методом и предоставлять точную информацию о морфологии и патологии сердца, если ЭхоКГ или МРТ нельзя выполнить с получением изображений удовлетворительного качества.

ОПУХОЛИ СЕРДЦА И ТРОМБЫ

Опухоли сердца (см. главу 20) выявляют при КТ как дефекты контрастирования, деформацию заполненных контрастом полостей сердца или как утолщение, часто неоднородное, стенки сердца (миокард или перикард). КТ имеет ограниченные возможности в характеристике мягких тканей, поэтому в части случаев возникают трудности в определении точной локализации опухолей, проникающих в миокард или смежных с ним [61]. Однако наличие кальция (например, в миксомах) можно легко установить или исключить при КТ, что помогает диагностике.

Подобно опухолям, внутрисердечные тромбы выглядят как дефекты контрастирования в полости сердечных камер. Тромбы могут быть единичными или множественными, не имеющими ножки, иметь грибовидную или пластинчатую форму. Предсердные тромбы, главным образом расположенные в пределах ушка ЛП, встречаются наиболее часто. Они проявляются как дефект наполнения (рис. 6.24; см. главу 29). Однако следует помнить, что при пониженной сократительной функции предсердий, например при их фибрилляции, после инъекции контрастного вещества, даже при отсутствии тромба, может наблюдаться слабое контрастирование ушка предсердия.

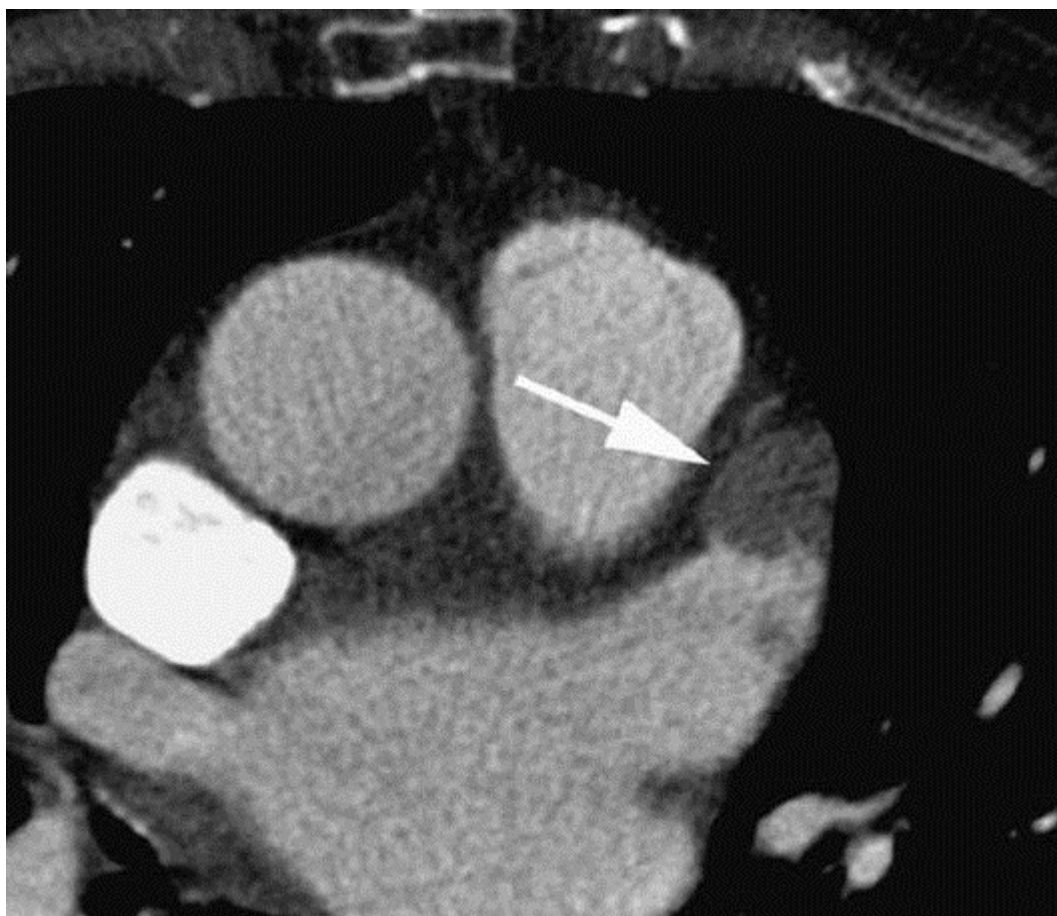


Рис. 6.24. Визуализация тромба в предсердии. Дефект наполнения показан в ушке ЛП (стрелка).

Тромбы в ЛЖ часто обнаруживают после предшествующего ИМ. Обычно они расположены рядом с зоной ИМ и связаны с расстройствами движения стенки (рис. 6.25) (см. главу 16).

Дифференцирование тромба от миокарда и сосочковой мышцы может быть затруднительным. При этом старые тромбы могут обызвествляться.

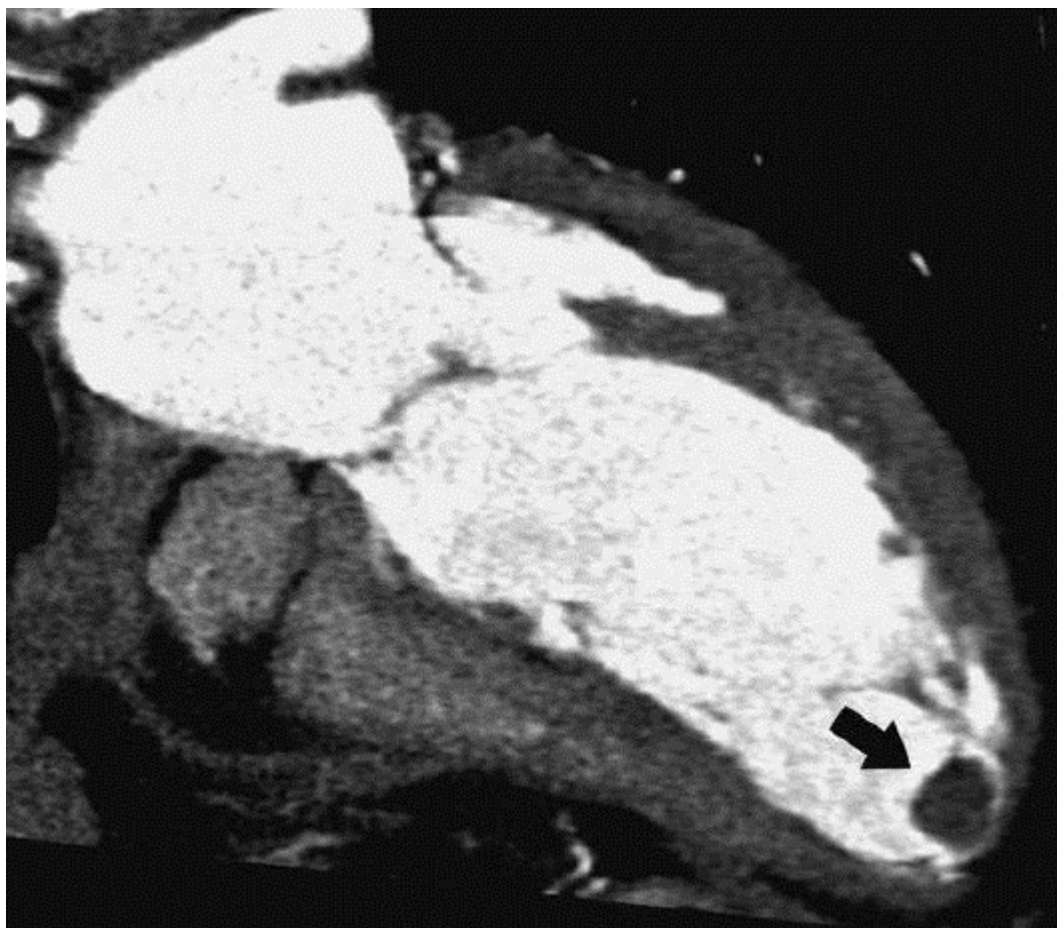


Рис. 6.25. Визуализация тромба левого желудочка. Тромб в верхушке ЛЖ (стрелка).

ПАТОЛОГИЯ ПЕРИКАРДА

На КТ-томограммах перикард обычно оценивают по передней поверхности сердца. Он очерчивается как тонкая структура мягкой тканевой плотности, смежная с жировой тканью средостения и расположенная вентрально от него и снаружи от эпикарда. Толщина нормального перикарда составляет 1-2 мм, но по мере приближения к месту прикрепления перикарда к диафрагме он утолщается до 3-4 мм [62].

Патология перикарда включает его утолщение и кальциноз, выпот в полость перикарда, локальные перикардиальные новообразования или интраперикардиальные опухоли. Утолщение перикарда может быть ограниченным или распространенным. Патологический процесс способен вовлекать и париетальный, и висцеральный перикард, а иногда миокард. Однако утолщение перикарда самого по себе не считают доказательством наличия патологического процесса, влияющего на гемодинамику. В этом контексте может быть полезным обнаружение кальциноза перикарда (рис. 6.26). Выпот в полости перикарда обычно накапливается в каудальной его части и проявляется содержимым жидкостной плотности, прилежащим к миокарду ЛЖ. По мере нарастания количества выпота он распространяется к вентральной поверхности правых предсердия и желудочка. Послеоперационный выпот в полость перикарда может быть ограниченным, например прилегать к ПП. Перикардиальные кисты обычно проявляются как круглые или овальные новообразования в правом перикардиально-диафрагмальном углу (рис. 6.27). Кисты, заполненные жидкостью, соответствуют плотности воды. При раке груди и легких может наблюдаться метастазирование опухоли в перикард.

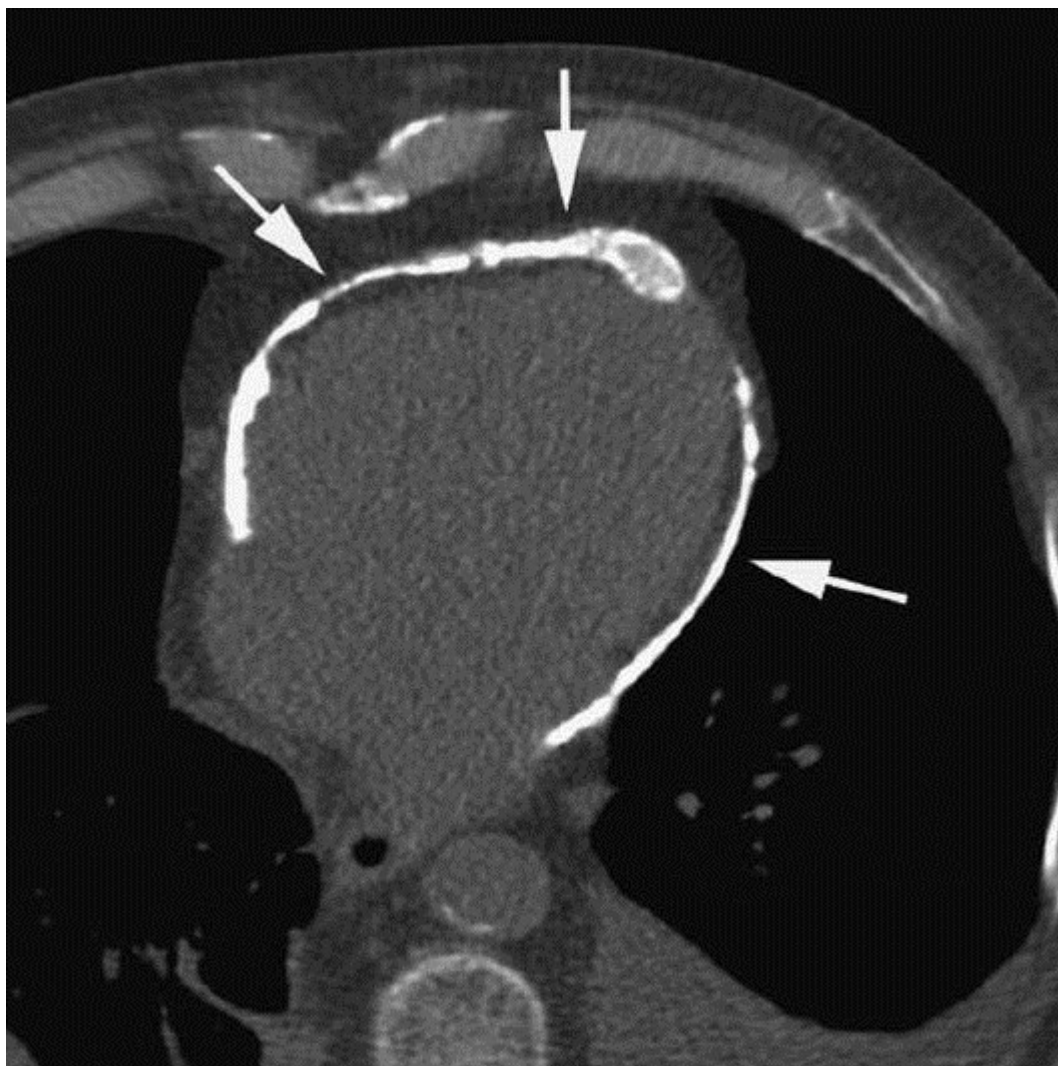


Рис. 6.26. Визуализация обызвествления перикарда. Утолщенный перикард с выраженным кальцинозом (стрелки).

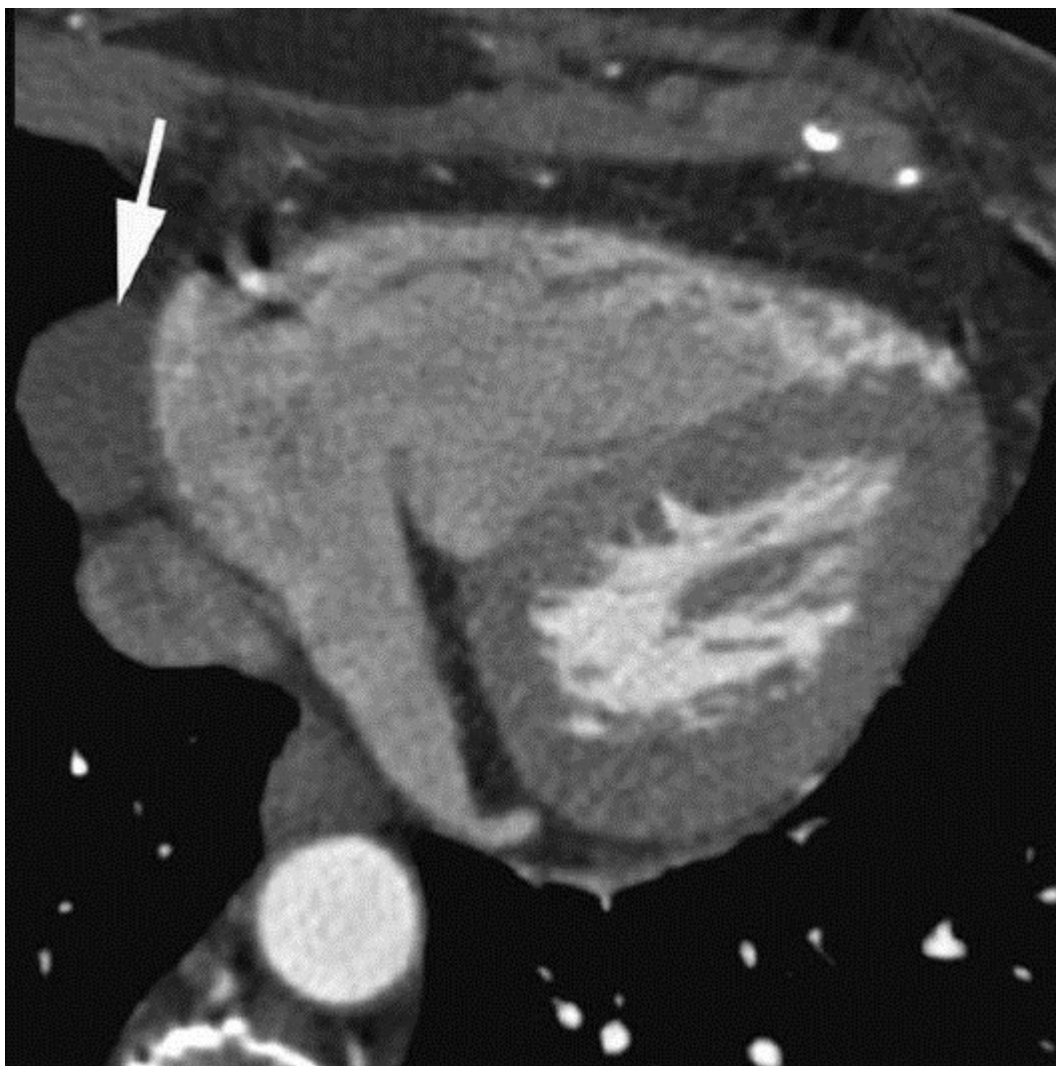


Рис. 6.27. Визуализация перикардальной кисты. Перикардальная киста в правом реберно-диафрагмальном углу (стрелка).

КРУПНЫЕ СОСУДЫ

Так как крупные сосуды смещаются при сердечных сокращениях и дыхании, высокая скорость сканирования современных КТ-сканеров, их высокое пространственное разрешение и хорошая контрастность между кровью в просвете сосуда и окружающими тканями являются факторами, по которым МСКТ-ангиография стала важной и надежной клинической диагностической методикой в оценке крупных сосудов средостения. При КТ грудной полости ЭКГ-синхронизацию используют редко.

АНЕВРИЗМА ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Аневризмы аорты (см. главу 31) вызваны дегенерацией средней оболочки стенки кровеносного сосуда. Они наиболее часто встречаются при атеросклеротической болезни, но также возникают вследствие синдрома Марфана, кистозного некроза средней оболочки сосуда, травмы, постстенотической дилатации или инфекционно-грибковых заболеваний.

Аневризмы разделяют на истинные и ложные. Истинная аневризма вовлекает все слои стенки, часто связана с атеросклерозом и обычно имеет веретенообразную форму (рис. 6.28). Ложные аневризмы возникают вследствие перфорации или пенетрации внутренней и средней оболочек стенки сосуда и их стенка состоит из адвентициальной оболочки и периваскулярных тканей (рис. 6.29). Они часто имеют мешкообразную форму, узкую шейку и связаны с травмой или инфекцией. Аневризмы грудного отдела аорты нередко заполнены интрамуральными тромбами, а длительно существующие аневризмы могут обызвестляться. При КТ аневризмы визуализируются как локальное увеличение диаметра аорты.

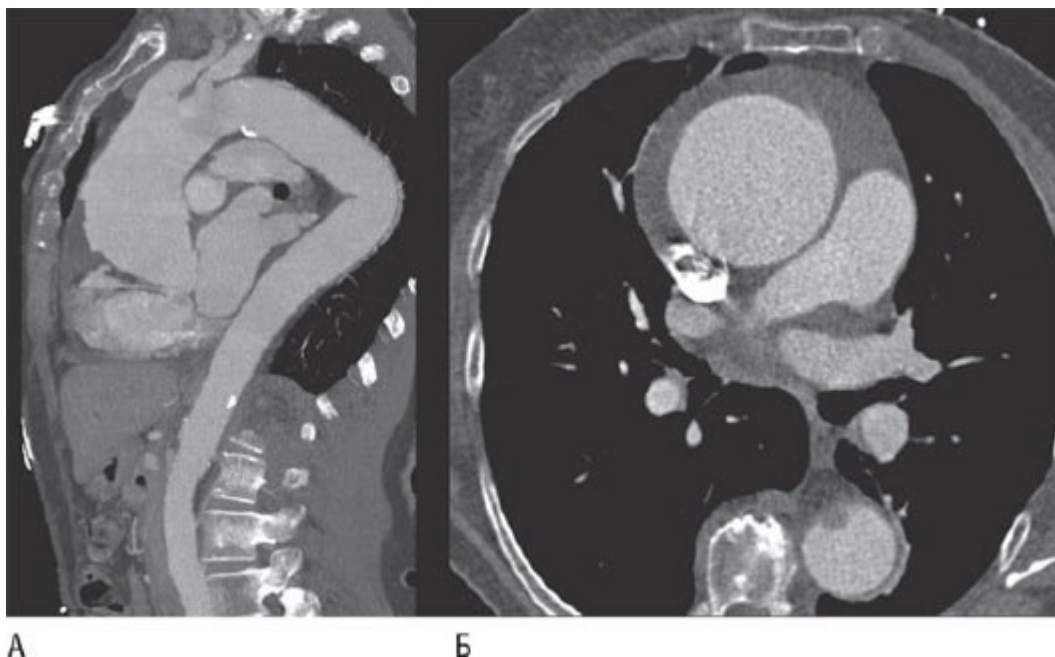


Рис. 6.28. Визуализация аневризмы аорты. Аневризматическая дилатация восходящей части аорты (А). Аксиальное изображение на уровне дуги аорты (Б) демонстрирует значительное различие в диаметре полости восходящей и нисходящей частей аорты. Значительное количество жидкости в перикардальном пространстве окружает восходящий отдел аорты (стрелки).



Рис. 6.29. Визуализация аневризмы аорты. Маленькая мешковидная аневризма на уровне дуги аорты (стрелка, А). Маленькую шейку и местоположение легко оценить в сагиттальной проекции. Поперечное сечение дуги аорты демонстрирует эксцентричную конфигурацию аневризмы (Б).

РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ

Расслоение стенки аорты (см. главу 31) вызвано разрывом в пределах интимы артерии с последующим развитием и антероградным распространением ложного просвета вдоль средней оболочки сосуда. Возможно ретроградное распространение расслоения с вовлечением АК. Ложное русло в диаметре часто больше истинного и способно слепо заканчиваться или повторно соединяться с истинным руслом. Ложное русло может тромбироваться или остаться открытым. Расслоения обычно связывают с артериальной гипертензией или синдромом Марфана (см. главу 31). Их можно дифференцировать согласно классификациям Дебейки или Станфорда, учитывающим вовлечение в процесс восходящей аорты (Дебейки тип I и II, Станфорд тип А), требующим экстренного хирургического вмешательства и характеризующимся плохим прогнозом, и ограниченных нисходящей частью аорты (Дебейки тип III, Станфорд тип В), которые в отсутствие осложнений лучше всего лечатся терапевтически и имеют относительно хороший прогноз.

При КТ расслоение характеризуется наличием отслоившейся интимы, разделяющей истинное и ложное русло (рис. 6.30). Косвенные КТ-симптомы расслоения включают смещение кнутри обызвествленной стенки ложного просвета, разность контрастирования между истинным и ложным просветом, наличие (неконтрастированного) тромба в ложном просвете, утолщение аортальной стенки и (потенциально) выпот в полость перикарда.



Рис. 6.30. Визуализация расслоения аорты. А - расслоение аорты I типа по классификации Дебейки (соответствующее типу А по классификации Станфорда), распространяется от восходящей аорты к нисходящей и брюшной аорте (стрелки), что показано в 3D-изображении. Толстая стрелка указывает на инфраренальную аорту, которая окклюзирована. Б - расслоение, показанное в (А), отображено при использовании многоплоскостных реконструкций вдоль оси аорты. Инфраренальная аорта окклюзирована

(толстая стрелка), виден продольный кальциноз стенки. В - на аксиальном срезе области груди видно расслоение стенки. Отслоившаяся интима идентифицируется в восходящем и нисходящем отделах аорты (стрелки).

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Было продемонстрировано, что КТ обеспечивает высокую диагностическую точность при обнаружении легочной эмболии (см. главу 37). Легочные эмболии при КТ проявляются как обструкции или дефекты наполнения ангиографии ствола ЛА, правых или левых ЛА, а также их ответвлений (рис. 6.31). Легочные эмболии обычно двусторонние [45]. В обычной клинической практике КТ-ангиографию теперь рассматривают как метод выбора при подозрении на ТЭЛА [63].



Рис. 6.31. Визуализация легочной эмболии. Массивная эмболия на уровне бифуркации ЛА. Ao - аорта; AP - легочная артерия.

ДИАГНОСТИКА ПРИ ОСТРОЙ БОЛИ В ГРУДИ

Для оптимизации выявления причин острой боли в груди в отделении скорой помощи были проведены исследования диагностических возможностей оценки содержания коронарного кальция с последующим выполнением КТ-коронарографии. Отсутствие кальциноза по ходу венечных артерий или отсутствие бляшки при КТ-коронарографии у больных с острой болью в груди при низком уровне риска (нет изменений данных ЭКГ или ферментных показателей) фактически исключает ОКС и имеет превосходный краткосрочный и долгосрочный прогноз [64-68]. При единственном КТ-сканировании можно выявить или исключить ОКС, легочную эмболию, расслоение аорты и все опасные для жизни состояния, связанные с острой болью в груди. Из-за большой зоны сканирования, необходимости контрастирования и легочных, и венечных артерий необходима более высокая доза контрастного вещества, что ведет к увеличению дозы облучения. Как правило, в клинической практике наиболее вероятным бывает одно из этих состояний. В этом случае КТ рекомендуют выполнять согласно проведенной сортировке пациентов (triple rule). Однако несердечные заболевания, в соответствии с жалобами пациента, могут быть обнаружены при КТ, предназначенной для исключения патологии венечных артерий.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Если сканирование проводили в течение всего сердечного цикла, то изображения могут быть реконструированы в любую фазу сердечного цикла, что позволяет оценить общую и региональную сократительную функции. Несмотря на относительно небольшое временное разрешение, глобальная функция ЛЖ при КТ хорошо коррелирует с данными ЭхоКГ и МРТ [69]. Новые протоколы сканирования, значительно уменьшающие лучевую нагрузку на пациента, не позволяют получить информацию о функционировании ЛЖ. Отдельные участки миокарда на постконтрастных КТ-ангиограммах могут не накапливать контрастного вещества из-за нарушения перфузии в случае предшествующего ИМ или тяжелой ишемии (рис. 6.32). Неоднородное накопление контрастного вещества в миокарде может также быть вызвано двигательными и лучистыми артефактами. Для дополнения ангиографической информации при КТ-ангиографии предложено оценивать перфузию миокарда после фармакологической нагрузки для обнаружения ишемии [70]. При этом можно обнаружить истончение стенки после ИМ, обызвествления или очень сильное снижение плотностных показателей миокарда из-за замещения миокарда жировой тканью [71]. Как и при МРТ, может наблюдаться отсроченное усиление после ИМ или других форм его повреждения [72]. Из-за превосходного качества изображения без применения рентгеновского излучения или йодсодержащих контрастных веществ МРТ остается наилучшим методом выявления постинфарктного кардиосклероза.



Рис. 6.32. Изображения миокарда. Конечную диастолическую (А) и конечную систолическую (Б) реконструкции можно использовать для оценки глобальной функции ЛЖ. Отсроченное контрастирование (стрелки) при КТ (В) и МРТ (Г) в случае острого (реперфузированного) ИМ нижней стенки. Дефект контрастирования (стрелки) нижней стенки при КТ сразу после в/в введения контрастного вещества у больного вскоре после реперфузированного ИМ (Д). Истончение стенки и снижение плотностных показателей (стрелки) эндокардиальной части

передней стенки, так же как и отдельные обызвествления (верхний конец стрелки) у пациента, перенесшего предшествующий ИМ в прошлом (Е).

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ КЛАПАНОВ

- КТ-изображения могут предоставить морфологическую информацию о створках АК и МК (рис. 6.33).



Рис. 6.33. Изображения аортального клапана при КТ-ангиографии после в/в введения контрастного вещества. А, Б - больной с аортальным стенозом. Виден ТК с умеренным кальцинозом. Заккрытие в диастоле полное, но остается маленькое отверстие (1,1 см²) в систоле. В, Г - больной с аортальной регургитацией. Открытие клапана немного ухудшено в систоле (площадь отверстия 2,4 см²), в то время как в диастоле остается маленькая центральная область регургитации. Створки клапана утолщены, что часто обнаруживают при регургитации крови на фоне недостаточности АК.

- Площадь отверстия при стенозе АК можно точно измерить при МСКТ. Высокое пространственное разрешение КТ иногда бывает хорошим подспорьем для оценки структур, расположенных вокруг клапанов (например, абсцессов или расхождения тканей после хирургической операции при эндокардите), которые иногда трудно выявить при ЭхоКГ или МРТ из-за артефактов, вызванных протезом клапана (рис. 6.34).



Рис. 6.34. Визуализация параклапанной фистулы у больного после замены АК (стрелка). Современные протезы клапанов обычно вызывают очень незначительные артефакты при КТ.

- Функциональные показатели, такие как скорость потока и градиент давления, не могут быть определены по данным КТ. Правые сердечные клапаны трудно визуализировать при КТ из-за сниженного и, часто, неоднородного контрастирования в правых отделах, но подбор протокола сканирования может обеспечить равномерное контрастирование в обоих желудочках, что позволит определить ФВ ПЖ.
- КТ-изображения могут иметь существенное значение при исследовании сердца в период подготовки к хирургическому вмешательству на клапанах и чрескожной замене АК.
- КТ-ангиография венечных артерий может надежно исключить их стеноз у больных с запланированным хирургическим вмешательством на клапанах [78-80].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА В ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ

При подготовке к изоляции легочных вен подробная информация относительно размеров и анатомии предсердия и легочной вены, ее размера и локализации пищевода позади ЛП потенциально улучшает эффективность и безопасность операции (рис. 6.35). КТ без ЭКГ-синхронизации чаще всего достаточно, особенно при ФП. Совмещая КТ-изображения с данными ЭКГ-картирования сердца во время абляции, можно позиционировать катетеры для абляции и уточнять положения выявленных очагов патологической активности, используя данные об индивидуальных анатомических особенностях, хотя регистрация положения катетера на КТ-изображениях ограничена смещением сердца при дыхании и сердечных сокращениях [81]. При КТ можно идентифицировать послеоперационный стеноз или тромбоз легочных вен [82].

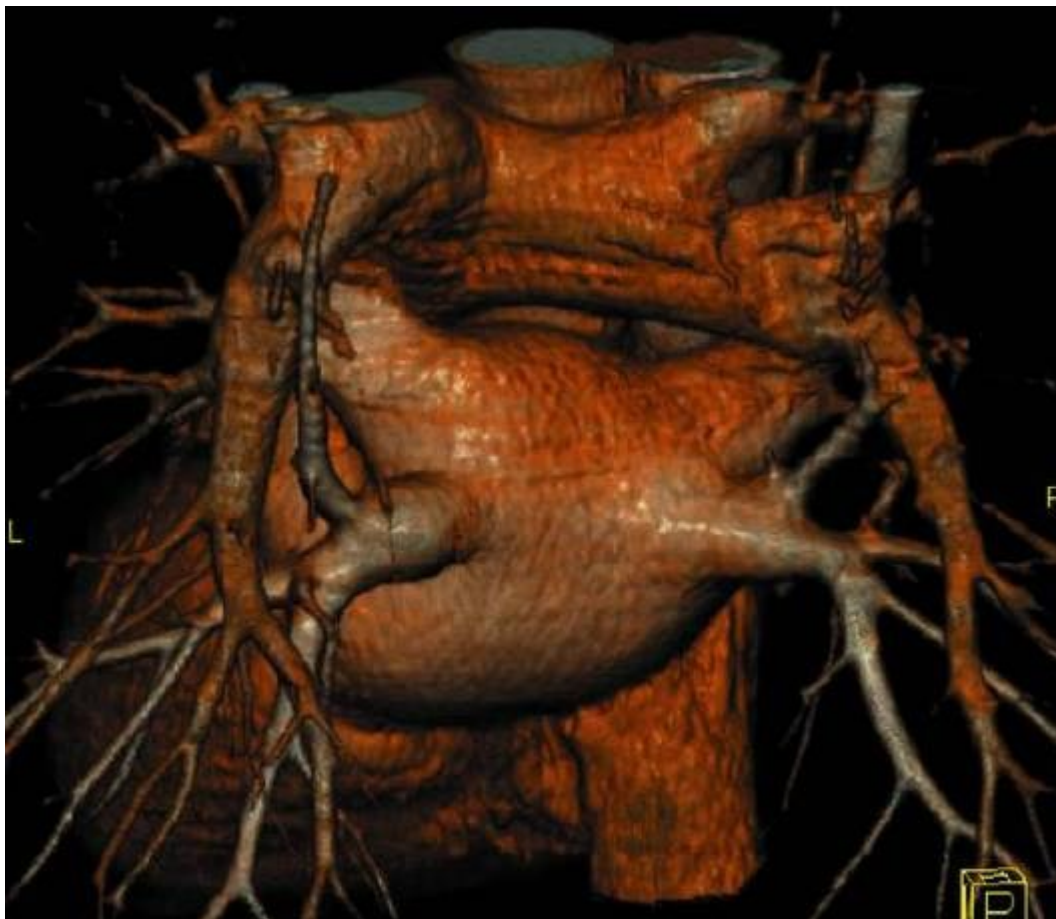


Рис. 6.35. Изображение легочных вен. 3D-КТ-ангиограмма, вид сзади относительно ЛП и легочных вен, так же как расположенных выше ЛА.

Отображение венозной системы сердца может быть полезным перед имплантацией бивентрикулярного кардиостимулятора. Используя визуализацию индивидуального строения вен сердца, оценивают возможность выполнения и проводят выбор вены для размещения электрода в ЛЖ [83, 84]. Также могут быть важны особенности углов отхождения ветвей вен, различия в анатомии синуса и наличие рудиментарных клапанных структур (клапаны Тебезия) в синусовом отверстии. Качество изображения коронарных КТ-изображений может ухудшаться из-за наличия проводов кардиостимулятора (см. главу 27), особенно в местах дистальных частей электродов и в случае петель ИКД (см. главу 30).

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА ПРИ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ СЕРДЦА

Обычно больные со сложными врожденными пороками сердца (см. главу 10) молоды, и лучевая нагрузка при КТ исследовании очень нежелательна из-за возможного проявления стохастических эффектов облучения. По этой причине МРТ является методом выбора. Однако МРТ может быть противопоказана больным с установленным кардиостимулятором, ИКД или тяжелой клаустрофобией. В этих случаях КТ сердца может предоставить точные анатомические данные этой сложной врожденной патологии, включая состояние ПЖ (после регистрации данных), но КТ не дает информации о токах крови [85].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Спиральная КТ-коронарография является очень чувствительным диагностическим методом для исключения гемодинамически значимого стеноза при атеросклерозе венечных артерий. Однако на стадии развития атеросклероза спиральная КТ-ангиография не может заменить традиционную ангиографию венечных артерий, которая жизненно важна для планирования как проводниковой, так и хирургической реканализации стенозов венечной артерии и служит "дорожной картой" для проводниковых коронарных диагностических методик, таких как интракоронарное УЗИ, биопсия, оптическая когерентная томография, спектроскопия, термография. Замена инвазивной коронарной ангиографии спиральной КТ-ангиографией венечных артерий требует улучшения временного

разрешения (более быстрое вращение трубки, две или более рентгеновских трубок, немеханическое регулирование рентгеновского излучения) и пространственного разрешения (улучшенная технология регистрации излучения без увеличения радиационного облучения). Текущие проблемы, связанные со спиральной КТ-ангиографией венечных артерий (такие, как кальциноз, ФП и относительно высокая лучевая нагрузка), следует решать, обращаясь к техническим новшествам в области регистрации данных КТ (их появление ожидают в обозримом будущем). Клиническая роль спиральной КТ в выявлении или исключении стеноза венечной артерии при сравнении с другими атравматичными методиками (стресс-ЭхоКГ, ЭКГ под нагрузкой, ОФЭКТ) должна быть установлена в дальнейших исследованиях, которые должны также включать и анализ рентабельности исследований. Необходимы исследования атеросклероза венечных артерий (кальцифицированных и некальцифицированных бляшек) для дальнейшей оценки его роли в прогнозе, профилактике и экономической эффективности лечения ИБС у пациентов, не имеющих клинической симптоматики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Bluemke D.A., Achenbach S., Budoff M. et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. - P. 586-606.

Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. et al. Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. A Report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) Developed in Collaboration With the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 402-426.

Hendel R.C., Patel M.R., Kramer C.M. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1475-1497.

Schroeder S., Achenbach S., Bengel F. et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 531-556.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moshage W., Achenbach S., Seese B. et al. Coronary artery stenoses: three-dimensional imaging with electrocardiographically triggered, contrast agent-enhanced, electron beam CT // *Radiology*. - 1995. - Vol. 196. - P. 707-714.

2. Einstein A.J., Henzlova M.J., Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography // *JAMA*. - 2007. - Vol. 298. - P. 317-323.

3. Hausleiter J., Meyer T., Hadamitzky M. et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice // *Circulation*. - 2005. - Vol. 113. - P. 1305-1310.

4. Earls J.P., Berman E.L., Urban B.A. et al. Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose // *Radiology*. - 2008. - Vol. 246. - P. 742-753.

5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 15. - P. 827-832.

6. Becker C.R., Kleffel T., Crispin A. et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT // *Am. J. Roentgenol.* - 2001. - Vol. 176. - P. 1295-1298.

- 7.Hong C., Bae K.T., Pilgram T.K. Coronary artery calcium: accuracy and reproducibility of measurements with multi-detector row CT - assessment of effects of different thresholds and quantification methods // Radiology. - 2003. - Vol. 227. - P. 795-801.
- 8.Schoenhagen P., Tuzcu M. Coronary artery calcification and end-stage renal disease: Vascular biology and clinical implications // Cleve. Clin. J. Med. - 2002. - Vol. 69. - Suppl. 3. - P. 12-20.
- 9.Shaw L., Raggi P., Schisterman E. et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality // Radiology. - 2003. - Vol. 228. - P. 826-833.
- 10.Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography).Developed in Collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 402-426.
- 11.Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification observations from a registry of 25,253 patients // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 1860-1870.
- 12.Detrano D.R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 1336-1345.
- 13.Abdulla J., Abildstrom S.Z., Gotzsche O. et al. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 3042-3050.
- 14.Schroeder S., Achenbach S., Bengel F. et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 531-556.
- 15.Weustink A.C., Meijboom W.B., Mollet N.R. et al. Reliable high-speed coronary computed tomography in symptomatic patients // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 786-794.
- 16.Brodoefel H., Burgstahler C., Tsiflikas I. et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy // Radiology. - 2008. - Vol. 247. - P. 346-355.
- 17.Alkadhi H., Scheffel H., Desbiolles L. et al. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 766-776.
- 18.Ropers U., Ropers D., Pflederer T. et al. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source tomography computed angiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 2393-2398.
- 19.Achenbach S., Ropers U., Kuettner A. et al. Randomized comparison of 64-slice single- and dual-source computed tomography for the detection of coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. Img. - 2008. - Vol. 1. - P. 177-218.
- 20.Meijboom W.B., van Mieghem C.A., Mollet N.R. et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 1469-1475.
- 21.Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G. et al. Diagnostic performance of 64-multidetector-row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 1724-1732.
- 22.Meijboom W.B., Meijjs M.F., Schuijf J.D. et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 2135-2144.
- 23.Meijboom W.B., van Mieghem C.A.G., van Pelt N. et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 636-643.

24. Gilard M., Le Gal G., Cornily J.C. et al. Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed tomography findings. A prospective management outcome study // Arch. Intern. Med. - 2007. - Vol. 165. - P. 1686-1689.
25. Min J.K., Shaw L.J., Devereix R.B. et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 1161-1170.
26. Hoffmann U., Nagurney J.T., Moselewski F. et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 2251-2260.
27. Goldstein J.A., Gallagher M.J., O'Neill W.W. et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 863-871.
28. Rubinshtein R., Halon D.A., Gaspar T. et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 1762-1768.
29. Hendel R.C., Patel M.R., Kramer C.M. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1475-1497.
30. Bluemke D.A., Achenbach S., Budoff M. et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 586-606.
31. Ropers D., Moshage W., Daniel W.G. et al. Visualization of coronary artery anomalies and their course by contrast-enhanced electron beam tomography and three-dimensional reconstruction // Am. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 87. - P. 193-197.
32. Deibler A.R., Kuzo R.S., Vohringer M. et al. Imaging of congenital coronary anomalies with multislice computed tomography // Mayo Clin. Proc. - 2004. - Vol. 79. - P. 1017-1023.
33. Pache G., Saueressig U., Frydrychowicz A. et al. Initial experience with 64-slice cardiac CT: non-invasive visualization of coronary artery bypass grafts // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 976-980.
34. Ropers D., Pohle F.K., Kuettner A. et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 2334-2341.
35. Malagutti P., Nieman K., Meijboom W.B. et al. Use of 64-slice CT in symptomatic patients after coronary bypass surgery: evaluation of grafts and coronary arteries // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1879-1885.
36. Meyer T.S., Martinoff S., Hadamitzky M. et al. Improved noninvasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 946-950.
37. Jabara R., Chronos N., Klein L. et al. Comparison of multidetector 64-slice computed tomographic angiography to coronary angiography to assess the patency of coronary artery bypass grafts // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99. - P. 1529-1534.
38. Onuma Y., Tanabe K., Chihara R. et al. Evaluation of coronary artery bypass grafts and native coronary arteries using 64-slice multidetector computed tomography // Am. Heart J. - 2007. - Vol. 154. - P. 519-526.
39. Feuchtner G.M., Schachner T., Bonatti J. et al. Diagnostic performance of 64-slice computed tomography in evaluation of coronary artery bypass grafts // Am. J. Roentgenol. - 2007. - Vol. 189. - P. 574-580.
40. Nieman K., Cademartiri F., Raaijmakers R. et al. Noninvasive angiographic evaluation of coronary stents with multi-slice spiral computed tomography // Herz. - 2003. - Vol. 28. - P. 136-142.

- 41.Maintz D., Seifarth H., Raupach R. et al. 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents // Eur. Radiol. - 2006. - Vol. 16. - P. 818-826.
- 42.Rixe J., Achenbach S., Ropers D. et al. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 2567-2572.
- 43.Rist C., von Ziegler F., Nikolaou K. et al. Assessment of coronary artery stent patency and restenosis using 64-slice computed tomography // Acad. Radiol. - 2006. - Vol. 13. - P. 1465-1473.
- 44.Das K.M., El-Menyar A.A., Salam A.M. et al. Contrast-enhanced 64-section coronary multidetector CT angiography versus conventional coronary angiography for stent assessment // Radiology. - 2007. - Vol. 245. - P. 424-432.
- 45.Cademartiri F., Schuijf J.D., Pugliese F. et al. Usefulness of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 2204-2210.
- 46.Pugliese F., Weustink A.C., van Mieghem C. et al. Dual source coronary computed tomography angiography for detecting in-stent restenosis // Heart. - 2008. - Vol. 94. - P. 848-854.
- 47.Van Mieghem C.A., Cademartiri F., Mollet N.R. et al. Multislice spiral computed tomography for the evaluation of stent patency after left main coronary artery stenting: a comparison with conventional coronary angiography and intravascular ultrasound // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 645-653.
- 48.Achenbach S., Moselewski F., Ropers D. et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 14-17.
- 49.Leber A.W., Knez A., Becker A. et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 1241-1247.
- 50.Leber A.W., Becker A., Knez A. et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 672-627.
- 51.Schroeder S., Kopp A.F., Baumbach A. et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 1430-1435.
- 52.Caussin C., Ohanessian A., Ghostine S. et al. Characterization of vulnerable nonstenotic plaque with 16-slice computed tomography compared with intravascular ultrasound // Am. J. Cardiol. - 2004. - Vol. 94. - P. 99-100.
- 53.Carrascosa P.M., Capunay C.M., Garcia-Merletti P. et al. Characterization of coronary atherosclerotic plaques by multidetector computed tomography // Am. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 97. - P. 598-602.
- 54.Pohle K., Achenbach S., MacNeill B. et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: Comparison to IVUS // Atherosclerosis. - 2007. - Vol. 190. - P. 174-180.
- 55.Cademartiri F., Mollet N.R., Runza G. et al. Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in an ex vivo model of coronary computed tomography angiography // Eur. Radiol. - 2005. - Vol. 15. - P. 1426-1431.
- 56.Achenbach S., Ropers D., Hoffmann U. et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 842-847.
- 57.Hoffmann U., Moselewski F., Nieman K. et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 1655-1662.
- 58.Motoyama S., Kondo T., Sarai M. et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 319-326.
- 59.Pundzuite G., Schuijf J.D., Jukema J.W. et al. value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 62-70.
- 60.Choi E.K., Choi S.I., Rivera J.J. et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 357-365.

61. Chiles C., Woodard P., Gutierrez F.R. et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging // *Radiographics*. - 2001. - Vol. 21. - P. 439.
62. Breen J.F. Imaging of the pericardium // *J. Thorac. Imaging*. - 2001. - Vol. 16. - P. 47.
63. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2276-2315.
64. Laudon D.A., Vukov L.F., Breen J.F. et al. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department // *Ann. Emerg. Med.* - 1999. - Vol. 33. - P. 15-21.
65. Georgiou D., Budoff M.J., Kaufer E. et al. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 105-110.
66. Hoffmann U., Nagurny J.T., Moselewski F. et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 2251-2260.
67. Goldstein J.A., Gallagher M.J., O'Neill W.W. et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 863-871.
68. Rubinshtein R., Halon D.A., Gaspar T. et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 1762-1768.
69. Juergens K.U., Grude M., Maintz D. et al. Multi-detector row CT of left ventricular function with dedicated analysis software versus MR imaging: initial experience // *Radiology*. - 2004. - Vol. 230. - P. 403-410.
70. Rumberger J.A., Feiring A.J., Lipton M.J. et al. Use of ultrafast computed tomography to quantitate regional myocardial perfusion: a preliminary report // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1987. - Vol. 9. - P. 59-69.
71. Nieman K., Cury R.C., Ferencik M. et al. Differentiation of recent and chronic myocardial infarction by cardiac computed tomography // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 98. - P. 303-308.
72. Koyama Y., Matsuoka H., Mochizuki T. et al. Assessment of reperfused acute myocardial infarction with two-phase contrast-enhanced helical CT: prediction of left ventricular function and wall thickness // *Radiology*. - 2005. - Vol. 235. - P. 804-811.
73. Abbata S., Pena A.J., Maurovich-Horvat P. et al. Feasibility and optimization of aortic valve planimetry with MDCT // *Am. J. Roentgenol.* - 2007. - Vol. 188. - P. 356-360.
74. Alkadhi H., Wildermuth S., Plass A. et al. Aortic stenosis: comparative evaluation of 16-detector row CT and echocardiography // *Radiology*. - 2006. - Vol. 240. - P. 47-55.
75. Feuchtner G.M., Müller S., Bonatti J. et al. -four slice CT evaluation of aortic stenosis using planimetry of the aortic valve area // *Am. J. Roentgenol.* - 2007. - Vol. 189. - P. 197-203.
76. Habis M., Daoud B., Roger V.L. et al. Comparison of 64-slice computed tomography planimetry and Doppler echocardiography in the assessment of aortic valve stenosis // *J. Heart Valve Dis.* - 2007. - Vol. 16. - P. 216-224.
77. Pouleur A.C., le Polain de Waroux J.B., Pasquet A. et al. Aortic valve area assessment: multidetector CT compared with cine MR imaging and transthoracic and transesophageal echocardiography // *Radiology*. - 2007. - Vol. 244. - P. 745-754.
78. Meijboom W.B., Mollet N.R., van Mieghem C.A. et al. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1658-1665.
79. Gilard M., Cornily J.C., Pennec P.Y. et al. Accuracy of multislice computed tomography in the preoperative assessment of coronary disease in patients with aortic valve stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 2020-2024.
80. Scheffel H., Leschka S., Plass A. et al. Accuracy of 64-slice computed tomography for the preoperative detection of coronary artery disease in patients with chronic aortic regurgitation // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 100. - P. 701-716.
81. Malchano Z.J., Neuzil P., Cury R.C. et al. Integration of cardiac CT/MR imaging with three-dimensional electroanatomical mapping to guide catheter manipulation in the left atrium: implications for catheter ablation of atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 1221-1229.

- 82.Lacomis J.M., Goitein O., Deible C. et al. CT of the pulmonary veins // J. Thorac. Imaging. - 2007. - Vol. 22. - P. 63-76.
- 83.Jongbloed M.R., Lamb H., Bax J.J. et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 749-753.
- 84.Abbara S., Cury R.C., Nieman K. et al. Noninvasive evaluation of cardiac veins with 16-MDCT angiography // Am. J. Roentgenol. - 2005. - Vol. 185. - P. 1001-1006.
- 85.Wang X.M., Wu L.B., Sun C. et al. Clinical application of 64-slice spiral CT in the diagnosis of the tetralogy of Fallot // Eur. J. Radiol. - 2007. - Vol. 64. - P. 296-301.

ГЛАВА 07. РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА В КАРДИОЛОГИИ

Philipp A. Kaufmann, Paolo G. Camici

и S. Richard Underwood

РЕЗЮМЕ

Неинвазивную оценку кровоснабжения миокарда осуществляют посредством диагностических аппаратов, предназначенных для регистрации гамма-излучения - однофотонных эмиссионных компьютерных томографов и позитронных эмиссионных томографов. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с кардиотропными радиофармацевтическими препаратами (РФП), меченными ^{201}Tl (хлорид таллия) и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин), служит надежным и хорошо проверенным методом диагностики ишемии и ИМ, обладающим высокими чувствительностью и специфичностью.

В клинической практике отдают предпочтение радиофармацевтическим препаратам (РФП), меченным $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Высокая скорость счета фотонных импульсов, образующихся при распаде изотопа, обеспечивает получение качественных томографических изображений в различные фазы сердечного цикла. Для этого используют специальную технологию сбора сцинтиграфических данных в режиме синхронизации с ЭКГ.

Пространственные и временные изменения скорости счета фотонных импульсов над миокардом в течение сердечного цикла позволяют получить сведения о КСО и КДО ЛЖ, ФВ, нарушении локальной сократимости и регионарного систолического утолщения миокарда в дополнение к информации о состоянии кровоснабжения. Поскольку главная особенность ОКС - недостаточное кровоснабжение миокарда, перфузионная сцинтиграфия способна предоставлять важную диагностическую и прогностическую информацию врачам отделения интенсивной терапии, она позволяет выполнить стратификацию риска у больных в постинфарктном периоде.

Принципиальное отличие ПЭТ - возможность получения результатов в абсолютных единицах путем расчета объемного миокардиального кровотока, что в свою очередь позволяет диагностировать патологию коронарного кровообращения на уровне микроциркуляции. Благодаря этой технологии доказан потенциальный вклад дисфункции сосудов микроциркуляторного русла в формирование ишемии миокарда у пациентов с неизменными по данным ангиографии венечными артериями.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) - бесценные методы для диагностики жизнеспособного миокарда у пациентов с ИБС и ХСН.

В последние годы отмечен неуклонный прогресс в области совершенствования неинвазивных методик лучевой визуализации сердца, при этом большой интерес уделяют так называемым гибридным технологиям, позволяющим осуществить совмещение сцинтиграфических изображений сердца и ангиограмм венечных артерий, полученных при помощи КТ. Для этого разработаны гибридные сканеры нового поколения, представляющие собой комбинированные системы для радионуклидной и КТ или используются компьютерные программы по совмещению мультимодальных изображений сердца, которые были получены на различных диагностических аппаратах.

Хотя высокий потенциал использования гибридных технологий для неинвазивной диагностики ИБС очевиден, тем не менее их окончательное внедрение в клиническую практику еще не завершено.

ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ТИПИЧНЫЕ БОЛИ В ГРУДИ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Среди многочисленных исследований, которые обычно выполняют пациентам с подозрением на ИБС, самый простой - сбор анамнеза заболевания. Ангинозная боль - характерный признак ишемии миокарда, устранение симптомов которой является первоочередной клинической задачей. Тем не менее клинические симптомы заболевания могут быть неспецифичными, и они не отражают ни локализацию, ни объем ишемического повреждения сердечной мышцы. В большинстве случаев для определения дальнейшей тактики лечения больного приходится прибегать к уточняющим методам обследования. Как уже было упомянуто, перфузионная сцинтиграфия - надежный неинвазивный и широко доступный метод оценки кровоснабжения миокарда, роль которого в клинической практике очевидна. Чувствительность и специфичность перфузионной сцинтиграфии были предметом изучения во многих исследованиях, где в качестве стандарта обычно использовали коронарографию. На основании ее результатов проводили оценку диагностической точности сцинтиграфии. Хотя обоснованность выбора коронарографии в качестве референтного метода может быть оспорена, эта технология служит "универсальным стандартом" в оценке анатомии венечных артерий, даже если она и не предназначена для определения функционального состояния коронарного русла. Опубликованные сведения о чувствительности и специфичности перфузионной сцинтиграфии весьма противоречивы. Показатели информативности метода зависят от характеристики исследуемой группы пациентов (пол, симптомы, терапия, наличие перенесенного инфаркта и т.д.), метода радионуклидной диагностики и способа оценки результатов (планарная сцинтиграфия или ОФЭКТ, количественный или полуколичественный анализ), а также от опыта применения данной технологии в лечебном учреждении. Используя современные методы радионуклидной визуализации с получением томографических изображений, можно достичь высокой точности перфузионной сцинтиграфии с чувствительностью и специфичностью выше 91 и 87% соответственно [1]. По информативности перфузионная сцинтиграфия существенно превосходит нагрузочную ЭКГ, чувствительность и специфичность которой, по данным большого метаанализа, составляют 68 и 77% соответственно.

Справедливо возникает вопрос: почему при обследовании пациентов с подозрением на ИБС перфузионная сцинтиграфия не заменяет ЭКГ с нагрузочной пробой (см. главу 25)? Этому препятствуют некоторые факторы. Самый важный из них - доступность, присущ обеим технологиям, однако следует учитывать такие аспекты, как лучевая нагрузка на пациента и стоимость исследования. Несмотря на более высокую стоимость перфузионной сцинтиграфии, ее диагностическая эффективность существенно выше, чем у ЭКГ на фоне нагрузочной пробы [2]. Научные исследования экономической эффективности продемонстрировали значительное преимущество диагностической стратегии обследования больных с использованием перфузионной сцинтиграфии. В медицинских центрах, где повседневно применяли эту технологию, в течение 2 лет удалось уменьшить затраты на диагностику и лечение больных на 20%.

Во многих центрах начальным этапом диагностики ИБС служит ЭКГ на фоне нагрузочной пробы. Перфузионную сцинтиграфию выполняют либо при сомнительных результатах ЭКГ с нагрузочной пробой или в тех случаях, когда информация о состоянии коронарной микроциркуляции определяет дальнейшую тактику лечения больного. Перфузионная сцинтиграфия служит первичным диагностическим этапом, если больной не способен по той или иной причине выполнить нагрузочную пробу, у женщин (так как наибольшее количество ложноположительных результатов ЭКГ отмечают именно у них) и в некоторых клинических ситуациях, когда результаты ЭКГ с нагрузочной пробой представляют трудности в плане интерпретации (БЛНПГ, дополнительные пучки проведения, гипертрофия ЛЖ, влияние ЛС).

Для оценки кровоснабжения миокарда существуют три коммерчески доступных РФП, обладающих сопоставимой диагностической точностью для определения коронарного атеросклероза [3]. Для хлорида таллия (^{201}Tl) характерно интенсивное поглощение кардиомиоцитами, что обеспечивает оптимальную контрастность между дефектом кровоснабжения и непораженным миокардом. Однако при использовании меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ соединений ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмина) хорошего качества сцинтиграфических изображений достигают за счет высокого разрешения и малого количества аттенуационных артефактов. Эти технические различия не оказывают существенного влияния на решение клинических задач, тем не менее при обследовании тучных пациентов или выполнении сцинтиграфического исследования в режиме синхронизации с ЭКГ следует отдавать предпочтение РФП на основе соединений, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В самом деле, перфузионная сцинтиграфия, выполненная в режиме синхронизации с ЭКГ, позволяет

дифференцировать истинный дефект кровоснабжения от аттенуационного артефакта (рис. 7.1) и повышает надежность медицинского заключения [4]. Иной способ избежать появления артефактов - коррекция ослабления (аттенуации). Эта методика позволяет уменьшить артефакты, однако ее использование может привести к снижению чувствительности. Кроме того, для коррекции ослабления необходимо наличие специальных приспособлений (трансмиссионных источников или рентгеновской трубки, встроенной в гамма-томограф), что ограничивает применение этой технологии в большинстве медицинских учреждений.

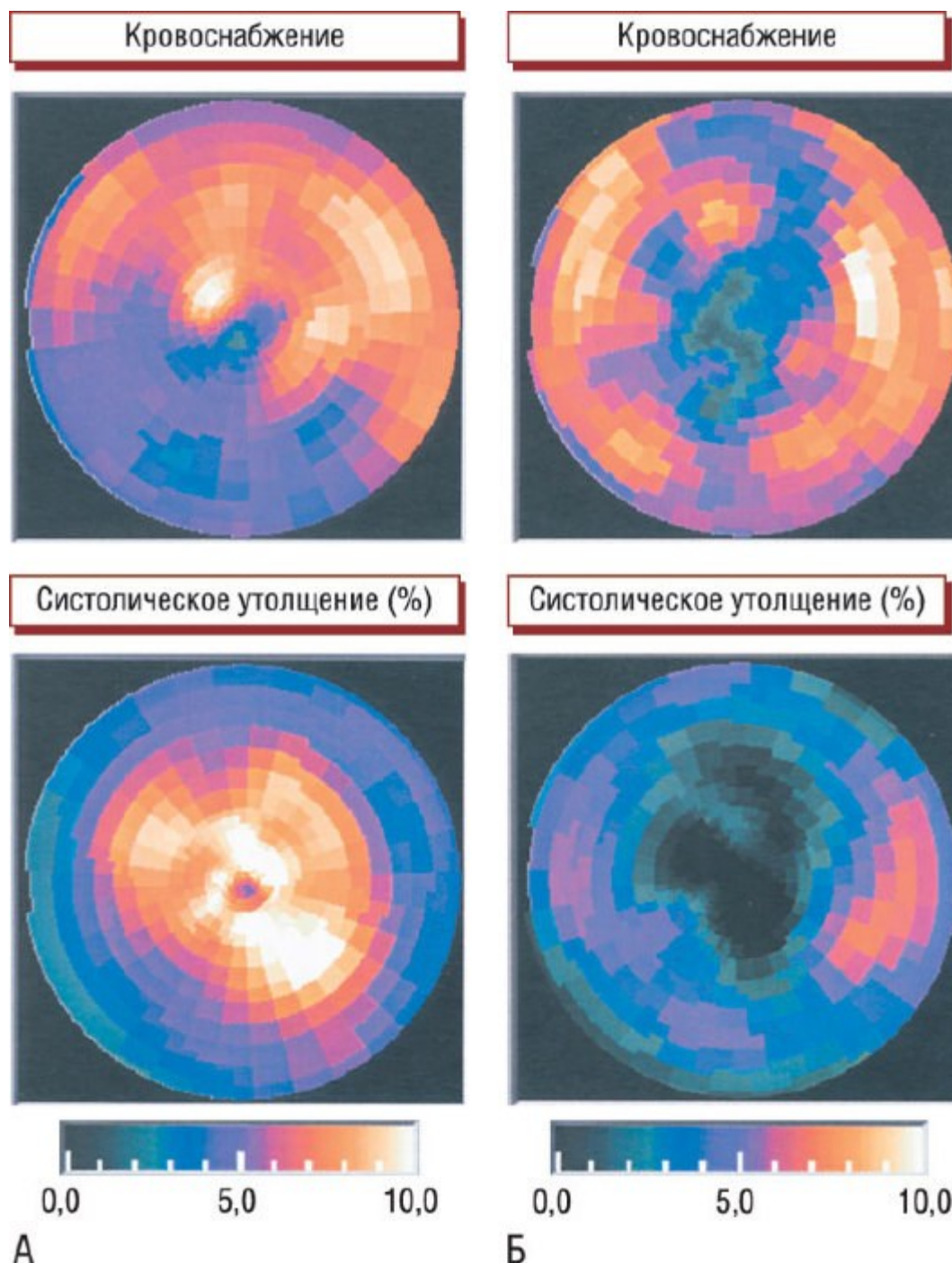


Рис. 7.1. Результаты перфузионной томосцинтиграфии миокарда в режиме синхронизации с ЭКГ, представленные в системе полярных координат. На верхней панели отражено состояние кровоснабжения ЛЖ, на нижней панели - систолическое утолщение миокарда. А - стабильный дефект кровоснабжения в нижнеперегородочной области, который не сопровождается нарушением систолического утолщения миокарда, свидетельствует в пользу аттенуационного артефакта. Б - стабильный дефект кровоснабжения в сочетании с уменьшением систолического утолщения миокарда - характерная скintiграфическая картина постинфарктного кардиосклероза.

КОРРЕКЦИЯ ОСЛАБЛЕНИЯ

Ослабление энергии фотонов мягкими тканями грудной клетки (аттенуация) в итоге создает картину регионарной неоднородности накопления радионуклида в миокарде и становится одной из наиболее частых причин артефактов при перфузионной сцинтиграфии. В основе эффекта ослабления энергии фотонов, которые испускаются радиоактивным изотопом, входящим в состав кардиотропного РФП, лежат абсорбция фотонов мягкими тканями и явление комптоновского рассеивания. Физический смысл комптоновского рассеивания заключается в том, что при пролете фотонов через различные, в том числе биологические, объекты происходит их взаимодействие с электронами атомов, образующих эти объекты. Столкновение фотонов с электронами приводит к ослаблению энергии гамма-излучения. Атенуационный артефакт выглядит как стабильный дефект кровоснабжения, если положение пациента на томографическом столе при выполнении сцинтиграфии в покое и на фоне нагрузочной пробы приблизительно одинаковое. В большинстве случаев невозможно однозначно указать причину появления стабильного дефекта кровоснабжения - артефакт или перенесенный ИМ. Этот факт оказывает негативное влияние на специфичность метода при диагностике ИБС. В настоящее время разработано несколько методов коррекции ослабления. Все они коммерчески доступны и с переменным успехом используются в клинической практике.

В большинстве этих методов применяют карту ослабления фотонной энергии, полученную с помощью линейных радиоактивных источников. В последнее время коррекцию ослабления осуществляют путем КТ. Эта технология нашла широкое применение в сочетании с ОФЭКТ (рис. 7.2) и при количественной оценке кровоснабжения сердца путем ПЭТ. По сравнению с традиционными радиоактивными источниками трансмиссионное сканирование путем КТ выполняют за очень короткий промежуток времени, а полученное изображение имеет лучшее качество. Это обусловлено высоким пространственным разрешением КТ и плотным фотонным потоком. Тем не менее доказано, что помехи при формировании КТ-аттенуационной карты могут быть обусловлены движениями грудной клетки при дыхании. Атенуационная карта (карта, отражающая плотность различных органов и тканей) формируется на основании данных низкодозной КТ и представляет собой усредненное изображение нескольких дыхательных циклов, наподобие аттенуационной карты, полученной при помощи радиоактивных германиевых источников - неотъемлемой части позитронных эмиссионных томографов. На современных многослойных компьютерных томографах сбор данных происходит в момент задержки дыхания. Даже небольшое несоответствие между трансмиссионным и эмиссионным сканами может оказать значительное влияние на качество изображения. По этой причине строгая верификация совпадения изображений и тщательная ручная коррекция любых отклонений чрезвычайно важны (рис. 7.3). При соблюдении этих условий следует ожидать хороших результатов. По данным научных исследований, применение методики коррекции ослабления фотонной энергии способствовало увеличению специфичности ОФЭКТ, не оказывая влияния на чувствительность. Однако эта технология до сих пор не имеет широкого клинического применения. Не существует определенного мнения в отношении возможностей как ОФЭКТ в режиме синхронизации с ЭКГ, так и методики коррекции ослабления в плане повышения специфичности метода. Большинство компаний, осуществляющих продажу ОФЭКТ/КТ-сканеров и многодетекторных гамма-камер, совмещенных с КТ, в будущем будут способствовать широкой популяризации этой аппаратуры и расширению знаний о клинической эффективности технологии коррекции ослабления на основе низкодозной КТ.

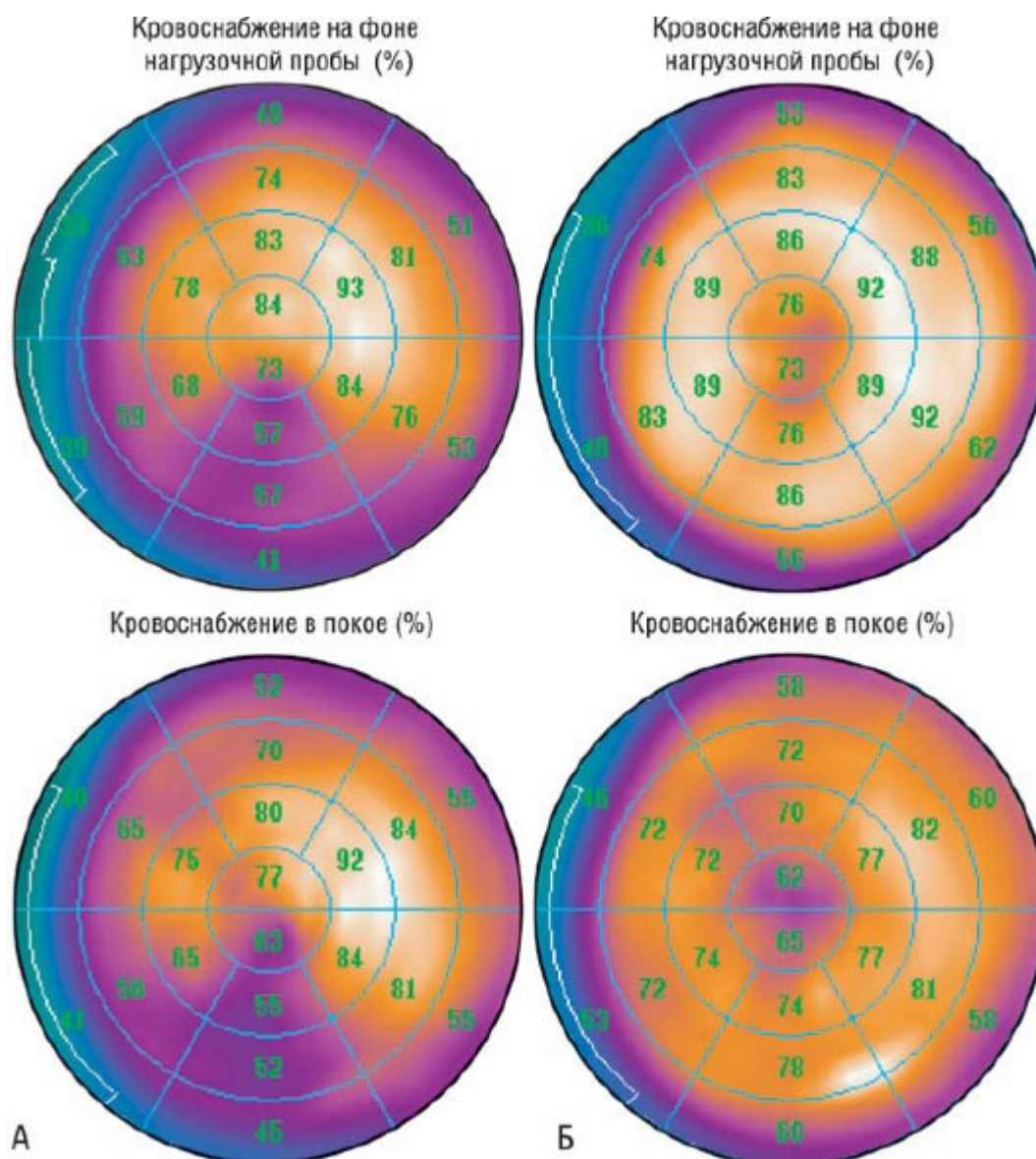


Рис. 7.2. Результаты перфузионной томосцинтиграфии миокарда, представленные в системе полярных координат, на фоне нагрузочной пробы (верхняя панель) и в покое (нижняя панель) у пациента с избыточной массой тела и неизменными венечными артериями по данным коронарографии. А - на сцинтиграммах, выполненных без коррекции ослабления, визуализируется стабильный дефект кровоснабжения в нижней стенке ЛЖ. Б - после проведения коррекции ослабления с помощью КТ (исследование выполнено на совмещенной системе "однофотонный эмиссионный компьютерный томограф/компьютерный томограф") отмечается нормализация сцинтиграфической картины, что подтверждает артефактную природу обнаруженного дефекта кровоснабжения (ослабление энергии от источника).

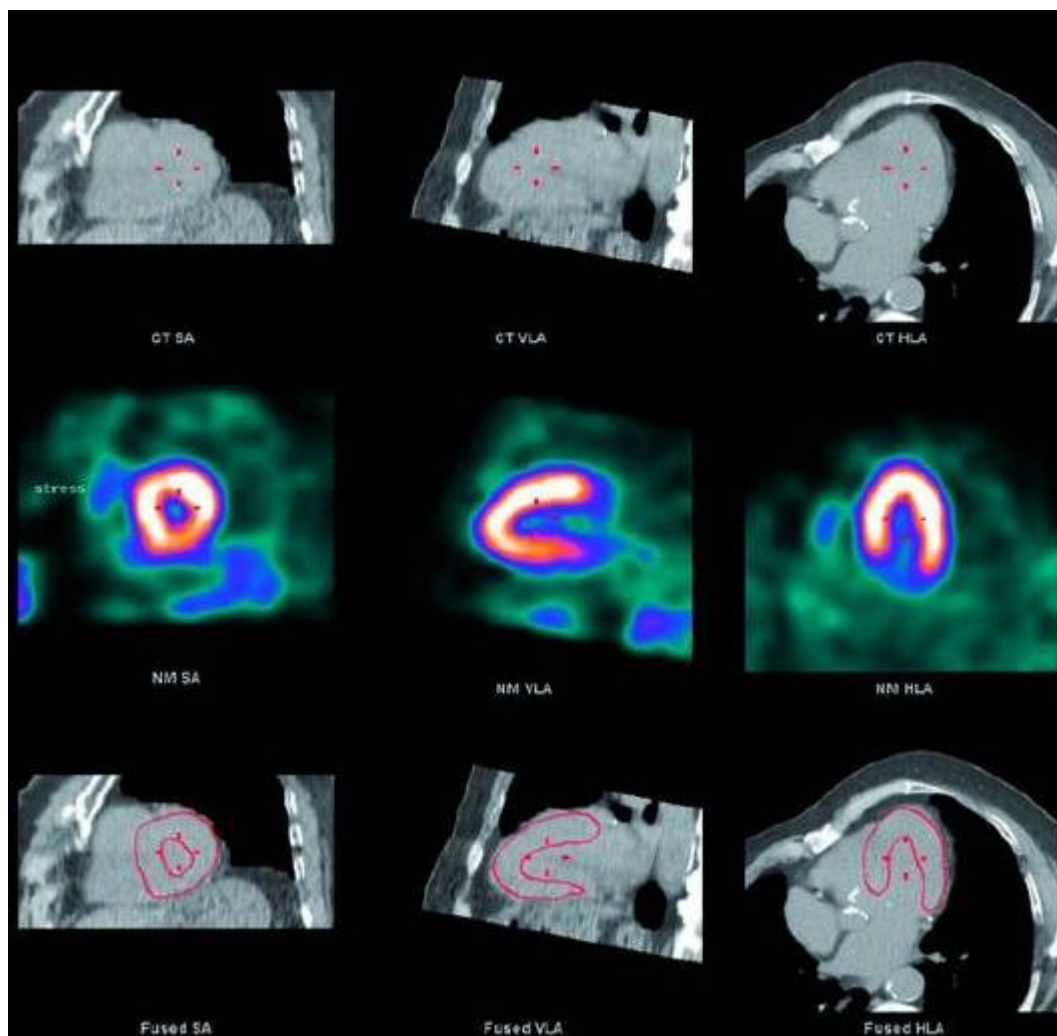
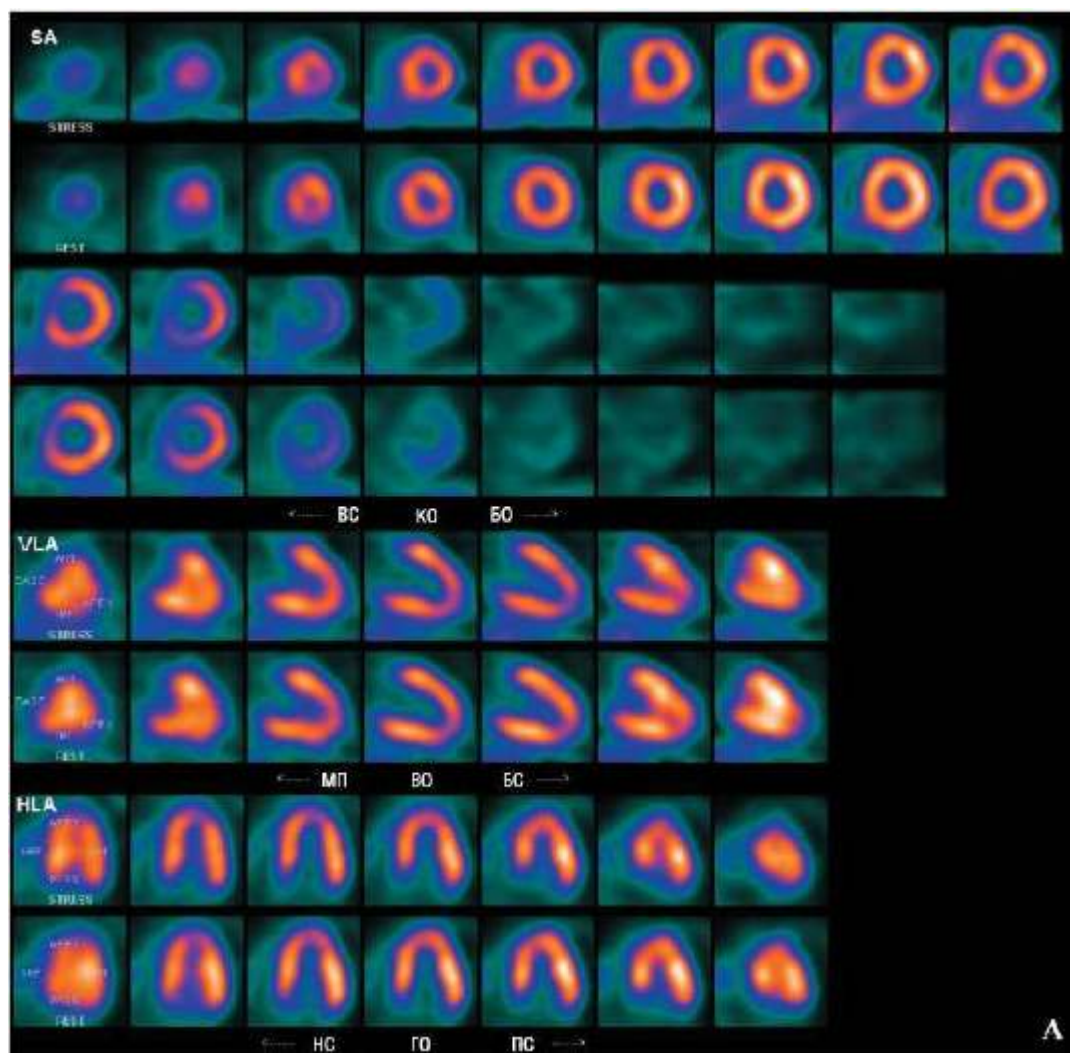


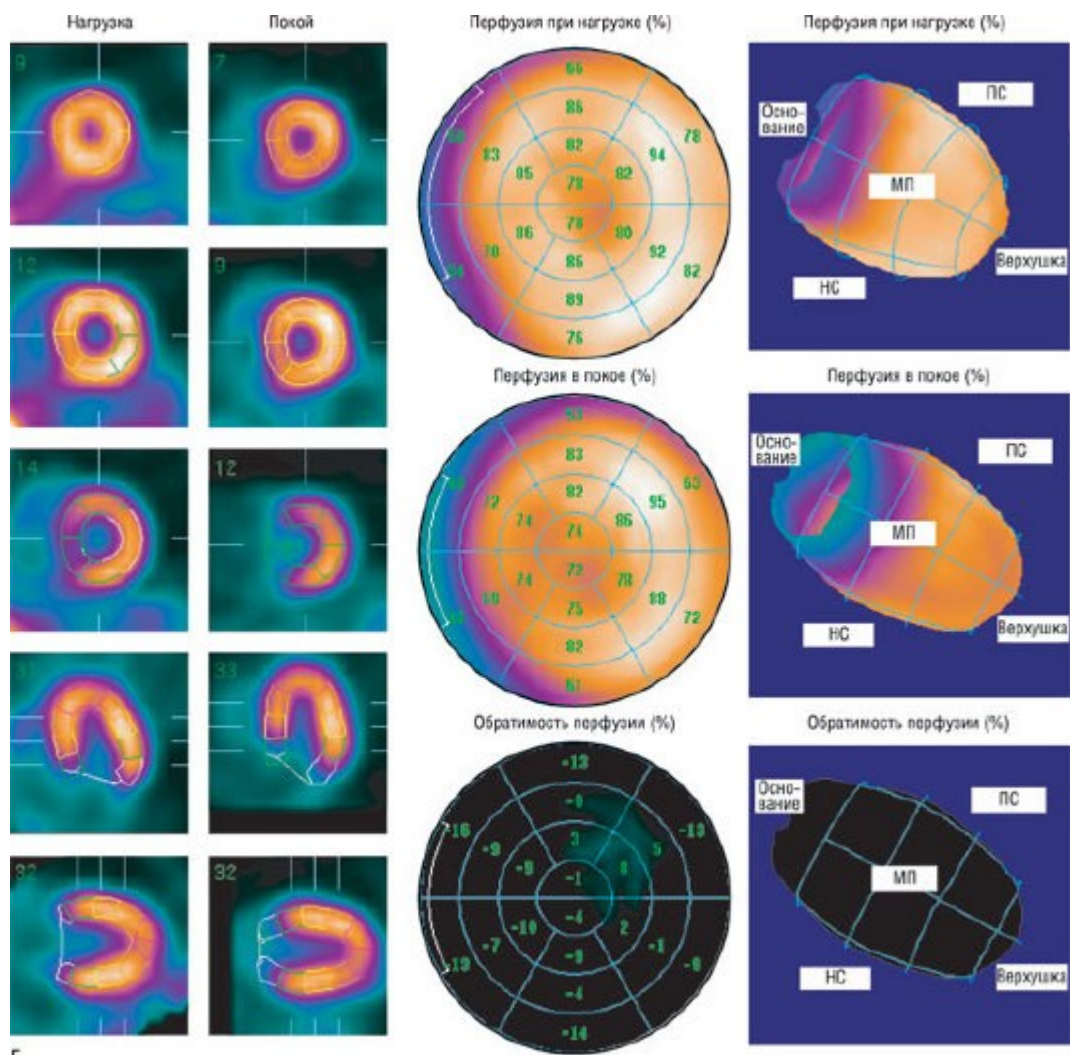
Рис. 7.3. Проверка пространственной совместимости томографических срезов сердца по короткой (SA), вертикальной (VLA) и горизонтальной (HLA) осям, полученных при помощи КТ и ОФЭКТ. Пространственное несовпадение сцинтиграфических и рентгеновских изображений устраняется путем их ручного совмещения. СТ - компьютерная томограмма; NM - сцинтиграфическое изображение сердца (ОФЭКТ); Fused - совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение сердца; stress - нагрузочная проба.

СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ С ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЕЙ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

По своим диагностическим свойствам меченные ^{99m}Tc перфузионные РФП ничуть не уступают хлориду таллия (^{201}Tl). Высокая скорость счета фотонных импульсов, образующихся при распаде изотопа ^{99m}Tc , обеспечивает получение высококачественных томографических изображений при сборе данных в режиме синхронизации с ЭКГ. Синхронизированное с ЭКГ сцинтиграфическое исследование кровоснабжения миокарда предоставляет диагностическую информацию не только о состоянии коронарной микроциркуляции в условиях покоя и на фоне нагрузочной пробы, но и о сократительной способности ЛЖ. Невысокая разрешающая способность ОФЭКТ ограничивает применение геометрического метода для расчета систолического утолщения стенки ЛЖ. Меченные ^{99m}Tc соединения, предназначенные для оценки кровоснабжения, обладают свойством прочной и длительной фиксации в кардиомиоцитах. Благодаря этому любые пространственные и временные изменения сцинтилляций над областью сердца отображают движение стенок ЛЖ. Увеличение скорости счета сцинтилляций над областью миокарда ЛЖ наблюдают в фазу систолы, а его снижение - в диастолу. Величина, на которую изменяется скорость сцинтилляций, пропорциональна утолщению стенки ЛЖ. Таким образом, технология перфузионной сцинтиграфии в режиме синхронизации с ЭКГ, помимо оценки кровоснабжения миокарда, позволяет провести измерения КСО и КДО ЛЖ, ФВ, обнаружить локальные нарушения сократимости и определить систолическое утолщение миокарда [5].

Для оценки прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний чрезвычайно важна точная и достоверная информация о размерах и функционировании ЛЖ. На основании расчета степени тяжести и объема функциональных нарушений ЛЖ проводят стратификацию риска, выбор схемы консервативного лечения и осуществляют мониторинг эффективности лекарственной терапии. Залогом успешной синхронизации процесса сбора скинтиграфических данных с сердечным циклом, в результате которой будет проведен корректный расчет объема ЛЖ и его функциональных параметров, являются высокая скорость счета фотонных импульсов и правильный сердечный ритм. Неэффективная синхронизация с ЭКГ в первую очередь наблюдается при введении низкой дозы ^{99m}Tc , так как малое количество введенного изотопа не обеспечивает необходимую скорость скинтилляций. Кроме того, нарушения сердечного ритма (ФП, синусовая аритмия, частая ЭС, миграция водителя ритма и т.д.) становятся серьезным препятствием для формирования скинтиграфического изображения ЛЖ в различные фазы сердечного цикла. Первым этапом исследования бывает тщательная настройка электрокардиографа, включающая выбор отведения, в котором зубец *R* отражает окончание диастолы: положительный зубец *R* - основное требование для большинства синхронизирующих с ЭКГ устройств. Сердечный цикл, как правило, разделяют на 8, иногда на 16 кадров. Уменьшение количества кадров приводит к занижению величины ФВ приблизительно на 4 единицы. Применение 16-кадрового протокола повышает точность расчета ФВ и КСО (благодаря увеличению временного разрешения) и предоставляет информацию о состоянии диастолической функции ЛЖ. Используемый чаще 8-кадровый протокол обеспечивает надежную оценку региональной сократительной функции, этому способствует высокое соотношение сигнал/шум. Высококачественные стандартизованные коммерчески доступные программы постпроцессинговой обработки скинтиграфических изображений позволяют с высокой точностью определить эндокардиальный и эпикардиальный контуры сердца. Процедура выполняется в автоматическом режиме и не требует вмешательства оператора. Эти методики полностью автоматизированного измерения функциональных параметров ЛЖ (рис. 7.4) получили широкое клиническое внедрение по сравнению другими технологиями: равновесной радионуклидной вентрикулографией, радионуклидной вентрикулографией по методике первого прохождения меченого индикатора, рентгеноконтрастной вентрикулографией, МРТ, 2D-ЭхоКГ. Анализ сокращения стенки ЛЖ помогает при дифференциальной диагностике аттенуационного артефакта от истинного нарушения кровоснабжения, ведь вероятность сохранения нормальной сократительной функции миокарда в области перенесенного инфаркта крайне мала. Следовательно, оценка сократительной функции ЛЖ повышает диагностическую точность перфузионной скинтиграфии и предоставляет дополнительную информацию о прогнозе заболевания. Систолическое утолщение стенки ЛЖ оказалось наиболее подходящим параметром (даже превосходящим локальную сократимость) [4], который способствует повышению специфичности метода при диагностике ИБС. Основываясь на показателе систолического утолщения миокарда, можно с высокой точностью определить природу стабильного дефекта кровоснабжения, то есть отличить постинфарктный рубец от аттенуационного артефакта (см. рис. 7.1). В последние годы в практику внедряется фазовый анализ при перфузионной скинтиграфии в режиме синхронизации с ЭКГ, предназначенный для выявления левожелудочковой диссинхронии, и продемонстрирована сопоставимость полученных результатов с данными тканевой доплерографии. Внутрижелудочковая диссинхрония - важный предиктор, определяющий эффективность сердечной РСТ. ОФЭКТ в режиме синхронизации с ЭКГ предоставляет диагностическую информацию о наличии диссинхронии ЛЖ на основании фазового анализа изменений максимальной скорости счета, возникающих в момент начала систолического утолщения миокарда в каждой точке скинтиграфического изображения ЛЖ на протяжении всего сердечного цикла [6]. В ближайшем будущем этот метод, возможно, будет играть важную роль в прогнозировании эффективности РСТ у больных с ХСН.





Б

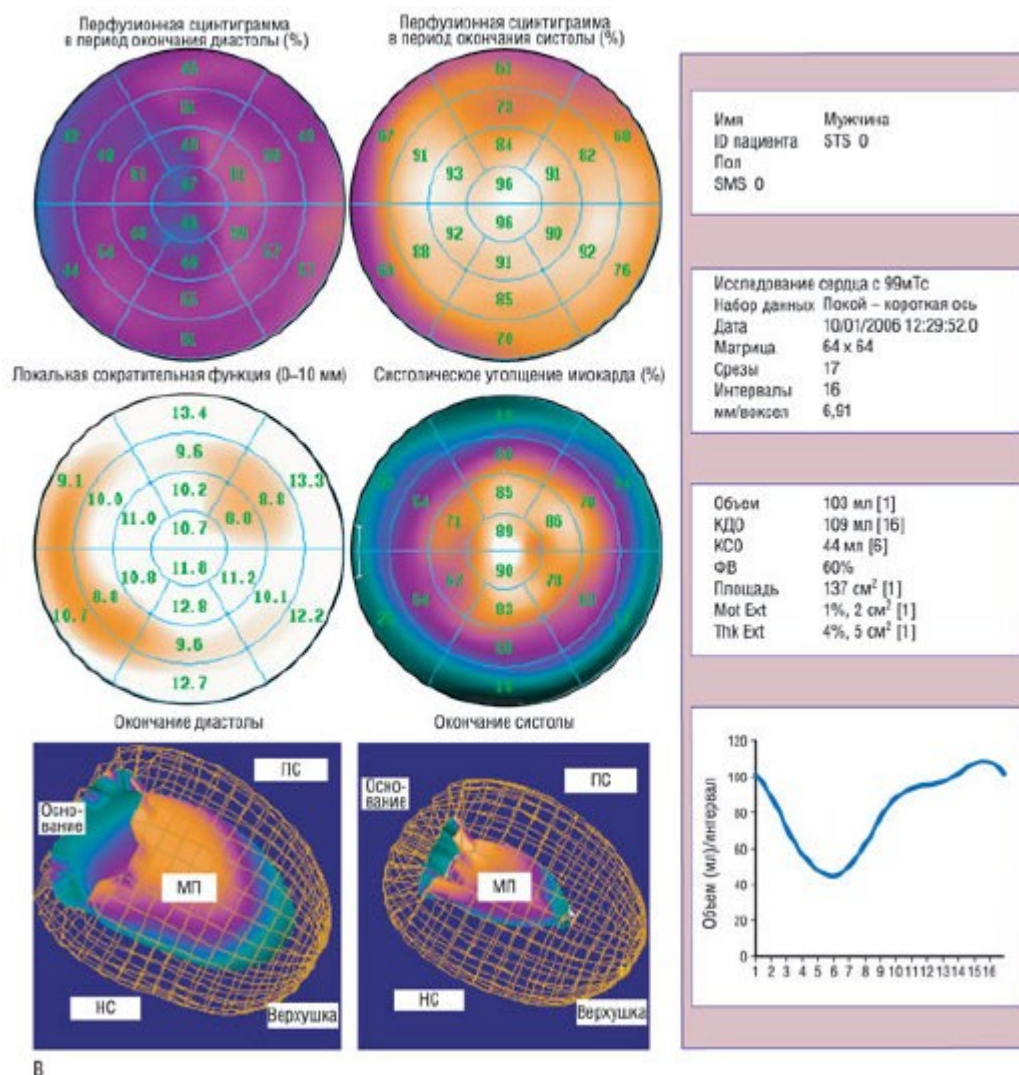


Рис. 7.4. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -тетрофосмином в покое и на фоне нагрузочной пробы у женщин с ангиографически неизменными венечными артериями. А - сцинтиграфические изображения сердца в покое и на фоне нагрузочной пробы представлены по короткой оси (верхние 4 ряда), вертикальной и горизонтальной осям (нижние 4 ряда). На всех сцинтиграфических изображениях дефекты кровоснабжения не наблюдаются. БО - базальный отдел; БС (LAT) - боковая стенка; ВО (VLA) - вертикальная ось; ВС (APEX) - верхушка сердца; ГО (HLA) - горизонтальная ось; КО (SA) - короткая ось; МП (SEP) - межжелудочковая перегородка; НС (INF) - нижняя стенка; ПС (ANT) - передняя стенка; BASE - основание сердца; REST - покой; STRESS - нагрузочная проба.

Рис. 7.4. Продолжение. Б - результаты перфузионной сцинтиграфии сердца в покое и на фоне нагрузочной пробы представлены в виде полярных координат и 3D-изображения ЛЖ - вариант нормы (справа). На срезах по короткой оси на уровне верхушки, средних и базальных сегментов представлено определение границ ЛЖ по окружности. На горизонтальных и вертикальных срезах продемонстрировано определение границ сердца у его верхушки и основания (слева). МП - межжелудочковая перегородка; ПС - передняя стенка; НС - нижняя стенка.

Рис. 7.4. Окончание. В - количественный анализ результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда, выполненной в режиме синхронизации с ЭКГ (пациентка без сердечно-сосудистой патологии). ФВ ЛЖ - 84%, при КСО менее 15 мл значения ФВ, как правило, завышены. Индекс нарушения локальной сократимости и индекс нарушения систолического утолщения, равные 0, служат доказательством отсутствия нарушений сократительной функции ЛЖ и систолического утолщения миокарда. На графике отражены изменения объема ЛЖ в различные фазы сердечного цикла. Согласно графику, диастолическая дисфункция ЛЖ не установлена (ускоренное заполнение вследствие быстрой релаксации в фазу ранней диастолы, второй пик обусловлен систолой предсердий

в фазу поздней диастолы). МП - межжелудочковая перегородка; ПС - передняя стенка; НС - нижняя стенка; SMS 0 - индекс нарушения локальной сократимости; STS 0 - индекс нарушения систолического утолщения; Mot Ext - площадь нарушения локальной сократимости миокарда; Thk Ext - площадь нарушения систолического утолщения.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

РФП для оценки кровоснабжения миокарда с помощью ПЭТ, получившими наибольшую распространенность в клинической практике, служат ^{15}O -вода, ^{13}N -аммоний, хлорид рубидия (^{82}Rb). По литературным сведениям, чувствительность ПЭТ с ^{13}N -аммонием и хлоридом рубидия (^{82}Rb) при диагностике ИБС составляет 83-100%, а специфичность - 73-100%.

Для расчета регионарного миокардиального кровотока с помощью ПЭТ предпочтение отдают ^{13}N -аммонию и ^{15}O -воде. Эти РФП обладают короткими периодами физического полураспада (10 и 2 мин), а также для их производства необходимо наличие циклотрона, расположенного в непосредственной близости от ПЭТ-сканера. Этот факт ограничивает их широкое применение. По своим фармакокинетическим свойствам ^{15}O -вода признана лучшим индикатором миокардиального кровотока, чем ^{13}N -аммоний, так как является "метаболически инертным" веществом. Путем свободной диффузии она проникает через капилляры и клеточные мембраны. Равновесие между концентрацией ^{15}O -воды во внесосудистом пространстве и капиллярном русле быстро устанавливается. Степень поглощения РФП кардиомиоцитами находится в прямой линейной зависимости от величины миокардиального кровотока и варьирует в широких пределах. Существенный недостаток, ограничивающий практическое применение ^{15}O -воды по сравнению с ^{13}N -аммонием, - короткий период накопления РФП в кардиомиоцитах, что препятствует получению высококачественного скинтиграфического изображения миокарда ЛЖ. Напротив, ^{13}N -аммоний отличается высоким уровнем накопления в кардиомиоцитах, обеспечивая оптимальное качество скинтиграфического изображения кровоснабжения сердечной мышцы (см. рис. 7.5). Таким образом, для решения практических задач предпочтительнее использование ^{13}N -аммония, однако его применение ограничено ПЭТ-центрами, оснащенными медицинским циклотроном. Коррекция ослабления фотонной энергии осуществляется при помощи внешних ^{68}Ge или рентгеновских источников, установленных на гибридных ПЭТ/КТ-сканерах [7].

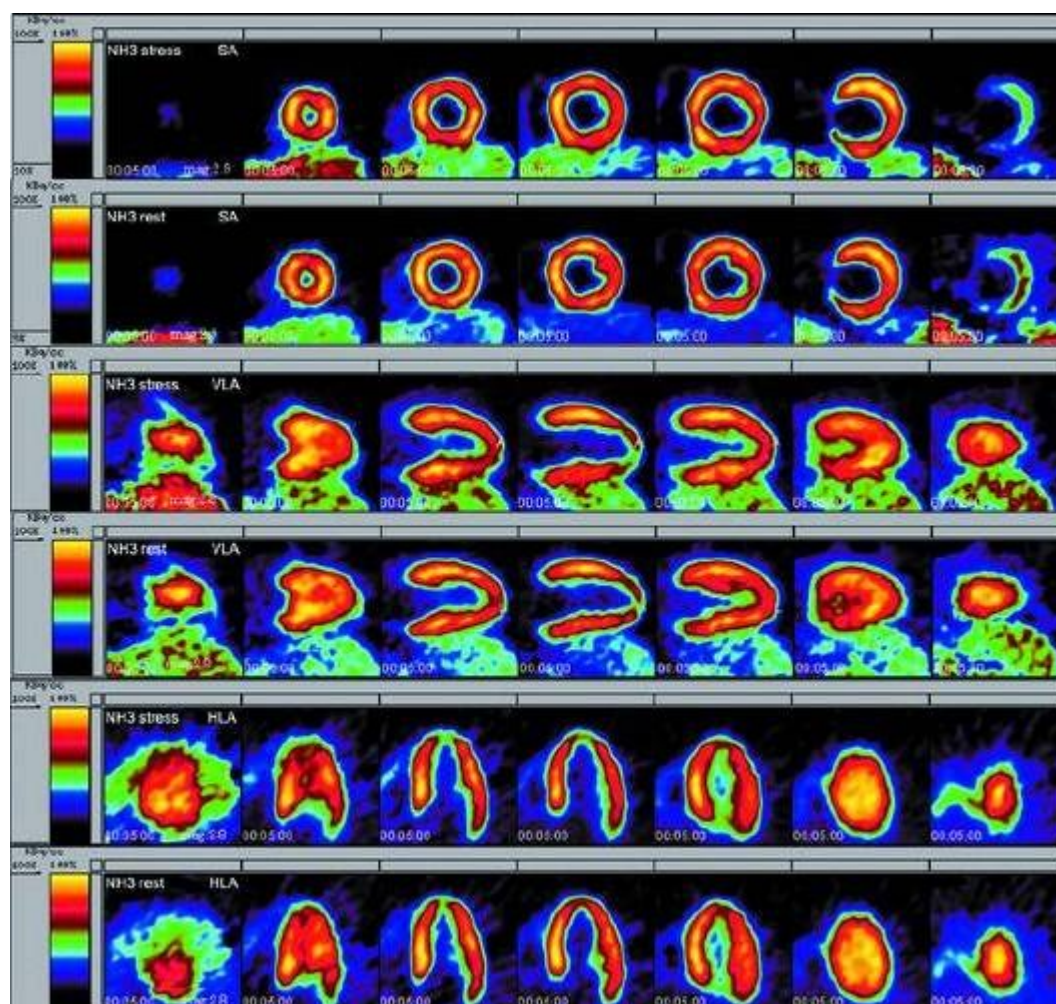


Рис. 7.5. Исследование кровоснабжения миокарда методом ПЭТ с ¹³N-аммонием в покое и на фоне фармакологической пробы с аденозина фосфатом. На томосцинтиграммах сердца, выполненных по короткой, вертикальной и длинной осям ЛЖ, представлен вариант нормы. NH₃ stress - введение NH₃ на фоне нагрузочной пробы; NH₃ rest - введение NH₃ в покое; SA - короткая ось; HLA - горизонтальная ось; VLA - вертикальная ось.

Сегмент	Кровоток (покой), мл/мин	Кровоток (аденозина фосфат), мл/мин	Коронарный резерв (норма >2,0)	Различие по кровотоку
Межжелудочковая перегородка (МЖП)	0,662	1,891	2,86	1,23
Верхушечный сегмент МЖП	0,657	1,888	2,87	1,23
Средний сегмент задней части МЖП	0,746	2,265	3,04	1,52
Средний сегмент передней части МЖП	0,618	2,001	3,24	1,38
Базальный сегмент задней части МЖП	0,706	1,563	2,21	0,86
Базальный сегмент передней части МЖП	0,592	1,857	3,14	1,27
Передняя стенка	0,515	1,322	2,57	0,81
Верхушечный сегмент передней стенки	0,477	1,046	2,19	0,57
Средний сегмент передней стенки	0,539	1,232	2,29	0,69
Базальный сегмент передней стенки	0,515	1,504	2,29	0,99
Боковая стенка	0,557	0,634	1,14	0,08

Верхушечный сегмент боковой стенки	0,503	0,543	1,08	0,04
Средний сегмент боковой стенки	0,632	0,413	0,65	-0,22
Базальный сегмент боковой стенки	0,527	0,831	1,58	0,30
Нижняя стенка	0,544	1,861	3,42	1,32
Верхушечный сегмент нижней стенки	0,562	1,468	2,61	0,91
Средний сегмент задней стенки	0,512	1,119	2,19	0,61
Средний сегмент нижней стенки	0,626	2,562	4,09	1,94
Базальный сегмент задней стенки	0,508	1,851	3,64	1,34
Базальный сегмент нижней стенки	0,506	1,996	3,94	1,49
Общий	0,561	1,407	2,51	0,85

К основным преимуществам хлорида рубидия (^{82}Rb) относят короткий период полураспада (78 с), а также генераторный способ производства, не требующий наличия циклотрона. Несмотря на литературные сведения, повествующие о методах расчета миокардиального кровотока с помощью хлорида рубидия (^{82}Rb), точность этих методов ограничена фармакодинамическими свойствами РФП. Степень накопления хлорида рубидия (^{82}Rb) в сердечной мышце зависит не только от состояния регионарного кровотока, но и от метаболической активности миоцитов. Высокая энергия излучения позитрона (3,15 МэВ) ухудшает качество изображения за счет низкого разрешения, которое, в свою очередь, обусловлено длинной траекторией пробега позитрона, прежде чем произойдет его аннигиляция с электроном. В настоящее время хлорид рубидия (^{82}Rb) широко используют в США, однако в Европе этот РФП до сих пор не имеет коммерческого успеха. Возможно, научно подкрепленные данные о высоком прогностическом значении ПЭТ с хлоридом рубидия (^{82}Rb) будут способствовать его практическому внедрению в странах Европы. В свою очередь, это упрочит позиции ПЭТ как метода оценки кровоснабжения миокарда, ведь возросшая

необходимость широкого использования ПЭТ в области онкологии обеспечила доступность ПЭТ обследования [8].

Технология ПЭТ-сканирования с хлоридом рубидия (^{82}Rb) обладает некоторыми преимуществами по сравнению с традиционной ОФЭКТ. В первую очередь, к ним относят беспрецедентно высокую скорость выполнения процедуры и, соответственно, большую пропускную способность томографа. Длительность исследования кровоснабжения миокарда, включающего ПЭТ-сканирование в состоянии покоя и на фоне нагрузочной пробы, составляет всего 30 мин. По сравнению с ПЭТ с хлоридом рубидия (^{82}Rb), ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - многоэтапная технология, занимающая по времени половину дня или выполняемая в течение двух разных дней.

Благодаря хорошей разрешающей способности и наличию встроенного устройства для коррекции ослабления, ПЭТ обладает более высокой точностью в диагностике ИБС, чем ОФЭКТ. Прямое сопоставление этих технологий проводили лишь в немногочисленных исследованиях [3], поэтому остается неясным вопрос, влияет ли высокая стоимость аппаратуры на улучшение диагностической точности. При некоторых формах ИБС, например при многососудистом поражении или болезни "малых сосудов", когда не представляется возможным выделить неподверженный ишемическому повреждению сегмент миокарда, ПЭТ становится методом выбора (рис. 7.6). В последнее время доказано значимое влияние результатов ПЭТ на выбор тактики ведения больного и ее экономическая эффективность [9]. Количественная оценка результатов ПЭТ позволяет обнаружить эндотелиальную дисфункцию задолго до того, как стеноз станет анатомически значимым, что способствует нашему пониманию патофизиологии ИБС [10]. Однако в ежедневной практической деятельности количественное определение миокардиального кровотока в абсолютных единицах не нашло широкого применения для диагностики ИБС, так как появление еще одного параметра в дополнение к данным перфузионной сцинтиграфии требует обоснования. Внедрение количественного анализа миокардиального кровотока, возможно, будет реализовано в ближайшем будущем за счет возрастающей доступности ПЭТ и благодаря широкому применению этой технологии в онкологии.

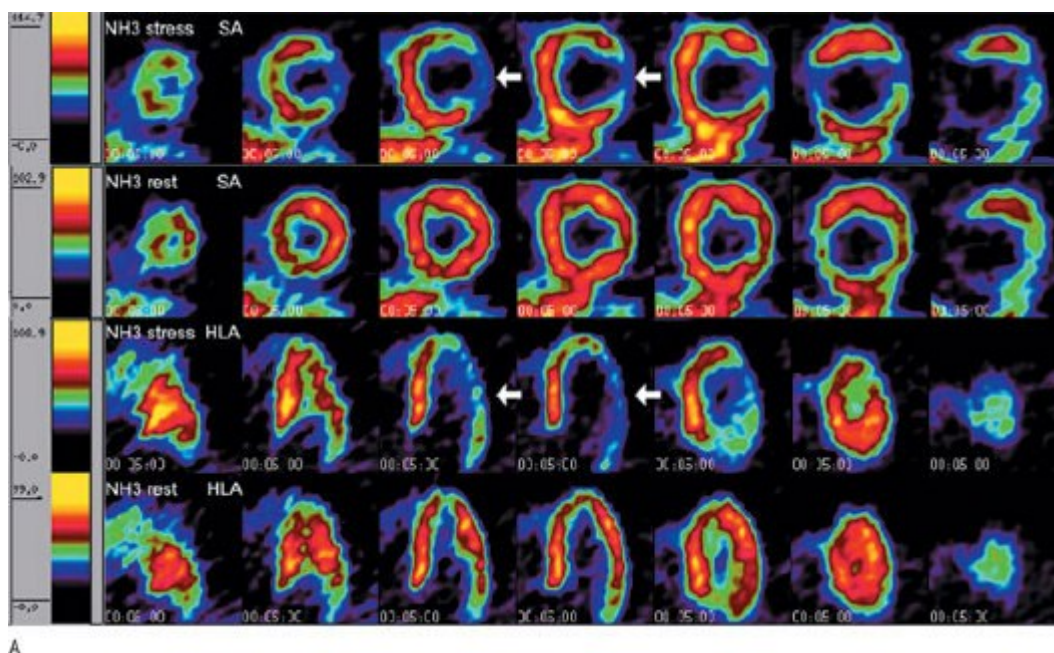


Рис. 7.6. А - результаты ПЭТ с ^{13}N -аммонием (изображения по короткой, вертикальной и горизонтальной осям ЛЖ) у пациента с подозрением на ИБС. На сцинтиграммах, полученных в ходе пробы с аденозина фосфатом, определяется дефект кровоснабжения боковой стенки ЛЖ. Отличить снижение резерва вазодилатации от уменьшения скорости кровотока вследствие синдрома обкрадывания, вызванного атеросклерозом венечных артерий, практически невозможно. Б - при расчете абсолютных значений обнаружено снижение скорости миокардиального кровотока на фоне пробы с аденозина фосфатом, что свидетельствует о высокой вероятности синдрома обкрадывания. Субокклюзия огибающей ветви подтверждена результатами коронарографии. NH3 stress - введение NH3 на фоне нагрузочной пробы; NH3 rest - введение NH3 в покое; HLA - горизонтальная ось; SA - короткая ось.

СОВМЕЩЕННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ

В идеале неинвазивные технологии диагностики ИБС должны предоставлять полную и достоверную информацию об анатомии венечных артерий и тяжести повреждения с патофизиологической точки зрения. Этого обычно достигают путем мысленного сопоставления результатов коронарографии и перфузионной сцинтиграфии. Тем не менее стандартизованная карта кровоснабжения миокарда, которую используют при обработке радионуклидных методов исследования, лишь в 50-60% случаев совпадает с реальным анатомическим расположением венечных артерий. С возникновением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) появилась полноценная альтернатива традиционной ангиографии, обладающая превосходной точностью при отборе пациентов [11].

Сочетанное использование двух методов, предоставляющих врачу равноценную по значимости диагностическую информацию, - общепринятая комбинированная (гибридная) технология визуализации. Напротив, интегрированные в гамма-камеры компьютерные томографы, предназначенные для выполнения коррекции ослабления, не привносят дополнительных сведений об анатомических или функциональных изменениях, а служат лишь для улучшения качества сцинтиграфического изображения (при ОФЭКТ или ПЭТ). Если при исследовании кровоснабжения миокарда посредством ПЭТ/КТ компьютерную томографию используют только для коррекции ослабления, не следует применять термин "гибридная технология визуализации". Это обусловлено тем, что в ходе коррекции ослабления, реализованной при помощи источников ^{68}Ge , встроенных в позитронные эмиссионные томографы предшествующего поколения, или путем низкодозной КТ можно получить равноценные сведения в виде аттенуационной карты, которая отражает плотность органов и тканей, но непригодна для оценки топографии. Кроме того, термин "гибридная технология визуализации" не следует применять, если проводится анализ результатов перфузионной сцинтиграфии и КТ, которые выполнены на разных аппаратах. Тем не менее такой подход может подойти для комплексного описания органических и функциональных изменений.

Появление совмещенных сканеров, объединяющих аппарат ОФЭКТ или ПЭТ и компьютерный томограф, свидетельствует о возросшем интересе к совмещенным сцинтиграфическим и рентгеновским изображениям сердца. Усовершенствование программных пакетов постпроцессовой обработки для 3D-реконструкции позволило предпринять первые многообещающие попытки диагностики ИБС неинвазивным путем с прямой оценкой взаиморасположения венечных артерий и соответствующих им участков сердечной мышцы посредством выполнения ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ [12].

Возросший интерес к получению совмещенных изображений в кардиологии после подтверждения возможности его практической реализации на этапе предварительных исследований закономерно вызывает вопрос о клинической пригодности этой технологии [13]. И это вполне уместно, так как объединение КТ- и ОФЭКТ- или ПЭТ-сканеров последнего поколения в гибридные системы в будущем будет способствовать сочетанному использованию обеих технологий в процессе обследования пациента. В качестве альтернативы новые решения в области программного обеспечения для совмещения ОФЭКТ- или ПЭТ-изображений и КТ-ангиографии венечных артерий помогут провести комбинацию мультимодальных изображений, полученных на различных негибридных диагностических аппаратах. Этот способ может быть реализован благодаря использованию недавно получившего одобрение коммерчески доступного программного пакета [14] (рис. 7.7). Программа позволит совместить сегменты миокарда ЛЖ, отображенные на ОФЭКТ-сцинтиграммах, с анатомическим КТ-изображением, в результате этого получается панорамный снимок сердца. Он легко поддается интерпретации и объединяет в себе 3D-анатомическое изображение венечных артерий, выполненное с высоким разрешением, и сцинтиграфическую картину кровоснабжения миокарда, отражающую функциональное состояние коронарного русла. Этот подход может способствовать реализации исчерпывающей неинвазивной диагностики ИБС, предоставляя взаимодополняющую информацию об органическом повреждении венечных артерий и его патофизиологической значимости.

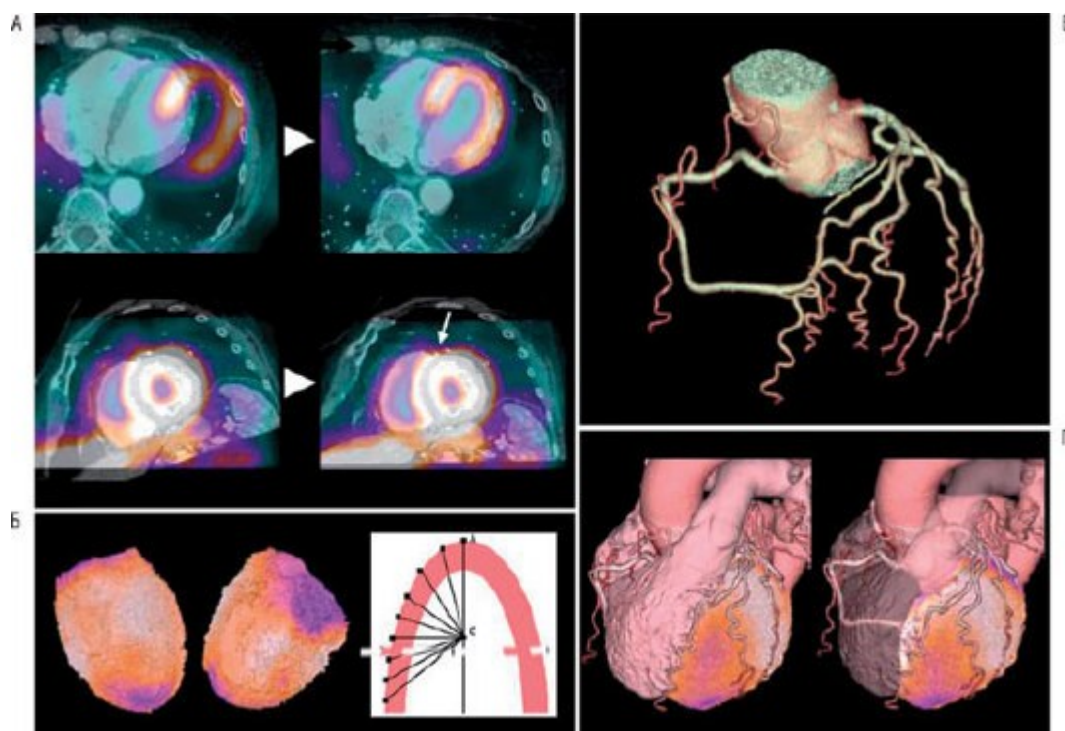


Рис. 7.7. Иллюстрация основного процесса совмещения мультимодальных изображений, включающее одновременную регистрацию изображений (А), определение эпикардального контура (Б), сегментацию венечных артерий (В), формирование 3D-изображения ЛЖ (Г). Источник (с разрешения): Gaemperli O., Schepis T., Kalff V. et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2007. - Vol. 34. - P. 1097-1106.

Несмотря на многочисленные технические достижения в области инвазивной коронарографии, остается спорным вопрос о правомерности определения функциональной значимости стеноза венечных артерий на основании только морфоанатомических критериев. Общепринято мнение, что стеноз венечных артерий более 50% следует считать гемодинамически значимым, существует множество факторов, которые не могут быть обнаружены в ходе коронарографического исследования (включая инвазивную и КТ-ангиографию). В конечном счете эти факторы определяют, приводит анатомический стеноз к развитию стресс-индуцированной ишемии миокарда или нет. Существующие подходы для сопоставления ангиографических находок с данными перфузионной сцинтиграфии сопряжены с многочисленными трудностями, потому что анализ планарных проекционных снимков коронарографического исследования и аксиальных посрезовых сцинтиграфических изображений может привести к неточному определению расположения стеноза и соответствующего ему участка сердечной мышцы (рис. 7.8). Несмотря на неоднократные неудачные эксперименты по совмещению изображений, полученных с помощью инвазивной коронарографии и ОФЭКТ, преобразование и 3D-унификация спровоцировали очередную попытку совместить планарную двухмерную ангиограмму с перфузионной 3D-сцинтиграммой, что в очередной раз доказало техническую несостоятельность данного подхода. Кроме того, такой способ не позволил бы выполнить неинвазивную предоперационную подготовку, так как сведения об анатомии венечных артерий были получены путем инвазивной коронарографии, в ходе которой необходимо быстро принимать решения, при этом отсутствует возможность медленного и отсроченного во времени анализа.

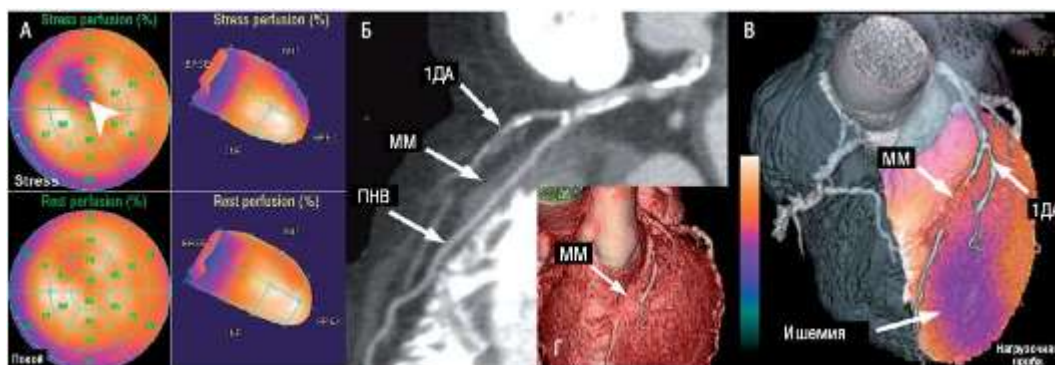


Рис. 7.8. А - результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда в покое (rest perfusion) и на фоне нагрузочной пробы (stress perfusion, тест с добутамином) представлены в системе полярных координат. В переднеперегородочной области определяется обратимый дефект кровоснабжения. Б и В - при КТ венечных артерий в среднем сегменте передней нисходящей ветви (ПНВ) обнаружен мышечный мостик (ММ) протяженностью более 2 см, а также кальцинированная атеросклеротическая бляшка в устье первой диагональной ветви (1ДА). Г - совмещенное (ОФЭКТ + КТ) 3D-изображение. Локализация обратимого дефекта кровоснабжения соответствует бассейну диагональной ветви, мышечный мостик не приводит к гемодинамически значимому нарушению кровоснабжения миокарда. ANT - передняя стенка; APEX - верхушка; BASE - основание; INF - нижняя стенка. Источник (с разрешения): Gaemperli O., Schepis T., Valenta I. et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience // J. Nucl. Med. - 2007. - Vol. 48. - P. 696-703.

Именно поэтому инвазивные методики, применяемые с целью предоперационного планирования, не нашли широкого применения в повседневной практике.

Неинвазивный характер КТ-ангиографии, совмещенной с перфузионной сцинтиграфией, способствует ее активному внедрению в клиническую медицину, что в дальнейшем снижает частоту выполнения неоправданных инвазивных вмешательств, цель которых - идентификация доказанного значимого стеноза венечных артерий (рис. 7.9). В настоящее время появились первые обнадеживающие клинические результаты, подтверждающие надежность получения достоверной диагностической информации с помощью гибридных методов визуализации пораженного сосуда и при оценке гемодинамической значимости стеноза. Технология ОФЭКТ/КТ повышает диагностическую точность каждого метода в случаях промежуточных стенозов и сомнительных дефектов кровоснабжения. Таким образом, оказалось, что наиболее ценный дополнительный вклад - исключение гемодинамически значимой патологии венечных артерий, установленной с помощью КТ-ангиографии. Результаты первого многоцентрового исследования подчеркнули ценность технологии совмещения функционального и анатомического методов для усовершенствования стратификации риска [15]. Изучение клинического значения совмещенных изображений для определения тактики и исхода лечения - цель дальнейших исследований. Однако неясно, есть ли преимущества у гибридных сканеров по сравнению с компьютерными программами для совмещения цифровых изображений сердца, которые были получены на разных диагностических аппаратах, так как результатом обоих подходов бывают совмещенные изображения (рис. 7.10). Несоответствие временных интервалов эмиссионного сканирования при ОФЭКТ и трансмиссионного сканирования при КТ приводит к тому, что высокоточные функциональные возможности подсистемы компьютерного томографа в составе гибридного устройства не будут задействованы в связи с длительным временем эмиссионного сканирования, поэтому КТ работает с низкой мощностью. К тому же гибридное устройство может располагаться в одном помещении, для него нужна одна операционная система и не требуется размещения пациента в двух разных томографах. Создание ультрабыстрого однофотонного эмиссионного компьютерного томографа заметно сокращает время сбора информации, что может стать аргументом в пользу выбора гибридного устройства в будущем.

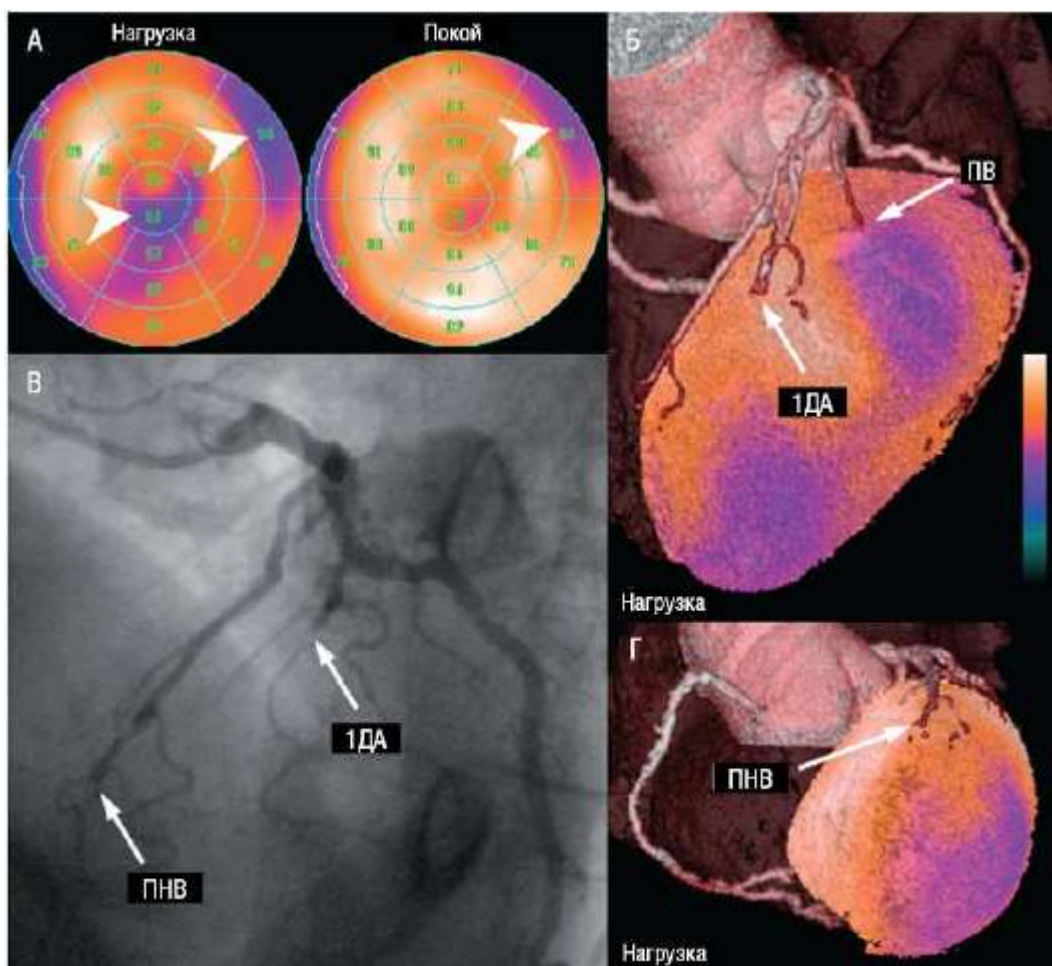


Рис. 7.9. А - результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда в покое и на фоне нагрузочной пробы представлены в системе полярных координат. В переднебоковой области визуализируется частично обратимый дефект кровоснабжения, в верхушечном сегменте нижней стенки - обратимый дефект. Б и Г - на совмещенных (ОФЭКТ + КТ) изображениях обнаружены окклюзия передней нисходящей ветви (ПНВ) и субокклюзия первой диагональной ветви (1ДА), позже подтвержденные при коронарографии. В - гипоперфузия в переднебоковой области - следствие атеросклеротического поражения передней ветви (ПВ) с частичным ее кальцинозом. На коронарограммах передняя ветвь практически не видна. Источник (с разрешения): Gaemperli O., Schepis T., Valenta I. et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience // J. Nucl. Med. - 2007. - Vol. 48. - P. 696-703.

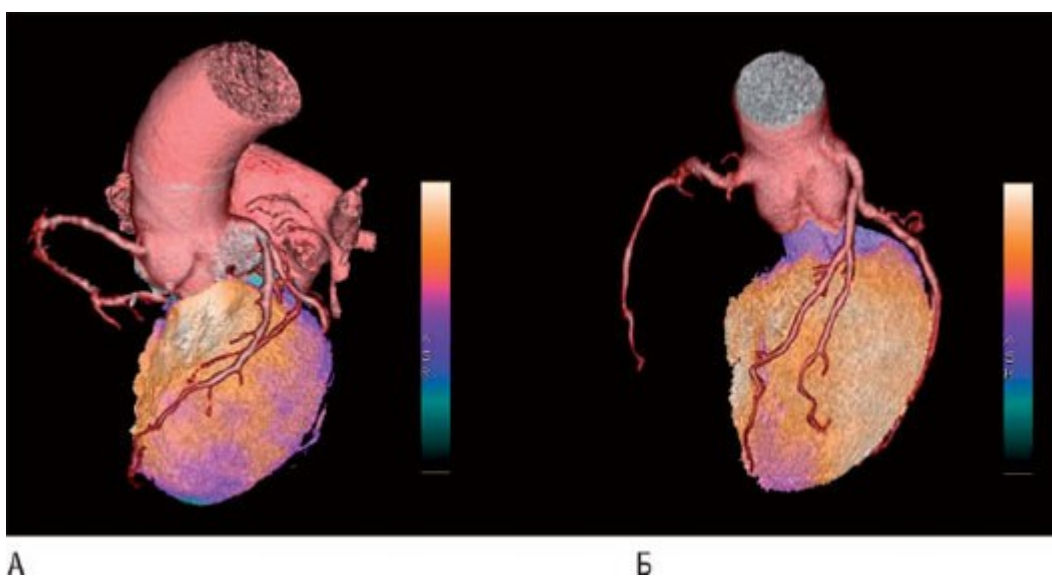


Рис. 7.10. Совмещенные изображения сердца предоставляют информацию об органических изменениях и состоянии кровоснабжения миокарда. А - совмещенное (ПЭТ + КТ) изображение сердца, полученное с помощью ПЭТ/КТ сканера, выполняющего ПЭТ и КТ (GE healthcare); в качестве перфузионного РФП использован ^{13}N -аммоний. Б - совмещенное (ОФЭКТ + КТ) изображение сердца. Реализация совмещения мультимодальных изображений, полученных на разных отдельно стоящих диагностических аппаратах (КТ - 64-слойная КТ, GE Healthcare; ОФЭКТ - гамма-камера Ventry, GE Healthcare), достигнута путем наложения компьютерных томограмм на скintiграфические изображения при помощи специальных компьютерных программ.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (СМ. ГЛАВУ 16)

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Причина госпитализации большинства больных в отделение интенсивной терапии - подозрение на ОКС. Однако результаты клинического обследования, ЭКГ и определение активности ферментов повреждения миокарда порой бывают неоднозначны и не позволяют уверенно констатировать ОКС. Нередки случаи, когда пациента выписывают из отделения интенсивной терапии с недиагностированной ишемией миокарда, неблагоприятной с прогностической точки зрения. Учитывая тот факт, что основным проявлением ОКС бывает нарушение кровоснабжения миокарда, выполнение перфузионной скintiграфии больным, находящимся в отделении реанимации, может предоставить важную диагностическую и прогностическую информацию. Однако организация экстренной радиологической службы весьма проблематична, поэтому перфузионная скintiграфия не нашла широкого применения в практической медицине. В то же время некоторые исследования продемонстрировали диагностическую и экономическую эффективность перфузионной скintiграфии в области неотложной кардиологии, особенно в тех случаях, когда ЭКГ неинформативна. Выявление дефекта кровоснабжения миокарда в покое имеет высокоспецифичное прогностическое значение при диагностике инфаркта, особенно в сочетании с нарушением регионарной сократительной функции по данным ЭКГ-синхронизированной ОФЭКТ. В то же время нормальная скintiграфическая картина позволяет исключить ИМ, и следующим этапом диагностического алгоритма становится выполнение ЭКГ-наружного теста или перфузионной скintiграфии на фоне нагрузочной пробы. Если РФП введен пациенту на фоне болевых ощущений в грудной клетке, то отсутствие стресс-индуцированной гипоперфузии свидетельствует о некардиальной причине болевого синдрома. Проведение перфузионной скintiграфии в экстренном порядке у больных с симптомами, подозрительными на ОКС, снижает частоту неоправданных госпитализаций, не уменьшая частоту госпитализаций больных с подтвержденным ОКС [16]. Чувствительность перфузионной скintiграфии в покое при диагностике ИМ высока даже в раннем периоде после болевого приступа, тогда как активность ферментов повреждения миокарда достигает диагностически значимого уровня лишь через несколько часов. После выписки из стационара у пациентов с нормальной скintiграфической картиной кровоснабжения миокарда риск развития сердечно-сосудистых событий в будущем очень низкий, в отличие от больных с установленной патологией коронарного кровообращения [17].

Весьма привлекательна идея выполнения больному с подозрением на ОКС скintiграфии сердца с мечеными свободными жирными кислотами (например, ^{123}I -метилфенилпентадекановой кислотой), так как метаболизм жирных кислот остается низким в зоне повреждения после разрешения острой ишемии. Феномен так называемой "метаболической памяти" открывает возможность диагностики ОКС в период до 24 ч после ангинозного приступа. Эта теория в принципе доказана, однако методика широко не применяется.

ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗВИВШИМСЯ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Прогноз ИМ с элевацией сегмента ST зависит от ФВ ЛЖ, размера зоны инфаркта и резидуальной жизнеспособности миокарда, поэтому именно радионуклидные методы исследования предоставляют важную информацию, необходимую для выбора оптимальной тактики ведения больных. В ходе перфузионной скintiграфии врач получает уникальные сведения о прогнозе заболевания, превосходящие по своему значению клинические данные, ФВ ЛЖ и результаты коронарографии. Выполнение перфузионной скintiграфии с вазодилататорами позволяет безопасно оценить риск сердечно-сосудистых осложнений на 2-5-й день после инфаркта и превосходит по диагностической информации раннюю пробу с субмаксимальной нагрузкой.

Если у больного обнаружен стабильный дефект кровоснабжения малого размера, прогноз течения заболевания благоприятный, а инвазивное вмешательство и реваскуляризация не показаны.

Наличие скintiграфических признаков высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений - показание к выполнению коронарографии, за которой, возможно, последует реваскуляризация, хотя преимущество реваскуляризации перед медикаментозной терапией не доказано. Хотя коронарная ангиопластика - метод выбора при ИМ с элевацией сегмента ST, по сей день она доступна не во всех центрах, к тому же позднее прибытие в стационар ограничивает выполнение тромболитической терапии как альтернативы коронарной ангиопластике. В этих случаях перфузионная скintiграфия имеет высокую диагностическую ценность в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Проспективное рандомизированное исследование INSPIRE (AdenosINE Sestamibi SPECT Post InfaRction Evaluation - проба с аденозина фосфатом и ОФЭК для оценки состояния сердца после инфаркта) с использованием ОФЭК в режиме синхронизации с ЭКГ на фоне пробы с аденозина фосфатом доказало значимый вклад радионуклидного исследования кровоснабжения в прогнозировании исхода заболевания [18] и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с клинической стабилизацией заболевания в раннем постинфарктном периоде [19]. На основании результатов INSPIRE установлено, что скintiграфические признаки, такие как общий и индуцированный стрессом размер дефекта кровоснабжения, повышают точность оценки риска по сравнению со шкалой риска TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction - тромболитизис при ИМ) или ее сочетанием с величиной ФВ ЛЖ. Краеугольный камень проблемы стратификации риска у больных с постинфарктным кардиосклерозом - отбор пациентов, относящихся к группе высокого риска, которым показана хирургическая реваскуляризация миокарда, и выявление больных с низким риском, у которых медикаментозная терапия будет эффективна, а длительная госпитализация не нужна. Исследование INSPIRE доказало, что стратегия лечения с успехом определяется путем перфузионной скintiграфии. В разделе, посвященном интервенционному лечению, в ходе наблюдения за пациентами группы высокого риска обнаружен сопоставимый лечебный эффект медикаментозной терапии и реваскуляризации, заключающийся в уменьшении размеров общих и индуцированных стрессом дефектов кровоснабжения. В результате исследования установлено отсутствие различий между двумя группами в отношении риска сердечно-сосудистых событий, смерти от сердечной патологии и повторного ИМ.

В учреждениях, не имеющих оснащения для катетеризации сердца, отбор пациентов, не нуждающихся в инвазивном вмешательстве, осуществляют с помощью перфузионной скintiграфии, этих пациентов можно выписывать в кратчайшие сроки. При нестабильной стенокардии и остром ИМ без элевации сегмента ST раннее инвазивное вмешательство показано больным группы высокого риска без серьезных сопутствующих заболеваний, доказанного с помощью ЭКГ на фоне нагрузочной пробы или перфузионной скintiграфии. Результаты перфузионной скintiграфии особенно важны для оценки риска у лиц с прогрессирующей стенокардией напряжения в период стабилизации заболевания.

ДИАГНОСТИКА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

Хорошо известно, что нагрузочные ЭКГ-пробы обладают невысокой специфичностью в отношении диагностики ИБС. Назначение велоэргометрии или исследования с бегущей дорожкой оправдано у пациентов с низкой вероятностью ИБС по клиническим данным (менее 25%) и отсутствием патологических изменений конечного желудочкового комплекса на ЭКГ в покое. При очень низкой вероятности ИБС (менее 10%) выполнение нагрузочных проб, как правило, не показано. Патологические изменения реполяризации в состоянии покоя или высокая вероятность ИБС (выше 25%) диктуют необходимость привлечения современных визуализирующих технологий, при этом перфузионная скintiграфия - предпочтительный метод не только с диагностической, но и с экономической точки зрения [2].

ЖЕНСКИЙ ПОЛ

В отличие от мужчин, у женщин отмечают низкую специфичность нагрузочной ЭКГ-пробы при диагностике ИБС. По этой причине пациенткам даже с низкой вероятностью заболевания показана перфузионная скintiграфия. Скintiграфию миокарда на фоне фармакологической пробы следует назначать больным, не способным перенести физическую нагрузку в полном объеме. Нельзя забывать, что ткань молочной железы у женщин является "анатомическим препятствием" для гамма-квантов, что приводит к неравномерной потере фотонной энергии и отражается на скintiграмме в виде дефекта накопления РФП в миокарде ЛЖ. Специфичность перфузионной скintiграфии можно повысить за счет методологических приемов, позволяющих дифференцировать истинный дефект кровоснабжения от артефактов: за счет использования РФП, меченных ^{99m}Tc, и протокола сбора скintiграфических данных в режиме синхронизации с ЭКГ или за счет коррекции ослабления. Перфузионная скintiграфия обладает приблизительно одинаковой чувствительностью при диагностике ИБС как у мужчин, так и у женщин. Позитронную

эмиссионную томографию следует рассматривать как альтернативный метод оценки кровоснабжения миокарда, позволяющий избежать влияния аттенуационных артефактов на скинтиграфическое изображение сердца.

НЕВОЗМОЖНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ

Перфузионную скинтиграфию на фоне фармакологической пробы в качестве первичного диагностического теста следует назначать пациентам, которые не могут выполнить пробу с физической нагрузкой вследствие заболеваний опорно-двигательного аппарата (артрит, ампутация конечности) и дыхательной системы. Неспособность пациентов к выполнению нагрузочной пробы сама по себе является неблагоприятным прогностическим фактором, и этот факт следует иметь в виду при интерпретации результатов перфузионной скинтиграфии.

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ (СМ. ГЛАВУ 27)

У больных с нарушениями проводимости по типу БЛНПГ, двухпучковой БНПГ и нарушениями ритма в ходе выполнения перфузионной скинтиграфии могут выявляться стресс-индуцированные или стабильные дефекты кровоснабжения в бассейнах ангиографически неизмененных венечных артерий, особенно при проведении пробы с физической нагрузкой или добутамином (рис. 7.11). Реже нарушения кровотока встречаются у лиц с БПНПГ. Дефекты кровоснабжения с наибольшей частотой регистрируют в МЖП, а в некоторых случаях они распространяются и на другие отделы ЛЖ. В настоящее время фактически отсутствует однозначное объяснение причины появления участков гипоперфузии у больных с нарушениями проводимости. По-видимому, запаздывание фазы расслабления и более короткий период диастолы вызывают гипоперфузию сердечной мышцы в МЖП. В условиях пониженного кровотока локальная гипокинезия перегородочной области способствует уменьшению потребности миокарда в кислороде и выступает в качестве механизма адаптации к ишемии. Стабильные дефекты кровоснабжения, как правило, обусловлены уменьшением систолического утолщения миокарда либо бывают симптомом некоронарогенной патологии сердечной мышцы.

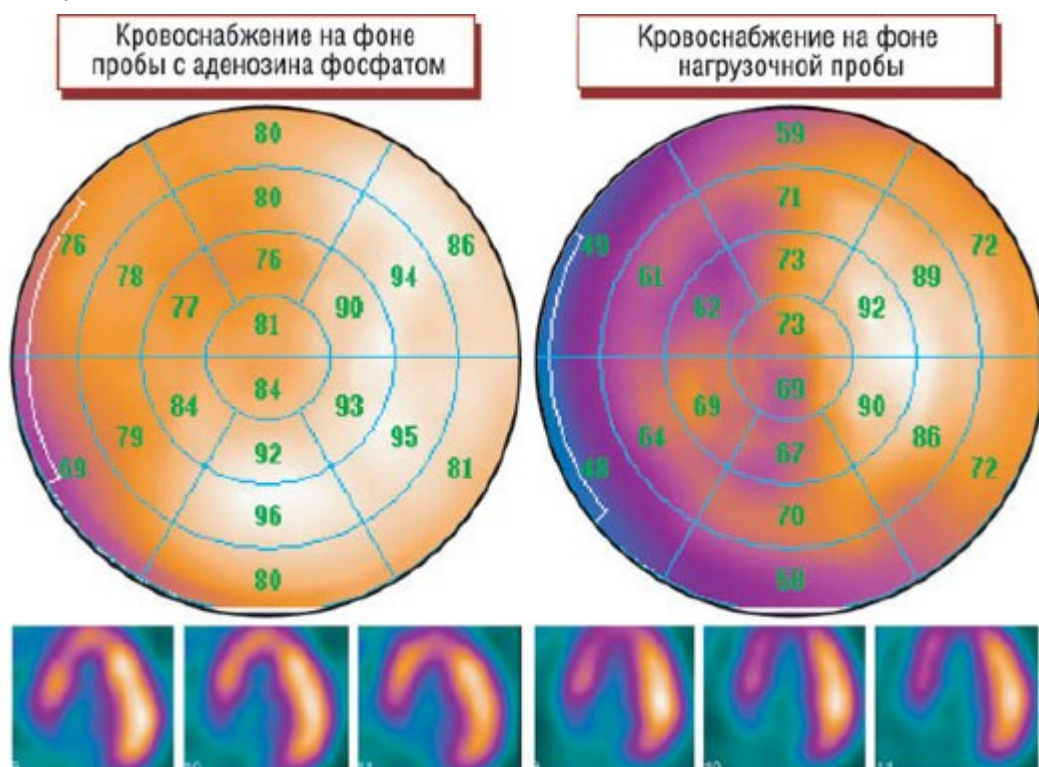


Рис. 7.11. Результаты перфузионной скинтиграфии миокарда на фоне пробы с физической и фармакологической (аденозина фосфат) нагрузки у больного с полной БЛНПГ. На фоне пробы с аденозина фосфатом (слева) отмечается равномерное распределение перфузионного РФП в миокарде ЛЖ. При пробе с физической нагрузкой зарегистрирована гипоперфузия в МЖП, несмотря на отсутствие патологических изменений венечных артерий.

Специфичность перфузионной сцинтиграфии при диагностике ИБС у больных с полной БЛНПГ невелика, если им выполнена проба с физической нагрузкой, однако уменьшения специфичности не наблюдают, если в качестве нагрузочного теста использована фармакологическая проба с дипиридамолом или аденозина фосфатом, так как инфузия вазодилататоров не приводит к повышению ЧСС. На практике больным с БЛНПГ или водителем ритма перфузионную сцинтиграфию следует выполнять на фоне фармакологической пробы с аденозина фосфатом или дипиридамолом без дополнительной физической нагрузки. Нормальная сцинтиграфическая картина кровоснабжения миокарда с уверенностью позволяет исключить стенозирующий атеросклероз венечных артерий, а выявление участков гипоперфузии не имеет высокой диагностической ценности, так как не является специфическим признаком ишемии миокарда.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА (СМ. ГЛАВУ 14)

У больных сахарным диабетом 2-го типа ИБС, как правило, протекает в безболевогой форме, а симптомы заболевания появляются в поздней стадии. Наличие у больных сахарным диабетом 2-го типа болевого синдрома - неблагоприятный прогностический фактор в отношении продолжительности жизни. Диагностике безболевогой формы ИБС у больных сахарным диабетом 2-го типа посвящено исследование DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics trial - определение ишемии при отсутствии ее симптомов у больных сахарным диабетом). На этапе скрининга с помощью перфузионной сцинтиграфии коронарная недостаточность была установлена более чем у 1 из 5 человек [20], а за период проспективного наблюдения ишемия диагностирована у большинства больных [21]. Эти неожиданные результаты подчеркивают важность стратегии скрининга стресс-индуцированной ишемии в отношении клинических исходов заболевания у больных сахарным диабетом 2-го типа. Пока остается неясным, существует ли причинно-следственная связь между первичным скринингом и последующим уменьшением ишемии на фоне усиления медикаментозной терапии.

ПРОГНОЗ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Среди показаний к выполнению перфузионной сцинтиграфии прогнозирование течения ИБС и оценка вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, внезапной смерти) занимают второе по значимости место. Наиболее важные прогностические критерии - площадь и степень тяжести стресс-индуцированного дефекта кровоснабжения; на основании их цифровых значений определяют показания для инвазивного вмешательства и реваскуляризации. Перфузионная сцинтиграфия обладает более высокой прогностической эффективностью, чем клиничко-электрокардиографическое обследование и коронарография, и предоставляет дополнительную прогностическую информацию.

Стабильный дефект кровоснабжения, обнаруженный в ходе сцинтиграфического исследования, сам по себе не имеет прогностической ценности, но в сочетании с нарушением насосной функции сердца служит информативным показателем высокой вероятности наступления коронарных событий. К дополнительным критериям риска при проведении перфузионной сцинтиграфии с ^{201}Tl следует отнести гиперфиксацию РФП в паренхиме легких, что указывает на повышение давления в системе легочных капилляров, а также преходящую ишемическую дилатацию ЛЖ. Феномен преходящей ишемической дилатации можно наблюдать при сцинтиграфическом исследовании с соединениями $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Он обусловлен распространенной субэндокардиальной ишемией, при этом создается впечатление расширения полости ЛЖ.

У пациентов с известной или предполагаемой ИБС отсутствие дефектов кровоснабжения при сцинтиграфии миокарда ассоциируется с низким риском неблагоприятных коронарных событий - менее 1% в год [22], т.е. менее чем у лиц без клинической симптоматики (рис. 7.12). Таким образом, вне зависимости от наличия у больного необструктивного поражения венечных артерий в дальнейшем обследовании нет необходимости. Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов, вид нагрузочной пробы, модель гамма-томографа и РФП не влияют на показатель отрицательной прогностической ценности перфузионной сцинтиграфии. Хорошо известно, что нарушение регионарной сократимости миокарда - ранний признак ишемии, поэтому радионуклидную вентрикулографию также используют для оценки прогноза. Изменение ФВ ЛЖ на фоне нагрузочной пробы предоставляет ценную диагностическую информацию о распространенности преходящей ишемии и объеме жизнеспособного миокарда. Несмотря на то что сравнение прогностической ценности перфузионной сцинтиграфии и нагрузочной радионуклидной вентрикулографии не выполнялось, сведения о насосной функции ЛЖ, полученные путем ОФЭКТ в режиме синхронизации с ЭКГ и нагрузочной радионуклидной вентрикулографии по методике "первого прохождения", предоставляют большую прогностическую информацию, чем только исследование кровоснабжения.

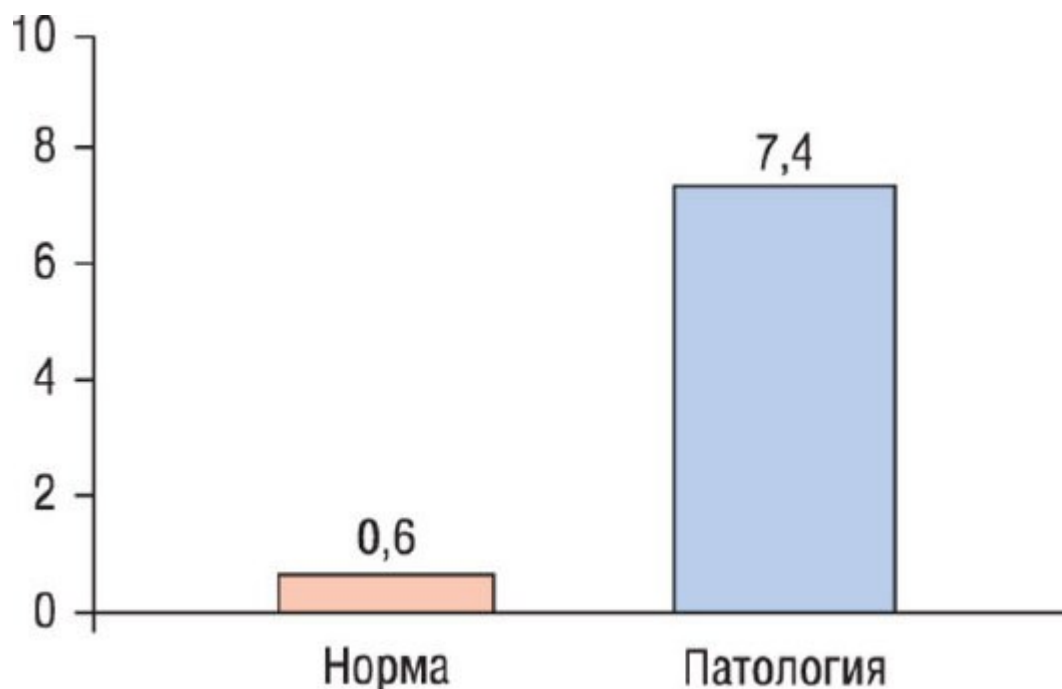


Рис. 7.12. Частота смертности и нефатального ИМ у больных с нормальной скинтиграммой и индуцированным стрессом нарушением кровоснабжения на основании результатов 14 опубликованных исследований с участием более 12 000 пациентов. Источник (с разрешения): Iskander S., Iskandrian A.E. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 32. - P. 57-62.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (СМ. ГЛАВУ 34)

Общеизвестная клиническая проблема - предоперационная оценка риска неблагоприятных коронарных событий перед некардиохирургическим вмешательством. В решение этой проблемы значимый вклад привносят результаты перфузионной скинтиграфии, особенно у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, так как метод обладает очень высокой отрицательной прогностической ценностью. Необходимость проведения перфузионной скинтиграфии определяется экстренностью хирургического вмешательства, степенью сердечно-сосудистого риска, факторами риска у конкретного больного и его толерантностью к нагрузке. Дополнительное обследование сердечно-сосудистой системы не показано больным с "малыми клиническими предикторами" (возраст более 70 лет, изменения на ЭКГ в покое, артериальная гипертензия или инсульт в анамнезе), нуждающимся в оперативном вмешательстве с низким (эндоскопическая операция, неполостное хирургическое вмешательство, операция по поводу катаракты и операции на молочной железе) или умеренным риском осложнений (эндартерэктомия сонных артерий, операции в области головы и шеи, внутриполостные вмешательства на органах грудной клетки и брюшной полости, ортопедические операции, операции на предстательной железе). Плановое хирургическое вмешательство умеренного или высокого риска требует предоперационной оценки структурно-функционального состояния сердца у больных с умеренным клиническим риском (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, медикаментозно компенсированные ХСН или сахарный диабет), а также у лиц с "малыми клиническими предикторами" и низкой толерантностью к физической нагрузке. Больным с высоким клиническим риском (недавно перенесенный ИМ, нестабильная стенокардия, декомпенсация ХСН, значимые аритмии) показано обследование сердечно-сосудистой системы даже при низком риске оперативного вмешательства.

Больных, способных выполнить пробу с физической нагрузкой, следует направить на нагрузочный ЭКГ-тест. Показания к перфузионной скинтиграфии - патологические изменения на ЭКГ в покое или неспособность больного выполнить пробу с физической нагрузкой. Хирургическое вмешательство не противопоказано, если в результате скинтиграфического исследования определен низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. Если результаты перфузионной скинтиграфии указывают на высокую степень риска, необходимость коронарографии или реваскуляризации зависит от клинической ситуации. Реваскуляризацию не следует выполнять, если риск этой операции превышает риск запланированного некардиохирургического

вмешательства. Интенсивная медикаментозная терапия признана лучшей стратегией лечения ИБС. Основными задачами лекарственной терапии в послеоперационном периоде становятся обезболивание, контроль водного баланса, свертываемости крови, на дооперационном этапе - прием β -адреноблокаторов. Кроме того, рекомендована инфузия нитратов во время операции.

ВЫБОР ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА (СМ. ГЛАВУ 17)

Перфузионная сцинтиграфия предоставляет ценную диагностическую информацию на этапе предоперационной подготовки, а также используется для послеоперационной оценки эффективности реваскуляризации миокарда: ангиопластики или АКШ. Любое кардиохирургическое вмешательство требует объективного подтверждения ишемии миокарда. Зачастую именно радионуклидное исследование кровоснабжения позволяет не только выявить ишемию, но и определить подлежащую ангиопластике пораженную венечную артерию [23]. Перфузионная сцинтиграфия обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении диагностики рестенозов и вероятности клинических осложнений после ангиопластики, поэтому она в первую очередь показана пациентам с рецидивирующим атипичным болевым синдромом. После ангиопластики перфузионную сцинтиграфию следует назначать при подозрении на рецидив заболевания, в случае неэффективной ангиопластики, больным со сниженной насосной функцией ЛЖ, проксимальным стенозом передней нисходящей ветви левой венечной артерии, многососудистым поражением, сопутствующим сахарным диабетом, а также пациентам определенных профессий, чья внезапная недееспособность или смерть может угрожать безопасности других людей. Оптимальным сроком для проведения перфузионной сцинтиграфии принято считать 6 нед после ангиопластики, так как нарушения кровоснабжения могут еще сохраняться в течение некоторого времени после операции, несмотря на эффективное восстановление проходимости артерии. Исключение составляют больные со значимыми анатомическими факторами риска эндоваскулярных вмешательств, которым показано радионуклидное исследование кровоснабжения в более ранние сроки.

После АКШ при отсутствии клинических симптомов ишемии миокарда регулярное сцинтиграфическое исследование рекомендовано только в случае неполной анатомической реваскуляризации сердечной мышцы. Как правило, перфузионную сцинтиграфию выполняют через 5 лет после хирургического лечения с целью ранней диагностики бессимптомного прогрессирования ИБС. Клинический рецидив заболевания - показание для радионуклидного исследования кровоснабжения миокарда на более ранних сроках.

ИНФАРКТ МИОКАРДА (СМ. ГЛАВУ 16)

ДИАГНОСТИКА ЗОНЫ ИНФАРКТА

Диагностика ИМ основана на клинической симптоматике, результатах ЭКГ и повышении активности сердечных ферментов в плазме крови; в большинстве случаев необходимость в уточняющих методах исследования отсутствует. Однако серьезные трудности возникают при позднем (по отношению к моменту появления болевого синдрома) обращении больных за медицинской помощью, нарушениях проводимости, постоянной электрокардиостимуляции, ИМ, развившемся в ходе операции, а также при подозрении на инфаркт ПЖ. В этих случаях следует прибегать к радионуклидным методам исследования.

Существует ряд РФП, обладающих сродством к поврежденным кардиомиоцитам. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирофосфатом позволяет с чувствительностью 85% диагностировать ИМ в течение 1-3 сут от начала заболевания. Однако метод не имеет высокой специфичности, так как накопление РФП может происходить в зоне постинфарктного кардиосклероза, аневризмы, а также при обратимом повреждении миокарда в случае нестабильной стенокардии. Остаточная радиоактивность в циркулирующей крови, фоновое накопление РФП в костной и мышечной ткани создают препятствие для хорошей визуализации зоны повреждения в сердечной мышце. Эту проблему можно успешно преодолеть путем сбора сцинтиграфических данных в режиме томографии. Метод не нашел широкого применения в повседневной практике, но к нему следует прибегать в сложных для диагностики случаях.

Сцинтиграфию миокарда с мечеными ^{111}In антителами к миозину также можно использовать для диагностики ИМ, так как она обладает высокой чувствительностью и специфичностью. В многоцентровом исследовании с участием 492 пациентов продемонстрирована высокая чувствительность метода, составляющая 94% при Q-инфаркте и 84% - при инфаркте без зубца Q. Специфичность сцинтиграфии при болевом синдроме без ИМ составила 93%. В 48% случаев нестабильной стенокардии было установлено очаговое накопление РФП, предполагающее

наличие ИМ, который протекает со стертой клинической симптоматикой [24]. Медленная скорость накопления РФП в зоне повреждения сердечной мышцы ограничивает возможности метода для ранней диагностики ИМ. Этот недостаток РФП следует учитывать при диагностике миокардитов и отторжения трансплантата.

ДИАГНОСТИКА ЗОНЫ ОБРАТИМО ПОВРЕЖДЕННОГО МИОКАРДА

РФП, меченные ^{99m}Tc (^{99m}Tc -сестамиби, ^{99m}Tc -тетро-фосмин), не обладают свойством перераспределения, поэтому могут успешно применяться у больных в острой стадии ИМ для наглядной демонстрации площади зоны ишемии перед тромболитической терапией или экстренной ангиопластикой и для оценки объема обратимо поврежденного миокарда. В/в инъекцию перфузионного РФП выполняют непосредственно перед вмешательством, а сцинтиграфическое исследование кровоснабжения проводят через несколько часов после восстановления проходимости сосуда, когда состояние больного клинически стабилизировано. Площадь дефекта кровоснабжения отражает зону ишемии, которая включает в себя как обратимо, так и необратимо поврежденный миокард. Объем необратимо поврежденного миокарда оценивают при повторном радионуклидном исследовании кровоснабжения через несколько дней. Эту технологию не применяют для определения показаний к кардиохирургическому лечению, тем не менее с ее успехом использовали в ряде клинических исследований, посвященных оценке эффективности экстренной ангиопластики и сравнительному анализу влияния различных схем тромболитической терапии на размер зоны инфаркта.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Важная задача клинического наблюдения в постинфарктный период - идентификация пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт миокарда или внезапная смерть, а также определение оптимальной тактики лечения, предотвращающей их развитие. В период острой фазы ИМ клиническими предикторами высокого риска коронарных событий выступают артериальная гипотензия, СН и угрожающие жизни нарушения ритма сердца, в этом случае показана коронарография в ближайшие сроки. В подострой стадии заболевания прогноз определяется степенью систолической дисфункции ЛЖ, а также распространенностью и тяжестью остаточной ишемии. Поставленная прогностическая задача может быть успешно решена с помощью радионуклидных методов исследования. Величина ФВ ЛЖ на момент выписки пациента из стационара или на 10-14-й день после ИМ - важный прогностический фактор внезапной смерти. Больным с низкой ФВ ЛЖ рекомендовано выполнение перфузионной сцинтиграфии для оценки жизнеспособного миокарда в постинфарктной зоне, а также для определения ишемии в бассейнах не связанных с инфарктом венечных артерий.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА И ГИБЕРНАЦИЯ

Термин "жизнеспособность миокарда" - обобщающее понятие, включающее несколько патофизиологических состояний. Гибернирующий миокард представляет собой утратившие способность к сокращению жизнеспособные кардиомиоциты, эта дисфункция носит обратимый характер и исчезает после хирургической реваскуляризации. В течение многих лет предполагали, что при ИБС в основе регионарной инотропной дисфункции миокарда лежит необратимое повреждение сердечной мышцы, поэтому оправдано назначение медикаментозной терапии. К примеру, считали, что причиной регионарной акинезии ЛЖ может быть только ИМ или постинфарктный кардиосклероз. В настоящее время хорошо известно, что нарушение сегментарной сократимости миокарда у больных ИБС не всегда носит необратимый характер, а реваскуляризация способствует улучшению регионарной функции в зонах исходной акинезии.

В 1978 г. Даймонд (Diamond) и соавт. [25] предположили, что "ишемизированный не подвергшийся инфаркту миокард может существовать в состоянии функциональной гибернации". Несколько лет спустя Рейхмтулэ (Rahimtoola) [26] популяризировал концепцию гибернирующего миокарда, отметив это состояние как "продолговатую подострую или хроническую ишемию сердечной мышцы, которая часто не сопровождается болью, при этом сократимость, метаболизм и функциональная активность кардиомиоцитов уменьшаются пропорционально снижению миокардиального кровотока". В последние годы стало известно, что гибернация не обязательно предполагает нарушение кровоснабжения сердечной мышцы в состоянии покоя. Однако научные дискуссии о состоянии кровотока в гибернирующем миокарде вызывают большой интерес и, безусловно, побуждают к проведению новых клинических исследований с участием пациентов с ИБС и СН. Несмотря на то что обсуждение этой проблемы все еще продолжается, появление новых патофизиологических концепций поставило под сомнение достоверность некоторых

первоначальных парадигм. С клинической точки зрения, концепция гибернации сердечной мышцы внесла значимый вклад в оптимизацию лечения больных с тяжелой ишемической дисфункцией ЛЖ. Отказ от своевременной диагностики и реваскуляризации гибернирующего миокарда может привести к уменьшению жизнеспособных мышечных клеток, прогрессированию СН и смерти. В настоящее время определение жизнеспособного, в том числе гибернирующего миокарда проводят с помощью различных методов лучевой визуализации.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Ранние исследования показали, что дифференциальная диагностика гибернирующего миокарда и постинфарктного кардиосклероза возможна с помощью ПЭТ, при этом выполняют сочетанное исследование регионарного кровоснабжения с ^{13}N -аммонием и метаболизма миокарда с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Согласованное снижение накопления ^{13}N -аммония и ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в дисфункциональном сегменте ("перфузионно-мета-болическая согласованность", рис. 7.13) соответствует постинфарктному кардиосклерозу. Гибернирующему миокарду свойственно низкое накопление ^{13}N -аммония в сочетании с сохраненным или повышенным захватом ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозы ("перфузионно-метаболическая несогласованность", см. рис. 7.13) [27]. Степень накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в миокарде зависит от уровня гликемии и инсулинемии, сердечного выброса, чувствительности к инсулину, влияния симпатической нервной системы, тяжести ишемии. Эти факторы приводят к высокой вариабельности распределения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в миокарде ЛЖ как при исследовании натощак, так и на фоне искусственной гипергликемии, что в свою очередь вызывает трудности при интерпретации результатов ПЭТ.

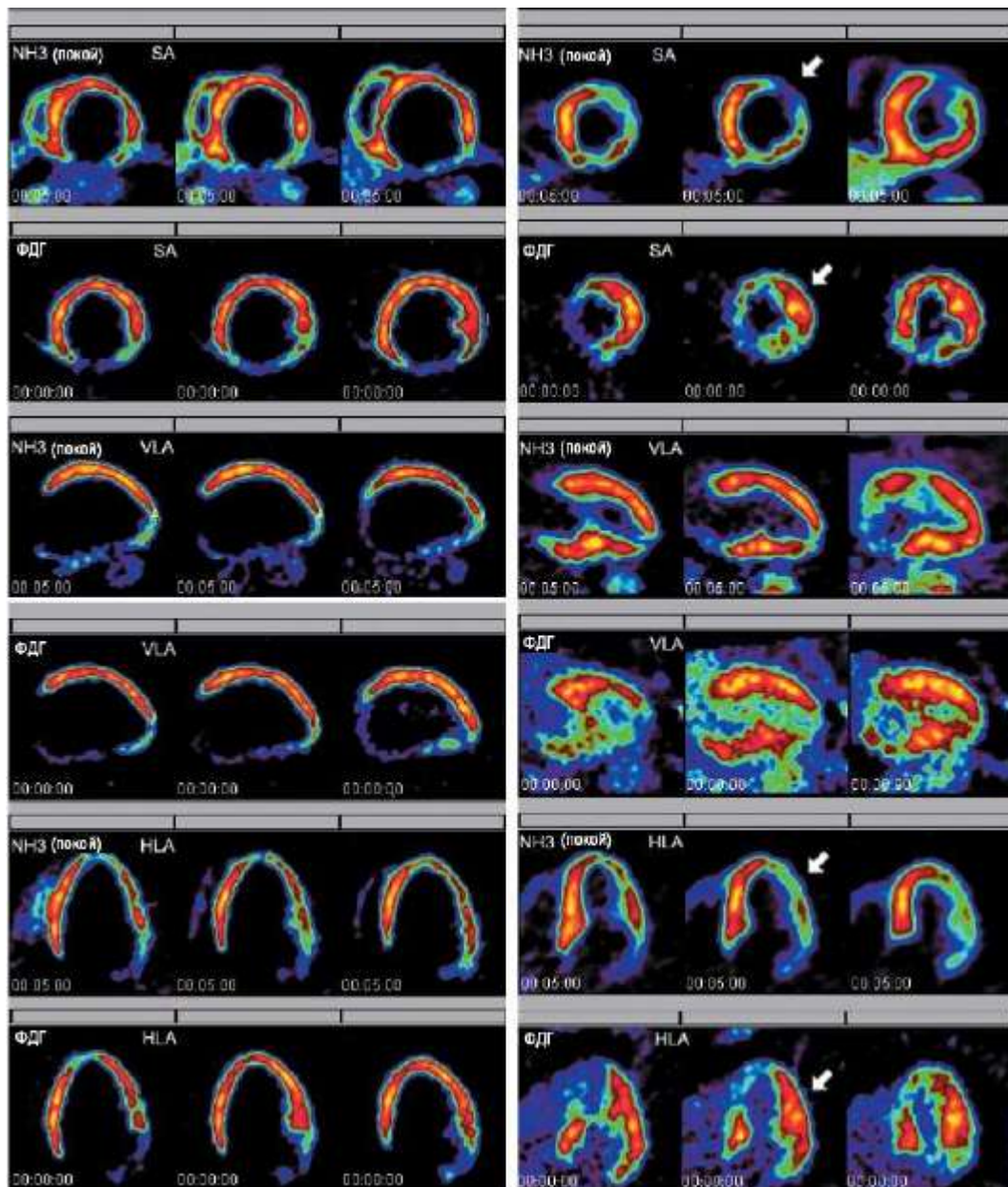


Рис. 7.13. Результаты ПЭТ-исследования кровоснабжения (с ^{13}N -аммонием) и метаболизма [с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ)] представлены на томосцинтиграммах ЛЖ [короткая (SA), вертикальная (VLA) и горизонтальная (HLA) оси]. А - согласованный дефект кровоснабжения и метаболизма в нижней стенке ЛЖ свидетельствует о нежизнеспособном миокарде. Б - дефект кровоснабжения в переднебоковой области в сочетании с сохраненным метаболизмом глюкозы - характерный признак жизнеспособного гибернированного миокарда (белая стрелка).

Полуколичественный и количественный анализ накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы повышает точность диагностики жизнеспособного миокарда, но требует стандартизации ПЭТ. У большинства пациентов с ИБС обнаруживают инсулинорезистентность, поэтому даже прием декстрозы внутрь не обеспечивает получения томосцинтиграммы сердца высокого качества. Тем не менее метаболизм глюкозы в миокарде может быть стандартизован путем создания фиксированного гиперинсулинемического эугликемического состояния. Методика заключается в одновременной параллельной инфузии инсулина и декстрозы и способствует высокому накоплению ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в миокарде вследствие стимуляции биохимических процессов [28]. Благодаря этой технологии появилась возможность оценивать метаболизм глюкозы в абсолютных единицах (мкмоль/г в минуту) и проводить сравнительные исследования (рис. 7.14). Для определения порогового значения накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, выше которого следует ожидать уменьшения функционального класса СН, как минимум, на одну градацию, было предпринято исследование 24 больных, ожидающих реваскуляризации миокарда. Согласно результатам анализа характеристических кривых (ROC-кривых), пороговое значение накопления

^{18}F -фтордезоксиглюкозы в миокарде (точка наибольшего совпадения чувствительности и специфичности) составило 0,25 мкмоль/г в минуту. В качестве стандарта жизнеспособности миокарда было выбран факт восстановления его сократительной функции в процессе проспективного наблюдения [29]. В свете этой информации о состоянии регионарной сократительной функции и абсолютных значениях накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в миокарде служит достаточным условием для определения его жизнеспособности и не требует дополнительного исследования перфузии.

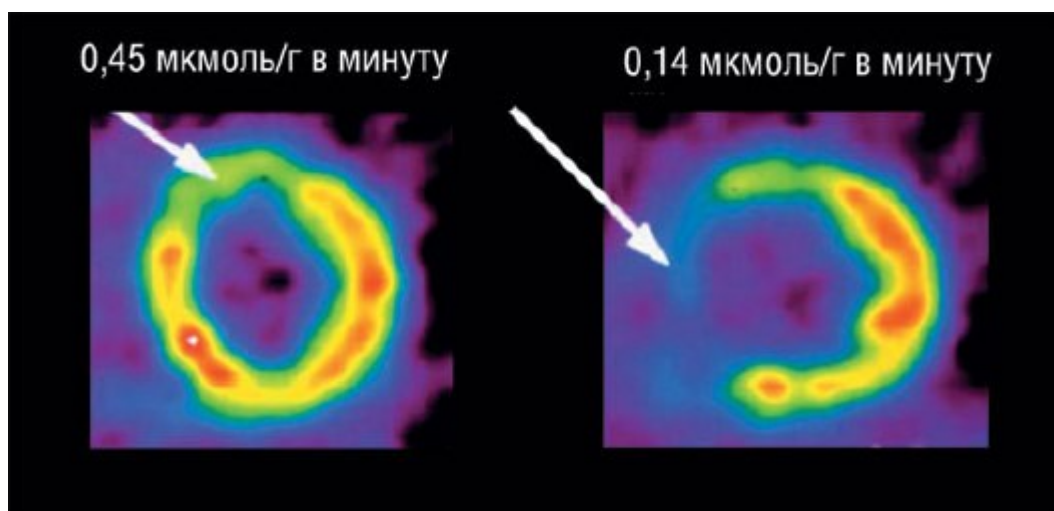


Рис. 7.14. Изображение миокарда ЛЖ, полученное с помощью ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Регионарное накопление РФП представлена в абсолютных единицах. А - миокард передней стенки жизнеспособен (захват ^{18}F -фтордезоксиглюкозы выше порогового уровня 0,25 мкмоль/г в минуту). Б - в области МЖП значимый с клинической точки зрения жизнеспособный миокард не выявлен.

Таким образом, с клинической точки зрения диагностика гибернирующего миокарда служит важным критерием выбора лечебной тактики пациентов с ИБС и ХСН.

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Относительно небольшое количество ПЭТ-центров ограничивает широкое клиническое использование метода. Изотопное исследование сердца с хлоридом таллия (^{201}Tl) предоставляет информацию о кровоснабжении миокарда и его жизнеспособности, поэтому успешно применяется для идентификации гибернирующего миокарда. Процесс перераспределения изотопа в зоне гипоперфузии сердечной мышцы происходит медленно и не всегда бывает завершенным, поэтому обычное исследование по методике "нагрузка/перераспределение" не позволяет достоверно определить жизнеспособность миокарда. Были предложены различные модификации протоколов сцинтиграфического исследования с хлоридом таллия (^{201}Tl): визуализация отсроченного перераспределения РФП через 8-24 ч с момента его инъекции на фоне нагрузочной пробы, повторная инъекция препарата в покое после получения отсроченного изображения, инъекция хлорида таллия (^{201}Tl) в покое на другой день и последующее выполнение ранних и отсроченных томограмм.

Для всех перечисленных выше протоколов исследования объем жизнеспособного миокарда определялся интенсивностью накопления РФП в дисфункцирующем участке ЛЖ по отношению к неповрежденным сегментам ЛЖ. Для жизнеспособного миокарда пороговое значение накопления РФП в сердечной мышце составляет $\geq 50\%$ максимального включения радионуклидного индикатора. Определенной диагностической ценностью обладает регистрация индуцированной стрессом ишемии области акинезии, так как способность к ишемизации - надежный маркер жизнеспособности кардиомиоцитов.

Для определения жизнеспособного и гибернирующего миокарда также можно использовать $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестаамиби, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. С теоретической точки зрения, сцинтиграфическое исследование кровоснабжения в покое с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ РФП может привести к недооценке жизнеспособности сердечной мышцы в области гипоперфузии, так как этим РФП несвойственно перераспределение. По этой причине метод обладает высокой положительной и низкой отрицательной прогностической ценностью. В одних клинических исследованиях убедительно продемонстрировано диагностическое преимущество хлорида таллия (^{201}Tl) для идентификации жизнеспособного миокарда, в других указывают на сопоставимость результатов обоих методов.

Улучшение кровоснабжения миокарда после в/в инфузии или сублингвального приема нитратов также можно использовать как маркер жизнеспособности сердечной мышцы.

СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ С ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЕЙ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Значимая проблема при исследовании состояния гибернации - мультимодальная оценка жизнеспособности и сократительной функции миокарда. В идеале информация о жизнеспособности, кровоснабжении и сократительной функции сердечной мышцы должна содержаться в едином изображении ЛЖ. Синхронизированная с ЭКГ перфузионная сцинтиграфия с ^{99m}Tc с успехом решает поставленную задачу. Выраженное снижение накопления РФП в участках постинфарктного кардиосклероза хоть и затрудняет идентификацию жизнеспособности, но не является существенным ограничением метода, так как малое количество жизнеспособных кардиомиоцитов в постинфарктном рубце не может обеспечить обратимость дисфункции после хирургической реваскуляризации.

БОЛЕЗНЬ "МАЛЫХ СОСУДОВ" (СМ. ГЛАВУ 17)

До недавнего времени считали, что в основе патогенеза ИБС лежит поражение крупных сосудов, особенно магистральных венечных артерий. Однако в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сосудистая патология на уровне микроциркуляторного русла приводит к формированию ишемии миокарда даже при отсутствии стенозов эпикардиальных артерий. Болезнь "малых сосудов" зачастую предшествует патологии крупных венечных артерий, а распространенность поражения может иметь прогностическую ценность.

Коронарный резерв - отношение удельного миокардиального кровотока на пике вазодилатации к значению, полученному в состоянии покоя. Хорошо известно, что коронарный резерв служит интегральным показателем, характеризующим сердечное кровообращение на уровне эпикардиальных сосудов и микроциркуляторного русла. Уменьшение показателя коронарного резерва обнаруживают как при анатомическом сужении магистральных венечных артерий вследствие атеросклероза, так и при патологии мелких интрамуральных сосудов в результате сосудистого ремоделирования, а также при нарушении сосудодвигательной функции под влиянием нейрогуморальных факторов и/или вследствие эндотелиальной дисфункции. Коронарный резерв также отражает изменения коронарной и/или системной гемодинамики и увеличение коронарного сопротивления в результате повышения интрамиокардиального давления.

К сожалению, методы прямой оценки состояния микроциркуляции сердечной мышцы еще не изобретены. Резистивные сосуды коронарного русла недоступны ангиографической визуализации, а их малый диаметр не позволяет выполнить селективную катетеризацию. По этой причине непрямые параметры оценки коронарной гемодинамики - кровоснабжение миокарда и коронарный резерв - не имеют альтернативы. Благодаря использованию непрямых технологий визуализации микрососудистого русла можно получить бесценную информацию о функциональном состоянии интрамиокардиальных резистивных сосудов.

ПЭТ можно применять для определения удельного миокардиального кровотока и коронарного резерва. Нарушение функционального состояния микрососудистого русла обнаружено у лиц с факторами риска - гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и длительным стажем курения. Полученные результаты способствуют объективной оценке эффективности современных медикаментозных методов лечения (α - и β -адреноблокаторов [30], гиполипидемических средств, антиоксидантов [31]) и коронарной ангиопластики. Неинвазивная диагностика нарушений коронарной микроциркуляции также играет важную роль в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии [32, 33] (рис. 7.15). По фармакодинамическим свойствам ^{15}O -вода и ^{13}N -аммоний признаны лучшими индикаторами миокардиального кровотока. Однако ультракороткий период их полураспада (2 и 9,8 мин соответственно) и циклотронный способ производства ограничивают их широкое применение в клинической практике. В связи с этим большое внимание уделяют разработке и внедрению в клиническую практику позитрон-излучающих радионуклидов генераторного производства, к которым относится хлорид рубидия (^{82}Rb). К сожалению, в отношении количественной оценки миокардиального кровотока хлорид рубидия (^{82}Rb) не имеет преимуществ перед ^{15}O -водой и ^{13}N -аммонием.

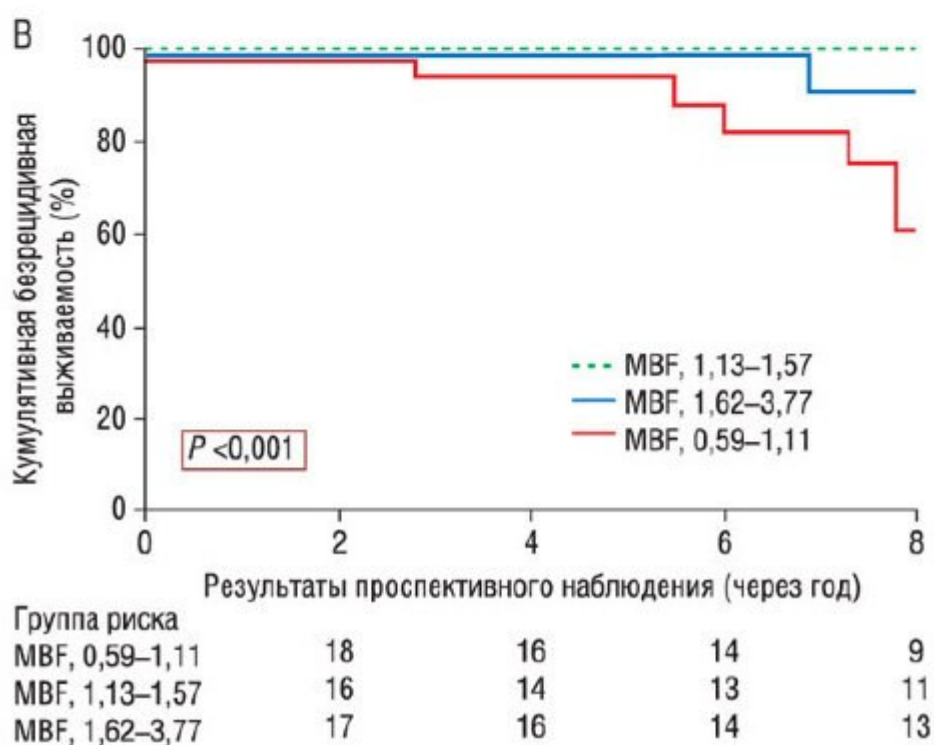
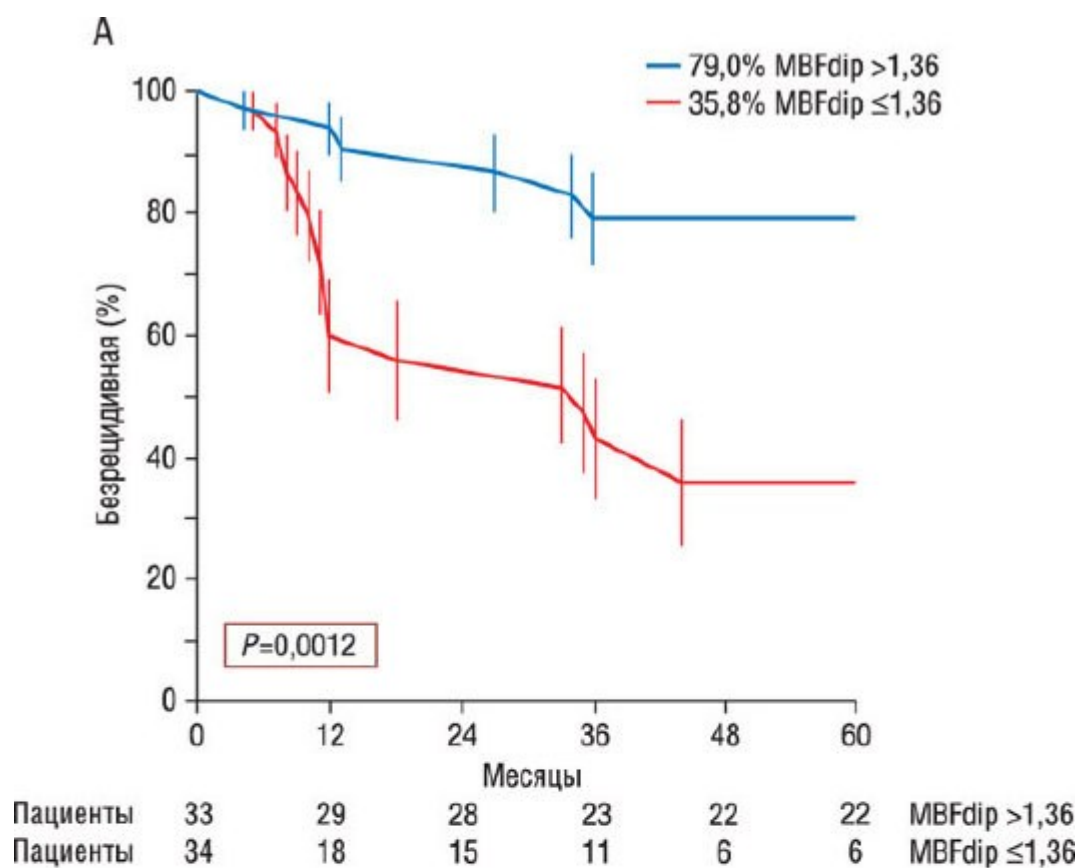


Рис. 7.15. Графики безрецидивной выживаемости при 5-летнем наблюдении за больными с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией. Наименьший процент безрецидивной выживаемости отмечен в группе пациентов с низким резервом дипиридамо­л-индуцированной вазодилатации. Источники (с разрешения): Cecchi F., Olivotto I., Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 349. - P. 1027-1035; Neglia D., Michelassi C.,

Trivieri M.G. et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 186-193.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Первое радионуклидное исследование в кардиологии было проведено в 1927 г., когда Блумгарт (Blumgart) и Вайсс (Weiss) применили радон для оценки гемодинамики у больных с СН. Следующим этапом развития ядерной кардиологии считают 1965 г., когда с помощью монокристалльной сцинтилляционной гамма-камеры коллектив ученых во главе с Анжером (Anger) впервые продемонстрировал возможность динамической визуализации прохождения радиоактивного вещества через камеры сердца. Несмотря на то что методики количественной оценки результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ разработаны в 70-х и начале 80-х годов, а чуть позднее - и ПЭТ, прогностическое значение перфузионной сцинтиграфии на фоне нагрузочной пробы было установлено всего лишь два десятилетия назад. В 90-х годах методы радионуклидной диагностики зарекомендовали себя как высокоинформативные в отношении определения жизнеспособного миокарда. В настоящее время технологии радионуклидной визуализации прочно утвердились в клинической кардиологии и стали неотъемлемой частью диагностического алгоритма при сердечно-сосудистой патологии. Исследование кровотока в миокарде - прочно укоренившаяся в медицинской практике неинвазивная процедура. Существует множество доказательств ее эффективности при диагностике и лечении стенокардии и ИМ. По данным многих клинических руководств, в кардиологии технологии с использованием радионуклидов - составная часть диагностики и лечения ИМ.

Прогресс в области радионуклидной визуализации во многом обусловлен техническими достижениями в разработке современной диагностической аппаратуры - ОФЭКТ- и ПЭТ-сканеров, совмещенных с компьютерным томографом. Гибридные системы визуализации ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ стали новым диагностическим инструментом в области ядерной кардиологии, открывающим перспективы всестороннего неинвазивного изучения анатомии венечных артерий, оценки степени выраженности коронарного атеросклероза с помощью КТ-коронарографии, а также его функциональной значимости, нарушения коронарной микроциркуляции и сократительной функции сердца при использовании методики визуализации кровоснабжения в сочетании с нагрузочной пробой.

Значимый вклад в развитие радионуклидной диагностики вносят инновационные технологии в сфере радиофармацевтики. Комплексное использование современного диагностического оборудования и новых РФП способствует разработке новых клинических показаний в области диагностики, функциональной характеристики (идентификация нестабильных бляшек), более точной оценки прогноза заболевания и определения лечебной стратегии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Hendel R.C., Berman D.S., Di Carli M.F. et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. Endorsed by the American College of Emergency Physicians // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 53. - P. 2201-2229.

Hesse B., Tagil K., Cuocolo A. et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2005. - Vol. 32. - P. 855-897.

Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W. et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function // *Eur. J. Nucl. Med.* - 2008. - Vol. 35. - P. 851-855.

Kaufmann P.A. Cardiac hybrid imaging: state-of-the-art // *Ann. Nucl. Med.* - 2009. - Vol. 23. - P. 325-331.

Underwood S.R., Anagnostopoulos C., Cerqueria M.D. et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence // *Eur. J. Nucl. Med.* - 2004. - Vol. 31. - P. 261-291.

Underwood S.R., Bax J.J., vom Dahl J. et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a study group of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 815-836.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Kapur A., Latus K.A., Davies G. et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2002. - Vol. 29. - P. 1608-1616.
- 2.Underwood S.R., Godman B., Salyani S. et al. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe - the EMPIRE Study // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20. - P. 157-166.
- 3.Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H. et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging) // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1404-1418.
- 4.Fleischmann S., Koepfli P., Namdar M. et al. Gated (99m)Tc-tetrofosmin SPECT for discriminating infarct from artifact in fixed myocardial perfusion defects // J. Nucl. Med. - 2004. - Vol. 45. - P. 754-759.
- 5.Hesse B., Tagil K., Cuocolo A. et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2005. - Vol. 32. - P. 855-897.
- 6.Henneman M.M., Chen J., Ypenburg C. et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 1708-1714.
- 7.Koepfli P., Hany T.F., Wyss C.A. et al. CT attenuation correction for myocardial perfusion quantification using a PET/CT hybrid scanner // J. Nucl. Med. - 2004. - Vol. 45. - P. 537-542.
- 8.Kaufmann P.A. 82-Rubidium - the dawn of cardiac PET in Europe? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2007. - Vol. 34. - P. 1963-1964.
- 9.Siegrist P.T., Husmann L., Knabenhans M. et al. (13)N-ammonia myocardial perfusion imaging with a PET/CT scanner: impact on clinical decision making and cost-effectiveness // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2008. - Vol. 35. - P. 889-895.
10. Kaufmann P.A., Camici P.G. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications // J. Nucl. Med. - 2005. - Vol. 46. - P. 75-88.
- 11.Schroeder S., Achenbach S., Bengel F. et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 531-556.
- 12.Namdar M., Hany T.F., Koepfli P. et al. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: a feasibility study // J. Nucl. Med. - 2005. - Vol. 46. - P. 930-935.
- 13.Gaemperli O., Schepis T., Valenta I. et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience // J. Nucl. Med. - 2007. - Vol. 48. - P. 696-703.
- 14.Gaemperli O., Schepis T., Kalff V. et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2007. - Vol. 34. - P. 1097-1106.
- 15.Van Werkhoven J.M., Schuijf J.D., Gaemperli O. et al. Prognostic value of multi-slice computed tomography and gated single photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol. 53. - P. 623-632.
- 16.Udelson J.E., Beshansky J.R., Ballin D.S. et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2693-2700.
- 17.Wackers F.J., Brown K.A., Heller G.V. et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on radionuclide imaging in patients with suspected acute ischemic syndromes in the emergency department or chest pain center // J. Nucl. Cardiol. - 2002. - Vol. 9. - P. 246-250.
- 18.Mahmari J.J., Shaw L.J., Filipchuk N.G. et al. A multinational study to establish the value of early adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in identifying a low-risk group for early hospital discharge after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 2448-2457.
- 19.Mahmari J.J., Dakik H.A., Filipchuk N.G. et al. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 2458-2467.

20. Wackers F.J., Young L.H., Inzucchi S.E. et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27. - P. 1954-1961.
21. Wackers F.J., Chyun D.A., Young L.H. et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol. 30. - P. 2892-2898.
22. Iskander S., Iskandrian A.E. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 57-62.
23. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 804-847.
24. Johnson L.L., Seldin D.W., Becker L.C. et al. Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarctions: results of a multicenter clinical trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1989. - Vol. 13. - P. 27-35.
25. Diamond G., Forrester J. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* - 1979. - Vol. 300. - P. 1350-1358.
26. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am. Heart J.* - 1989. - Vol. 117. - P. 211-221.
27. Tillisch J., Brunken R., Marshall R. et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography // *N. Engl. J. Med.* - 1986. - Vol. 314. - P. 884-888.
28. Gerber B.L., Ordoubadi F.F., Wijns W. et al. Positron emission tomography using (18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of (18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 1691-1701.
29. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J., Spyrou N. et al. Efficacy of coronary angioplasty for the treatment of hibernating myocardium // *Heart*. - 1999. - Vol. 82. - P. 210-216.
30. Lorenzoni R., Rosen S.D., Camici P.G. Effect of alpha 1-adrenoceptor blockade on resting and hyperemic myocardial blood flow in normal humans // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol. 271. - P. 1302-1306.
31. Kaufmann P.A., Gnechchi-Ruscone T., di Terlizzi M. et al. Coronary heart disease in smokers: Vitamin C restores coronary microcirculatory function // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1233-1238.
32. Cecchi F., Olivetto I., Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1027-1035.
33. Neglia D., Michelassi C., Trivieri M.G. et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 186-193.

ГЛАВА 08. ИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИКИ И ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ

*Carlo Di Mario, Guy R. Heyndrickx, Francesco Prati
и Nico H.J. Pijls*

РЕЗЮМЕ

Прямое измерение АД и содержания кислорода в крови непосредственно в полостях сердца предоставляет максимально полные данные о параметрах центральной гемодинамики пациента, включая наличие внутрисердечных шунтов, градиентов давления на клапанах сердца, площадь их открытия, а также величину легочного и системного сосудистого сопротивления. Тем не менее наиболее важные инвазивные измерения давления выполняют в венечных артериях, с помощью проводника с микродатчиком на конце, для оценки АД за областью стеноза. Определенная при максимальном расширении венечной артерии величина резерва коронарного кровотока дает наиболее точную характеристику степени коронарного стеноза. Результаты больших долговременных рандомизированных исследований показали, что этот метод можно безопасно использовать для выявления целевого гемодинамически значимого стеноза при многососудистом поражении коронарного русла или для решения вопроса о необходимости ангиопластики при патологии одного сосуда.

Широкая практика выполнения коронаропластики сразу после диагностического исследования требует соответствующего детального исследования коронарного русла, с визуализацией необходимого сегмента венечной артерии в проекциях, оптимальных для коронаропластики. Томографические изображения высокого разрешения можно получить с помощью внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии. Для получения изображения при внутрисосудистом УЗИ нет необходимости в создании оптически прозрачной среды кратковременном замещении крови в венечной артерии оптически прозрачными растворами (например, кристаллоидными). При ВСУЗИ измеряют толщину сосудистой стенки на всем протяжении (диаметр сосуда или наружной эластической мембраны и площадь). Это исследование изменило подход к имплантации стентов: он стал более агрессивным за счет применения более высокого давления при имплантации стента или его последующем расправлении. Тем не менее все еще отсутствуют убедительные данные об улучшении прогноза после имплантации стента, за исключением небольших или нерандомизированных исследований, посвященных поражению ствола левой венечной артерии или артериям малого диаметра и протяженным стенозам. Оптическая когерентная томография, по сравнению с ВСУЗИ, обладает меньшей проникающей способностью и требует для получения изображения создания оптически прозрачной среды, то есть кратковременного замещения крови в коронарном русле оптически прозрачными растворами, но имеет большую разрешающую способность. В настоящее время основные показания для оптической когерентной томографии - оценка правильности установления стента и последующая оценка степени эндотелизации балок стента. Клиническая значимость этих находок в настоящее время обсуждается, так как в настоящее время не существует доказательств корреляции между этими параметрами и результатами отдаленных наблюдений после стентирования.

ВВЕДЕНИЕ

Выбор метода лечения в кардиологии существенно зависит от данных, полученных при коронарографии и инвазивной оценке гемодинамики. Данные важны для понимания патофизиологических процессов развития и диагностики сердечно-сосудистой патологии. Это связано с тем, что сердечно-сосудистую систему можно точно смоделировать с использованием физических законов и основных физических величин: масса (M), длина (L), время (t) и температура. Инвазивное исследование дает возможность прямого точного определения производных из этих величин, таких как объем (L^3), сила ($F = M \times \text{ускорение}$), давление (F/L^2) и поток (L^3/t), то есть переменных, дающих возможность точного описания сил, действующих в различных камерах сердца. Следовательно, параметры центральной гемодинамики дают возможность оценить функционирование системы, тогда как инвазивные изображения демонстрируют ее структуру, исходя из величины просвета сосуда, протяженности и состояния боковых ветвей и т.д. Таким образом, цель этой главы - дать практические рекомендации, как овладеть основами инвазивных методик, как напрямую измерять параметры гемодинамики и как получать изображения коронарного русла. И, наконец, обсудить во взаимосвязи с атеросклеротическим поражением коронарного русла актуальные вопросы коронарного кровообращения.

МЕТОДЫ ЧРЕСКОЖНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ КАМЕР СЕРДЦА

Для инвазивной оценки внутрисердечной гемодинамики, физиологии коронарного кровообращения и визуализации коронарного русла необходим временный сосудистый доступ. В настоящее время для доступа к левым камерам сердца и венечным артериям уже не используют артериосекцию, а выполняют пункцию артерий (бедренной, плечевой, лучевой или подмышечной). Предпочтение отдают доступу через лучевую артерию. Аналогично этому, для доступа к правым камерам сердца (или левым камерам через пункцию межпредсердной перегородки) предпочтение отдают пункции вены (бедренной, плечевой, внутренней яремной или подключичной), а не открытому выделению локтевой вены.

ПРАВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА

Под местной анестезией по методике Сельдингера пунктируют бедренную вену и выполняют катетеризацию общей бедренной вены [1]. Применение катетера Суона-Ганца (6 French) дает возможность достаточно просто и с низким риском повреждения правых камер сердца катетеризировать легочную артерию (ЛА). Чтобы провести катетер из бедренной вены в ЛА, кончик катетера, поворачивая по часовой стрелке, из нижней части ПП проводят через ТК и продвигают в полость ПЖ. Для того чтобы попасть в ЛА, катетер необходимо немного отвести назад, чтобы его кончик находился горизонтально и слева от позвоночника. Затем, поворачивая по часовой стрелке, разворачивают кончик катетера так, чтобы он смотрел вверх в направлении выходного

отдела ПЖ. Дальнейшее продвижение катетера, чтобы свести к минимуму опасность развития аритмии и повреждения стенки ПЖ, возможно только из этого положения. Если вследствие увеличения правых камер сердца таким способом не удалось провести катетер в ЛА, можно отвести его назад в ПП и внутри него сформировать большую "обратную петлю", введя кончик катетера в печеночную вену, а затем быстро продвинув его в ПП. Это даст возможность кончику катетера пройти через ТК в положении вверх. После этого катетер должен без особых трудностей проникнуть через клапан ЛА и продвинуться до положения заклинивания легочной ветви. Если пройти через клапан ЛА не удастся, то для облегчения позиционирования в ЛА можно использовать проводник. После того как катетер проведен в положение заклинивания легочной ветви, можно регистрировать данные АД и насыщения крови кислородом. После измерения давления заклинивания катетер выводят в проксимальную часть ЛА, затем в ПЖ и в ПП с соответствующей регистрацией данных АД и насыщения кислородом крови. Во время катетеризации правых отделов сердца можно столкнуться с неожиданными анатомическими особенностями, включая прохождение через открытое овальное окно в ЛП (рис. 8.1), постоянное прохождение в верхнюю полую вену, попадание в открытый артериальный проток или аномально впадающие легочные вены (рис. 8.2).

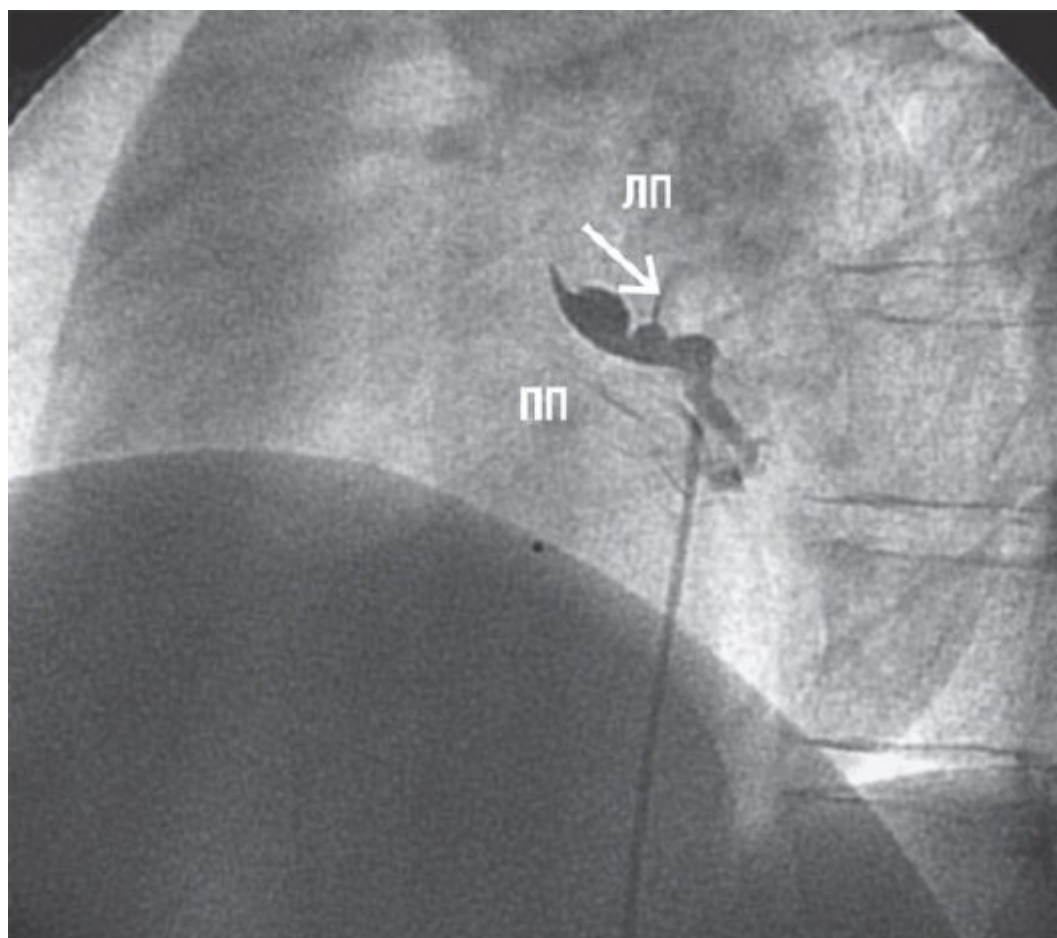


Рис. 8.1. Открытое овальное окно. Изображение (в боковой проекции), полученное путем контрастирования межпредсердной перегородки ("канал" между первичной и вторичной перегородкой), демонстрирует небольшой сброс (указано стрелкой) между ПП и ЛП.

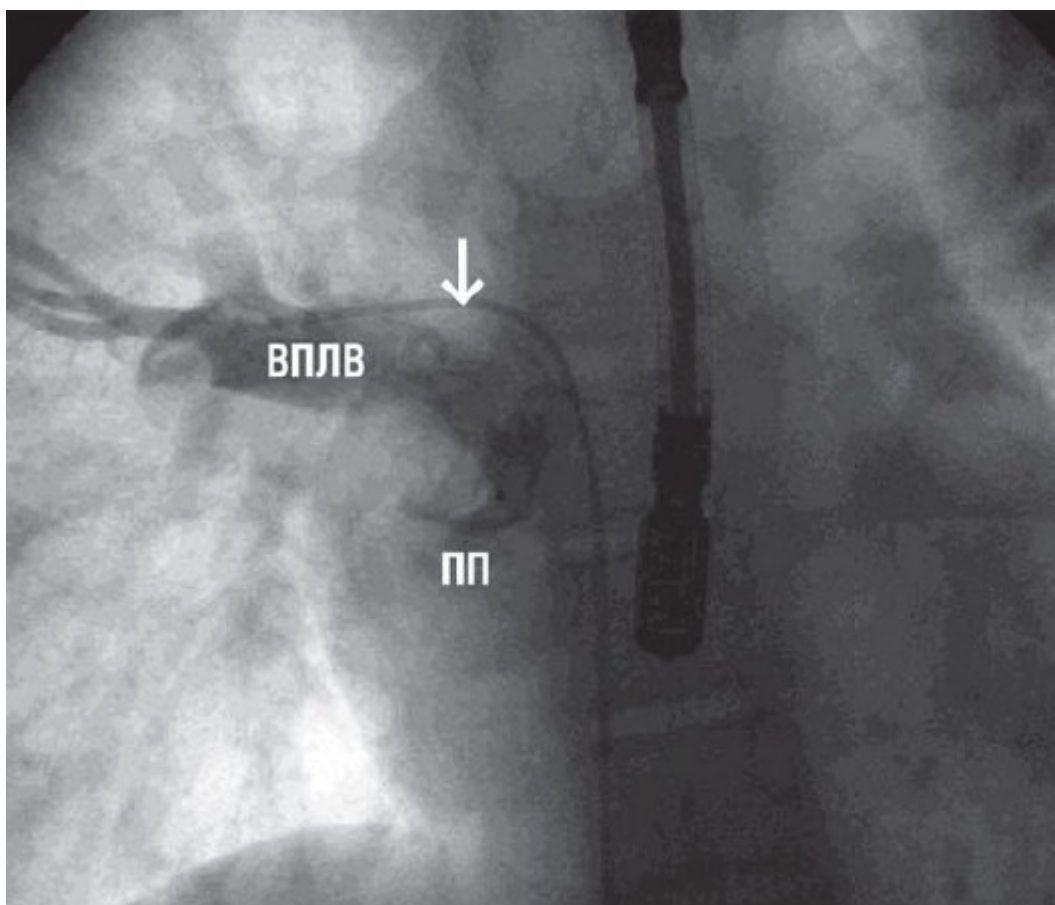


Рис. 8.2. Аномальный дренаж правой верхней легочной вены. Контрастирование осуществляется через многоцелевой катетер (указано стрелкой), расположенный в верхней правой легочной вене (ВПЛВ). Катетер введен через правую бедренную вену. На снимке контраст заполняет ПП.

ЛЕВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА

Общую бедренную артерию пунктируют следующим образом: тремя пальцами (II, III и IV) левой руки определяют пульсацию артерии, кожу прокалывают иглой ниже паховой складки на ширину трех пальцев [2]. Под рентгеноскопией находят головку бедренной кости и пунктируют артерию в точке соединения верхней и двух нижних третей головки бедренной кости. Это обеспечивает более высокую, чем при стандартной методике, пункцию, но позволяет избежать пункции ниже бифуркации бедренной артерии и, вероятно, снизить риск сосудистых осложнений. После пункции артерии 0,89-миллиметровый (0,035-дюймовый) проводник с J-образным кончиком осторожно вводят внутрь иглы. Он должен свободно продвигаться вверх по аорте до уровня диафрагмы. Если провести проводник за кончик иглы трудно, необходимо вывести проводник и убедиться в том, что сохранен хороший отток крови через иглу. Если это не так, иглу необходимо удалить и на 5 мин прижать ткани над пульсацией артерии в паховой области. Трудности, которые могут встретиться при продвижении проводника, включают выраженную извитость, стеноз и окклюзию артерии (рис. 8.3) или повреждение артериальной стенки. Катетеризацию левых камер сердца доступом через бедренную артерию выполняют интродьюсером соответствующего размера (авторы используют размеры 4-5 French для диагностической коронарографии и 5-8 French для ЧТА). Интродьюсер проводят по проводнику и промывают гепаринизированным раствором.

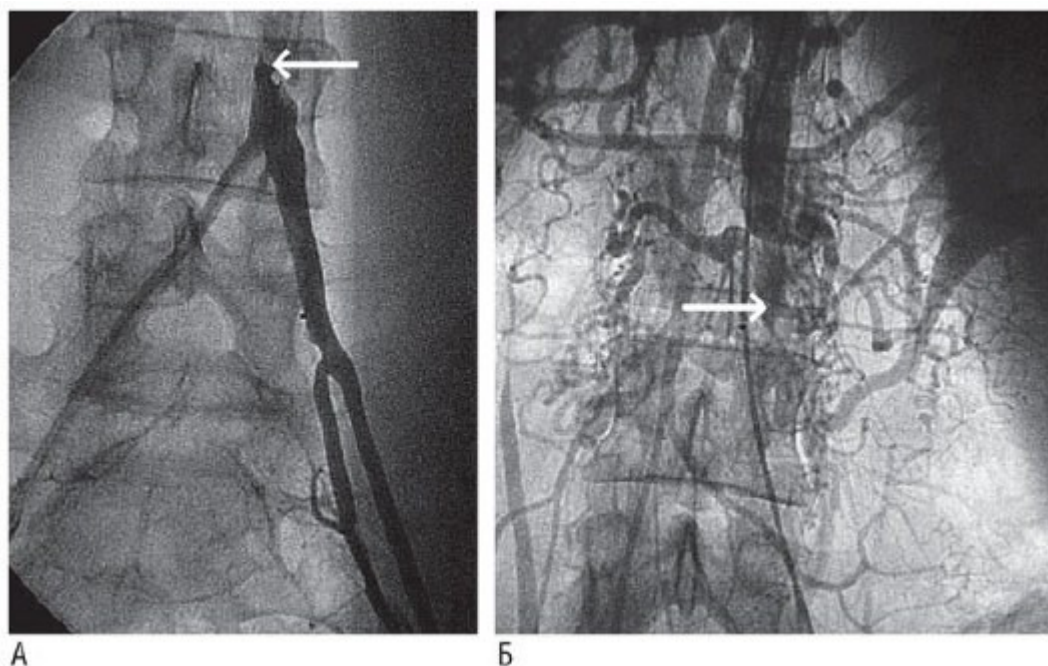


Рис. 8.3. Хроническая окклюзия брюшной части аорты, локализованная проксимальнее ее разделения на подвздошные артерии (стрелки). А - контрастирование из левой поверхностной бедренной артерии. Б - контрастирование из нисходящего отдела грудной аорты: визуализация множественных спиралевидных артериальных коллатералей в обход зоны окклюзии.

При выполнении обычной диагностической коронарографии в/в введения болюса нефракционированного гепарина не требуется, но при длительной диагностической процедуре при доступе через лучевую артерию обычно вводят 3000-5000 ЕД препарата гепарина.

Все катетеры для катетеризации левых камер сердца меняют по проводнику, кончик которого позиционируется на уровне диафрагмы. Катетер в форме "поросычьего хвостика" для измерения давления в полости ЛЖ и выполнения вентрикулографии, при отсутствии клапанного стеноза, можно легко провести через АК. При наличии стеноза для прохождения через клапан используют проводник с прямым кончиком. Мягкий кончик проводника подводят к клапану и направляют в сторону стенозированного отверстия. Катетер в форме "поросычьего хвостика" подтягивают на 4-5 см назад в восходящий отдел аорты. В такой позиции кончик проводника обычно вибрирует в систолической струе изгнания. Фиксируя катетер, проводник продвигают по направлению к клапану и пытаются провести через клапан. Если это не удастся, то для повторных попыток можно использовать правый коронарный катетер Judkins, левый коронарный катетер Amplatz или катетер Feldman, которые лучше направляются в сторону открывающегося клапана, чем катетер в форме "поросычьего хвостика". После проведения проводника через клапан для уменьшения риска повреждения желудочка его необходимо так позиционировать в полости ЛЖ, чтобы он сформировал петлю. Для точного измерения истинного градиента давления на стенозированном клапане необходима одновременная регистрация давления в ЛЖ и сразу над клапаном в восходящей части аорты. Этого легче достичь с помощью двухпросветного катетера в форме "поросычьего хвостика". Не следует полагаться на периферическое АД, измеренное через интродьюсер, установленный в артерию (даже если диаметр интродьюсера значительно больше диаметра катетера), принимая в расчет тот факт, что пульсовое давление продолжает нарастать до уровня артерий третьего порядка (например, в бедренной артерии; рис. 8.4).

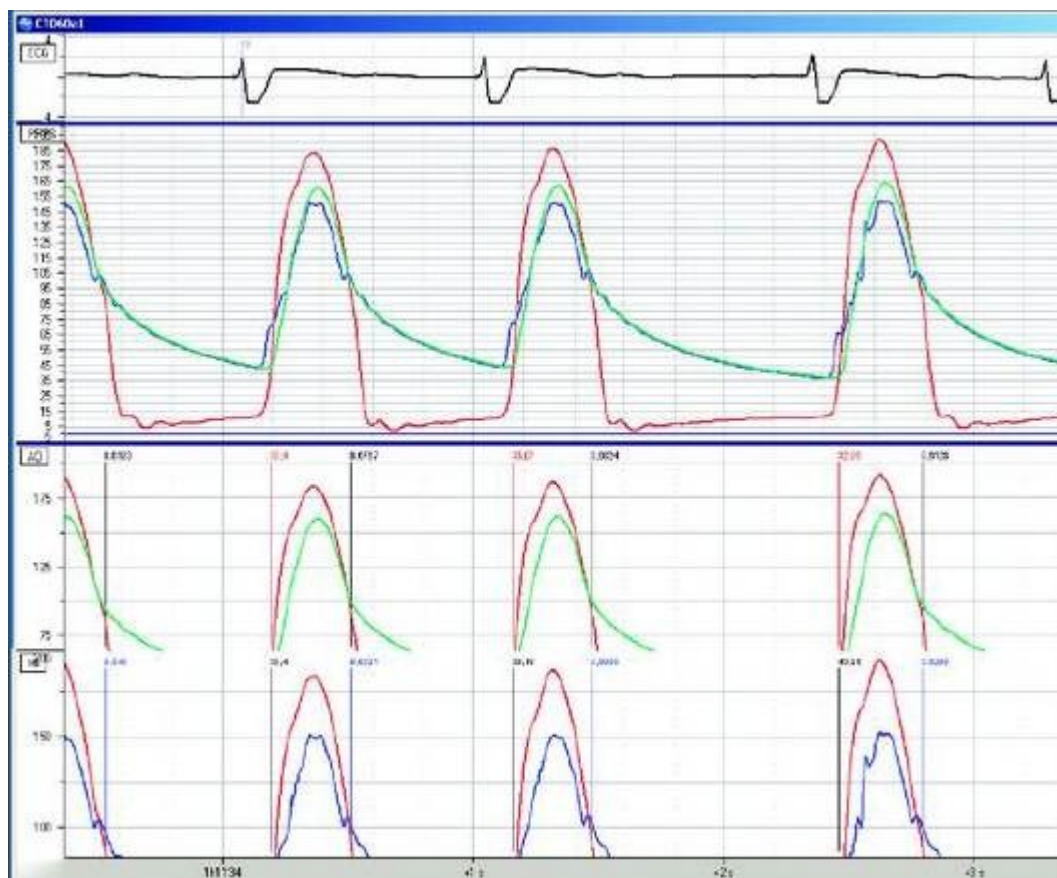


Рис. 8.4. (Верхний ряд) Кривые давления в ЛЖ (красная), аорте (синяя) и бедренной артерии (зеленая), полученные у больного со стенозом АК, демонстрируют, что градиент давления между левым желудочком и бедренной артерией ложно занижен по сравнению с истинным градиентом через АК. (Нижний ряд) Анализ пикового градиента давления и площади открытия АК в каждую систолу по отношению давления в бедренной артерии к центральному давлению в аорте. Значение, предшествующее записи, - пиковый градиент (мм рт.ст.); значение, следующее за записью, - площадь открытия АК (мм²).

Несмотря на простоту измерения градиента давления на АК с помощью доплеровского УЗИ, эти измерения могут оказаться менее точными в случае сочетания аортального стеноза с небольшим градиентом давления и низким сердечным выбросом. У таких больных для точного измерения градиента давления и площади открытия клапана необходимо с осторожностью обязательно предпринять попытку пройти через стенозированный клапан.

Относительные противопоказания для катетеризации левых камер сердца доступом через бедренную артерию включают стенозирующее поражение артерий нижних конечностей (см. рис. 8.3), выраженную извитость подвздошных артерий, аневризму абдоминального отдела аорты, аорто-бедренное шунтирование и выраженные ожирение. В таких ситуациях больше преимуществ имеет катетеризация лучевой артерии: поверхностное расположение, простой доступ, лучший контроль гемостаза и большее удобство для пациента. Все чаще врачи отдают предпочтение пункции лучевой артерии, как доступу первого выбора, поскольку он минимизирует риск кровотечения и дает возможность легкого поверхностного прижатия артерии, избавляет от необходимости использовать устройства для закрытия пункционного доступа или длительного пребывания в стационаре. Необходимы определенные меры предосторожности, такие как выполнение пробы Аллена, чтобы убедиться в наличии хороших коллатералей от локтевой артерии, и применение вазодилататоров для предотвращения спазма артерии. Должны быть в наличии катетеры с различными типами дуги, поскольку анатомически доступ к венечным артериям через лучевую артерию несколько иной. Кроме того, описаны случаи успешного использования доступа через локтевую артерию.

ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ

Основная задача катетеризации сердца - точная оценка кривых давления, генерируемых в различных полостях сердца. Давление эквивалентно силе, действующей на единицу поверхности (единица измерения - $\text{дин}/\text{см}^2$); оно передается через жидкость как волна. Рассматриваемые как сложные циклические колебания, волны давления можно подразделить на ряд синусоид, различных по амплитуде и частоте циклов, в силу чего частотность синусоид выражается как гармоническое или многократное основное колебание составной волны. Это имеет важное практическое значение, поскольку идеально регистрирующая давление система должна реагировать с идентичной амплитудой на передающийся импульс на протяжении всего частотного диапазона, содержащегося в пределах волны давления. Чувствительность такого инструмента можно определить как отношение амплитуды зарегистрированного (выходящего) к амплитуде входящего сигнала. Его частотный ответ - отношение между выходящей и входящей амплитудой по всему диапазону частот входящего сигнала. Жесткие, в противоположность мягким, мембраны для измерения давления создают регистрирующие инструменты менее чувствительные, но лучше адаптированные по частоте. Эффективный ответ по частоте, широко применяемый в регистрирующих давление инструментах, составляет менее 20 циклов в секунду (1 цикл в секунду соответствует ЧСС 60 в минуту). К примеру, дикротический зубец на кривой АД содержит частоты более 10 циклов в секунду. Естественная частота чувствительности мембраны и то, в какой мере она обуславливает степень затухания (за счет трения), представляют другую особенность инструмента, поскольку его функциональные особенности в основном определяются этим. Амплитуда выходящего сигнала обычно улучшается по мере того, как частота входящего сигнала приближается к естественной частоте мембраны. В этом случае чувствительные мембраны начинают вибрировать с повышенной силой, то есть резонировать. Уменьшение рассеивания энергии вибрирующей мембраны и оптимальное уменьшение рассеивания энергии последовательно, так что существует постоянное отношение амплитуды выходящего сигнала к входящему. Оптимально настроенная система должна обладать самой высокой естественной частотой и оптимальным затуханием: первая прямо пропорциональна диаметру катетера и обратно пропорциональна длине катетера и соединительной трубки, а также квадратному корню из коэффициента податливости катетера и соединительной трубки и плотности жидкости, заполняющей систему. Демпфирование уже заложено в самой системе вследствие заполнения соединительной трубки вязкой средой. Если необходимы более точные измерения, например для оценки минимальных изменений абсолютного давления во время диастолы или для измерения частоты изменений давления во время сокращения и расслабления, то используют высокочувствительные полупроводниковые датчики, смонтированные на кончике катетера. Частотный ответ таких систем значительно выше (более 200 циклов в секунду), чем катетеров, заполненных жидкостью, а следовательно, пригодных для точных измерений сократимости миокарда и активного расслабления.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КИСЛОРОДА В КРОВИ. РАСЧЕТЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОТОКА И ШУНТИРОВАНИЯ

Согласно методу Фика [3], общее усвоение или потребление веществ органом зависит от прохождения крови через орган и концентрации различных веществ в арте-рио-венозной системе. Измерение параметров потока крови, особенно сердечного выброса, наиболее важно в инвазивной кардиологии, определение содержания кислорода в крови также является основным. Сердечный выброс наиболее часто рассчитывают на основе кислородного метода Фика:

сердечный выброс = потребление кислорода /

разница между содержанием кислорода артериальной
и венозной крови.

Потребление кислорода определяют в основном поляриграфическим методом или при помощи мешка Дугласа. В качестве альтернативы о потреблении кислорода можно судить на основании площади поверхности тела, возраста и пола. Допускают, что остаточное потребление кислорода составляет $125 \text{ мл}/\text{м}^2$ (или $110 \text{ мл}/\text{м}^2$ для людей пожилого возраста). Обычно погрешность между предполагаемой и полученной прямым путем величиной потребления кислорода составляет не более 10% [4].

Разницу между содержанием кислорода артериальной и венозной крови определяют путем забора крови катетером, позиционированным в ЛЖ и ЛА соответственно. По содержанию кислорода в артериальной и венозной крови можно рассчитать насыщение крови кислородом (в процентах) и кислородную емкость крови (в миллилитрах кислорода на 1 л крови). В качестве экспериментальной модели может быть использована рефлексорная оксиметрия гепаринизированной крови, где определяют отношение содержания гемоглобина к оксигемоглобину (в процентах). Кислородная емкость крови приблизительно равна произведению количества гемоглобина (в граммах на 1 л) на 1,36 (то есть миллилитр кислорода на каждый грамм гемоглобина).

Наличие и локализацию внутрисердечных шунтов можно легко определить, используя в качестве индикатора насыщение крови кислородом, взятой из различных внутри- и окосердечных структур (то есть оксиметрию) (рис. 8.5 и 8.6) [5]. Расчет значимости шунта основан на измерении легочного (ЛК, л/мин) и системного (СК) кровотока, как представлено в табл. 8.1.

ЛК = поглощение кислорода / (содержание кислорода в легочной вене - содержание кислорода в ЛА).

СК = поглощение кислорода / (содержание кислорода в артериальной крови - среднее значение содержания кислорода в венозной крови).

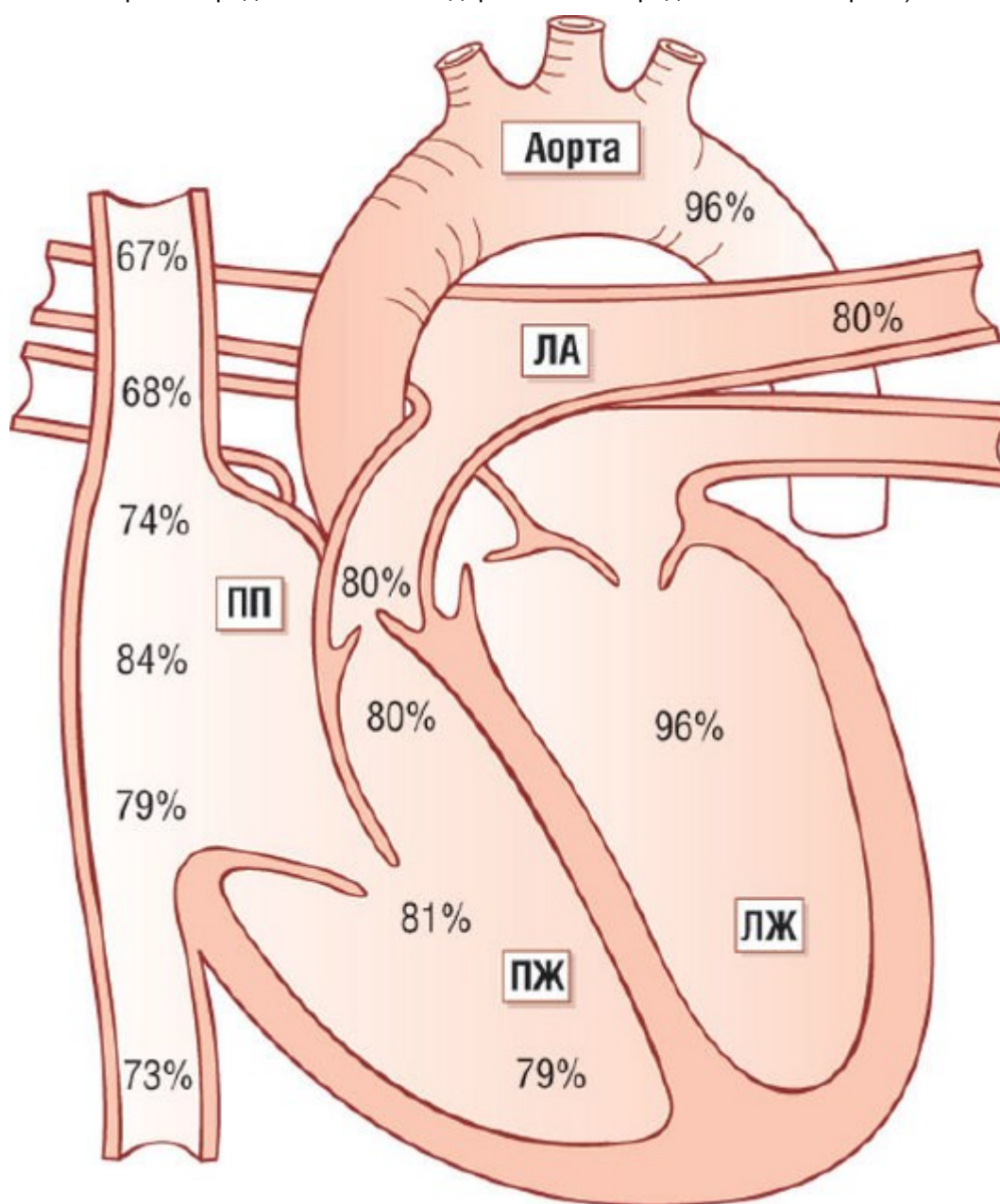


Рис. 8.5. Данные оксиметрии больного с ДМПП: значения насыщения крови кислородом, полученные в процессе катетеризации полостей сердца. Прирост, зафиксированный в ПП, свидетельствует о наличии сброса слева направо в данной области.

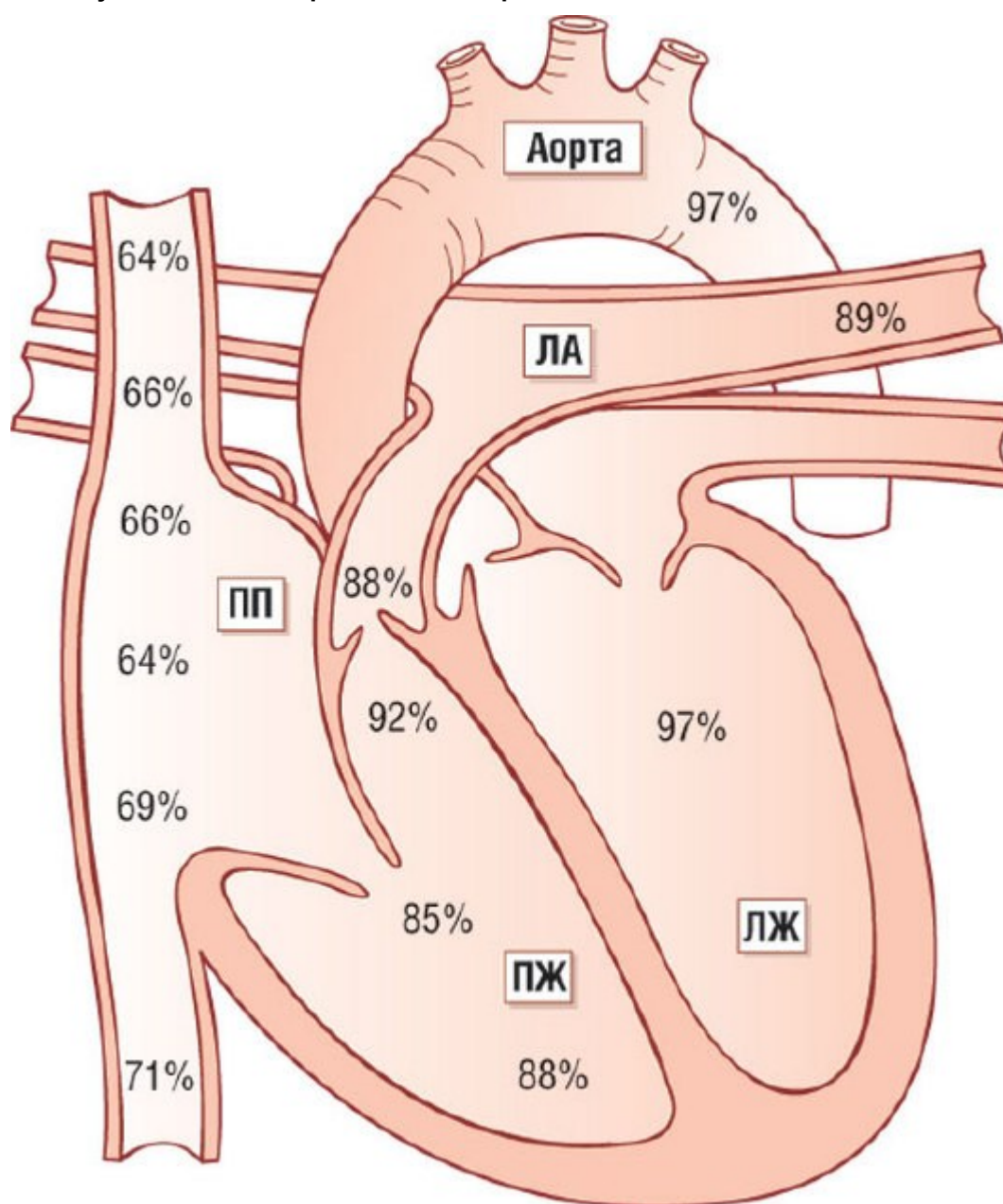


Рис. 8.6. Данные оксиметрии больного с ДМЖП: значения насыщения крови кислородом, полученные в процессе катетеризации полостей сердца. Прирост, зафиксированный в ПЖ, свидетельствует о наличии сброса слева направо в данной области.

Ключом к определению системного кровотока при наличии внутрисердечного шунта служит тот момент, что содержание кислорода в венозной крови должно быть получено в камере сердца сразу же за местом впадения шунта.

Таблица 8.1. Расчет гемодинамической значимости шунта

ЛК (л/мин) = потребление O_2 (мл/мин) /
[содержание O_2 в легочной вене (мл/л) - содержание O_2
в ЛА (мл/л)]
СК (л/мин) = потребление O_2 (мл/мин) /
(содержание O_2 в артериальной крови (мл/л) - содержание O_2 в смешанной венозной крови (мл/л))

<p>Лево-правый шунт (л/мин) = ЛК - СК</p>
<p>Двунаправленный шунт</p> <p>Лево-правый шунт (л/мин) = ЛК (содержание O₂ в смешанной венозной крови - содержание O₂ в ЛА) / (содержание O₂ в смешанной венозной крови - содержание O₂ в легочной вене)</p> <p>Право-левый шунт (л/мин) = ЛК (содержание O₂ в легочной вене - содержание O₂ в плечевой артерии) (содержание O₂ в ЛА - содержание O₂ в легочной вене) / (содержание O₂ в плечевой артерии - содержание O₂ в смешанной венозной крови) (содержание O₂ в смешанной венозной крови - содержание O₂ в легочной вене)</p>

Примечание. ЛК - легочный кровоток; СК - системный кровоток.

ПРОТОКОЛ КАТЕТЕРИЗАЦИИ

В табл. 8.2 представлена последовательность действий детальной оценки гемодинамики правых и левых отделов сердца. Необходимо измерять давление и получать данные при катетеризации правых и левых отделов, строго придерживаясь протокола. После установки плавающего катетера Суона-Ганца вПП и катетера типа "поросычий хвостик" в восходящую часть аорты на уровне АК выполняют действия, описанные в табл. 8.2.

При некоторых патологических состояниях (таких, как врожденные пороки сердца) необходимы дополнительные измерения давления и заборы проб крови. В табл. 8.3 представлен диапазон нормы для величин давления, насыщения крови кислородом и объемного содержания кислорода. В табл. 8.4 изложены наиболее часто используемые формулы для расчетов параметров гемодинамики.

Таблица 8.2. Протокол катетеризации правых и левых камер сердца

Шаг 1. Регистрация фазового и среднего давления вПП и аорте.
Шаг 2. Одновременный забор крови изПП и аорты для определения насыщения крови кислородом.
Шаг 3. Последовательное проведение катетера Суона-Ганца в полость ПЖ и ЛА с целью измерения давления и забора крови для определения насыщения крови кислородом.
Шаг 4. Определение сердечного выброса с помощью трехпросветного термоделирующего катетера Суона-Ганца.
Шаг 5. Проведение катетера Суона-Ганца в ЛА для измерения давления заклинивания, проведение катетера типа "поросычий хвостик" через АК для одновременной регистрации КДД ЛЖ и ДЗЛА (одинаковый масштаб).
Шаг 6. Сдувание баллона и выведение катетера Суона-Ганца в ЛА.
Шаг 7. Одновременная регистрация давления в ЛЖ и бедренной артерии (с артериального интродьюсера) или аорте (через двухпросветный катетер).
Шаг 8. После выполнения вентрикулографии из полости ЛЖ (при необходимости) выведение

катетера в аорту.

Таблица 8.3. Нормальные показатели давления, сатурации O₂ и концентрации кислорода в состоянии покоя

	Систо- лическое АД, мм рт.ст.	Диасто- личес- кое АД, мм рт.ст.	Среднее АД, мм рт.ст.	Сатура-ция O ₂ , %	Концент- рация O ₂ , %
ПП			5	75	15
ПЖ	24	4		75	15
ЛА	24	10	15	75	15
ДЗЛА			12		
ЛЖ	120	12		95	19
ЛП			12	95	19
Аорта	120	80		95	19

Таблица 8.4. Вычисление гемодинамических показателей

Показатель (обозначение, единица измерения)	Формула для вычисления
Минутный объем кровообращения (МОК, л/мин)	Потребление O ₂ (мл/мин) / артериовенозная разница по O ₂ (мл O ₂ в 100 мл крови) × 100
Сердечный индекс (СИ, л/мин/м ²)	МОК (л/мин) / площадь поверхности тела (м ²)
Ударный объем (УО, мл/сокращение)	МОК (л/мин) / ЧСС (сокращение/мин)
Индекс ударного объема (ИУО, мл/сокращение/м ²)	УО (мл/сокращение) / площадь поверхности тела (м ²)
Систолическая работа (СР, г)	(САД в ЛЖ - ДАД в ЛЖ) × УО × 0,0144
Артериальное легочное сопротивление (АЛС, ед.)	СДЛА - СДЛП (или ДЗЛА) / МОК
Общее легочное сопротивление (ОЛСС, ед.)	СДЛА / МОК
Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, мм рт.ст.)	САД - СДПП / МОК

Примечания. САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; СДЛА - среднее давление в ЛА; СДЛП - среднее давление в ЛП; СДПП - систолическое давление в ПП. Преобразование в метрические единицы измерения (дин×с×см⁻⁵): САД, СДЛА, ОПСС единиц × 80.

ПРОБЫ ВО ВРЕМЯ КАТЕТЕРИЗАЦИИ

Параметры гемодинамики, зарегистрированные во время катетеризации сердца, часто укладываются в пределы нормы, даже при наличии серьезного сердечного заболевания. По этой причине, для того чтобы получить более точную связь между симптомами и зарегистрированными параметрами гемодинамики, во время катетеризации сердца необходимо выполнять некоторые вмешательства с анестезиологическим обеспечением.

ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА И ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ

- **Динамические упражнения.** Обычно используют велосипедную установку, смонтированную на катетеризационном столе. Регистрируют одновременно ЧСС, давление в левых и правых камерах сердца с забором крови для определения концентрации кислорода, величину сердечного выброса в покое и при максимальной физической нагрузке. Изменения сердечного выброса послужат показателем физиологической нормы. Индекс Декстера (частное сердечного индекса, определенного при физической нагрузке, и предполагаемого сердечного индекса) должен превышать единицу. К тому же для оценки гемодинамики будут полезны данные об изменении ЧСС и АД, изменения диастолического давления в ЛЖ, так же как и объем ЛЖ и градиент на клапанах.
- **Изометрические упражнения.** Для изометрических тестов с физической нагрузкой используют кистевой экспандер. Физическая нагрузка на скелетную мускулатуру приводит к повышению потребления кислорода. В этом случае измерение внутрисердечного давления, концентрации кислорода и оценку функций желудочка проводят в покое и во время изометрической нагрузки.
- **Нагрузка объемом.** Быстрая (за 3 мин) инфузия 500 мл изотонического раствора натрия хлорида приводит к гемодинамически значимой нагрузке на желудочек и помогает выявить такие патологические состояния, как констриктивный перикардит и рестриктивная кардиомиопатия, особенно у больных, получавших мочегонные средства.
- **Стресс-тест с фармакологической нагрузкой.** Введение нитроглицерина уменьшает ишемию миокарда и улучшает функционирование желудочка, эффективно снижая пред- и постнагрузку. Инфузия добутамина, инотропного средства, имитирует физическую нагрузку и повышает потребление кислорода, что позволяет выявить обструктивное поражение венечных артерий.

ТЕСТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВАЗОСПАСТИЧЕСКОЙ СТЕНОКАРДИИ

- **Холодовой тест.** Погружение кисти и предплечья в лед вызывает стимуляцию α -адренорецепторов, что приводит к повышению ЧСС, систолического и среднего АД и сердечного выброса. У здоровых людей этот тест приводит к увеличению коронарного кровотока и снижению резистентности венечных артерий. У больных с атеросклерозом венечных артерий это приводит к снижению коронарного кровотока, а также может спровоцировать спазм венечной артерии и изменение сегментарной сократимости ЛЖ.
- **Гипервентиляция** может быть использована для провокации коронарного спазма. Увеличение глубины дыхания в течение 5 мин ассоциируется с возрастанием ЧСС, повышением потребления кислорода, увеличением разницы между артериальной и венозной оксигенацией и рН артериальной крови, снижением АД и P_aCO_2 .
- **Стресс-тест с фармакологической нагрузкой.** Эрго-новин^Р в последовательно нарастающих дозах 0,02, 0,08, 0,2 мг в/в, с 3-минутными интервалами, используют для провокации коронаростазма. Диффузное уменьшение диаметра венечных сосудов, часто бессимптомное, считают нормальным ответом. Очаговое сужение венечных артерий ассоциируется с появлением клинической симптоматики, изменениями данных ЭКГ, проходящими после приема нитратов, и трактуется как положительный результат теста.

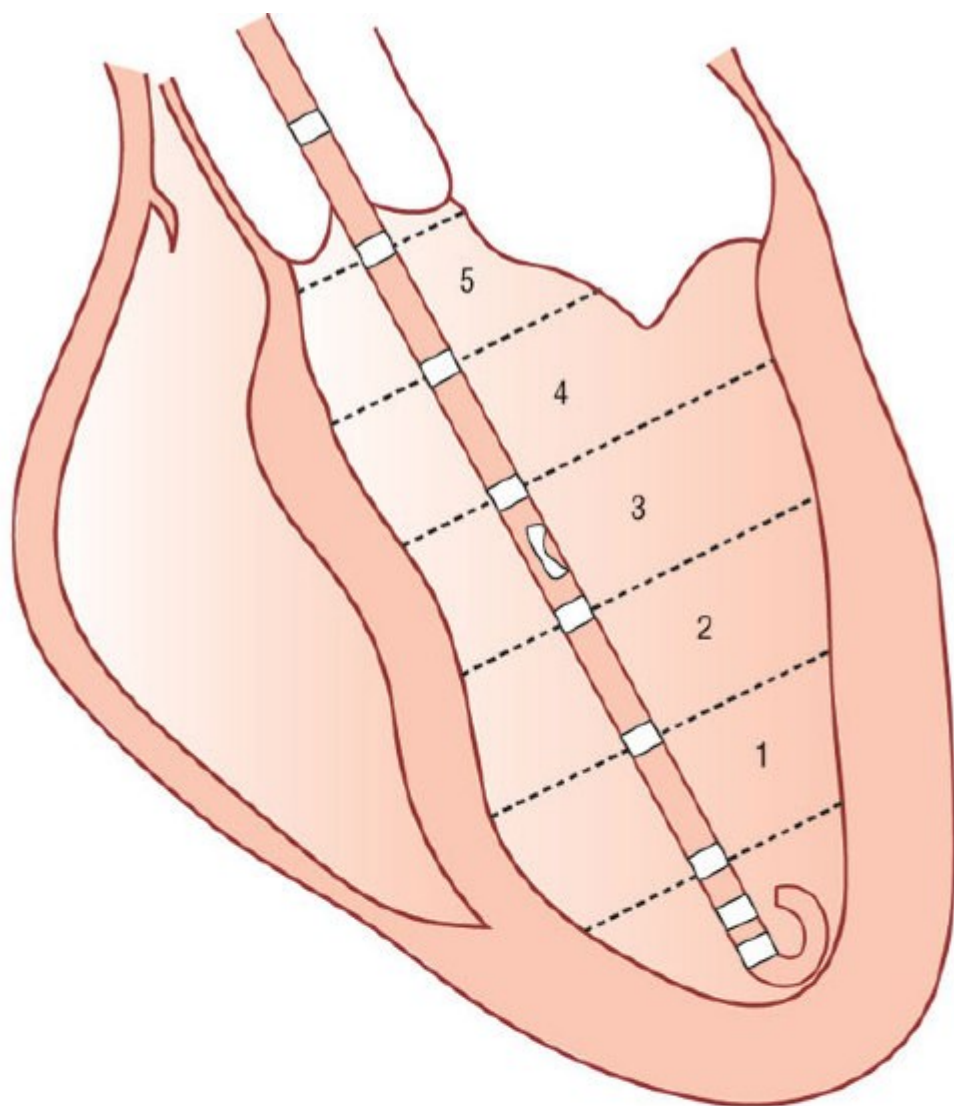
ОБЪЕМ ЖЕЛУДОЧКОВ

Количественная информация о размерах, площади и толщине стенки желудочка, получаемая при вентрикулографии ЛЖ, позволяет оценить его объем, ФВ, массу и подвижность стенки желудочка (одновременно с регистрацией давления). Вентрикулограммы обычно записываются с частотой кадров 30-60 в секунду. Скорость введения рентгеноконтрастного вещества для взрослого пациента составляет 10-15 мл/с, а суммарный объем - 30-50 мл. Для подсчета объема ЛЖ очерчивают внешний контур законтрастированной полости желудочка. Объем (V) вычисляют с измерением длинной (L) и короткой (S) осей $[V = (\frac{1}{6}) \times \pi L S^2]$ или определением отношения площади к длине ($V = \frac{8A^2}{3\pi L}$), используя эллипсоидную аппроксимацию формы желудочка. В

качестве альтернативы можно применить метод, основанный на правиле Симпсона, где учитывается форма желудочка. Необходимо делать поправку на увеличение контура желудочка электронно-оптическим преобразователем.

ЗАВИСИМОСТЬ ДАВЛЕНИЕ-ОБЪЕМ

Изменения давления и объема, возникающие во время сердечного цикла, показаны на диаграммах (рис. 8.7). Такая быстро меняющаяся зависимость между изменениями во внутрижелудочковом давлении и объеме на всем протяжении сердечного цикла - хороший инструмент для оценки функций ЛЖ. Долгое время эти измерения были ограничены областью лабораторных исследований. Однако с открытием Бааном (Baap) электропроводящих катетеров появилась возможность во время катетеризации в реальном масштабе времени измерять давление и объем ЛЖ, а также оценивать его функционирование [6]. Анализ кривых давления и объема позволяет распознать различные фазы сердечного цикла и дает возможность регистрации параметров производительности желудочка, систолической и диастолической функций.



А



Б

Рис. 8.7. А - установка в желудочке электропроводящего катетера для измерения давления, снабженного электродами (обычно 12 электродов). Два электрода (проксимальный и дистальный) создают электрическое поле в полости желудочка, остальные попарно измеряют сигналы проведения в нескольких сегментах, что отражает моментальный объем на соответствующем уровне, который затем переводится в абсолютное значение объема. Источник (с разрешения): Steendijk P., Tulner S.A.F., Wiemer M. et al. Pressure-volume measurements by conductance catheter during cardiac resynchronization therapy // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 6. - P. 35-42. Б - пример кривой давление-объем, полученной при помощи электропроводящего катетера у больного с асинхронией ЛЖ при предсердной стимуляции (синий) и бивентрикулярной стимуляции (красный). Параметры, оцениваемые по кривой давление-объем: SBP - систолическое АД; P end syst - конечное систолическое давление; DBP - диастолическое АД; EDP - КДД; LAP - давление в ЛП; ESV - КСО; EDV - КДО; SV - объем выброса. Расчетные параметры: ФВ - dP/dtmax; максимальная объемная скорость выброса - dP/dtmin, dP/dtmax; константа времени расслабления - τ .

СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Расчет сосудистого сопротивления обычно используют для оценки легочного кровотока (нормальные значения 67 ± 30 дин/с/см⁻⁵) и системного кровотока (нормальные значения 1170 ± 270 дин/с/см⁻⁵). Сопротивление сосудов (R) определяют на основании закона Ома ($R = \Delta P/Q$), где Q - сердечный выброс (литр в минуту), а ΔP - градиент давления в малом круге кровообращения (разность среднего давления в ЛА и среднего давления в ЛП) или большом круге (разность среднего давления в аорте и среднего центрального венозного давления) кровообращения. Упомянутые уравнения условно принято рассчитывать в единицах сопротивления (также называемых гибридными единицами сопротивления, или единицами Вуда, мм рт.ст./л в минуту) и при переводе в метрические единицы выражать в размерности дин/с/см⁻⁵, с коэффициентом преобразования 80.

РАСЧЕТ ПЛОЩАДИ РАСКРЫТИЯ КЛАПАНА

По мере нарастания стеноза клапана прогрессивно увеличивается сопротивление току крови, проходящей через фиброзное кольцо, в результате чего давление за клапаном падает. Увеличение потока через клапан приводит к нарастанию градиента давления. Закон Торричелли качественно описывает взаимосвязь потока, проходящего сквозь кольцо клапана ($A = Q/VC_c$), и отношения между скоростью потока и падением давления [$V = C_v(2g\Delta P)^{1/2}$], а также формирует основу для вычислений площади раскрытия клапана (A), используя величину сердечного давления (ΔP ; рис. 8.8 и 8.9) и потока (Q) [7]:

$$A = Q / C_v C_c \times (2g\Delta P)^{1/2},$$

где C_c - коэффициент сжатия устья; C_v - коэффициент скорости, корректирующий потерю энергии при преобразовании энергии давления в кинетическую; g - ускорение свободного падения ($9,8 \text{ м/с}^2$).

Для АК и МК можно использовать следующие формулы:

$$A_{\text{АК}} = (\text{минутный объем сердца} / \text{фаза систолического изгнания} \times \text{ЧСС}) / 44,3\Delta P^{1/2}.$$

$$A_{\text{МК}} = (\text{минутный объем сердца} / \text{фаза диастолического наполнения} \times \text{ЧСС}) / 37,7\Delta P^{1/2}.$$

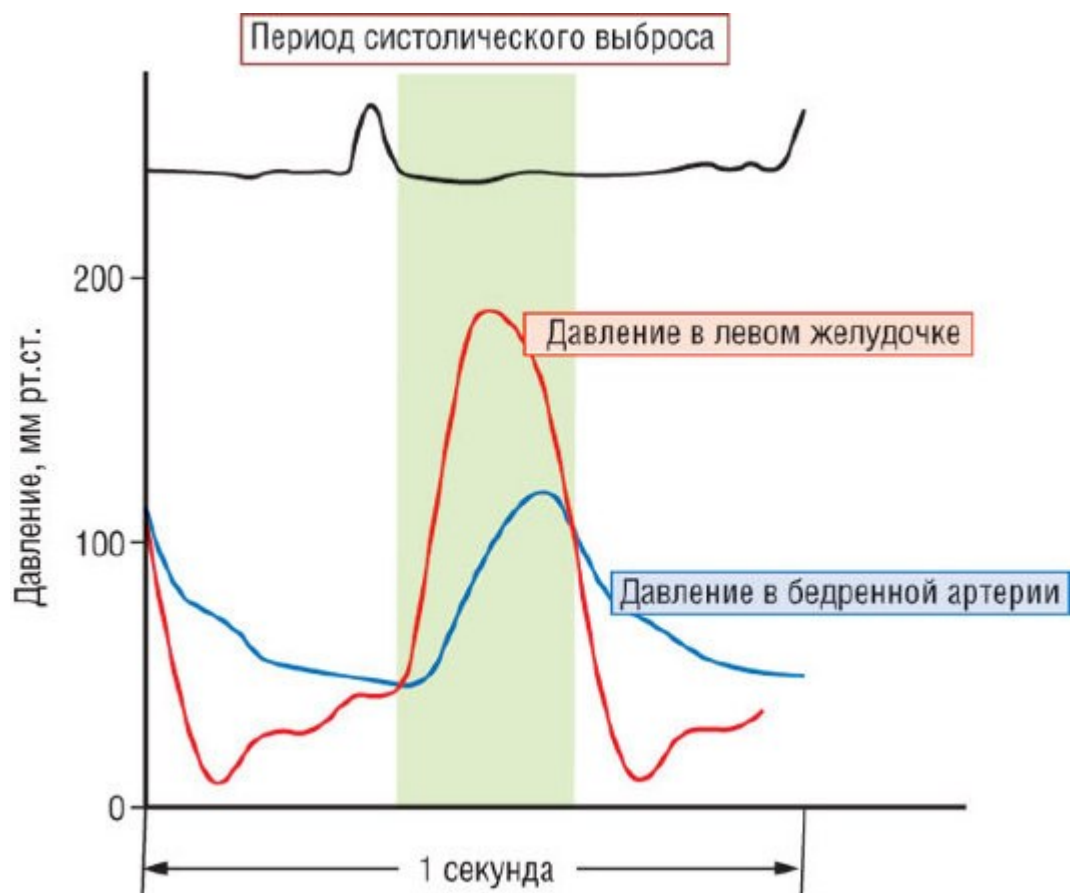


Рис. 8.8. Параллельная регистрация ЭКГ, кривой давления в ЛЖ и бедренной артерии у больного с аортальным стенозом и аортальной недостаточностью. В период систолического выброса фиксируется выраженный градиент давления. К концу диастолы аортальная регургитация приводит к выравниванию системного АД и давления в ЛЖ.

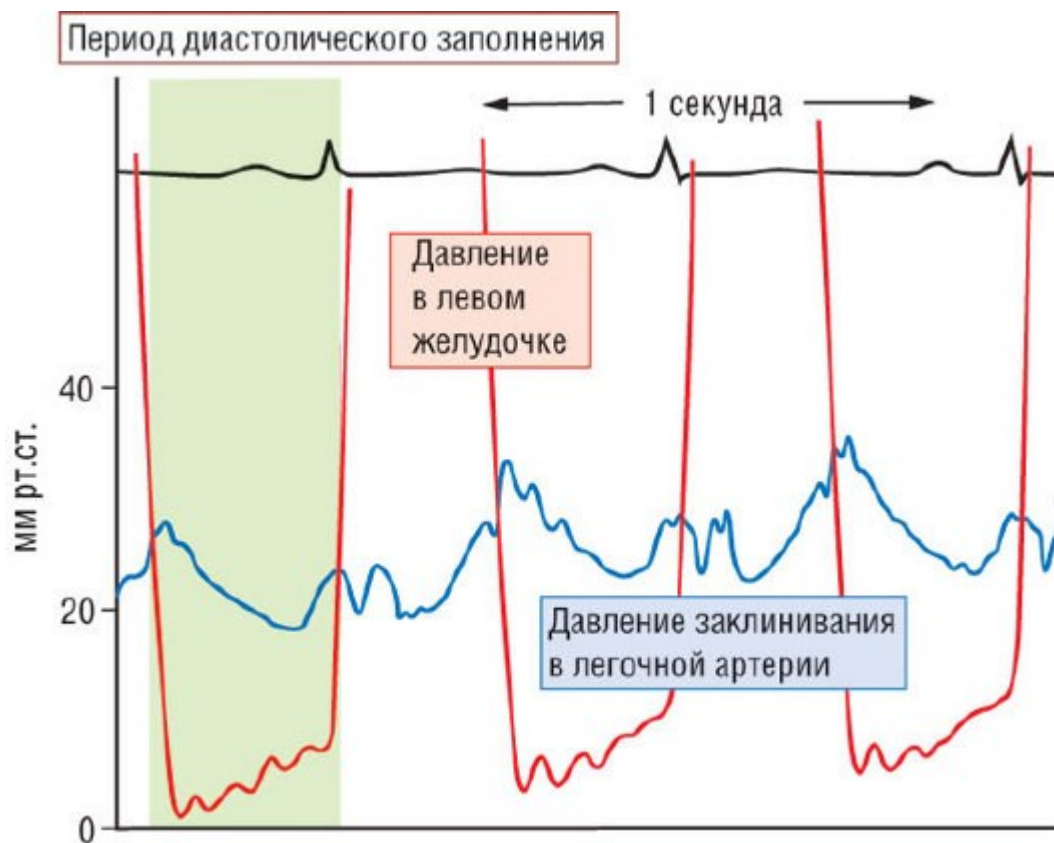


Рис. 8.9. Параллельная регистрация ЭКГ, кривой давления в ЛЖ и ДЗЛА у больного со стенозом МК, на наличие которого указывает выраженный градиент давления в период диастолического заполнения.

ИНВАЗИВНЫЕ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОРФОЛОГИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

КОРОНАРОГРАФИЯ

СОГЛАСИЕ НА ПРОЦЕДУРУ, РИСК И ПРЕИМУЩЕСТВА АНГИОГРАФИИ

Несмотря на то что коронарографию и ангиопластику венечных артерий должны выполнять квалифицированные и специально подготовленные специалисты, каждый кардиолог должен быть осведомлен о показаниях, риске и потенциальной пользе от процедуры. В табл. 8.5 представлены осложнения, встречающиеся в совокупности, но эти данные уже достаточно стары, чтобы отразить особенности новых методик, таких как доступ через лучевую артерию или исследование с применением новых контрастных препаратов [8]. Эти данные достоверны для "усредненного пациента", однако их необходимо пересматривать для больных с патологическим ожирением, сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий и нарушением функций ЛЖ.

Таблица 8.5. Осложнения диагностической ангиографии

	Частота (на 1000 человек)	
Летальный исход	1,0-1,5	Общая заболева- емость 1,5-2,5
ИМ	1,0-2,0	
Неврологические осложнения		
Стойкие (инвалидизирующие)	1,0-5,0	
Транзиторный ишемический приступ	3,0-5,0	
ФЖ / ЖТ, требующая проведения электроимпульсной терапии (дефибрилляции)	1,0-2,0	-
Сосудистые осложнения (кровотечение)	-	-
Необходимость хирургического вмешательства или отсроченная компрессия с помощью датчика аппарата УЗИ или введения тромбина	10-20	-
Консервативное лечение	10-50	-

Наибольшее количество осложнений приходится на сосудистый доступ. До начала применения катетеров диаметром 4 и 5 French от 2 до 5% осложнений приходилось на сосудистый доступ через бедренную артерию. Применение устройств для закрытия места пункции значительно сократило время постельного режима после процедуры, повысило комфортность для пациента, сократило время госпитализации, но, по всей видимости, не изменило риск развития кровотечений и даже повысило частоту новых осложнений (инфицирование, эмболизация или формирование

стеноза артерии, связанного с особенностями закрывающих устройств или инъекциями прокоагулянтов в сосудистое русло). Большие гематомы, требующие дренирования, переливания компонентов крови, длительного постельного режима и госпитализации, редки и зачастую бывают следствием нарушения постельного режима или необходимости длительной антикоагулянтной терапии. Более тяжелые осложнения включают формирование псевдоаневризмы в месте пункции (что, к счастью, хорошо поддается лечению с помощью компрессии аневризмы под ультразвуковым контролем или при помощи селективного введения тромбина), образование артериовенозных фистул, развитие тромбоза артерии или дистальной эмболизации. Наиболее опасное, но, к счастью, редкое осложнение - ретроперитонеальное кровотечение (в основном его лечат консервативно), повреждения подвздошных артерий или аорты при условии сохранения антеградного кровотока закрываются самостоятельно.

В случаях доступа через лучевую артерию отрицательный тест Аллена позволяет предотвратить критическую ишемию конечности, даже при наличии окклюзии лучевой артерии (от 1 до 4% всех больных). Большие гематомы редки, но чрезвычайно болезненны и, как правило, приводят к необходимости хирургического лечения. Этого осложнения можно легко избежать, если во время катетеризации устья артерии проводник продвигать аккуратно, под флюороскопическим контролем, использовать для смены катетеров длинные (300 см) проводники, покрытые полимером на всем протяжении, и чаще в первые часы после исследования контролировать состояние компрессионной повязки.

Частота развития таких серьезных осложнений и исходов, как смерть, ИМ или нарушения мозгового кровообращения с постоянной остаточной неврологической симптоматикой, низка (от 0,1 до 0,2%). ИМ чаще всего развивается вследствие повреждения устья венечной артерии катетером на фоне уже существующей серьезной патологии или при наличии нестабильной бляшки с риском эмболизации и в принципе поддается лечению коронарной ангиопластикой со стентированием. К развитию инсульта приводит эмболия тромбом, сформировавшимся на интродьюсере или катетере, смещение фрагментов бляшек подвздошных артерий или аорты, отрыв кальцифицированных фрагментов от АК или тромба из полости ЛЖ. Тщательное промывание катетера и проведение его по проводнику с атравматичным кончиком помогают уменьшить, но полностью не устраняют риск этого осложнения; в настоящее время не доказана необходимость системной гепаринизации при выполнении диагностической катетеризации. Смерть может быть прямым следствием ИМ, инсульта, перфорации сердца или сосуда, а также может быть связана с развитием более поздних, относительно менее серьезных, но удлиняющих время госпитализации осложнений, таких как кровотечение и нарушение функций почек.

Подробное информирование о других, более частых, но менее опасных осложнениях, и своевременное устранение их неблагоприятных последствий поможет пациенту воспринять эти осложнения без лишнего стресса. Патологические реакции на контрастные препараты (тошнота, рвота, крапивница) достаточно редки, а общий объем вводимого при диагностическом исследовании контраста не может спровоцировать стойкого нарушения функций почек, за исключением случаев ранее уже присутствовавшей их недостаточности. Брадикардию и артериальную гипотензию, развивающиеся из-за вазовагальных сосудистых реакций, предотвращают седацией пациента, адекватной местной анестезией, общением с пациентом и необходимым объемом в/в инфузии плазмозамещающих препаратов. Серьезные нарушения ритма (ФЖ и ЖТ, наджелудочковые аритмии) могут быть спровоцированы тугой катетеризацией артерии, чрезмерно длительным введением контраста или механическим воздействием катетера.

ВЫБОР КАТЕТЕРА И ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Совершенствование технологии изготовления катетеров дало возможность достижения такой же пропускной способности в тонкостенных катетерах 6 French (1 French = 0,33 мм), как в старых катетерах диаметром 8 French, и удовлетворительной плотности коронарного заполнения контрастом с диагностическими катетерами 4 и 5 French. Недавно разработанные автоматические инъекторы с регулируемым увеличением давления введения жидкости обладают возможностью обеспечивать более однородное заполнение левой венечной артерии (ЛВА) большого диаметра через катетеры 4-5 French. Катетеры с заранее сформированной кривизной (например, Judkins, Amplatz) можно применять для инъекции в обе венечные артерии, и не только при доступе через бедренную, левые лучевую или плечевую артерии, но также и при доступе через правые лучевую или плечевую артерии. Уменьшение величины давления с появлением вентрикулярной кривой давления (низкая величина диастолического давления) показывает, что катетер создает препятствие току крови. Это может быть связано с наличием истинного поражения устья, малым диаметром устья венечной артерии или глубоким проникновением катетера в основной ствол левой или начальный сегмент правой венечной артерии (ПВА), что зачастую приводит к спазму устья. Внутрикоронарное введение нитропрепаратов и осторожное пробное введение контраста с

аккуратным выведением катетера поможет разрешить эти проблемы. Крайне важно для выявления кальциноза или медленного выведения контраста не начинать введение последнего до получения ангиографического изображения. Введение контраста должно быть достаточно быстрым и в соответствующем объеме, чтобы полностью заполнить внутренний просвет эпикардиальной артерии и устранить феномен размывания контраста или неплотного контрастирования. Когда проксимальный сегмент венечной артерии плотно заполнен, нет необходимости продолжать введение контраста, поскольку это не улучшает качество изображения, а приводит к большему расходу контраста и повышает риск развития замедления кровотока в сосудах большого диаметра, например в венозных шунтах. С другой стороны, ангиографическая съемка должна быть настолько продолжительной, чтобы визуализировать дистальные сегменты артерий, оценить скорость коронарного кровотока по шкале TIMI и оценить тип расслоения артерии (с контрастом в конце инъекции и без него). Важным фактором, определяющим продолжительность введения контраста, считают необходимость визуализации коллатералей к окклюзированным артериям. Это приводит к необходимости такой корректировки построения ангиографической картины, чтобы включить в получаемое изображение окклюзированные артерии.

ЛЕВАЯ ВЕНЕЧНАЯ АРТЕРИЯ

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ

Выбор коронарного катетера подразумевает достижение оптимальной соосной атравматической катетеризации венечной артерии и базируется на размерах корня аорты. В большинстве случаев можно использовать стандартный катетер Judkin 4,0. Если по данным предыдущих исследований известно о расширении восходящей части аорты, следует отдать предпочтение левому катетеру Judkin 4,5 или 5,0. Катетеры Judkin меньшего размера (3,5 или 3,0) предпочтительнее для невысоких женщин или при доступе через правую лучевую артерию.

Оптимальная проекция как для правой, так и для ЛВА, при которой устья артерий не перекрываются аортой, - левая косая проекция (рис. 8.10). Для катетеризации ЛВА необходимо минимальное количество движений катетером; 0,89-миллиметровый (0,035-дюймовый) проводник с J-образным кончиком аккуратно продвигают до уровня АК, и кончик заранее промытого катетера Judkin подводят как можно ближе к месту расположения устья ЛВА. После удаления с помощью ретроградного тока крови пузырьков воздуха из катетера к нему присоединяют магистраль для измерения давления и выполняют тестовое введение контраста, часто показывающее, что катетер уже находится в устье либо расположен чуть ниже или напротив устья артерии. В последнем случае осторожное смещение кончика катетера назад (иногда для облегчения этой задачи можно попросить пациента сделать глубокий вдох) с большой вероятностью обеспечит попадание кончика катетера в устье. Если катетер складывается в восходящей аорте, то, чтобы не терять попусту время и контраст, после нескольких безуспешных попыток введения катетера его необходимо заменить на другой, с большей дугой. Если известно, что устье венечной артерии отходит нетипично (при патологии АК, синдроме Марфана, врожденных пороках сердца), для выбора катетера необходимой конфигурации (например, левый катетер Judkin 6,0 или левый катетер Amplatz 2,0 и 3,0) оправдано выполнение аортографии в левой косой проекции.

ОПТИМАЛЬНЫЕ ПРОЕКЦИИ (РИС. 8.11).

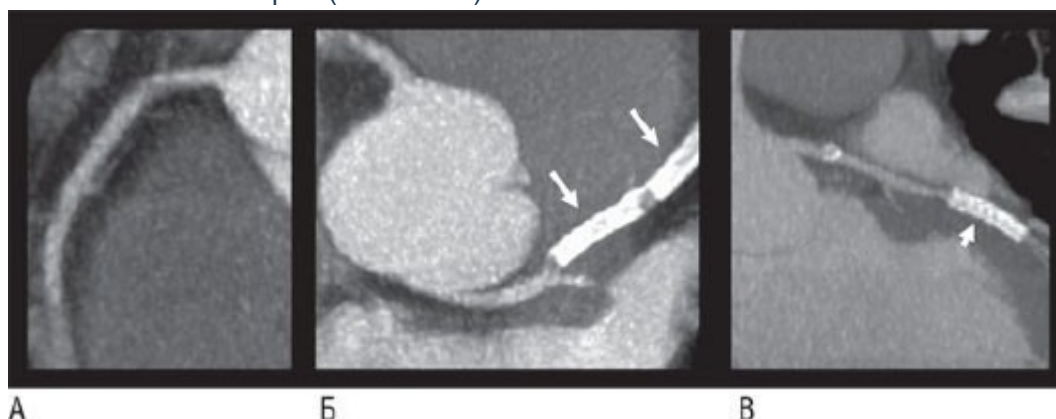
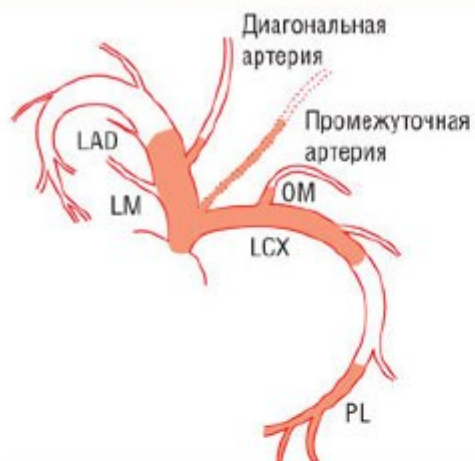


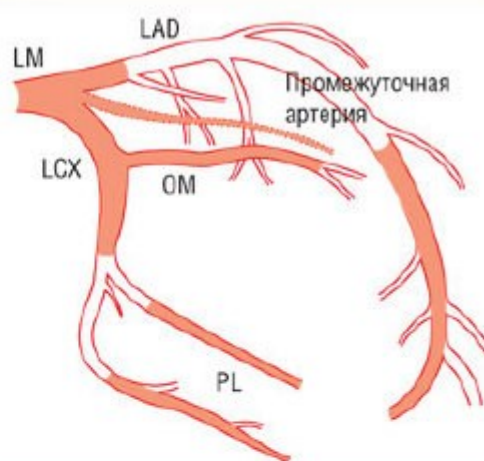
Рис. 8.10. Многослойная компьютерная томография (Б) демонстрирует отхождение устьев венечных артерий в проекции, аналогичной ангиографической проекции "паука" (два стента в проксимальной части передней межжелудочковой артерии указаны стрелками). Две

многоплоскостные реконструкции справа и слева контурируют устья ПВА (А) и ЛВА (В) с хорошей визуализацией стента в огибающей артерии (стрелка). При катетеризации артерий в переднезадней проекции, что бывает распространенной ошибкой, контрастирование корня аорты не позволяет определить локализацию и уровень коронарного устья. Если устье ЛВА катетеризируется в большинстве случаев напрямую, то для катетеризации устья правой необходим дополнительный поворот катетера.

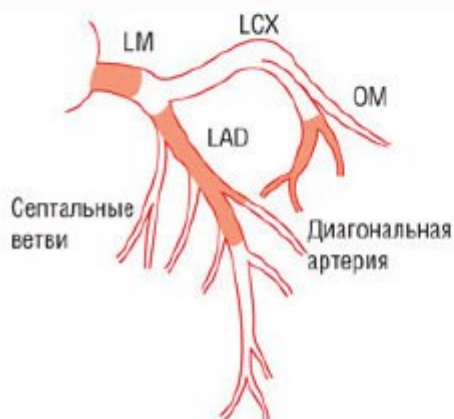
(а) Левая каудальная проекция



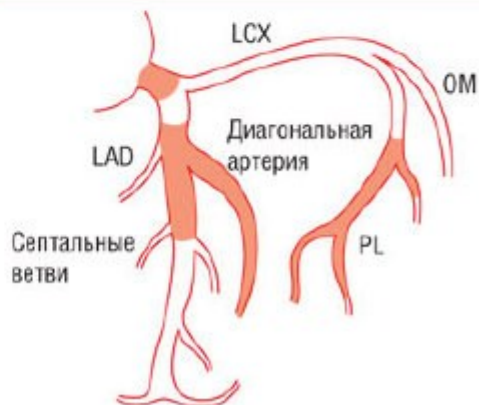
(б) Правая каудальная проекция



(в) Краниальная переднезадняя или 5–10° правая косая проекции



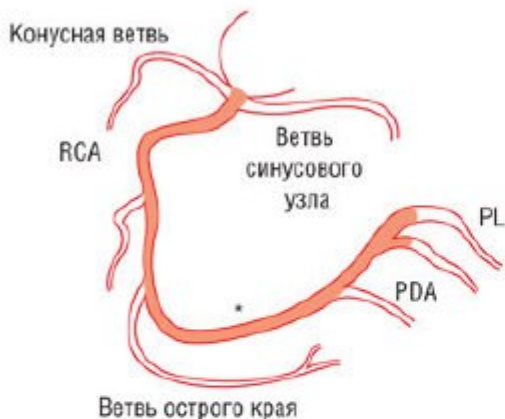
(г) Левая косая проекция с краниальным отклонением



А

(а) Левая передняя косая проекция с каудальным отклонением (визуализация третьего сегмента улучшается при краниальном отклонении)

(б) Переднезадняя краниальная проекция



(в) Правая косая проекция



Б

Рис. 8.11. Наиболее частые ангиографические проекции: их сравнительные преимущества при визуализации различных сегментов венечных артерий. Заполненные сегменты - сегменты с оптимальной визуализацией. AM - вена острого края; LAD - передняя межжелудочковая артерия; LCX - огибающая артерия; LM - ствол левой венечной артерии; OM - ветвь тупого края; PDA - задняя межжелудочковая артерия; PL - заднелатеральная ветвь; RCA - правая венечная артерия.

Основное преимущество проекции (левое склонение 40-55° и каудальное склонение 25-40°), называемой "паук" - возможность отвести основной ствол ЛВА от аорты и показать бифуркацию (или трифуркацию - в случае наличия промежуточной ветви) левой передней межжелудочковой и огибающей (ОА ЛВА) артерий. В свете этого, чтобы исключить опасность травматизации катетером расположенной в этой зоне бляшки, что может привести к необходимости экстренного хирургического вмешательства, предпочтительнее начинать исследование именно с этой проекции. При этом в данной проекции, хотя и происходит визуальное укорочение длины среднего и дистального сегментов левой передней межжелудочковой артерии, но хорошо визуализируются стенозы проксимального сегмента левой передней межжелудочковой артерии или устья первой диагональной ветви. С другой стороны, в этой проекции хорошо видны проксимальный и средний сегменты ОА ЛВА. Классическая правая косая проекция (30-40°) зачастую страдает наложением друг на друга проксимальных сегментов левой передней межжелудочковой артерии и ОА ЛВА. Небольшое склонение направо (10-20°) устраняет наложение катетера и позвоночника, а в сочетании с каудальным склонением (30-40°) показывает угол между левой передней межжелудочковой артерией и ОА ЛВА (и промежуточной артерией, если таковая присутствует) и позволяет получить оптимальное изображение проксимального и среднего сегментов ОА ЛВА, а также бифуркации с маргинальными ветвями. Эта проекция менее информативна для проксимального и среднего сегментов левой передней межжелудочковой артерии из-за частого наложения на них диагональных и септальных артерий, но хорошо показывает дистальный сегмент левой передней межжелудочковой артерии. Краниальное склонение (40° и более) со склонением на 5-10° вправо устраняет наложение катетера и позвоночника, визуально удлинняет проксимальный и средний сегменты левой передней межжелудочковой артерии и демонстрирует бифуркацию с проксимальными сегментами диагональных артерий, продолжающимися направо, четко разграничиваясь с септальными артериями, уходящими в сторону левой части экрана. В этой проекции визуально укорачиваются дистальный сегмент левой передней межжелудочковой артерии и проксимальный сегмент ОА ЛВА, но эта проекция хорошо показывает дистальные заднебоковые ветви ОА ЛВА и в 15-20% случаев левого или сбалансированного типа кровообращения - левую заднюю межжелудочковую артерию.

В левой краниальной проекции (30-45° налево и 25-40° краниально), если попросить пациента сделать глубокий вдох и задержать дыхание на все время введения контраста, левая передняя межжелудочковая артерия визуально еще больше удлиняется. Кроме того, в краниальной проекции часто хорошо видны средний и дистальный сегменты ОА ЛВА, особенно в случае доминирующего типа ОА ЛВА. Боковая проекция зачастую не входит в стандартный протокол ангиографии, поскольку ценность этой проекции ограничена лишь хорошей визуализацией среднего и дистального сегментов левой передней межжелудочковой артерии, продолжающихся за верхушку сердца, и всего лишь дополняет информацию, полученную в правой каудальной проекции. Однако время от времени короткие эксцентричные стенозы проксимального и среднего сегментов левой передней межжелудочковой артерии могут во всех уже ранее описанных проекциях перекрываться септальными или диагональными артериями, и наилучшим образом они визуализируются лишь в боковой проекции, иногда с дополнительным краниальным или каудальным склонением, чтобы исключить наложение катетера или боковых ветвей.

ПРАВАЯ ВЕНЕЧНАЯ АРТЕРИЯ

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ

Выбор катетера для катетеризации ПВА происходит по таким же принципам, как и для катетеризации левой - с учетом размеров корня аорты. В левой косой или боковой проекции катетер разворачивают в направлении к левой части экрана, что лучше выполнять с одновременным медленным подтягиванием его назад из правого коронарного синуса. Этот маневр облегчается глубоким вдохом пациента с задержкой дыхания. Поиск устья ПВА в 10-15% случаев осложняется его высоким отхождением. Даже при гипоплазии ПВА необходимо селективное контрастирование артерии, поскольку небольшие проксимальные ветви могут быть источником основного коллатерального кровоснабжения окклюзированных артерий. Часто удается получить полуселективное контрастирование артерии с помощью катетера Judkin, который и в дальнейшем будет катетером выбора. Многоцелевой катетер можно использовать при отхождении устья ПВА

вертикально вниз, а правый Amplatz 2 или левый Amplatz 1 или 2 можно применить при высоком отхождении устья и/или дилатации коронарного синуса и восходящей части аорты. До завершения процедуры необходим тщательный анализ полученного изображения, чтобы не пропустить раздельное отхождение от аорты или аномальное отхождение от проксимального сегмента ПВА устья огибающей артерии, как наиболее часто встречающейся аномалии, или раздельного отхождения устья конусной ветви, которая обеспечивает коллатеральное кровоснабжение окклюзированных артерий.

ОПТИМАЛЬНЫЕ ПРОЕКЦИИ

От ПВА отходит несколько боковых ветвей в первом, втором и третьем сегментах основной ветви (от устья до бифуркации с левой задней межжелудочковой артерией и заднебоковыми артериями) и, как правило, двух проекций (левой косой и правой косой) бывает достаточно, чтобы визуализировать все стенозы, в том числе и эксцентричные. Боковая проекция идеально подходит для оценки среднего сегмента артерии и может при необходимости использоваться как основная проекция при прохождении окклюзированного сегмента или для позиционирования стента. Однако только стандартных проекций может оказаться недостаточно для оценки стенозов в области бифуркации или в устьях левой задней межжелудочковой артерии и заднебоковых артериях. Краниальное склонение (30°) в левой косой проекции часто помогает разрешить возникающие вопросы, но большинство ангиографистов предпочитают стандартную переднезаднюю проекцию для ПВА с краниальным склонением (30°), в которой четко визуализируется зона бифуркации с левой задней межжелудочковой артерией и заднебоковыми артериями и возможные стенозы в левой задней межжелудочковой артерии или заднебоковых артериях.

ВЕНОЗНЫЕ АОРТОКОРОНАРНЫЕ ШУНТЫ И ЛЕВАЯ ВНУТРЕННЯЯ ГРУДНАЯ АРТЕРИЯ

Проксимальные (аортальные) анастомозы лучевой артерии или венозных шунтов редко маркируются рентгеноконтрастными метками во время операции АКШ (пренебрегая требованиями коронарной хирургии), но чаще всего визуализируются в левой косой проекции на несколько сантиметров выше устья ПВА при подтягивании правого катетера Judkin вдоль правого контура восходящей аорты. Несмотря на то что расположение и направление проксимальных (аортальных) анастомозов зависит от особенностей хирургической техники, как правило, ПВА сформированы низко и отходят от аорты вертикально вниз, поэтому для их катетеризации предпочтителен многоцелевой катетер. Шунты к маргинальным и диагональным артериям, как правило, требуют поворота катетера, и предпочтение отдают катетерам с длинным кончиком (правый или левый Amplatz 1 и 2, левые катетеры для катетеризации коронарных шунтов). С экономической точки зрения, вместо селективного поиска устьев шунтов с помощью введения большого количества контраста целесообразно проведение аортографии катетером типа "поросычий хвостик" с позиционированием его чуть выше стандартной надклапанной позиции, сразу над устьем ПВА, хотя бы для того, чтобы определиться с количеством функционирующих шунтов. Аортографии бывает недостаточно для визуализации шунтов с резким замедлением кровотока. Однако при условии недавней окклюзии шунта его визуализация возможна из-за медленного вымывания из него контраста.

Что касается левой грудной артерии, то ее отхождение от подключичной артерии хорошо визуализируется в левой косой проекции (40-60°). Визуализация внутренней грудной артерии на всем протяжении имеет особое значение не только для оценки состояния левой внутренней грудной артерии как шунта, но и для выявления дистальных поражений (стенозов дистального анастомоза или стенозов в дистальных сегментах собственно венечных артерий), а также для визуализации коллатералей к окклюзированным артериям. Селективной визуализации грудной артерии легко достигают с помощью специального катетера с кончиком, более длинным, чем у правого катетера Judkin. В случае его неэффективности можно использовать другой тип катетера крючкообразной формы. Селективное контрастирование часто затруднено из-за выраженной извитости проксимальной части подключичной артерии, что крайне усложняет манипуляции катетером для левой внутренней грудной артерии. Из-за более извитого пути проведения катетера катетеризация правой внутренней грудной артерии еще больше затруднена. Для того чтобы избежать этих проблем и уменьшить риск осложнений при селективном контрастировании внутренних грудных артерий в случае выраженной извитости и ранимости подключичных артерий, скорость кровотока по плечевой артерии уменьшают с помощью раздутой и обернутой вокруг плеча манжеты и при этом интенсивно вводят контраст через диагностический или проводниковый катетер размера 6 French.

Дистальные анастомозы грудных артерий хорошо визуализируются в боковой проекции, которая также подходит для оценки рубцового сращения левой внутренней грудной артерии с грудиной, что значительно увеличивает риск повторных хирургических вмешательств со срединной стернотомией.

АНГИОГРАФИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описании коронарографии указывают место сосудистого доступа, тип и размер использованных катетеров, тип и общее количество введенного контраста, наличие аллергических реакций или каких-либо иных осложнений процедуры, название устройств для закрытия места пункции, АД, ЧСС и ритм до и после процедуры. Описывают тип коронарного кровообращения, возможные аномалии отхождения и локализации устьев, затем - каждый сегмент венечной артерии (начиная с основного ствола ЛВА и трех сегментов для левой передней межжелудочковой артерии и ПВА, двух сегментов ОА ЛВА плюс основные диагональные, промежуточные, маргинальные и заднебоковые артерии) и наличие в них стенозов, с указанием их характеристики, как это представлено в табл. 8.6. Термины "нерегулярный" и "мягкий" можно использовать при описании стенозов, суживающих просвет артерии до 30% и от 30 до 50%, а при стенозах, сужающих артерию на 50% и более, необходимо их сравнение с референтными здоровыми участками артерии, находящимися в максимальной близости от места стеноза. Оценка наличия тромбов и нерегулярности контура стенозированного сегмента зачастую субъективна, однако наличие множества неблагоприятных характеристик (по шкале ABC рабочей группы Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов) [9] все еще учитывают для прогнозирования исхода и развития осложнений.

Таблица 8.6. Ангиографическая классификация поражений

Эксцентрическое: сужение просвета сосуда более чем на 1/4 по сравнению с нормальными размерами
Неравномерное: изъязвление, аневризма или "изъеденность" контура
Дискретное: длина поражения менее 10 мм
Тубулярное: длина поражения 10-20 мм
Диффузное: длина поражения 20 мм и более
Устьевое: поражении в пределах 3 мм от устья
Извитое: угол между осью проксимального и дистального сегментов составляет 45° и более
Бифуркационное: вовлечение в поражение боковой ветви диаметром 1,5 мм и более
Кальцинированное: кальциноз сосудистой стенки в зоне поражения
Функциональная окклюзия (стеноз 99% диаметра артерии): антеградный ток TIMI 1
Окклюзия (стеноз 100% диаметра): антеградный ток TIMI 0 с коллатеральным заполнением или без него
Тромб: внутрисосудистый дефект заполнения, не связанный с сосудистой стенкой (с прокрашиванием контрастом или без него)
Тип А (по шкале ABC Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов): дискретное, концентрическое, не извитое, без кальциноза или минимально кальцифицированное, неокклюзирующее, не устьевое, не бифуркационное, без признаков тромба повреждение

Тип В: тубулярное, эксцентрическое, с двойным изгибом более 75% проксимальнее стеноза, извитое (менее 90°), нерегулярный контур, с кальцинозом, окклюзия (функциональная или существующая более 3 мес), устьевое, бифуркационное (боковая ветвь доступна для проведения проводника), тромб

Тип С: диффузное, с тройным изгибом более 75% в проксимальном отделе, извитое (более 90°), окклюзия в течение 3 мес или неизвестной давности, бифуркационное (боковая ветвь недоступна для проведения проводника), выраженно измененный венозный шунт

Помимо данных манометрии, в ангиографическом протоколе указывают размер полости ЛЖ (полуколичественный анализ), наличие и тип нарушений сократимости ЛЖ (норма, гипокинезия, акинезия или дискинезия). В правой косой проекции описывают пять сегментов, а в левой косой - два (рис. 8.12). Кроме того, описывают тромбы и дефекты наполнения.



Рис. 8.12. Локальную сократимость при вентрикулографии ЛЖ оценивают в правой или левой косой проекции.

Митральная регургитация имеет степени градации 1-4, в зависимости от наличия и объема регургитации (табл. 8.7), а при выраженной регургитации - и степени контрастирования полости ЛП. Очевидно, что размер ЛЖ и (особенно) полости ЛП, острота процесса, положение катетера, объем и скорость вводимого контраста могут изменять данные этого полуколичественного анализа, который остается субъективным, хотя у большинства пациентов ясно видно различие

между регургитацией, не требующей хирургического вмешательства (степени 1 и 2), и регургитацией, приводящей к необходимости хирургической коррекции (степени 3 и 4). Несмотря на то что ангиография - не самая простая методика определения абсолютных объемов, относительные параметры, такие как фракция изгнания ЛЖ, необходимо обязательно вычислять с помощью пакета прикладных программ, заложенных в ангиограф.

Таблица 8.7. Полуколичественная классификация митральной регургитации

Незначительная (класс 1, или 1+/4+): контраст забрасывается в ЛП, не заполняя всю полость предсердия, и вымывается в течение следующего сердечного сокращения
Умеренная (класс 2, или 2+/4+): плотность контрастного заполнения ЛП менее интенсивная, чем плотность контрастного заполнения ЛЖ, однако контраст полностью не вымывается за один сердечный цикл
От умеренной к тяжелой (класс 3, или 3+/4+): плотность контрастного заполнения ЛП той же интенсивности, что и плотность контрастного заполнения ЛЖ
Тяжелая (класс 4, или 4+/4+): плотность контрастного заполнения ЛП больше, чем ЛЖ, и/или полное прокрашивание ЛП во время систолы, и/или заброс контраста в устья легочных вен

АНГИОГРАФИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА И КАРДИОМИОПАТИЯХ

Выполнение ангиографии для оценки большинства клапанных поражений, а также при кардиомиопатиях потеряло свою актуальность в связи с развитием ЭхоКГ. Но если для коррекции тяжелой клапанной патологии необходимы протезирование или пластика клапана, то всем больным старше 40 лет (или более молодого возраста при наличии нескольких факторов риска или симптомов стенокардии) выполняют коронарографию. Выполнение вентрикулографии из полости ЛЖ показано всем больным с патологией МК или аортальной регургитацией при отсутствии серьезных нарушений гемодинамики или нарушений функций почек, хотя и нет строгой необходимости в дополнительной визуализации или контрастировании камер сердца. Помимо необходимости подтвердить наличие и тяжесть митральной регургитации или косвенные признаки стеноза МК, исследование полезно для выявления и оценки дисфункции ЛЖ. В случае стеноза АК, когда необходимость операции подтверждена клинической симптоматикой и данными неинвазивных методов исследования, проведение инструмента за клапан не рекомендовано. Однако, если данные о скорости потока, полученные с помощью доплеровского УЗИ, вызывают сомнения, то минимальный риск эмболизации и перфорации при проведении инструмента через стенозированный и кальцинированный АК становится клинически оправданным. После измерения градиента давления для выполнения вентрикулографии из ЛЖ рекомендуют использовать катетер типа "поросячий хвостик", проведенный по 0,89-миллиметровому (0,035-дюймовому) проводнику с J-образным кончиком и длиной 260 см. Иногда для лучшей оценки тяжести стеноза МК и степени легочной гипертензии необходимо измерение давления в правых камерах сердца, а также выполнение вентрикулографии из ПЖ, что помогает выявить и определить степень дилатации ПЖ и регургитацию на ТК. На венозном возврате после получения изображения артериального и венозного русла легочного дерева, а также вычисления времени кровообращения по малому кругу можно оценить дилатацию ЛП и патологическую подвижность структур МК. У больных с патологией АК можно оценить наличие и тяжесть кальциноза структур клапана и восходящей части аорты, количество створок и нарушение открытия клапана, а также форму струи изгнания по данным вентрикулографии из ПЖ и ЛЖ и по данным аортографии. Полуколичественная классификация степени расширения аорты, тяжести аортальной недостаточности (табл. 8.8), а также описание неровного и кальцинированного контура стенки аорты лежат в основе обследования больных с поражением клапанов аорты, артериальной гипертензией или синдромом Марфана. Применение катетеров типа "поросячий хвостик" с рентгеноконтрастными маркерами, находящимися друг от друга на расстоянии 1 см, предпочтительно в случае обследования больных, отобранных для протезирования корня аорты или транскатетерной имплантации АК.

Таблица 8.8. Полуколичественная классификация аортальной регургитации

Незначительная (класс 1, или 1+/4+): небольшое количество контраста ретроградно забрасывается в желудочек, вымывается в течение каждого сердечного сокращения

Умеренная (класс 2, или 2+/4+): плотность контрастирования ЛЖ меньше, чем восходящего отдела аорты, контраст полностью не вымывается в течение одного сердечного сокращения

От умеренной к тяжелой (класс 3, или 3+/4+): ЛЖ контрастируется с такой же плотностью, как аорта

Тяжелая (класс 4, или 4+/4+): плотность контрастирования ЛЖ более интенсивная, чем восходящего отдела аорты, и/или полное заполнение полости ЛЖ в течение одного сердечного сокращения

ВНУТРИКОРОНАРНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

20 лет назад, когда было разработано ВСУЗИ, пионеры этой техники верили, что она сможет заменить ангиографию таким же образом, как эндоскопическая техника заменила традиционное радиологическое обследование в гастроэнтерологии. Существует ряд причин, почему этого не произошло.

1. В отличие от эндоскопии, техника все еще не превзошла ангиографию, поскольку требует флюороскопии и введения контраста для проведения датчика.

2. ВСУЗИ всех основных венечных сосудов и их ветвей, включая дистальные сегменты, - громоздкое исследование, требующее экспертной оценки полученного изображения.

3. ВСУЗИ позволяет выявить ангиографически скрытые атеросклеротические изменения, но не существует новых методов локальной стабилизации бляшки, чтобы оправдать рутинное использование этого дополнительного диагностического метода.

4. Несмотря на тот факт, что совершенствование методики ЧТА и новые фундаментальные представления о необходимости имплантации стента высоким давлением получены с помощью ВСУЗИ, не существует больших рандомизированных исследований, убедительно показавших клиническую пользу применения ВСУЗИ перед ангиографией.

ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ

Миниатюрные гибкие внутрикоронарные ультразвуковые датчики генерируют изображения с высоким разрешением поперечного среза артерии с помощью вращающегося на 360° пьезоэлектрического кристалла или последовательной активации множества (64) кристаллов датчика (рис. 8.13). Катетер компании Бостон-Сайнтифик (Boston-Scientific), Натик (Natick), Массачусетс, США (MS, USA), "Атлантис Про" (Atlantis Pro) имеет основную частоту 40 МГц, датчик на монорельсовой системе доставки с очень низким поперечным профилем 0,22 дюйма. Большой диаметр проксимальной части, требуемой для промывания катетера, и механизм вращения кабеля делают его профиль совместимым с проводниковым катетером размера 6 French. Компания Волкано (Volcano Therapeutics) Ранчо Кордова (Rancho Cordova), Калифорния (CA), США (USA) была пионером в технологии ВСУЗИ, а катетер "Игл-Ай Голд" (EagleEye Gold) с равномерным профилем 2,9 мм остается единственной системой, совместимой с проводниковым катетером размера 5 French. Он доступен для проведения как по длинному проводниковому катетеру, так и по катетеру с обычной длиной и с датчиком, очень близко смещенным к дистальному концу. Эта система предпочтительна для проведения ВСУЗИ дистального выхода из хронической тотальной окклюзии, где катетер может быть проведен в ложный канал (рис. 8.14). Для того чтобы улучшить разрешающую способность, эта же компания разработала датчик "Революшен" (Revolution) с частотой 45 МГц, диаметром 3,2 French, с механическими характеристиками, сходными с катетером "Атлантис" (Atlantis). Большие датчики с более низкими частотами для улучшения проникающей способности (10-15 МГц) используют при внутрисердечном или внутрисосудистом исследовании периферических артерий, но их применение требует специфической техники. Чтобы добавить третье измерение (длину) к томографическому изображению сосудистой стенки, катетер (в системе с многоэлементной матрицей) или внутренний проводящий кабель ультразвукового кристалла (в механических датчиках) соединяется с системой, регулирующей скорость между 0,5 и 2 мм/с. Некоторые исследователи предпочитают большую разрешающую способность и динамический диапазон, который механическая система с одним большим кристаллом (основная частота 40 или 45 МГц) может предложить, и положительно рассматривают необычную методику получения изображения через неподвижный дистальный футляр, который остается в фиксированном в одном месте во время ВСУЗИ с безопасным движением назад за счет отсутствия контакта с сосудистой стенкой (табл. 8.9). Безопасность метода была изучена в первые годы после внедрения [10], когда были доступны лишь жесткие и крупные датчики. Эти

исследования выявили основные осложнения методики: спазм, расслоение артерий и тромбоз. Такие осложнения встречались исключительно до и после ангиопластики. Более интересен факт того, что в венечных артериях пациентов, отобранных для трансплантации сердца, не выявлено достоверных различий в количестве артериопатий после ВСУЗИ при сравнении с группой контроля, где ВСУЗИ не проводили [11].

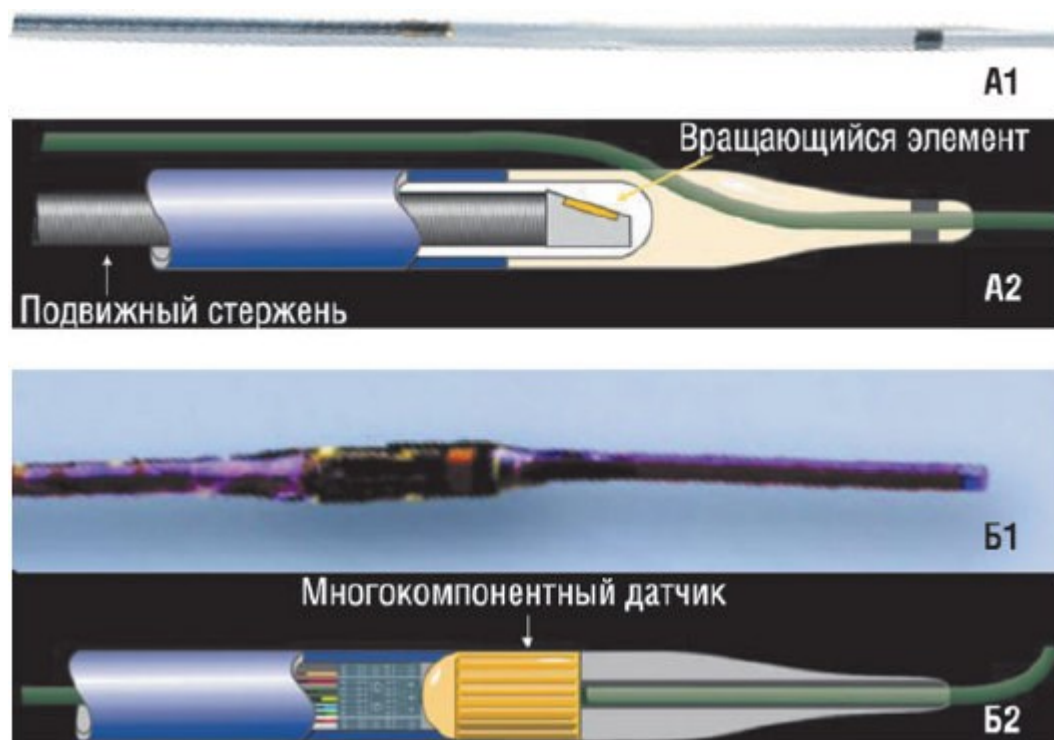


Рис. 8.13. А1-А2 - увеличенный снимок кончика и схематическое изображение механического однокомпонентного эндоваскулярного ультразвукового внутрисосудистого катетера. Необходимо отметить, что сканирующий датчик перемещается в неподвижной прозрачной трубке. Б1-Б2 - увеличенный снимок кончика и схематическое изображение многокомпонентного ультразвукового внутрисосудистого катетера.



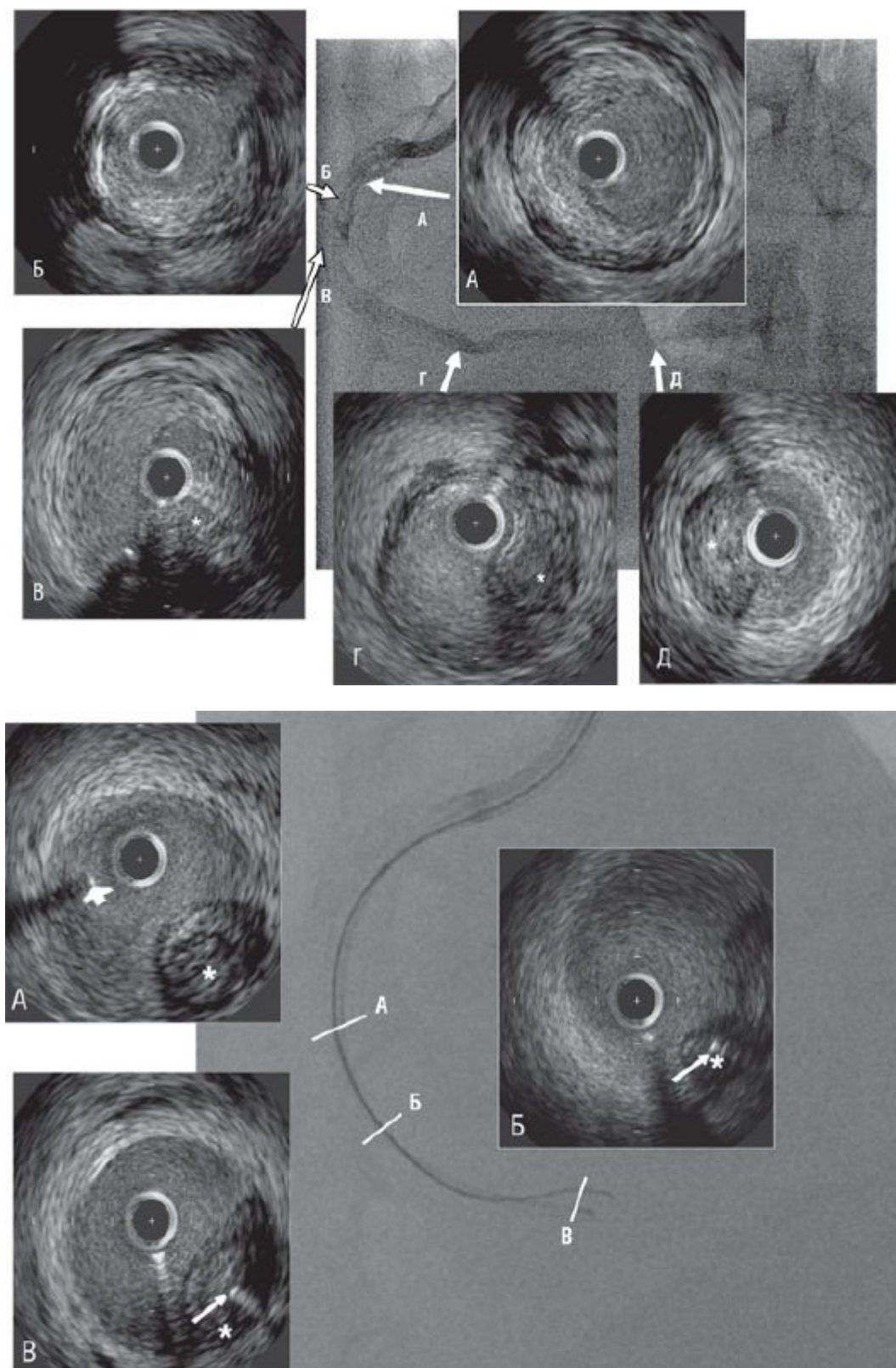


Рис. 8.14. Ряд 1. А - полная окклюзия средней трети ПВА. Б - покрытый полимером коронарный проводник проведен через зону окклюзии при поддержке баллонного катетера OTW. Контралатеральное контрастирование свидетельствует о том, что дистальная часть коронарного проводника располагается вне просвета сосуда. В - контрастирование после удаления проводника через просвет баллона подтверждает субинтимальное расположение со слепым ходом в конце протяженного расслоения. Дальнейшие манипуляции при помощи дополнительного проводника под обычным ангиографическим контролем не позволили пройти в дистально расположенный истинный просвет сосуда. Ряд 2. Серия из пяти ультразвуковых поперечных срезов от проксимального сегмента к дистальному (А-Д),

указаны стрелками на ангиограмме. А и Б расположены в проксимальном сегменте, проксимальнее зоны окклюзии и расслоения. В-Д располагаются на различных уровнях вне зоны расслоения. Звездочкой отмечен поджатый ложный просвет. Ряд 3. Три ультразвуковых среза от проксимального к дистальному А-В ясно показывают положение проводника по отношению к суженному истинному просвету сосуда (*). На снимке А проводник, отмеченный стрелкой, располагается точно в зоне расслоения. На снимках Б и В проводник, указанный тонкой стрелкой, проведен в истинный просвет сосуда под контролем ультразвукового катетера: первоначально в конце истинного просвета для определения точного направления, необходимого для прохождения через проксимальную зону окклюзии; затем катетер перемещен дистальнее для подтверждения стабильного внутрисосудистого положения проводника. После баллонной предварительной дилатации по проводнику в просвете сосуда и имплантации нескольких стентов достигнут превосходный результат.

Таблица 8.9. Протокол получения внутрисосудистого ультразвукового изображения

До воспроизведения изображения
Соединение ультразвукового катетера с консолью изображения
Введение демографических и сосудистых обследований
Для механического датчика тщательно промыть маленьким шприцем
Соединить катетер/рукоятку для моторизации системы выведения до 0,5 мм/с
Активировать и проверить изображение, получаемое до ввода
Ввести 0,1-0,3 мг нитроглицерина или 1-3 мг изосорбида динитрата в соответствии с АД и риском спазма
Во время воспроизведения изображения
Для электронных катетеров до интракоронарного введения отодвинуть катетерный проводник, получить изображение непосредственно снаружи устья венечной артерии и вычистить окружность, расположенную внизу артефакта
Продвинуть катетер дистально к интересующему сегменту
Оптимизировать ультразвуковые параметры (глубина и усиление) и начать цифровое получение/механическое выведение
Проверить данные ЭКГ и давление в ходе отведения, чтобы исключить длительную ишемию, особенно в ходе преддилатационного воспроизведения изображения
Завершить выведение до тех пор, пока катетер не достигнет коронарного устья или не втянется внутрь катетерного проводника
Избегать остановки механического выведения и предпочтительнее повторить воспроизведение поперечного сечения зоны интереса из цифрового архива после завершения получения изображения
Повторно ввести катетер для получения изображений в зону интереса только при наличии сомнений при интерпретации изображения (например, если возникла необходимость промывания изотоническим раствором натрия хлорида в нужном сегменте, чтобы подтвердить наличие изъязвленной бляшки, расслоения, определить границу просвет/интима при замедленном токе крови и других сходных обстоятельствах, или необходимо введение контраста, чтобы выявить

расположение данного поперечного среза вдоль сосуда)
После воспроизведения изображения
Промыть ультразвуковой катетер (особенно для механического датчика) и почистить его
Переставить катетер, чтобы он был готов для новой манипуляции
Выполнить измерения (диаметра и площади) наиболее важных поперечных сечений (обычно - опорный сегмент, проксимальный и/или дистальный, или оба, минимальную площадь поперечного сечения внутри поражения или минимальную площадь поперечного сечения стента других интересующих сегментов, см. рис. 8.16)
Обеспечить продольную демонстрацию изображения после продольной реконструкции (вытянутое изображение) и измерить длину интересующего сегмента (например, длину сегмента для стентирования)
Сохранить изображения в цифровом формате DICOM на том же сервере и под теми же идентификационными именами DICOM ангиографических изображений
Подготовить отчет, включая измерения и качественную интерпретацию изображения

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ

ИЗМЕРЕНИЯ

Аксиальная разрешающая способность ВСУЗИ, которая в естественных условиях даже при частоте 40-45 МГц не превышает 70 мк, не позволяет оценить состояние неизменной интимы. Однако у большинства больных с патологией венечных артерий интима почти на всем протяжении утолщена из-за возрастных или ранних атеросклеротических изменений, что делает возможным ее отграничение от прилежащей адвентициальной оболочки. Акустическая граница между интимой, окруженной мышечной средней оболочкой со скудным эхо-сигналом, и чрезвычайно яркими коллагеновыми и эластиновыми волокнами адвентициальной оболочки приводит к появлению так называемой "трехслойности", или "некоего подобия мишени".

В табл. 8.10 представлены основные измерения, возможные при применении ультразвука. Как Европейское общество кардиологов [12], так и Американский колледж кардиологии [13] распространяют руководства часто используемой терминологии и методов качественного количественного анализа ВСУЗИ-изображений. Наиболее очевидное измерение, доступное с использованием техники, обеспечивающей круговое изображение сосуда, - область с наружным контуром, начерченным по передней кромке окружающих структур (рис. 8.15). Область просвета и область внутри наружной эластической мембраны, также называемая тотальной сосудистой областью, - два наиболее важных размера, и различие между ними обеспечивает область комплекса интима-медиа. После установки стента его область также можно измерить, и этот размер служит эквивалентом области просвета сразу же после раскрытия сосуда, за исключением случаев внедрения стента в стенку сосуда или пролапса бляшки, суживающей просвет. До наступления эпохи стентов с лекарственным покрытием, спустя недели и месяцы после имплантации на балках стентов формировалась неоинтима различной толщины, что при последующем динамическом наблюдении давало возможность достаточно просто рассчитывать площадь формирования неоинтимы по разнице между площадью просвета сосуда и площадью стента. Антипролиферативный эффект стентов с лекарственным покрытием часто уменьшает внутренний слой сосуда до степени, лежащей вне разрешающей способности УЗИ.

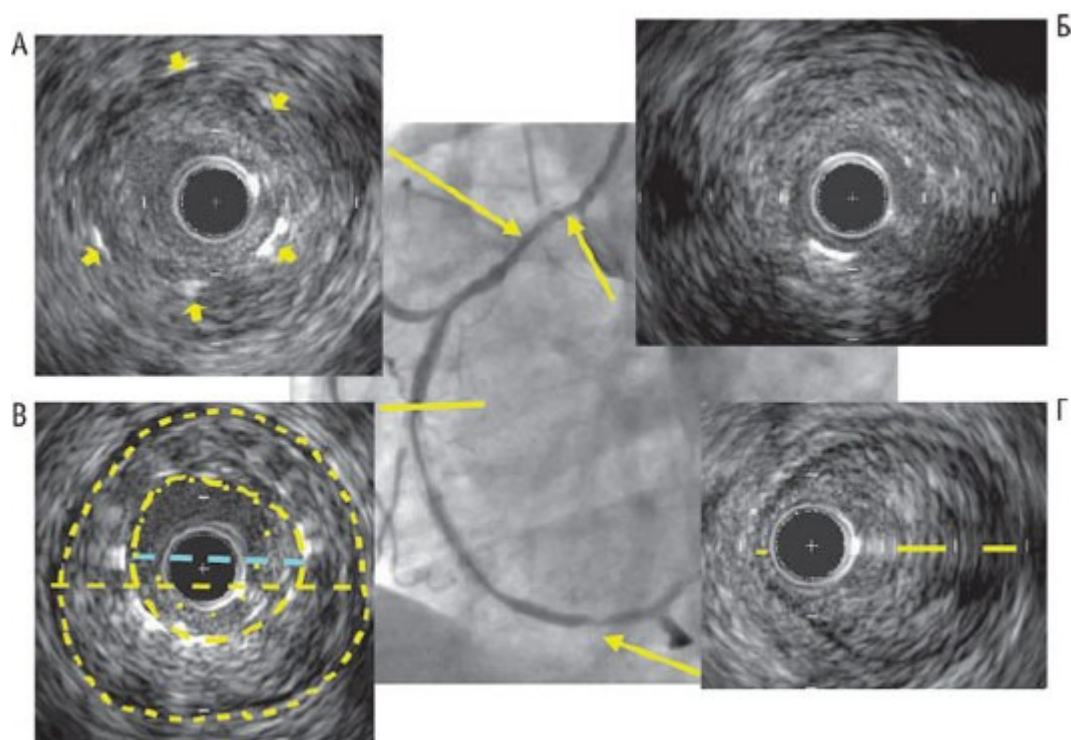


Рис. 8.15. Четыре поперечных ультразвуковых среза, полученных в позициях, указанных на ангиографическом снимке ПВА в левой косой проекции. Больной с диффузным рестенозом через 3 мес после имплантации нескольких стентов от устья до средней трети ПВА. А - отчетливое неполное раскрытие стента с диффузной гиперплазией внутри стента заметно по наличию ярких точек и полосок (указано стрелками). Б - на данном срезе видны отсутствие стента на уровне коронарного устья, а также рестеноз, вероятно, возникший за счет возвратного эластического сужения большой концентрической бляшки, не покрытой во время первоначальной процедуры. В - просвет сосуда (внутренняя точечная линия), стент (пунктирные линии по окружности и по максимальному диаметру) и площадь сосуда по наружной эластической мембране (наружная точечная линия по окружности и по максимальному диаметру). При использовании 1-миллиметрового масштаба калибровочной сетки очевидно, что диаметр стента - 2,3 мм в сравнении с диаметром наружной эластической мембраны, составляющим 4,5 мм. Г - ангиография не позволяет достоверно оценить степень эксцентричности дистального стеноза: минимальная толщина бляшки - 0,2 мм, максимальная - 1,9 мм.

Таблица 8.10. Практические рекомендации для выполнения измерений при интракоронарном ультразвуковом исследовании

Измерение	Единицы измерения	Описание	Комментарии
Площадь просвета сосуда	мм ²	Площадь, ограниченная внутренней границей внутренней оболочки	Если граница между внутренней оболочкой и просветом сосуда нечеткая из-за неровностей контура (при изъязвлении бляшки, расслоении стенки) или вследствие замедления кровотока, то введение изотонического раствора натрия хлорида позволяет четче определить контур. Не следует выполнять измерение в момент введения изотонического раствора натрия хлорида (просвет

			артерии увеличивается из-за возрастания внутрисосудистого давления и изменения скорости ультразвука в растворе по сравнению с кровью)
Границы наружной эластической мембраны (абсолютная площадь сосуда)	мм ²	Площадь, ограниченная внутренней границей адвентициальной оболочки	Не прослеживается, если при превышении угла сканирования более чем на 90° окружность сосуда не визуализируется из-за затенения или истончения
Площадь стента	мм ²	Площадь, ограниченная каркасом стента	Площадь стентированного участка должна соответствовать просвету сосуда, если каркас стента не внедрился в стенку сосуда (в случае недораскрытия или наличия сосудистой аневризмы) или бляшка пролабирует в стент
Площадь средней оболочки и атеросклеротической бляшки	мм ²	Разница между площадью, ограниченной наружной эластической мембраной, и площадью просвета сосуда на соответствующих поперечных срезах	Не определяется при кальцинозе или внедрении стента в стенку сосуда
Площадь неоинтимальной пролиферации в стенте	мм ²	Разница между площадью, ограниченной стентом, и площадью внутреннего просвета сосуда на изображениях, выполненных после имплантации стента	Может быть рассчитана с ошибкой из-за низкой экзогенности интимы, что затрудняет ее отличие от среды сосудистого просвета, особенно в случае критического рестеноза или наличия стента (с лекарственным покрытием) с микроскопическим утолщением неоинтимы, не визуализируемым при ВСУЗИ
Площадь бляшки	%	Процентное отношение площади наружной эластической мембраны, заполненной бляшкой, рассчитывают по формуле: (площадь наружной эластической мембраны - площадь внутреннего просвета сосуда) / площадь наружной эластической мембраны × 100	-
Площадь неоинтимального слоя	%	Рассчитывают по формуле: (площадь внутреннего просвета стента - площадь просвета сосуда) / площадь внутреннего просвета стента × 100	-

Индекс эксцентricности бляшки	-	Индекс эксцентricности бляшки - отношение между минимальными и максимальными размерами бляшки с учетом толщины средней оболочки сосуда	1 - концентрическая бляшка, <1 - эксцентricная бляшка. Помните, что американские авторы обычно используют обратный (!) индекс, с возрастающими показателями, указывающими на постепенное увеличение эксцентricности
Объем внутреннего просвета в стенте	мм ³	Внутренний объем стентированного сегмента рассчитывают по формуле Симпсона с измерением площади множества равномерно расположенных срезов или при автоматическом компьютерном измерении контура множества поперечных или продольных срезов	Сразу после имплантации площадь сосуда должна соответствовать площади стента
Объем просвета стента	мм ³	Объем внутреннего просвета стента	Рассчитывают по хорошо видимым границам стента
Объем неоинтимальной пролиферации в стенте	мм ³	Разница между внутренним объемом стента и объемом внутреннего просвета сосуда в области стеноза	Крайне сложно рассчитать у стентов с лекарственным покрытием из-за чрезвычайно тонкого слоя неоинтимальной гиперплазии
Уменьшение просвета стента при эндотелизации	%	Рассчитывают по формуле: (площадь внутреннего просвета стента - площадь просвета сосуда) / площадь просвета стента × 100	Идеальный биологический индикатор эндотелизации стента

Линейные измерения также возможны при УЗИ. Они нужны, когда ВСУЗИ используют, чтобы определить размер устройства для дилатации сосуда, например баллона или стента. К сожалению, сосудистый просвет, особенно область внутри наружной эластической мембраны, редко имеет круглую форму, так как по большей части бляшки растут эксцентricно или из-за того, что датчик не идеально выровнен по длинной оси сосуда, генерируя косой срез. Обычно нужны два линейных измерения для каждого поперечного изображения: минимальный и максимальный диаметр. Минимальную и максимальную толщину бляшки также используют для вычисления индекса эксцентricности бляшки (см. рис. 8.15). В клинической практике пространственные и линейные измерения редко берут в более чем в двух-трех локализациях, соответствующих области минимального просвета до ангиопластики или после баллонной дилатации и минимальной области стента после стентирования, а также в одном-двух референтных участках проксимальнее и/или дистальнее стенозированного сегмента или стента (рис. 8.16). Последний участок более субъективен, хотя поперечный срез наибольшей области и/или наименьшей бляшки в пределах 5-10 мм от края стенозированного участка или края стента часто используют. Поскольку сосуд имеет конусовидную форму, среднее значение между размерами в проксимальной и дистальной частях сосуда может точнее отобразить степень тяжести поражения и тип ремоделирования в пределах области стеноза. Сравнение между областью сосуда в стенозированной и референтной частях позволяет подсчитать индекс ремоделирования. Позитивное ремоделирование, описанное Глаговым (Glagov) в морфологических исследованиях, было подтверждено *in vivo* и показало наличие его в большинстве участков с ранними

атеросклеротическими изменениями и критическими стенозами. Реже ВСУЗИ-измерения согласуются с наличием негативного ремоделирования, или как спонтанный процесс, или как последствие сжатия, вызванного ангиопластикой (рис. 8.17). С научными целями серийные ВСУЗИ выполняют, чтобы получить надежную оценку биологического процесса рестеноза или прогрессирования атеросклероза. Более надежные результаты получаются с помощью усреднения измерений просвета, стента и/или области сосуда к длине, с осевыми измерениями, определяемыми равномерной и заранее известной скоростью выведения датчика во время исследования. Это дает возможность воспроизводить измерения объемов или с множества равноудаленных поперечных срезов (правило Симпсона), или через интерполяцию поперечных и продольных срезов [14]. К сожалению, отсутствие четкой границы между просветом и интимой, а особенно между комплексом интима-медия и адвентиция зачастую исключает возможность автоматического определения контура.

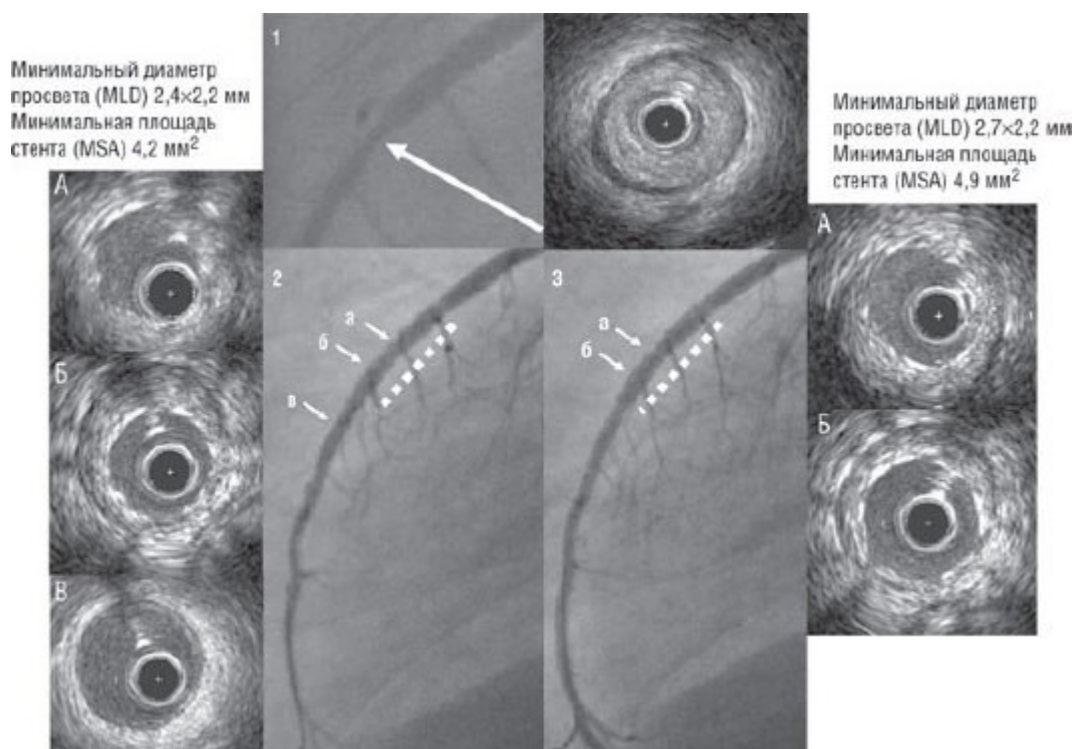


Рис. 8.16. Ангиографические снимки и ультразвуковые срезы на уровне короткого участка стеноза в средней трети передней межжелудочковой артерии до и после установки стента под контролем внутрисосудистого УЗИ. Ряд 1 (сверху). Ангиограмма сосуда и ультразвуковой срез на том же уровне до вмешательства. Следует отметить, что массивная концентрическая бляшка почти полностью перекрывает просвет сосуда вокруг ультразвукового катетера. Бляшка не содержит кальций, однако обладает высокой эхогенностью, сравнимой с таковой адвентициальной оболочки. Ряд 2 (слева). Ангиографический результат после имплантации (пунктирная линия) покрытого сиролимусом стента Cypher® размерами 2,5×13 мм под давлением 18 атм. Незначительное остаточное недораскрытие стента, видимое при ангиографии, подтверждается при УЗИ: площадь (а) и минимальный диаметр значительно меньше площади и диаметра (5,9 мм², 2,9×2,6 мм) дистального референтного участка сосуда (в). Ряд 3 (справа). Ангиографический результат после повторной дилатации коротким жестким баллонным катетером размерами 3,0×8 мм под давлением 24 атм. Измерения на уровне минимального поперечного сечения: умеренное дальнейшее расправление стента с окончательной площадью, приближающейся к площади дистального референтного участка (а); большее прижатие жесткой фиброзной бляшки по сравнению с соответствующим изображением в левом ряду (б).

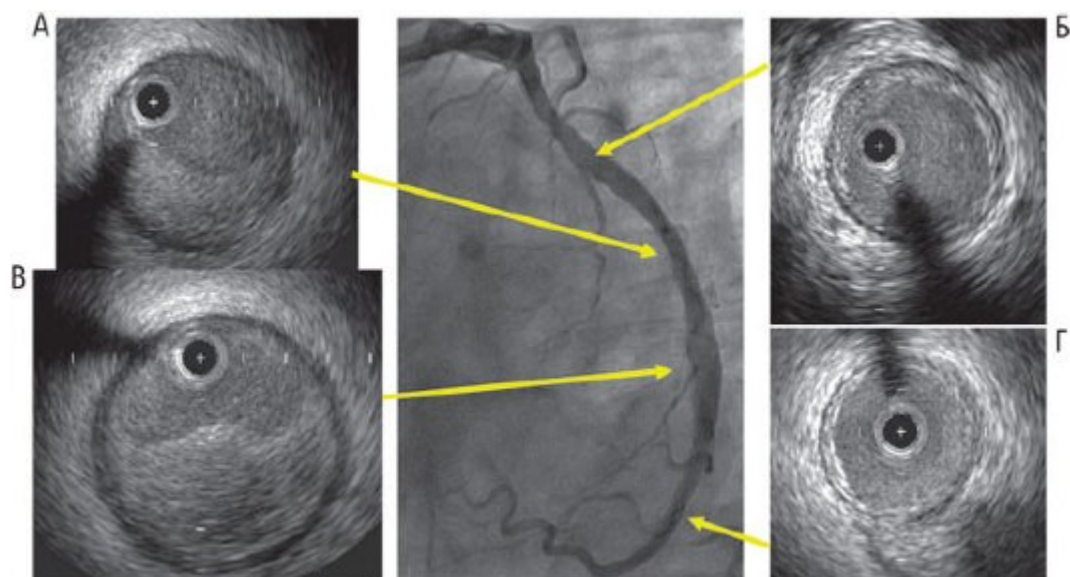


Рис. 8.17. Четыре поперечных ультразвуковых среза, соответствующих позициям, указанным на ангиографическом изображении огибающей артерии в левой передней косой проекции. Больной с боковым ИМ с элевацией сегмента ST через 3 дня после проведения тромболитической терапии. Отсутствие значимого остаточного стеноза подтверждается УЗИ. Оно демонстрирует выраженное положительное ремоделирование при сравнении поперечного среза пораженного участка (А и В) с проксимальным (Б) и дистальным (В) референтными срезами, где визуализируется лишь умеренная концентрическая фиброзная бляшка. Следует отметить, что эксцентричная бляшка на снимке (А) обладает более низкой эхогенностью, чем окружающая адвентициальная оболочка. Неоднородность структуры бляшки на снимке В - результат надрыва ее покрышки с формированием в бляшке каналов, сообщающихся с просветом сосуда. Отсутствие обычной вогнутости края интимы свидетельствует в пользу недавнего тромбоза.

КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА

Эхо-интенсивность различных компонентов бляшки на изображении варьирует в соответствии с системными установками и требует определенной стандартной интенсивности для сравнения. Адвентициальная оболочка, относительно не затронутая патологическим процессом, - естественное место для сравнения различных компонентов атеросклеротической бляшки, которая редко бывает гомогенной и часто содержит различные элементы с разной эхо-отражаемостью (рис. 8.18). Яркие бляшки или более яркие, чем адвентициальная оболочка, часто относят к фиброзным, если они не индуцируют акустическое затенение и реверберацию, что специфично для вкраплений кальция (рис. 8.19).

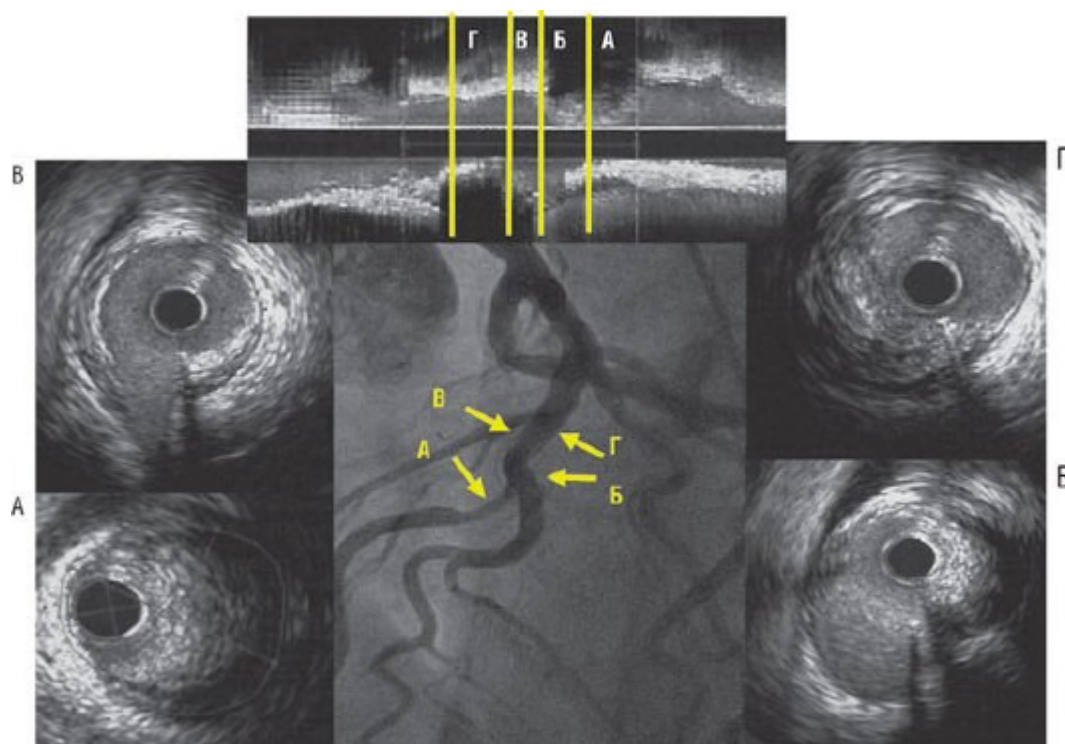
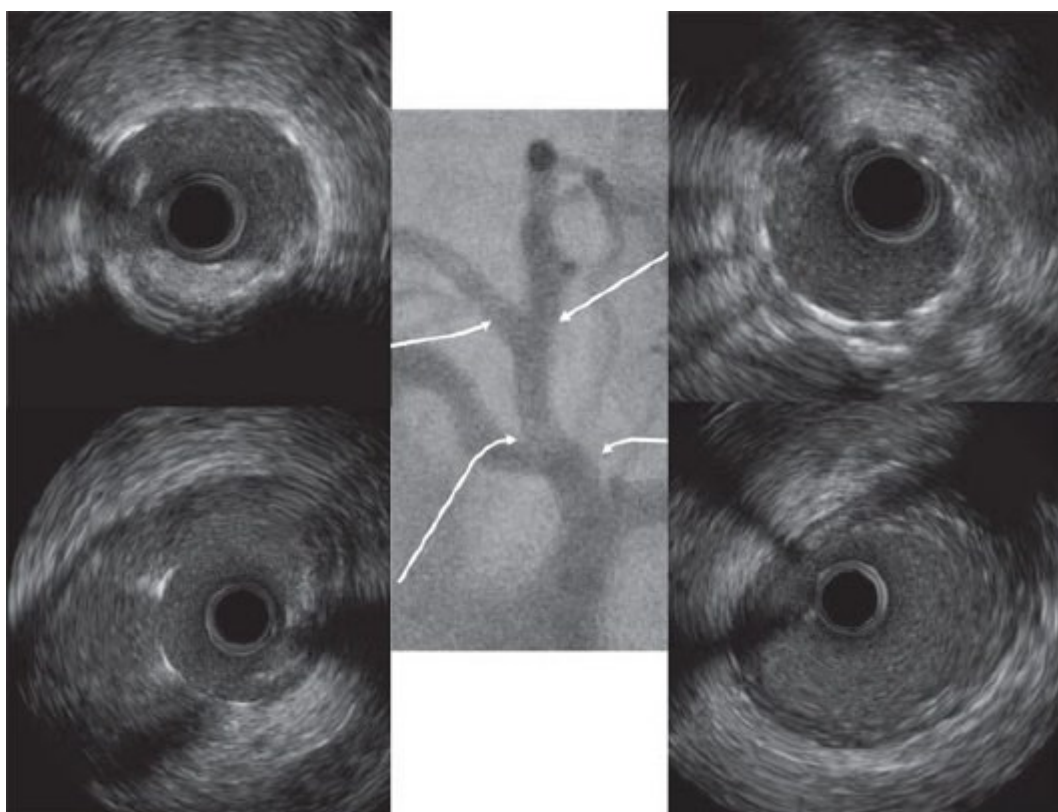
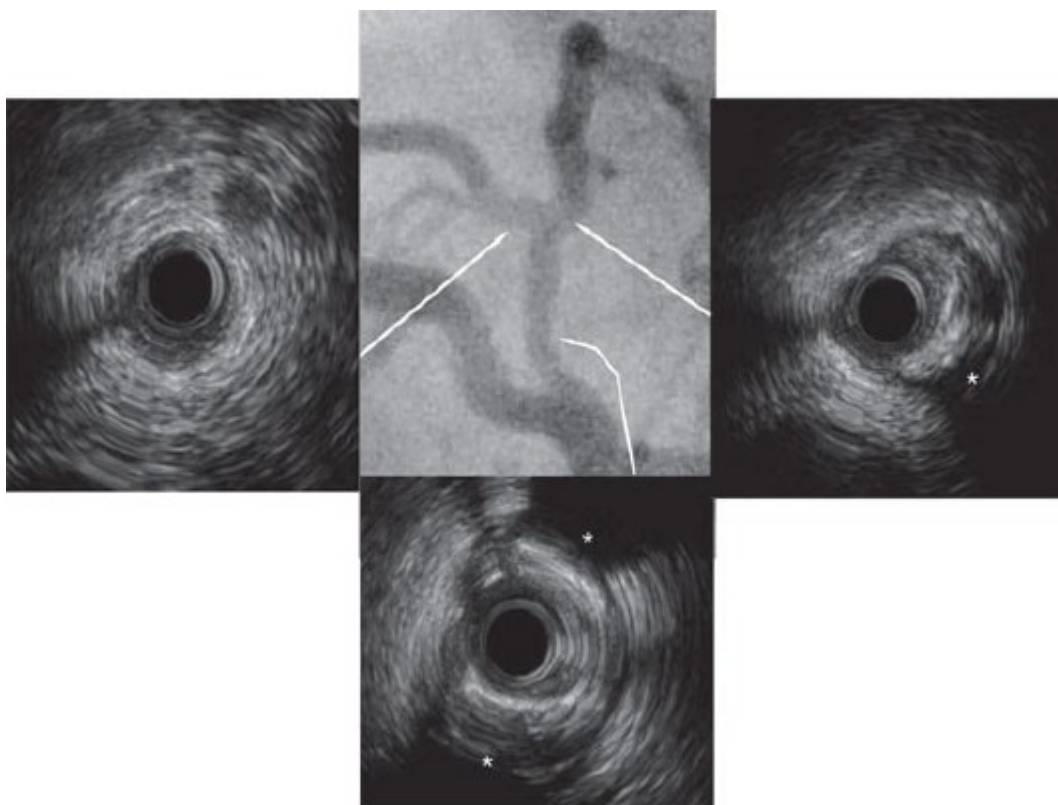


Рис. 8.18. Четыре поперечных ультразвуковых среза, соответствующие позициям на ангиографическом изображении передней межжелудочковой артерии в левой передней косой проекции с краниальным отклонением. Больной с поражением передней межжелудочковой артерии дистальнее бифуркации с крупной диагональной ветвью. Гетерогенная структура бляшки, а также изменения в основной ветви, проксимальнее бифуркации, наглядно показаны в продольной реконструкции, полученной из множества изображений при обратной тракции ультразвукового катетера. А - субокклюдящая эксцентричная фиброзная бляшка, полностью перекрывающая просвет основного сосуда вокруг ультразвукового катетера. Б - ультразвуковой срез на уровне отхождения диагональной ветви (внизу) показывает неизмененную внутреннюю оболочку ветви и обширную эксцентричную бляшку на противоположной стороне бифуркации. В - концентричная фиброзная бляшка, расположенная проксимальнее бифуркации. Г - обширная неоднородная эксцентричная бляшка в области, которая при ангиографии выглядит интактной.



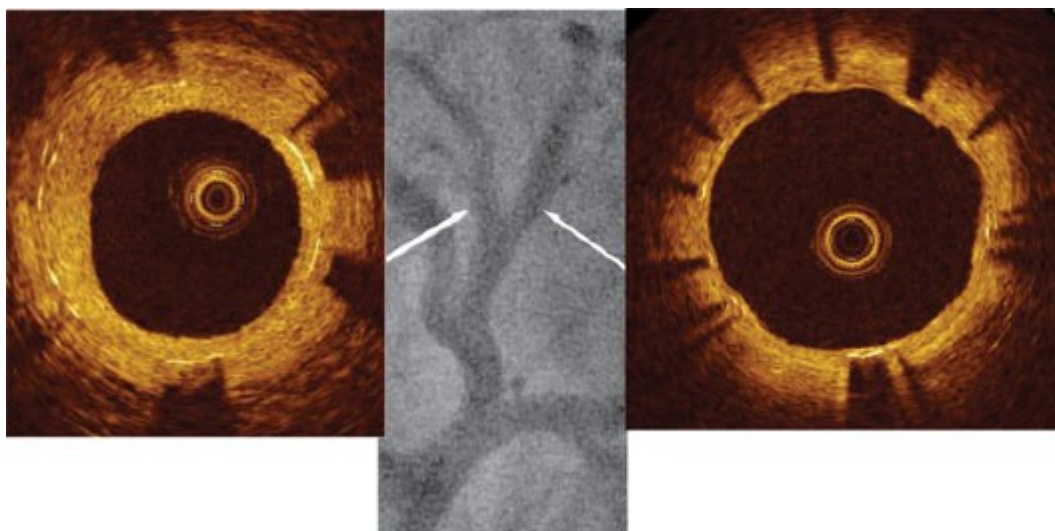


Рис. 8.19. Ряд 1. Ангиографическое изображение в левой каудальной проекции показывает бляшку в крупной диагональной артерии с вовлечением двух ее ветвей в зоне бифуркации. Соответствующие поперечные ультразвуковые срезы в проксимальной трети диагональной артерии и на уровне отхождения устьев ее дистальных ветвей демонстрируют выраженные атеросклеротические изменения с кальцинозом (тень от кальция отмечена звездочками). Диаметр сосуда (наружной эластической мембраны) варьирует от 3,2 мм в проксимальной части диагональной артерии до 2,3 и 2,8 мм в дистальных ее ветвях. Ряд 2. На основании предоперационного внутрисосудистого УЗИ после предилатации режущим баллоном (2,5 мм) выполнено стентирование по модифицированной технике "штаны" с имплантацией стента без лекарственного покрытия "Тритон" (Tryton®) (19 мм), установленного на коническом баллоне (3,5 мм проксимальный и 2,5 мм дистальный диаметр), и стента, покрытого сиролимусом, "Сайфер" (Cypher®; 3,0×23 мм) с перекрытием стентов в проксимальной части сосуда. После окончательной постдилатации "целующимися баллонами" (2,5 и 3,0 мм, давление расправления 12 атм) достигнуто полное раскрытие в более крупной из двух ветвей (верхний правый ультразвуковой снимок), неполное эксцентричное раскрытие в устье более мелкой ветви (верхний левый снимок), удовлетворительное раскрытие стента в диагональной артерии с минимальной протрузией в переднюю межжелудочковую артерию (нижний левый снимок). В проксимальной части этой артерии, не покрытой стентом, визуализируется умеренная эксцентричная бляшка с глубоким кальцинозом (нижний правый снимок). Ряд 3. На контрольной ангиограмме, выполненной через 7 мес после стентирования, сохраняется хороший ангиографический результат с умеренным сужением просвета мелкой ветви диагональной артерии, куда был имплантирован непокрытый металлический стент. Оптическая когерентная томография демонстрирует диффузную однородную минимальную пролиферацию интимы в зоне имплантации стента "Сайфер" (Cypher®) и более выраженную асимметричную, хотя и функционально незначимую, - в зоне имплантации непокрытого стента.

Кальцификация, выявляемая с большей чувствительностью, чем при ангиографии, может локализоваться в бляшке от единичных поверхностных субэндотелиальных вкраплений до глубоких отложений в основании бляшки, которые можно оценить количественно по их концентрическому распространению, измеренному в четвертях или градусах (по окружности и по протяженности). Бляшки с низкой эхо-отражаемостью часто описывают крайне неподходящим термином "мягкие", так как чаще всего эти бляшки механически неподатливы и включают неомогенные гистологические компоненты, такие как фиброзно-жировая ткань, тромбы и неоинтима внутри стентов (рис. 8.20).

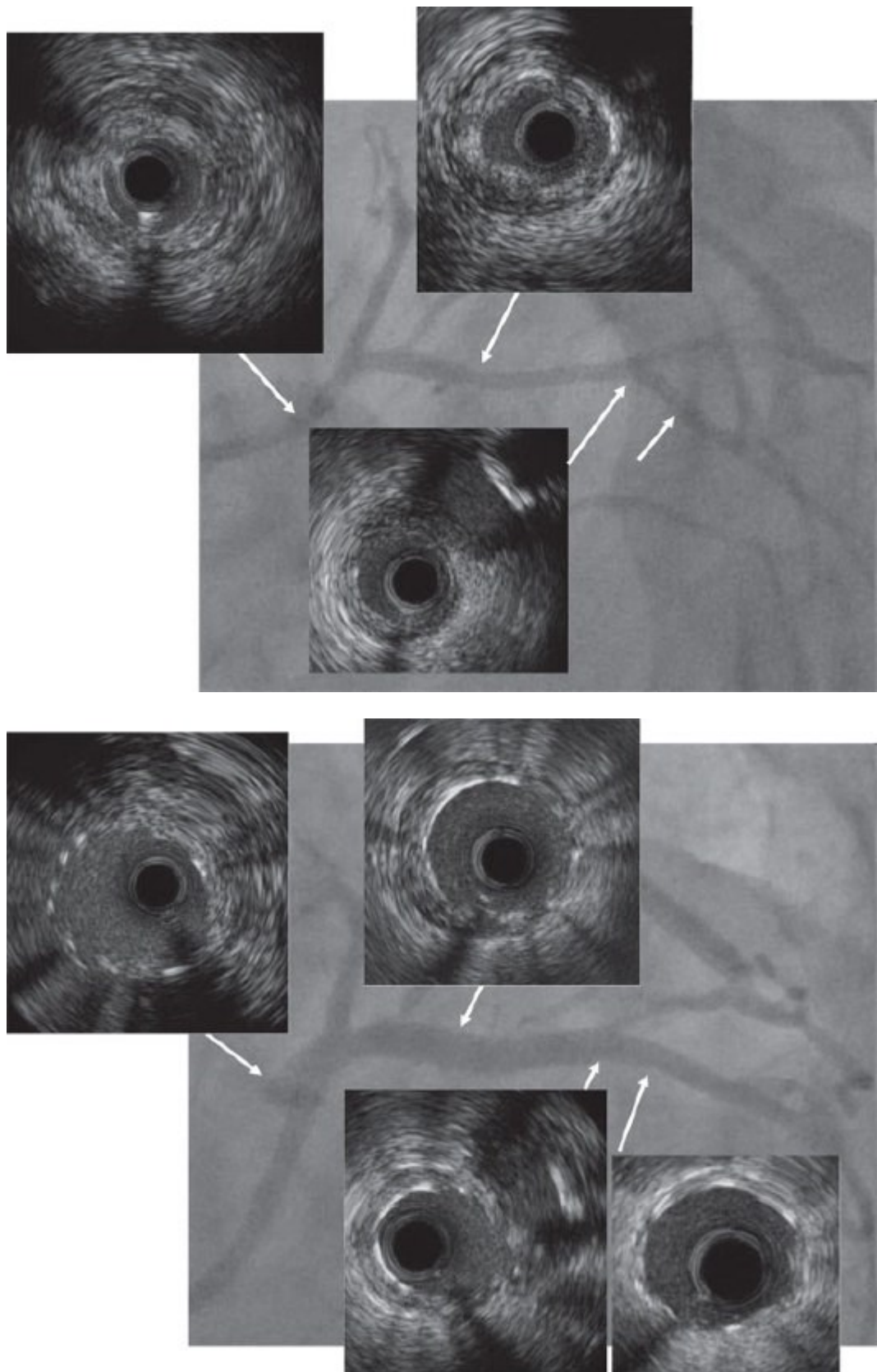


Рис. 8.20. Ряд 1. Ангиографическое изображение в левой каудальной проекции показывает поражение устья ствола ЛВА и средней трети огибающей артерии при затрудненной визуализации периферии из-за конкурентного кровотока через шунт к краевой ветви с выраженным проксимальным стенозом. Выполненное перед вмешательством внутрисосудистое УЗИ четко показывает тяжесть и протяженность поражения: выраженный концентрический некальцинированный стеноз ствола ЛВА (справа вверху), выраженный стеноз средней трети огибающей артерии с эксцентричной кальцинированной бляшкой

(слева сверху), распространяющейся до устья маргинальной ветви тупого края (слева внизу). Неизменная периферия огибающей артерии (ряд снизу слева) служит дистальным референтным сегментом. Ряд 2. С учетом протяженности изменений и диаметра сосуда (наружная эластическая мембрана) в различных участках, по данным выполненного перед вмешательством УЗИ при автоматическом обратном движении датчика, были установлены три стента с лекарственным покрытием Everolimus®. Стенты расправлены до 3 мм в дистальной огибающей артерии (внизу справа), до 3,5 мм под очень высоким давлением на уровне жесткой бляшки, в проксимальной части огибающей артерии (справа сверху) и бифуркации огибающей артерии (справа внизу), до 4 мм в стволе с дилатацией "целующимися баллонами" в огибающей артерии и передней межжелудочковой артерии с функционирующим дистальнее маммарным шунтом (вверху слева). Обратите внимание, что частичная протрузия стента в аорту неизбежна при полном покрытии устьевых поражений в левой и правой венечных артериях.

Другие качественные характеристики включают наличие разрывов бляшки, спонтанных или после ангиопластики. Ниши, язвы, спонтанные расслоения стенки с тромбами часто ассоциированы с позитивным патологическим ремоделированием и нередко бывают мультифокальными, их относят к патогномичным изменениям, описанным при нестабильных синдромах (см. рис. 8.17) [15]. Разрыв, расслоение, гематомы стенки были конечным результатом ангиопластики до стентирования, а сейчас в большинстве случаев ограничены краями стента. В эпоху стентов для оценки взаимоотношения стенок стента и стенками сосуда используют другие качественные характеристики. Неполное прилегание стенок стента к стенкам сосуда можно выявить по наличию вкраплений крови между стенками стента и стенками артерии. Такие изменения довольно часто выявляют непосредственно сразу после имплантации стента в тех случаях, когда с целью выбора баллона для завершающего расправления стента не использовали ВСУЗИ. При последующем динамическом наблюдении лишь данные ВСУЗИ, полученные при оценке расправления стента непосредственно сразу после имплантации, помогут отличить неполное расправление стента, оставшееся непосредственно сразу после имплантации, и сформировавшуюся неполную аппозицию стента - возможно более грозное явление, связанное с позитивным ремоделированием стенки артерии, лизисом тромба или токсичным действием антипролиферативного ЛС на стенку сосуда.

ПОГРАНИЧНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ

У больных со стенокардией или бессимптомной ишемией миокарда без признаков атеросклеротического поражения по данным коронарографии и поставленным на основе этих данных диагнозом "ложноположительная", "возможно вазоспастическая" стенокардия [16] или "криптогенный" ИМ при проведении ВСУЗИ в большинстве случаев выявляют атеросклеротические изменения. Таким больным предлагают более активное устранение факторов риска в попытке как остановить прогрессирование заболевания, так и уменьшить вазомоторную активность венечных артерий. Новое направление в терапии ИБС - выявление бляшек, не ухудшающих ток крови, но имеющих риск быстрого роста и дестабилизации. Для нестабильных бляшек характерно наличие тонкой фиброзной капсулы, инфильтрированной воспалительными клетками и большим количеством жировых включений внутри позитивно ремоделированной бляшки [17, 18]. Применение радиочастотного анализа (виртуальное гистологическое исследование) во время ВСУЗИ улучшает идентификацию компонентов бляшки [19]. Тем не менее не все эпизоды нестабильной стенокардии или ИМ бывают вызваны нестабильными бляшками (эрозия, протрузия отложений кальция, ишемия, спровоцированная возросшим потреблением кислорода), а разрешающая способность и качественная интерпретация данных ВСУЗИ остаются недостаточными для точной оценки состояния фиброзной капсулы или выявления скоплений макрофагов. Скоро будут опубликованы результаты исследования PROSPECT (Providing Regional Observation to Study Predictors of Events in the Coronary Tree - исследование в отдельных регионах факторов, влияющих на развитие неблагоприятных событий в коронарном русле), что окажет несомненную помощь в выявлении бляшек с различной морфологией (по данным виртуального гистологического исследования ВСУЗИ), вызывающих ухудшение течения заболевания и ОКС.

Однако полученные недавно данные подтверждают тесную взаимосвязь размера бляшки, состава бляшки с прогнозом. В исследовании IBIS-1 (Integrated Biomarker and Imaging Study - исследование комплексного взаимодействия биомаркеров и визуализации) виртуальное гистологическое исследование использовали для того, чтобы соотнести по времени изменения в составе и объеме бляшки с циркулирующими биомаркерами [20]. По данным ВСУЗИ с виртуальной гистологией, через 6 мес не было найдено зависимости между общим снижением содержания биомаркеров и изменениями в размерах или структуре бляшки.

ВСУЗИ - общепринятый "золотой стандарт" для проверки достоверности других томографических неинвазивных методов визуализации, которые все еще имеют гораздо меньшую разрешающую способность, таких как МРТ сердца и 64-срезовая электронно-лучевая КТ с высоким разрешением. Трехмерная реконструкция поперечных сечений ВСУЗИ демонстрирует объем бляшки в данном сегменте, определяемом по надежным анатомическим ориентирам (боковым ветвям, аортальным анастомозам), и становится методикой выбора для оценки прогрессирования или регрессирования коронарного атеросклероза и сравнения эффектов различных лекарственных режимов. Аллогraftная васкулопатия - другая область потенциального применения ВСУЗИ. При донор-связанном коронарном атеросклерозе ВСУЗИ часто показывает впечатляющую регрессию после трансплантации сердца. Как раннее развитие атеросклеротических изменений (утолщение более 0,5 мм в первый год после трансплантации), так и их прогрессирование, по данным повторных исследований, имеет неблагоприятное прогностическое значение. ВСУЗИ также может быть использовано для мониторингирования эффекта медикаментозной терапии, чтобы предотвратить или отсрочить коронарную патологию.

ПОВРЕЖДЕНИЯ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ

Превосходство ВСУЗИ над ангиографией в выявлении коронарных стенозов, которые трудны для оценки в нескольких ангиографических проекциях, позволяет его использовать для оценки повреждений сомнительной значимости. Порогом абсолютной площади поперечного сечения, чаще всего используемого для определения необходимости вмешательства, служит 3,5-4 мм² в нативной эпикардальной венечной артерии [21]. Порог для ствола ЛВА наиболее спорный, но большинство специалистов считают лечение оправданным при площади поперечного сечения ствола ЛВА менее 6,0 мм². Недавно было показано, что абсолютная площадь более 6,9 мм² (или 2,8 мм в диаметре) ассоциирована с нормальным фракционным резервом кровотока и хорошим 3-летним прогнозом на фоне медикаментозной терапии [22]. Наличие хорошей корреляции с фракционным резервом кровотока вовсе не означает, что ВСУЗИ, при отсутствии исследований с продолжительным периодом наблюдения, которые могли бы подтвердить его прогностическую ценность, способно полностью заменить метод измерения внутрикоронарного давления в оценке тяжести повреждения. Очевидно, что площадь просвета менее 4 мм² имеет абсолютно иное функциональное значение в проксимальной части передней межжелудочковой артерии, чем в диагональной ветви. Тем не менее при оценке стенозов в основных сосудах, когда высока вероятность вмешательства, ВСУЗИ можно считать альтернативной методикой, поскольку оно дает дополнительную возможность измерения проксимального и дистального референтного диаметра просвета для выявления, измерения размера и определения характеристики бляшки. Можно визуализировать взаимоотношение повреждения с другими ветвями, особенно при устьевых и бифуркационных повреждениях, и продемонстрировать тип ремоделирования. Эти факторы определяют возможность выполнения ангиопластики (см. рис. 8.20).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Изобилие данных, накопленных в попытке продемонстрировать значимость ВСУЗИ при выполнении баллонной ангиопластики и атерэктомии, уже устарели вследствие широкого распространения коронарного стентирования. Тем не менее, по данным исследований PICTURE [23] и CLOUT [24], ВСУЗИ остается наиболее эффективным методом выявления расслоения артерии после баллонной ангиопластики и выбора наиболее подходящего размера баллона, чтобы безопасно восстановить просвет артерии. Другие исследования показывают, что ВСУЗИ-управляемая коронарная ангиопластика и стентирование представляют лишь исторический интерес. Оценка результатов стентирования стала одной из основных причин широкого распространения УЗИ в кардиологии, использующей инвазивные методы лечения [25]. Частота выявления неполного расправления и неполной аппозиции стента, когда его размер был выбран по данным ангиографии, а расправление выполняли при номинальном давлении баллона, коррелировали с большей частотой подострого тромбоза стента и рестеноза в стенте. Логическое обоснование развития техники имплантации стента под высоким давлением получено по данным ВСУЗИ-наблюдений и рекомендовано для стентирования, в том числе и специалистами, скептически относящимися к ВСУЗИ. Многочисленные рандомизированные исследования показали эффективность двойной антитромбоцитарной терапии без ультразвукового контроля в снижении частоты подострого тромбоза стентов до 1-1,5% при коротких стенозах, анатомически пригодных для стентирования. Большая площадь просвета, достигаемая под контролем ВСУЗИ за счет применения баллонов, превышающих диаметр артерии, ассоциируется с более низкой частотой рестенозов. Рандомизированные исследования и метаанализ эффективности ВСУЗИ в плане снижения частоты рестенозов после стентирования представили противоречивые результаты, причем с отсутствием преимуществ, продемонстрированных в крупнейшем рандомизированном исследовании [26].

Использование антипролиферативного покрытия стента для уменьшения гиперплазии внутренней оболочки сосуда дало существенный толчок современным инвазивным кардиологическим вмешательствам и принципиально изменило методику имплантации стентов. Определение процента неоинтимального сужения просвета артерии с применением ВСУЗИ, по данным многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердило стойкое уменьшение гиперплазии в стенте с антипролиферативным покрытием по сравнению с простым стентом [27]. Это снизило навязчивое стремление достигать полного расширения стента. Тем не менее недораскрытие стента с антипролиферативным покрытием связано с большей частотой рестенозов и нарушением кровотока в стенте, более низким порогом абсолютной минимальной площади поперечного сечения просвета в стенте, чем в эпоху металлических стентов [28, 29]. Последние данные подтвердили, что недораскрытие стента остается наиболее частым механизмом развития рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием [30, 31]. В большом исследовании 550 больных с 670 поражениями нативных венечных артерий, пролеченных путем установления стентов Cypher, данные ВСУЗИ помогли доказать, что площадь ствола ЛВА 5,5 мм² и длину стента 40 мм нельзя считать наилучшими предикторами развития рестеноза [32].

Поздний тромбоз стента с лекарственным покрытием - редкое, но опасное осложнение. ВСУЗИ применяли в попытке выявить факторы, повышающие риск тромбозов. Ряд исследований основной задачей ставили выявление зависимости между неполной аппозицией стента и тромбозом [33-36]. Неполное расправление стента с лекарственным покрытием во время операции было выявлено по данным ВСУЗИ чаще, чем при стентировании металлическими стентами [27, 33, 34]. Неполное прилегание стента с лекарственным покрытием к стенкам артерии, возникающее спустя какое-то время после имплантации (феномен, связанный с локальным позитивным ремоделированием артерии) встречалось менее чем у 13% пациентов [33, 34].

Когда необходимо внутрисосудистое ультразвуковое исследование

На фоне эффективного уменьшения частоты рестенозов в стенте до единичных случаев в большинстве подгрупп с различным типом поражения краевые рестенозы остаются наиболее частой причиной неэффективности вмешательства. УЗИ можно использовать для оптимизации выбора длины и точного позиционирования стента, что устраняет возможность неполного покрытия стентом измененного сегмента артерии или участка расслоения сосудистой стенки.

Неполное расправление стента с лекарственным покрытием остается основной причиной неэффективности вмешательства [35, 36] в случае длинного поражения, кальцификации артерии или на участках с затрудненной ангиографической визуализацией поражения (устье или бифуркация). ВСУЗИ считают лучшей методикой контроля полного расправления стента. Также сложно лишь по данным ангиографии оценить эффективность покрытия всей измененной зоны (см. рис. 8.18). Применение этих концепций, возможно, улучшит клинические результаты при использовании ВСУЗИ для контроля раскрытия стента с лекарственным покрытием. Как показано в недавнем исследовании, в котором сравнивали клиническую эффективность у 884 больных, пролеченных под контролем ВСУЗИ, с результатами в контрольной группе пролеченных только под контролем ангиографии; у больных, которым под контролем ВСУЗИ имплантировали стент с лекарственным покрытием, к 30-му дню и к 12 мес частота подтвержденных тромбозов стентов была ниже и отмечена тенденция к меньшему количеству повторных вмешательств [38]. Несмотря на неопределенность в клинической значимости неполной аппозиции стента, интуитивно понятно, что полная аппозиция важна не только для уменьшения тромбогенности, но также позволяет стенту равномерно доставить антипролиферативное ЛС туда, где это необходимо [37]. Неполную аппозицию невозможно выявить по данным ангиографии, а в сосудах большого диаметра, при бифуркационных поражениях и длинных поражениях в сосудах конусовидной формы это частый феномен, предположительно частично отвечающий за неэффективность установки стента с лекарственным покрытием. Возможно, именно этим можно объяснить снижение смертности за 3-летний период наблюдения у пациентов с лечением стеноза ствола ЛВА под контролем ВСУЗИ, по неопубликованным данным регистра "Основа-сравнение ВСУЗИ" (MAIN-COMPARE IVUS).

Лечение рестенозов как в металлических стентах, так и в стентах с лекарственным покрытием, в настоящее время проводят с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Знания о начальных механизмах развития рестеноза (недораскрытие, гиперплазия интимы, неполное покрытие поражения) (см. рис. 8.15.) важны для правильного выбора стента необходимой длины и диаметра, а также для его полного расправления.

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ

Оптическая когерентная томография - новый метод получения изображения, который способен показывать сосудистую анатомию с разрешающей способностью, в 10 раз превышающей разрешающую способность ВСУЗИ за счет более короткой длины волны, с помощью которой формируется изображение [39].

В настоящее время изображения при оптической когерентной томографии получают через 0,019-дюймовый кабель, состоящий из оптических волокон, с максимальной длиной волны 1280-1350 нм и разрешающей способностью 10-15 мк. Изображение формируется с использованием логарифмической обратной цветовой шкалы со скоростью 20 кадров в секунду и разверткой 200 линий в кадре. Эти параметры в дальнейшем были улучшены с помощью высокочастотной оптической когерентной томографии, способной формировать изображение с частотой 100 кадров в секунду и разверткой 500 линий в кадре, что обеспечивает более быстрое обратное движение датчика с сохранением или даже улучшением качества получаемого изображения [40]. Высокая разрешающая способность оптической когерентной томографии сочетается с невысокой проникающей способностью, что является основным ограничением использования оптической когерентной томографии. Проникающая способность зависит от характеристик исследуемых тканей и составляет 0,5-1,5 мм, она минимальна для тромба, снижена для поверхностных некротизированных липидных скоплений, повышена в случае кальциноза стенки сосуда и максимальна в фиброзных тканях [41-43] (рис. 8.21).

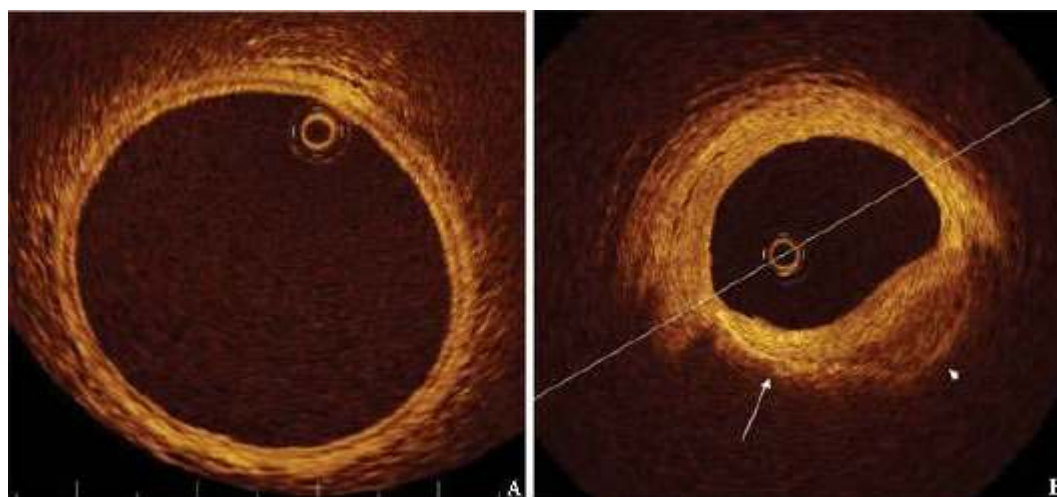


Рис. 8.21. А - нормальная трехслойная структура стенки артерии у женщины 31 года: гипоехогенный мышечный средний слой между внутренней и наружной мембранами. Б - эксцентричная коронарная бляшка с фиброзом (стрелка) и кальцинозом (кончик стрелки). Обратите внимание, что наружная стенка заметна только между 9 и 2 часами условного циферблата, где степень гиперплазии минимальна.

Основным препятствием для широкого применения оптической когерентной томографии в клинической практике остается необходимость полного локального замещения крови оптически прозрачной средой. Для этого применяют окклюзирующую методику, при которой коронарный кровоток блокируют раздуванием баллона проксимальнее области сканирования, а кристаллоидный раствор, как правило, натрия лактата раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат] (Рингер лактат*), через просвет на кончике баллонного катетера подают со скоростью 0,5-1,0 мл/с [44]. При неокклюзирующей методике сканирование выполняют во время инфузии йодсодержащего контрастного вещества через проводниковый катетер со скоростью 1 и 3 мл/с. Компания "Дженерал Электрик" (GE Health Care, Ирландия) рекомендует использовать для этой цели йодиксанол (визипак*) из-за его высокой вязкости (сводящей к минимуму артефакты, связанные с его смешиванием с кровью) и низкой аритмогенности [45-47].

НОРМАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

В нормальных артериях и в местах с умеренным утолщением интимы, не превышающим 1-1,5 мм, в стенке венечной артерии при оптической когерентной томографии можно различить три слоя. Средняя оболочка видна как темная полоска, ограниченная внутренней и наружной эластической

мембраной. Несмотря на их минимальную толщину (<6 мк), мембраны образуют плотные полосы толщиной 20 мк, которые можно визуализировать с помощью оптической когерентной томографии. Адвентициальная оболочка представляет собой гетерогенный, ярко отражающий сигнал наружный листок (см. рис. 8.21).

К сожалению, из-за низкой проникающей способности (1-1,5 мм) оптическая когерентная томография, по всей видимости, не пригодна для изучения ремоделирования сосуда или визуализации более глубоких компонентов толстых бляшек, которые хорошо видны при ВСУЗИ.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Кальцификаты в пределах бляшки идентифицируются как хорошо контурируемые зоны с низким неоднородным отражением сигнала (рис. 8.22). Фиброзные бляшки состоят из областей с высоким однородным обратным отражением сигнала (см. рис. 8.22). Липидные некротизированные скопления визуализируются менее четко, чем кальцификаты, обладают меньшей плотностью сигнала и большей неоднородностью обратного отражения, чем фиброзные бляшки. При оптической когерентной томографии хорошо видно разграничение между богатыми липидами ядрами и фиброзными бляшками. Таким образом, липидные скопления чаще видны как нечетко отграниченные, с низкой плотностью сигнала фрагменты (липидные скопления) с накладываются яркими сигналами от фиброзных капсул бляшек [48-50] (см. рис. 8.22). В большинстве случаев толщину липидных скоплений невозможно оценить с помощью оптической когерентной томографии из-за ее низкой проникающей способности, но толщину фиброзной капсулы, отграниченную скоплениями липидов, можно измерить при оптической когерентной томографии [48-51]. Патологоанатомические исследования бляшек, приведших к фатальным осложнениям, позволили определить, что нестабильные бляшки имели толщину фиброзной капсулы менее 65 мк. Это значение было принято как пороговое для выявления в естественных условиях атеросклеротических бляшек с тонкой покрывкой, склонных к разрыву.

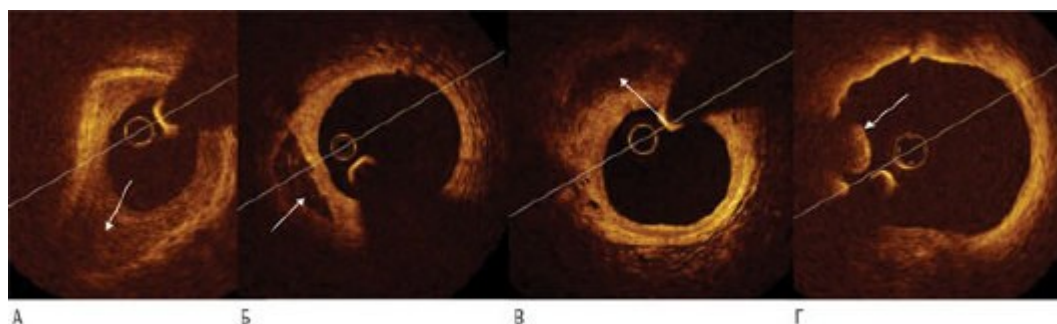
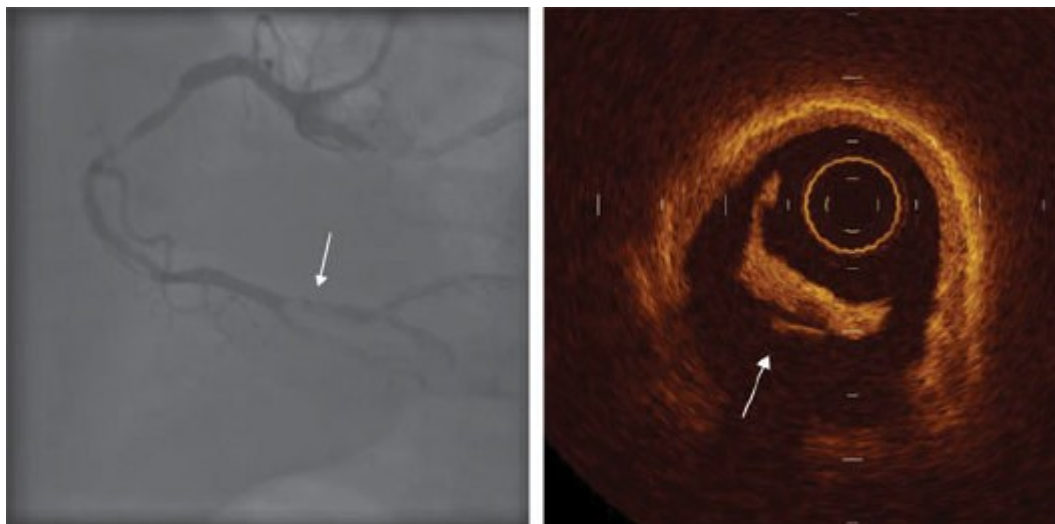


Рис. 8.22. Примеры (указаны стрелками) фиброзированных (А), кальцинированных (Б), богатых липидами (В) компонентов бляшки и выступающего тромба (Г).

Тромбы идентифицируются как массы, выступающие в просвет с поверхности стенки сосуда. Для красных тромбов характерно плотное обратное рассеивание сигнала от тромба и наличие световой тени. Белые тромбы визуализируются как сигнал-позитивные образования в просвете сосуда с низким обратным рассеиванием [51] (рис. 8.23, А, см. также рис. 8.22).



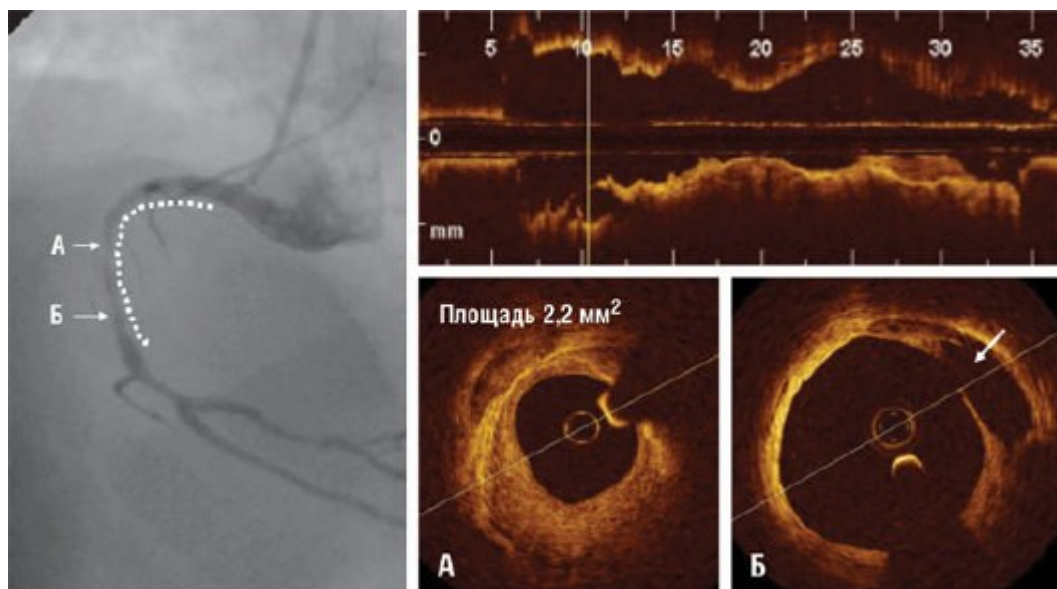


Рис. 8.23. Ряд 1. Бляшка в дистальной части ПВА (указана стрелкой на ангиографическом изображении), провоцирующая ишемию. На соответствующем изображении, полученном методом оптической когерентной томографии, тромб в просвете сосуда указан стрелкой. **Ряд 2.** Более проксимальные бляшки в той же артерии при автоматическом обратном движении ультразвукового датчика со скоростью 3 мм/с во время введения контраста. Продольная реконструкция (справа сверху) показывает более 30 мм сосуда, хорошо визуализированного при одном обратном пробеге датчика, что соответствует сегменту, отмеченному точечной линией на ангиографическом изображении. В сегменте, отмеченном буквой А на ангиографическом изображении, наблюдается стабильная бляшка с гладкими контурами (А). На изображении, полученном методом оптической когерентной томографии (Б), стрелка указывает на более дистально расположенную изъязвленную бляшку с большой полостью, сообщающейся с просветом сосуда.

Оптическая когерентная томография дает возможность идентифицировать клетки воспаления (например, скопления макрофагов), которые видны как полосы с высоким коэффициентом отражения на изображении. Когда макрофаги концентрируются в бляшке с липидным ядром, видно, как прослойка макрофагов в пределах фиброзной капсулы покрывает липидное ядро [53].

Острое изъязвление или разрыв бляшки можно выявить с помощью оптической когерентной томографии как разрыв фиброзной покрывки бляшки, который соединяет просвет сосуда с липидным ядром (рис. 8.23, Б; см. также рис. 8.22). Такие изъязвленные или разорванные бляшки могут сопровождаться наличием фиксированного на их поверхности тромба, что затрудняет визуализацию расположенного ниже разрыва [54, 55].

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЯХ

Низкая проникающая способность ограничивает практическую значимость оптической когерентной томографии в получении информации до вмешательства, что делает данный метод менее пригодным, чем ВСУЗИ, для оценки баллонной ангиопластики и стентирования. Однако внутренний просвет сосуда, за исключением артерий большого диаметра, можно легко оценить с помощью оптической когерентной томографии. Теоретически все ранее сделанные расчеты, выполненные с целью определения, когда лечение оправдано, и оценки соответствия внутреннего просвета стента просвету проксимальной и дистальной части артерии, можно повторить при помощи оптической когерентной томографии. Высокая чувствительность в выявлении расслоений стенки сосуда упрощает их выявление и не требует длительного обучения интерпретации данных ВСУЗИ. Это относится к клинически незначимым, с тонким, но четким контуром, отслоенным листкам интимы, что вызвано проведением коронарного проводника и периодически приводит в замешательство начинающих специалистов. Основным недостатком оптической когерентной томографии - сложность выполнения повторных исследований, особенно в тех случаях, когда для окклюзии артерии используют медленно сдвигающийся баллон. Изображения, полученные во время введения контраста через проводниковый катетер, дают возможность получить необходимые данные, но совершенно исключают возможность многократного повторения процедуры, поскольку на каждое исследование требуется введение 30-40 мл контраста, а

проводник необходимо несколько раз вывести и вновь завести по специальному катетеру. Стремительно развивающаяся методика оптического спектрального анализа дает возможность получения изображения с помощью автоматически перемещающегося внутри катетера датчика в течение нескольких секунд протекания оптически прозрачной жидкости, в частности изотонического раствора натрия хлорида. Можно не сомневаться, что при широкой доступности оптическое получение изображения заменит при коронарных вмешательствах ВСУЗИ, хотя бы частично.

Подлинная ценность оптической когерентной томографии заключается в исключительной возможности оценивать установку и эндотелизацию имплантированного стента. Балки стента видны как непроницаемые полосы, поскольку металл, в отличие от кальция, не пропускает свет (рис. 8.24 и 8.25). И хотя внутренняя оболочка сосуда, расположенная непосредственно под балками стента, не видна, возникающие вокруг балок стента помехи гораздо менее заметны, чем при ВСУЗИ, что дает возможность оценить взаиморасположение балок стента и окружающей их интимы. Зачастую балки стента видны выступающими над интимой, но, чтобы оценить аппозицию, необходимо учесть истинную толщину балки [56]. У тонкостенных стентов, как это уже было показано, меньшее количество балок выступает над интимой или не полностью аппозиционировано, чем у стентов с толстыми балками (57), но в настоящее время нет долговременных наблюдений, подтверждающих связь этого факта с поздней эндотелизацией стента или развитием неблагоприятных клинических событий.

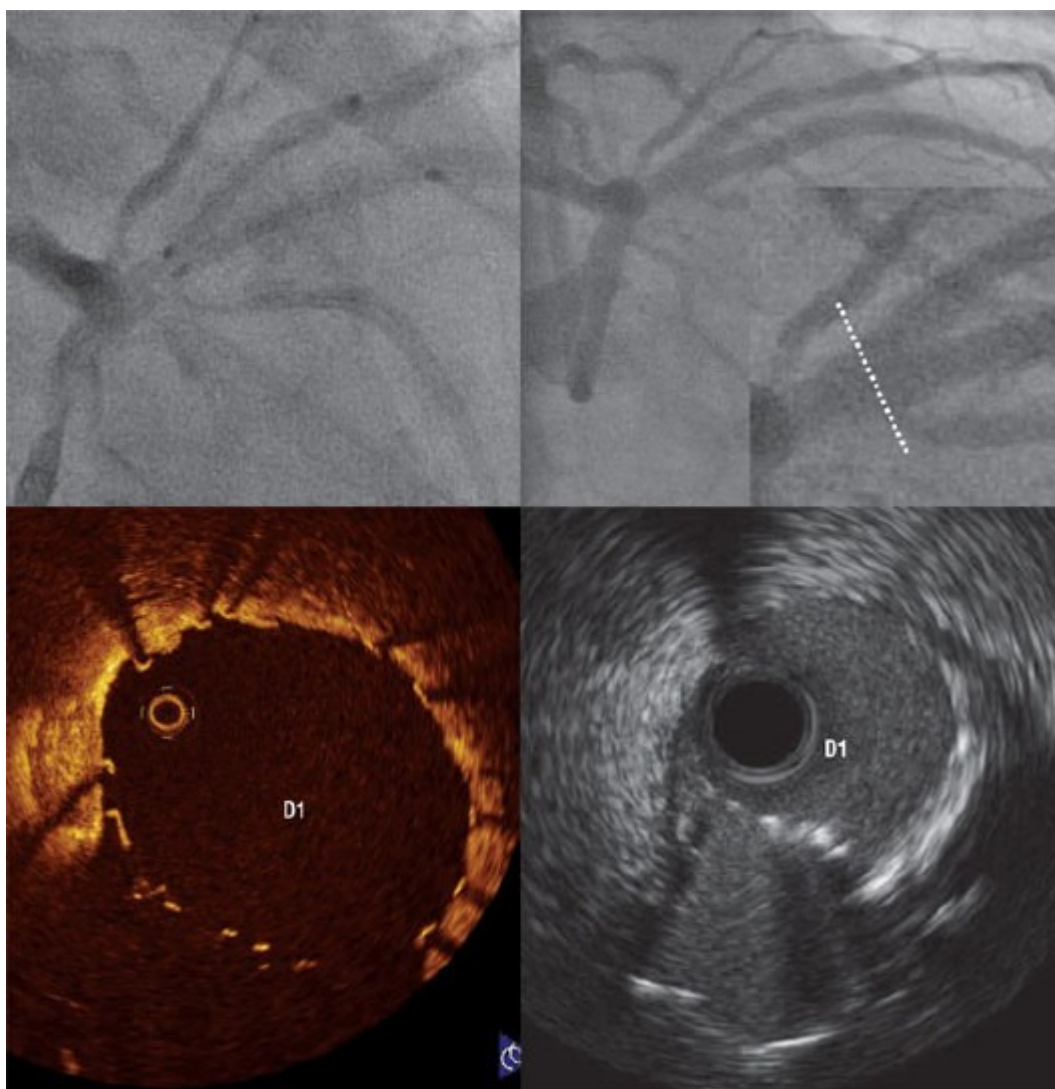


Рис. 8.24. Имплантация стентов с одновременным раздуванием двух баллонов (метод "целующихся баллонов") при бифуркационном поражении передней нисходящей артерии и первой диагональной ветви (D1). Два стента перед имплантацией показаны в верхнем левом ряду. Результат представлен в правом верхнем ряду: увеличенное изображение соответствующей позиции датчика оптической когерентной томографии (снизу слева) и внутрисосудистые ультразвуковые срезы (снизу справа). Обратите внимание: оптическая

когерентная томография лучше отображает область прилегания двух стентов, сформировавших в центре просвета сосуда карину, что характерно именно для данного метода.

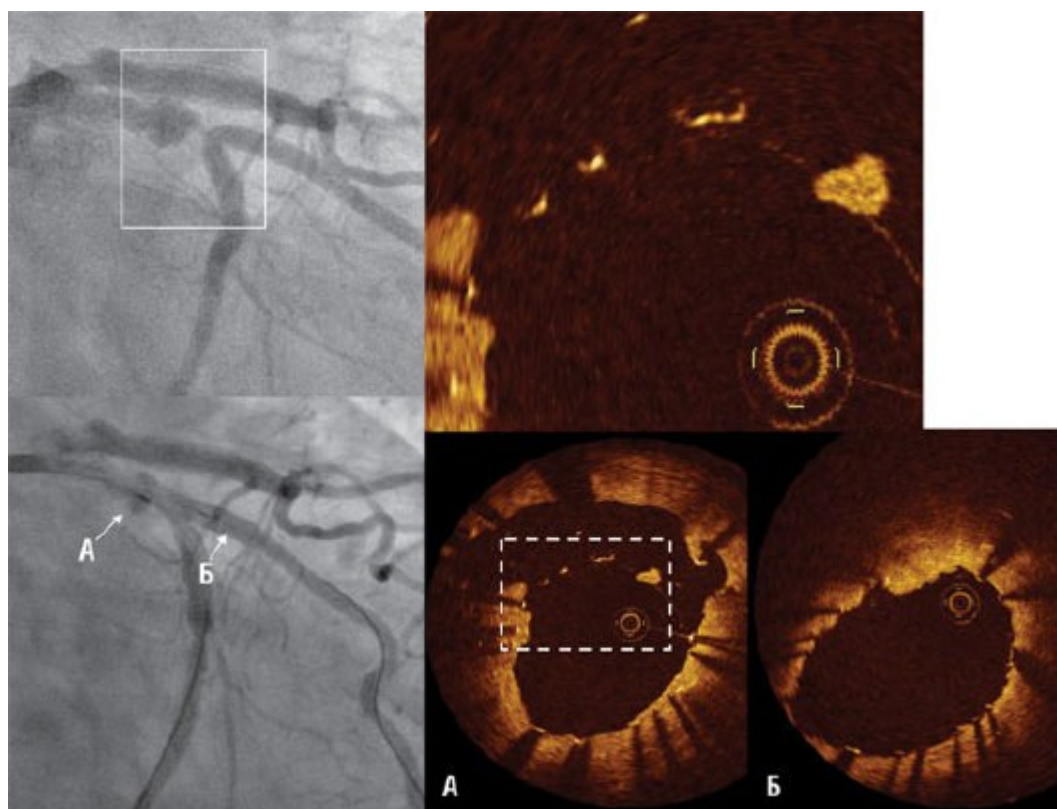


Рис. 8.25. На ангиограмме сверху слева показан выраженный рестеноз по краю стента Cypher®, покрытого сиролимусом, дистальнее фокальной аневризмы, через 14 мес после имплантации. Оптическая когерентная томография (А) после имплантации непокрытого стента более дистально (Б) демонстрирует отсроченно развившуюся неполную аппозицию стента, возникшую в результате положительного ремоделирования стенки. Увеличенное изображение в квадрате, ограниченном точечной линией на рис. А, показывает справа налево: элемент стента, покрытый избыточной мягкой тканью (организованный тромб?), три элемента, не достигшие аппозиции и еще не покрытые тканями, и один элемент с полной аппозицией, покрытый тонким слоем интимы.

Уже опубликован ряд исследований, посвященных применению оптической когерентной томографии для оценки результатов имплантации стентов с лекарственным покрытием [58-64] (рис. 8.26, см. также рис. 8.19). Такано (Takano) с соавт. у 21 пациента [58, 59] провели ряд исследований с применением оптической когерентной томографии через 3 мес и 2 года после имплантации стентов, покрытых сиролимусом [58, 59]. Степень эндотелизации через 2 года была достоверно выше, чем через 3 мес (толщина слоя эндотелия была 71 ± 93 мк против 29 ± 41 мк соответственно; $p < 0,001$). Количество балок стента без видимой эндотелизации оказалось достоверно ниже через 2 года, чем через 3 мес (5 против 15%, $p < 0,001$), а количество пациентов с неэндотелизированными балками за период от 3 мес до 2 лет уменьшилось с 95 до 81% соответственно. Мацумо (Matsumo) с соавт. исследовали состояние 57 стентов, покрытых сиролимусом, у 34 пациентов через 6 мес после имплантации и выяснил, что средняя толщина слоя эндотелизации составила 52,5 мк, 89% балок стентов были эндотелизированы, а 11% - нет [60]. Эти и ряд других исследований [61] ограничились небольшой выборкой, фактически же была обследована лишь группа с имплантированными короткими стентами с сиролимусом, что было связано с необходимостью применения окклюзионной методики выполнения оптической когерентной томографии.

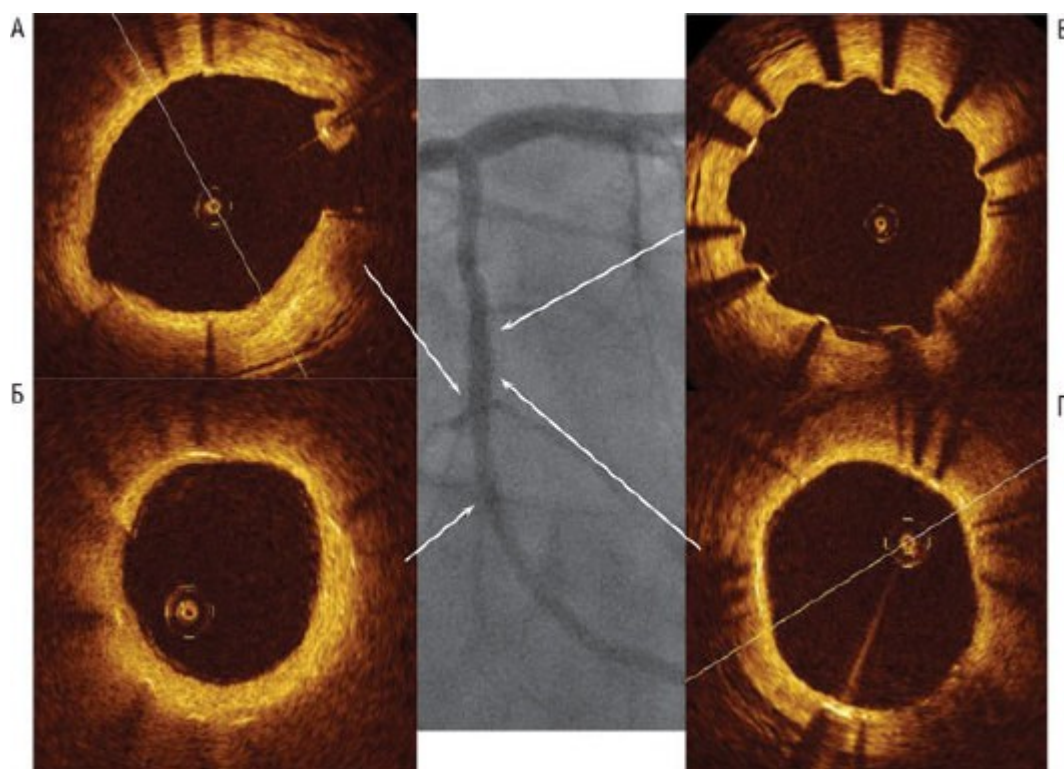


Рис. 8.26. 8-месячный результат имплантации стента Cypher® длиной 33 мм в небольшую огибающую артерию, по данным ангиографии и оптической когерентной томографии. Ангиографическое изображение демонстрирует хороший результат на протяжении всего стентированного сегмента. Оптическая когерентная томография показывает чередование срезов с умеренной гиперплазией (Б), с минимальным покрытием интимой (Г) и с большей частью непокрытыми и частично выступающими элементами стента (В). На срезе А элемент стента, расположенный в устье боковой ветви, покрыт избыточным слоем интимы (в проекции 2 часов условного циферблата).

Недавно были опубликованы результаты рандомизированных исследований применения оптической когерентной томографии при оценке длинных поражений, потребовавших имплантации нескольких перекрывающих друг друга стентов [63]. У 22 пациентов через 6 мес после имплантации стентов, покрытых сиролимусом, 6% всех балок стентов при визуальном контроле были неэндотелизированы. В исследовании LEADERS [63] 407 из 6476 балок стентов с сиролимусом были неэндотелизированы, что составило приблизительно 6%. При этом всего 2% балок стентов не имело эндотелизации после имплантации нового тонкостенного стента (торговое название BioMatrix), покрытого биолимусом с биodeградируемым полимером. Такой же невысокий процент неэндотелизированных балок описан в большом исследовании через 13 мес после имплантации покрытого паклитакселем стента во время первичной ангиопластики со стентированием при ИМ [64]. Данные исследований по оптической когерентной томографии вступают в противоречие с данными патологоанатомических исследований об отсутствии или неполной эндотелизации, что проявлялось большим процентом неэндотелизированных балок и инфильтратов, как и ожидалось, в контрольной группе высокого риска [65-67]. Выявление наличия или отсутствия неоинтимального слоя определяется разрешающей способностью оптической когерентной томографии. Балки, отмеченные как неэндотелизированные, могли быть покрыты тонким слоем эндотелия (<10 мк), однако высказывание, что этот тонкий слой можно считать биологическим покрытием, спорно. И наоборот, известны данные оптической когерентной томографии о ранней эндотелизации, спустя дни после имплантации стентов с лекарственным покрытием, но при гистологическом исследовании обнаруживали не эндотелизацию, а фибрин. В настоящий момент отсутствуют долговременные наблюдения, сопоставляющие эндотелизацию стентов с лекарственным покрытием и развитие позднего тромбоза стентов, что является основным недостатком всех исследований с применением оптической когерентной томографии, изучающих отдаленные результаты стентирования.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Коронарография продолжает играть ведущую роль среди инвазивных методов исследования венечных артерий. Несмотря на быстрое развитие неинвазивных методов, пространственная и

временная разрешающая способность коронарографии остается непревзойденной. Кардиологи и кардиохирурги, выполняющие инвазивные вмешательства, и в будущем будут опираться на данные коронарографии при выполнении операций реваскуляризации сердца. При этом уже на протяжении многих лет известна недостаточная способность коронарографии определять функциональную значимость стеноза венечной артерии. Под "функциональной значимостью" здесь подразумевается "гемодинамическая значимость", то есть возникновение ишемии при нагрузке.

Важно отметить, что основной фактор, определяющий прогноз при ИБС, - наличие и выраженность ишемии, вызванной нагрузкой [68, 69]. Функционально значимый стеноз, как правило, вызывает стенокардию и связан с неблагоприятным прогнозом. Следовательно, функционально значимый стеноз - показание к реваскуляризации, если это возможно [70]. С другой стороны, функционально незначимый стеноз, по определению, не провоцирует стенокардию и сопровождается благоприятным прогнозом на фоне медикаментозной терапии (частота инфаркта и смертность составляют <1% в год) [71]. Следовательно, когда во время ангиографического исследования принимают решение о реваскуляризации миокарда, крайне важно оценить способность стеноза вызывать ишемию при нагрузке или, другими словами, оценить - имеет ли стеноз функциональную значимость.

Хотя у многих больных с поражением одного сосуда неинвазивные методы исследования позволяют получить достаточную информацию о потенциальной способности стеноза вызывать ишемию, у больных с многососудистым поражением часто очень сложно определить, какие бляшки функционально значимы (то есть связаны с развитием ишемии при нагрузке) и требуют стентирования, и, наоборот, при каких стенозах показано только медикаментозное лечение [72].

Проба с нагрузкой, ОФЭКТ и другие традиционные неинвазивные исследования у больных с многососудистым поражением зачастую подтверждают наличие ишемии, но не дают возможности локализовать зону ишемии и ответственный за ее развитие стеноз.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) служит очень точным способом определения причинно-следственной связи между конкретным стенозом или поражением сегмента венечной артерии и развитием ишемии [73, 74]. По данным исследований, отказ от стентирования места стеноза при отрицательном результате ФРК - безопасная тактика, определяющая благоприятный отдаленный прогноз. С другой стороны, также было показано, что ангиопластика стенозированной артерии при положительном результате ФРК приводит к уменьшению ишемии и улучшению прогноза [71, 72, 75].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА

ФРК - отношение максимального кровотока в стенозированной артерии к максимальному кровотоку в той же артерии при отсутствии в ней изменений. Если сформулировать это иначе, то максимальный кровоток при наличии стеноза представлен в виде производной от максимального кровотока гипотетически существующей и совершенно неизменной венечной артерии. Таким образом, ФРК представляет собой отношение кровотоков: максимальный коронарный кровоток в области стеноза, поделенный на максимальный коронарный кровоток в той же области при отсутствии стеноза. Отношение двух кровотоков выражается в виде отношения двух давлений, которые можно легко измерить с помощью специального коронарного проводника для измерения давления и проводникового катетера. Принцип определения ФРК представлен в табл. 8.11 и на рис. 8.27.

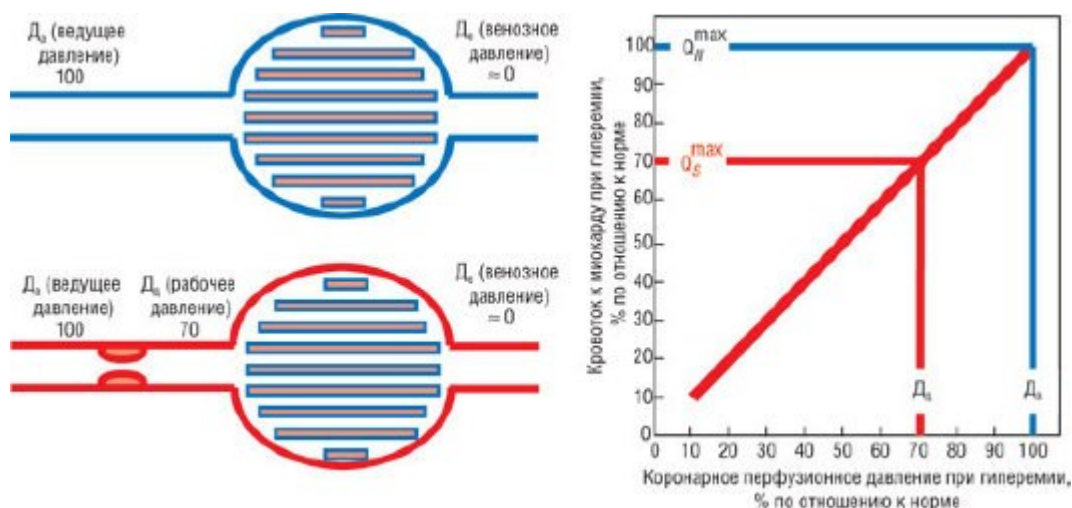


Рис. 8.27. Концепция измерения фракционного резерва кровотока. В отсутствие эпикардиального стеноза (синие линии) ведущее давление (Да) обеспечивает нормальный (100%) максимальный кровоток к миокарду. При наличии стеноза, вызывающего при гиперемии градиент давления 30 мм рт.ст. (красные линии), рабочее давление снизится со 100 мм рт.ст. до 70 мм рт.ст. (Дд). Так как отношение между рабочим давлением и кровотоком к миокарду при максимальной гиперемии носит линейный характер, миокардиальный кровоток достигнет лишь 70% нормальной величины. Этот численный пример показывает, что отношение давлений (Дд/Да) соответствует отношению кровотоков (QSmax/QNmax). Он также иллюстрирует необходимость достижения максимальной гиперемии. Да - давление в аорте; Дд - давление в дистальных отделах коронарного русла; QSmax - объем кровотока в области стеноза; QNmax - объем кровотока в области неизмененного миокарда; Дв - венозное давление.

Таблица 8.11. Упрощенная схема, объясняющая, как можно вычислить разницу кровотока в области стеноза и на неизмененном участке венечной артерии

1. ФРК - отношение кровотока миокарда в области стеноза к кровотоку на неизмененном участке: $\text{ФРК} = Q_S^{\max} / Q_N^{\max} \text{ миокарда (эмпирическое определение)}$
2. Так как поток (Q) - отношение разницы давления (P) в коронарном русле к резистентности (R), его можно заменить следующим образом: $\text{ФРК} = (\text{Дд} - \text{Дв}) / R_S^{\max} / (\text{Да} - \text{Дв}) / R_N^{\max}$
3. Величина сосудистого сопротивления при максимальном кровенаполнении и нормальном кровенаполнении одинакова, поэтому ее можно не учитывать в уравнении: $\text{ФРК} = (\text{Дд} - \text{Дв}) / (\text{Да} - \text{Дв})$
4. Уровень венозного давления незначительно отличается от давления в аорте или давления в дистальных отделах коронарного русла, следовательно: $\text{ФРК} = \text{Дд} / \text{Да} \text{ (данные, полученные опытным путем)}$

Примечание: ФРК - фракционный резерв кровотока; Q_S^{\max} - объем кровотока в области стеноза; Q_N^{\max} - объем кровотока в области неизмененного миокарда; Дд - давление в дистальных отделах коронарного русла; Дв - венозное давление; R_N^{\max} - сопротивление миокардиального кровотока в неизмененном сегменте; Да - давление в аорте.

ФРК имеет прямой клинический эквивалент: ФРК, имеющий величину 0,6, означает, что максимальный кровоток (и доставка кислорода) к участку миокарда, снабжаемому данной артерией, достигает лишь 60% аналогичного показателя при отсутствии патологии в этой артерии. Увеличение ФРК до 0,9 после стентирования свидетельствует о том, что максимальный кровоток увеличился на 50%.

Таким образом, ФРК напрямую зависит от максимального кровотока, и его нормальным значением всегда будет 1,0, независимо от больного, артерии, АД и т.д.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ПРОЦЕДУРЫ

КАТЕТЕРЫ

Для определения ФРК обычно используют проводниковые катетеры, но технически возможно использование и диагностических катетеров. Однако при проведении коронарного проводника в связи со значительным трением о стенки катетера с малым внутренним диаметром, затрудняющим измерение давления, и с невозможностью немедленного выполнения ЧТА через диагностический катетер, все же рекомендовано применение проводниковых катетеров.

КОРОНАРНЫЕ ПРОВОДНИКИ

Измерение внутрикоронарного давления требует применения специального интракоронарного проводника с гибким кончиком и фиксированным на проводнике датчиком. На практике используют две такие системы: PressureWire® (RadiMedical Systems Inc, Uppsala, Швеция) и WaveWire® (Volcano Inc, Rancho Cordova, Калифорния). Датчик располагают в месте соединения основной части проводника с 3-сантиметровым рентгеноконтрастным кончиком. Рабочие характеристики

последнего поколения таких проводников диаметром 0,014 дюйма сходны с подобными характеристиками внутрикоронарных проводников, используемых для ангиопластики. Перед введением датчика в изучаемый сосуд давление, измеряемое датчиком, и давление в проводниковом катетере должны быть уравнены.

Проводник с датчиком давления соединяется с прибором Analyzer[®] или Combomap[®], позволяющим регистрировать обе величины давления с одновременным выводением значения ФРК.

Недавно был разработан "беспроводной" проводник с датчиком давления Aeri-wire[®] (RadiMedical Systems Inc). Этот проводник не требует соединения с прибором. Сигнал с датчика давления передается на систему мониторингирования гемодинамики ангиографической установки беспроводной передачей и отображается вместе с давлением в аорте, что значительно облегчает применение датчика коронарного давления.

НАЗНАЧЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

При введении любого инструмента в коронарное русло рекомендована антикоагулянтная терапия по схеме, обычно используемой при ЧТА: препарат гепарина в дозе, зависящей от массы тела больного, с поддержанием АЧТВ выше 250 с, либо фиксированная доза препарата в единицу времени и/или на единицу массы тела - в зависимости от стандартов лечебного учреждения.

ВЫЗВАННАЯ ГИПЕРЕМИЯ

ФРК по определению является показателем максимального кровотока. Следовательно, крайне важно вызвать максимальную вазодилатацию двух отделов коронарного русла (эпикардиальных, или "проводящих", артерий и микрососудистого русла, или "резистивных" артерий). Фармакологические препараты, вызывающие гиперемию, представлены в табл. 8.12 [76-78].

Таблица 8.12. Значимость расширения венечных артерий на микроциркуляторном уровне при измерении частичного резервного потока

Расширение венечных артерий	
Изосорбида динитрат: не менее 200 мг в/в болюсно и, как минимум, за 30 с до регистрации данных	
Расширение сосудов на микроциркуляторном уровне	
Аденозина фосфат или трифосаденин внутрисердечно	Не менее 40 мг в/в болюсно в ПВА, 40-80 мг в ЛВА
Папаверин внутрисердечно	10-12 мг в ПВА, 15-20 мг в ЛВА
Аденозина фосфат или трифосаденин в/в	140 мг/кг в минуту (желательно через центральный венозный катетер, например в бедренной вене)

Интракоронарное болюсное введение 200 мкг изосорбида динитрата (или другого нитропрепарата) позволяет избежать эпикардиального вазоспазма.

Вазодилатация микрососудистого русла также крайне важна для расчета ФРК. Определение разницы давления в состоянии покоя не позволяет сделать окончательное заключение. Важно помнить, что не существует такого понятия, как "исходный ФРК". Даже при наличии значительного градиента давления в покое рекомендуют вызвать гиперемию, так как это позволяет оценить остаточный резерв сопротивления коронарного русла. Пример типичной кривой коронарного давления при в/в введении аденозина фосфата приведен на рис. 8.28.

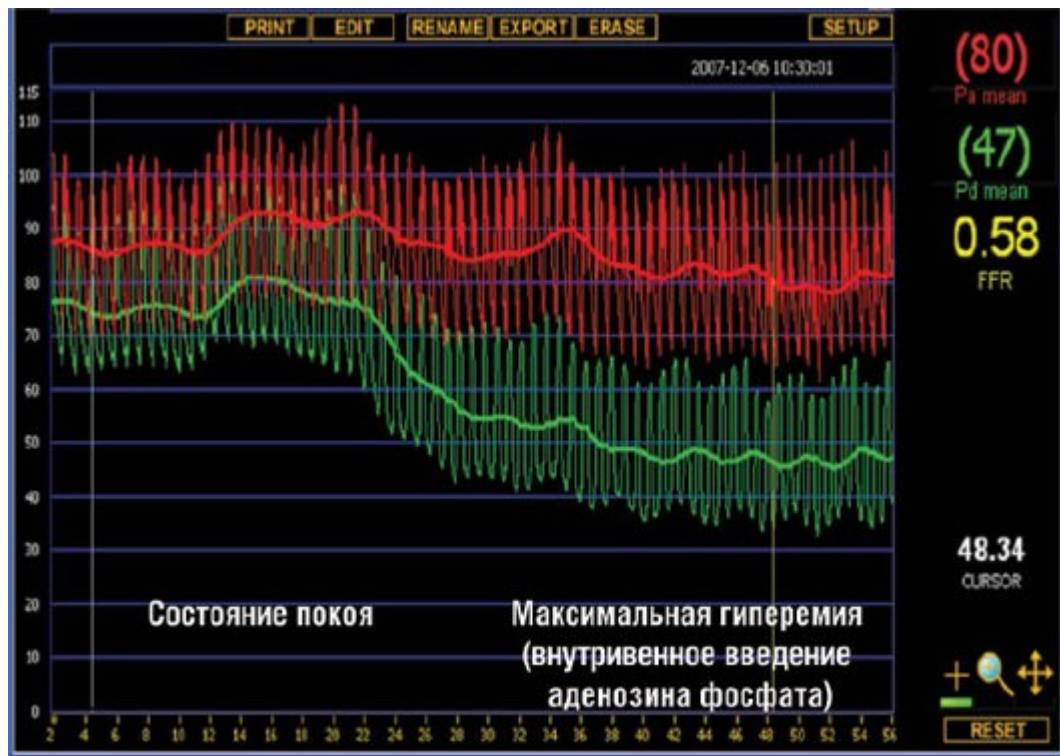


Рис. 8.28. Типичный пример одновременной записи давления в аорте (Pa) и дистального коронарного давления (Pd) в покое и при максимальной устойчивой гиперемии, вызванной в/в введением аденозина фосфата. Фракционный резерв кровотока рассчитывают как отношение дистального коронарного давления к давлению в аорте при максимальной устойчивой гиперемии.

ОСОБЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА

ФРК обладает рядом уникальных характеристик, что делает этот показатель особенно ценным для определения функциональной значимости коронарных стенозов и принятия клинических решений во время ангиографии.

- Теоретически ФРК имеет нормальное значение 1,0, одинаковое для каждого пациента, каждой артерии и каждого участка миокарда. Абсолютную норму легко интерпретировать, но она редко встречается в клинической практике. Наличие универсального нормального значения - уникальное преимущество ФРК. Так как в неизменной эпикардиальной венечной артерии практически не происходит снижения давления, даже при максимальной гиперемии [79], отношение АД в дистальных отделах коронарного русла к АД в аорте остается равным или близким к единице. Это свидетельствует о том, что в норме эпикардиальные артерии не вносят вклад в общее сопротивление коронарному кровотоку. Минимальное значение, зарегистрированное при исследовании 65 совершенно неизмененных венечных артерий, составило 0,94 [79, 80]. При этом важно помнить, что у больных с распространенным атеросклерозом эпикардиальные артерии могут вносить вклад в общее сопротивление коронарному кровотоку, даже при отсутствии ангиографически видимых фокальных стенозов. При исследовании таких артерий приблизительно в 50% случаев результаты ФРК оказываются ниже, чем самый низкий показатель у полностью здоровых людей. В 10% случаев при наличии атеросклероза результаты ФРК оказываются даже ниже ишемического порога [79]. С практической точки зрения эти данные свидетельствуют о том, что ишемия миокарда может присутствовать у больных атеросклерозом, даже без фокальных стенозов.
- ФРК имеет достоверно установленные границы нормы с узким диапазоном от 0,75 до 0,80. Граница нормы, или пороговая величина, разделяет ишемическое и неишемическое значение ФРК для данного измерения. Для принятия клинических решений в отношении конкретного пациента крайне важно снизить уровень неопределенности до минимума. При значении ФРК <0,75 стеноз, как правило, способен провоцировать ишемию миокарда, в то время как при ФРК >0,80 стеноз практически никогда не вызывает ишемию при нагрузке. При этом "пограничная зона" ФРК (между 0,75 и 0,80) охватывает <10% всех возможных величин.

- Фактически ФРК служит единственным показателем ишемии, достоверность которого была доказана при сравнении с общепринятым "золотым стандартом" [81]. На протяжении последних нескольких лет во многих исследованиях изучали пограничную зону ФРК. Во всех этих исследованиях граница нормы была установлена в пределах 0,75-0,80 в различных группах больных, включая людей с поражением ствола ЛВА, сахарным диабетом, многососудистой патологией, ИМ в анамнезе и т.д. Таким образом, на практике при $\text{ФРК} \leq 0,75$ стентирование стеноза всегда оправданно (если технически возможно), в то время как при $\text{ФРК} > 0,80$ в стентировании стеноза нет необходимости, и оптимальная медикаментозная терапия оказывается достаточной. При значении в пределах 0,76-0,80 окончательное решение принимают с учетом клинических данных, таких как характер жалоб, результаты неинвазивных исследований и фокальной или диффузной локализации градиента.
- ФРК не зависит от состояния системной гемодинамики. Во время катетеризации сердца системное давление, ЧСС и сократимость ЛЖ подвержены изменениям. В отличие от многих других показателей, используемых при катетеризации, изменения системной гемодинамики не влияют на величину ФРК конкретного коронарного стеноза [82]. Кроме того, *измерения ФРК отличаются высокой воспроизводимостью* [83] вследствие не только одновременного измерения давления в аорте и дистальной части венечной артерии, но и примечательной способности микрососудистого русла повторно расширяться в одинаковой степени. Указанные характеристики способствуют точности метода и его достоверности при принятии клинических решений.
- ФРК отражает вклад коллатерального кровотока. Для кровоснабжения миокарда неважно, обеспечивается кровоток эпикардиальной артерией антеградно или ретроградно через коллатерали. Давление в дистальной части венечной артерии во время максимальной гиперемии отражает как антеградный, так и ретроградный кровоток соответственно, в зависимости от их вклада [73, 80]. Это верно как для стенозированной артерии, *снабжаемой коллатеральями*, так и для стенозированных артерий, *обеспечивающих коллатеральями* другие, более пораженные сосуды. На рис. 8.29 показано влияние коллатерального кровотока слева направо на значение ФРК.

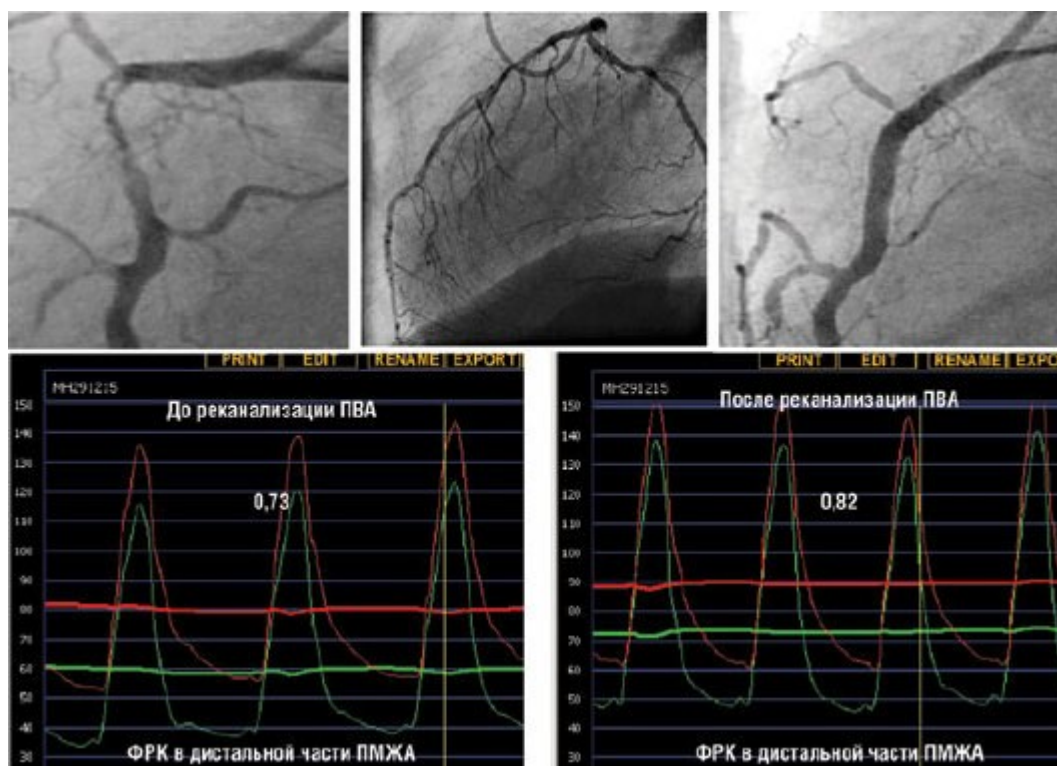


Рис. 8.29. Пример влияния коллатералей на фракционный резерв кровотока (ФРК). Мужчина 76 лет с критическим стенозом проксимального отдела ПВА (А) и коллатеральями из бассейна ЛВА (Б). Фракционный резерв кровотока в дистальной части передней межжелудочковой артерии измеряли до (А и Г) и после реканализации ПВА (В и Д). После восстановления антеградного кровотока в ПВА прекратился отток крови из передней межжелудочковой артерии в бассейн правой венечной. Следовательно, гиперемический кровоток в передней межжелудочковой артерии уменьшился, и фракционный резерв кровотока вырос с 0,73 до 0,82. Этот пример также иллюстрирует взаимоотношение между фракционным резервом кровотока и массой миокарда, кровоснабжаемого данной артерией:

- ФРК отражает специфическое отношение выраженности стеноза к массе кровоснабжаемого миокарда, то есть "норму по отношению к кровоснабжаемой области". Чем больше масса миокарда, кровоснабжаемого данным сосудом, тем больше гиперемический кровоток и соответственно тем больше градиент и ниже ФРК для данного стеноза. Этим объясняется совершенно различная гемодинамическая значимость стеноза с минимальной площадью 4 мм² в поперечном сечении в проксимальной трети передней межжелудочковой артерии и во второй краевой артерии. Также это означает, что гемодинамическая значимость данного стеноза может изменяться, если изменяется кровоснабжаемая территория (например, после ИМ). Такие изменения также находят свое отражение в ФРК (см. раздел "Фракционный резерв кровотока после инфаркта миокарда").

• ФРК имеет разную пространственную разрешающую способность. Точное расположение датчика в венечной артерии можно контролировать с помощью флюороскопии и зарегистрировать ангиографически. При движении датчика в обратном направлении в условиях максимальной дилатации венечной артерии можно сразу определить градиент давления в любом измененном сегменте сосуда на любом участке между проводниковым катетером и датчиком. В то время как прочие функциональные исследования позволяют достичь точности "до уровня пациента" (ЭКГ при пробе с нагрузкой) или, в лучшем случае, "до уровня сосуда" (исследование кровоснабжения миокарда или стресс-ЭхоКГ/МРТ), ФРК достигает точности "до уровня сегмента артерии" с пространственной разрешающей способностью до нескольких миллиметров.

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА ПРИ ПОГРАНИЧНЫХ СТЕНОЗАХ

Кардиологи пользуются большим набором терминов для описания коронарных стенозов неопределенной функциональной значимости, выявленных при ангиографии: умеренные стенозы, пограничные стенозы, стенозы без нарушения кровотока и т.д. Существование множества таких терминов отражает неточность методов оценки этих стенозов. Одно из общепринятых показаний к ФРК - точная оценка функциональных нарушений, связанных с коронарным стенозом неясной гемодинамической значимости [81]. В одном исследовании с участием 45 больных с пограничными стенозами было показано, что ФРК отличается большей точностью в выявлении гемодинамически значимых стенозов, чем ЭКГ при нагрузочной пробе, перфузионная сцинтиграфия миокарда и стресс-ЭхоКГ, взятые в отдельности. Таким образом, при помощи так называемого последовательного байесовского анализа было доказано, что определение ФРК действительно можно считать истинным "золотым стандартом" [81].

Кроме того, результаты неинвазивных исследований часто противоречат друг другу, что еще больше затрудняет принятие правильных клинических решений (рис. 8.30). К тому же отказ от ЧТА в тех случаях, когда ФРК доказал отсутствие гемодинамически значимых стенозов, сопровождается благоприятными клиническими исходами. Риск сердечной смерти и ИМ у таких больных составляет около 1% в год и не может быть снижен с помощью ЧТА [71]. Эти данные подтверждают роль ФРК в принятии решения об ангиопластике пограничных стенозов. На рис. 8.31 представлено два ангиографически сходных стеноза с разной гемодинамической значимостью. Реваскуляризация показана лишь в одном из этих случаев. Основываясь лишь на данных ангиографии, в обоих случаях было принято одинаковое решение в отношении необходимости инвазивной процедуры, которое было бы ошибочным у одного из больных.

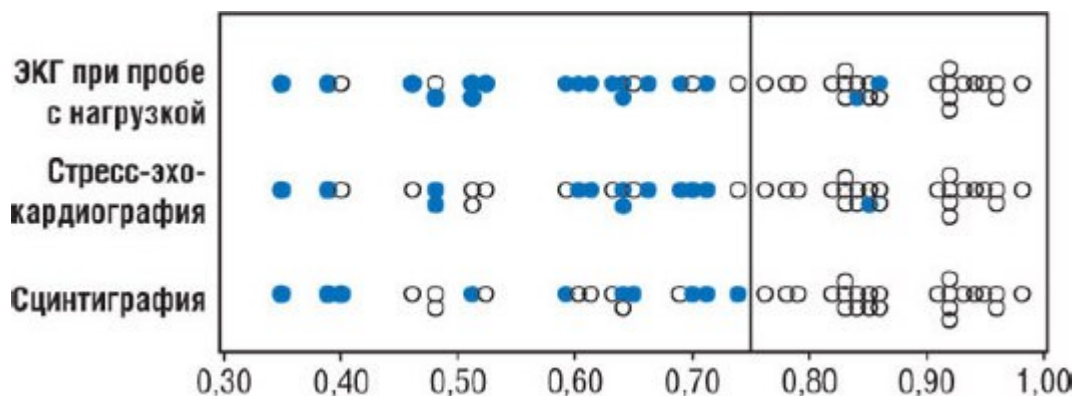


Рис. 8.30. Показатели фракционного резерва кровотока у 45 больных с пограничными, по данным ангиографии, стенозами отмечены на графике в зависимости от результатов неинвазивных тестов. Пустые кружки представляют отрицательные тесты, синие точки - положительные тесты. Тест считали положительным только в том случае, если он был положительным до реваскуляризации и стал отрицательным после реваскуляризации. Лишь у 4 из 21 больного с фракционным резервом кровотока менее 0,75 результаты неинвазивных тестов соответствовали данным фракционного резерва кровотока [14].

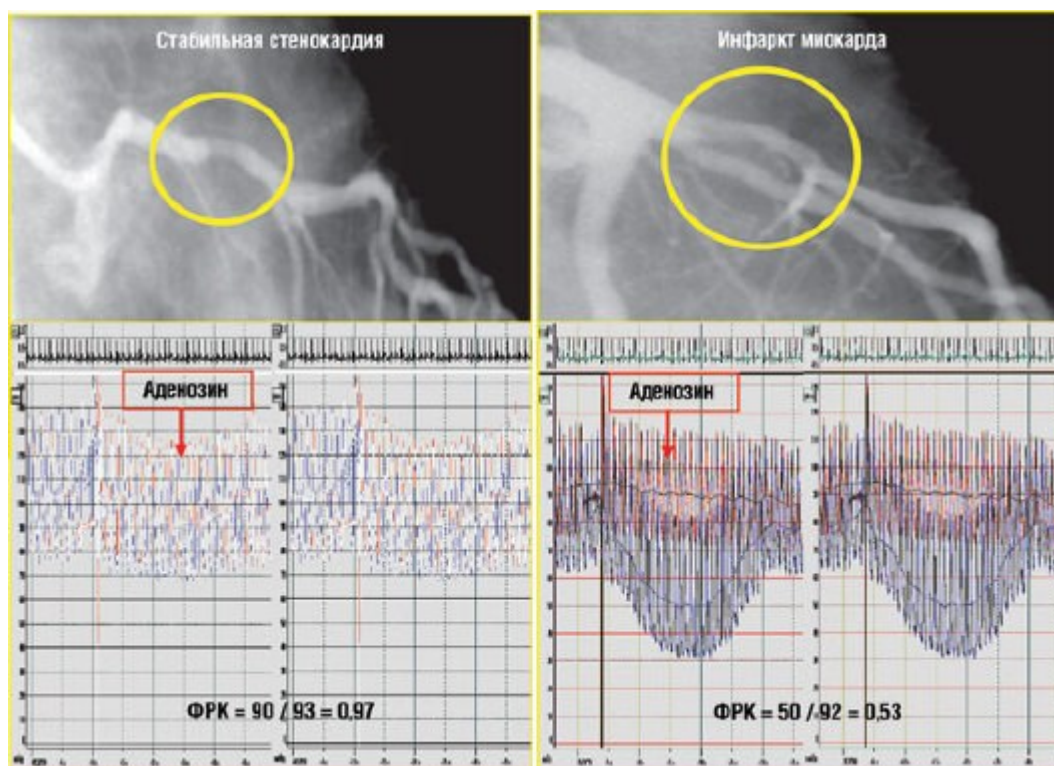


Рис. 8.31. Пример двух пациентов с различными клиническими проявлениями, но ангиографически схожими стенозами в проксимальной части передней межжелудочковой артерии. На примере слева - стеноз оказался гемодинамически незначимым, не требующим механической реваскуляризации. На примере справа - стеноз оказался гемодинамически значимым и потребовал ЧТА.

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА ПРИ СТЕНОЗЕ СТОЛА ЛЕВОЙ ВЕНЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Наличие значимого стеноза ствола ЛВА имеет крайне важное прогностическое значение [84]. С другой стороны, ангиопластика при незначимом стенозе ствола может привести к атрезии шунта, особенно при использовании внутренних грудных артерий [85]. Кроме того, ствол ЛВА - один из наиболее сложных сосудов для ангиографической оценки сегментов коронарного русла [86]. Неинвазивные исследования у больных со стенозом ствола часто оказываются неинформативными. Нарушения кровоснабжения зачастую возникают лишь в одной сосудистой территории, особенно при выраженном поражении ПВА [87]. Иногда захват радиоактивного изотопа может быть одинаково снижен во всех сосудистых территориях ("сбалансированная ишемия"), что приводит к ложноотрицательному результату теста [88]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована безопасность определения ФРК ствола ЛВА и показана правильность отказа от операции при значении ФРК стеноза ствола более 0,75 [89-91]. Кроме того, ангиографический вид стеноза ствола при ФРК <0,75 не отличался от такового при ФРК >0,75, что подчеркивает важность физиологических параметров в сомнительных случаях. Следовательно, пациенты с пограничным стенозом ствола нуждаются в физиологическом обследовании вместо слепого решения о необходимости реваскуляризации. Два примера на рис. 8.32 демонстрируют, как измерение ФРК принципиально изменяет тактику лечения больных со стенозом ствола.

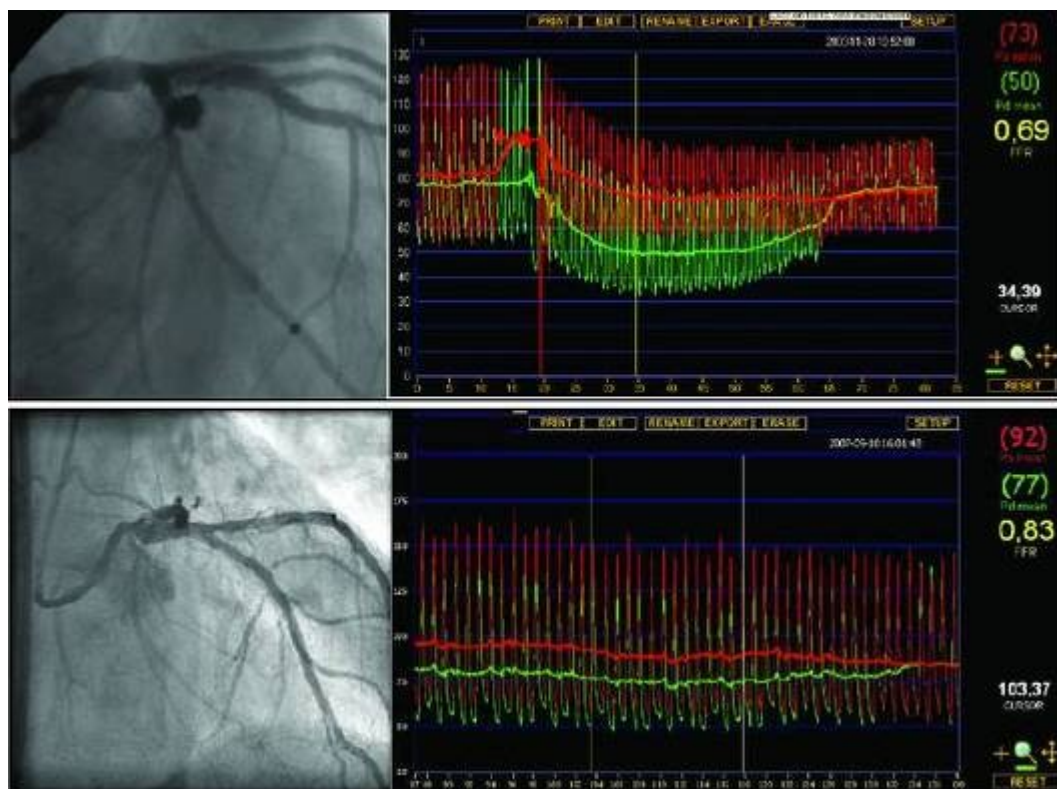


Рис. 8.32. Пример двух больных с "пограничным" стенозом устья ствола, у которых определение фракционного резерва кровотока изменило стратегию лечения. Первый больной (верхний ряд) - мужчина 67 лет с тяжелой митральной недостаточностью, проходивший обследование перед минимально инвазивной (ограниченный доступ) митральной вальвулопластикой. При коронарографии выявлен "пограничный" стеноз устья ствола ЛВА. Фракционный резерв кровотока в области стеноза ствола составляет 0,69. Соответственно больному были выполнены стандартное АКШ и митральная вальвулопластика (доступ - срединная стернотомия). Второй больной (нижний ряд) - мужчина 89 лет с критическим аортальным стенозом, направленный на операцию протезирования АК и АКШ в связи с устьевым стенозом стола. Фракционный резерв кровотока в стволе составил 0,83. Соответственно больному была выполнена лишь чрескожная имплантация АК.

Изолированное поражение ствола ЛВА обнаруживают редко. Наличие выраженных стенозов в передней межжелудочковой артерии и ОА ЛВА может завязать ФРК, измеряемый на уровне ствола ЛВА. Влияние стенозов в передней межжелудочковой артерии и ОА ЛВА на величину ФРК ствола зависит от выраженности этих дистальных стенозов, но еще больше - от размеров сосудистой территории, кровоснабжаемой стенозированным сосудом. К примеру, если дистальный стеноз находится в проксимальной части передней межжелудочковой артерии, его наличие будет оказывать значительное влияние на стеноз ствола ЛВА, а если дистальный стеноз локализован в небольшой второй краевой артерии (система ОА ЛВА), его влияние на стеноз ствола ЛВА будет минимальным (рис. 8.33).

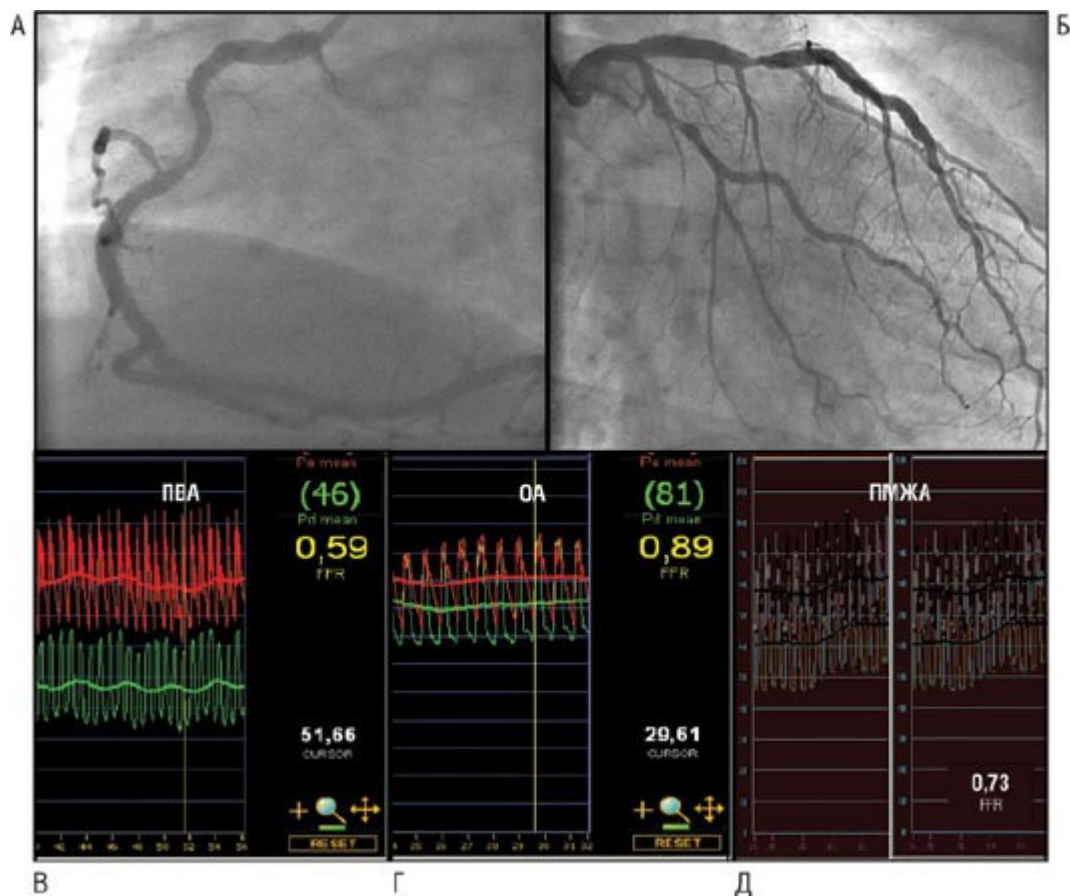


Рис. 8.33. Больной с поражением нескольких сосудов, поступивший для ЧТА на ОА ЛВА. Неинвазивная проба с нагрузкой была положительной. На коронарографии, кроме тяжелого поражения огибающей артерии, выявлены умеренные стенозы в ПВА и средней трети передней межжелудочковой артерии. Измерение коронарного давления полностью изменило стратегию лечения. Жалобы больного и положительный результат пробы с нагрузкой были вызваны стенозом не огибающей артерии, а правой венечной и передней межжелудочковой артерий. Соответственно было выполнено стентирование ПВА и передней межжелудочковой артерии, а не ОА ЛВА.

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА ПРИ ПОРАЖЕНИИ НЕСКОЛЬКИХ СОСУДОВ

Пациенты с поражением нескольких сосудов на практике представляют собой очень разнородную группу. Анатомические характеристики (количество, расположение и выраженность стенозов) больных этой группы широко варьируют и оказывают принципиальное влияние на выбор стратегии реваскуляризации. Более того, часто отмечают расхождение между анатомическим описанием и фактической физиологической значимостью каждого стеноза. К примеру, больной с трехсосудистым поражением по результатам ангиографии фактически может иметь лишь два гемодинамически значимых стеноза. И наоборот, ангиографически однососудистое поражение ПВА может сопровождаться гемодинамически значимым стенозом ствола ЛВА. На рис. 8.34 представлен типичный случай критического сужения ПВА и ОА ЛВА в сочетании с умеренным стенозом в средней трети передней межжелудочковой артерии. Исследование кровоснабжения миокарда продемонстрировало обратимое нарушение перфузии в нижелатеральных сегментах и сохранный кровоток в сегментах, снабжаемых передней межжелудочковой артерией. При этом ФРК показал значимое, но различной степени выраженности сужение всех трех артерий. При изотопной сцинтиграфии значимый дефект кровоснабжения передней стенки остается нераспознанным за счет более выраженных дефектов в других областях. Это имеет принципиальное значение при планировании реваскуляризации. Стратегии реваскуляризации, базирующиеся на результатах ФРК, у больных с многососудистым поражением представляются многообещающими [92-94]. Планирование реваскуляризации с учетом функциональной значимости стенозов, а не только ангиографических данных, снижает стоимость лечения и часто позволяет избежать открытой операции [92]. Убедительное доказательство эффективности многососудистой ЧТА на основе данных ФРК в дополнение к использованию стандартных ангиографических данных было получено в недавнем крупном рандомизированном

многоцентровом исследовании FAME [75, 95]. Это исследование показало снижение частоты всех неблагоприятных исходов на 30% в первый год после ЧТА, выполненной при многососудистом поражении на основе данных ФРК. При этом отмечено снижение себестоимости инвазивной процедуры без увеличения ее продолжительности. Реваскуляризация с учетом ФРК оказалась, по меньшей мере, так же эффективна и в устранении стенокардии (см. раздел "Подход к лечению больных с многососудистым поражением").

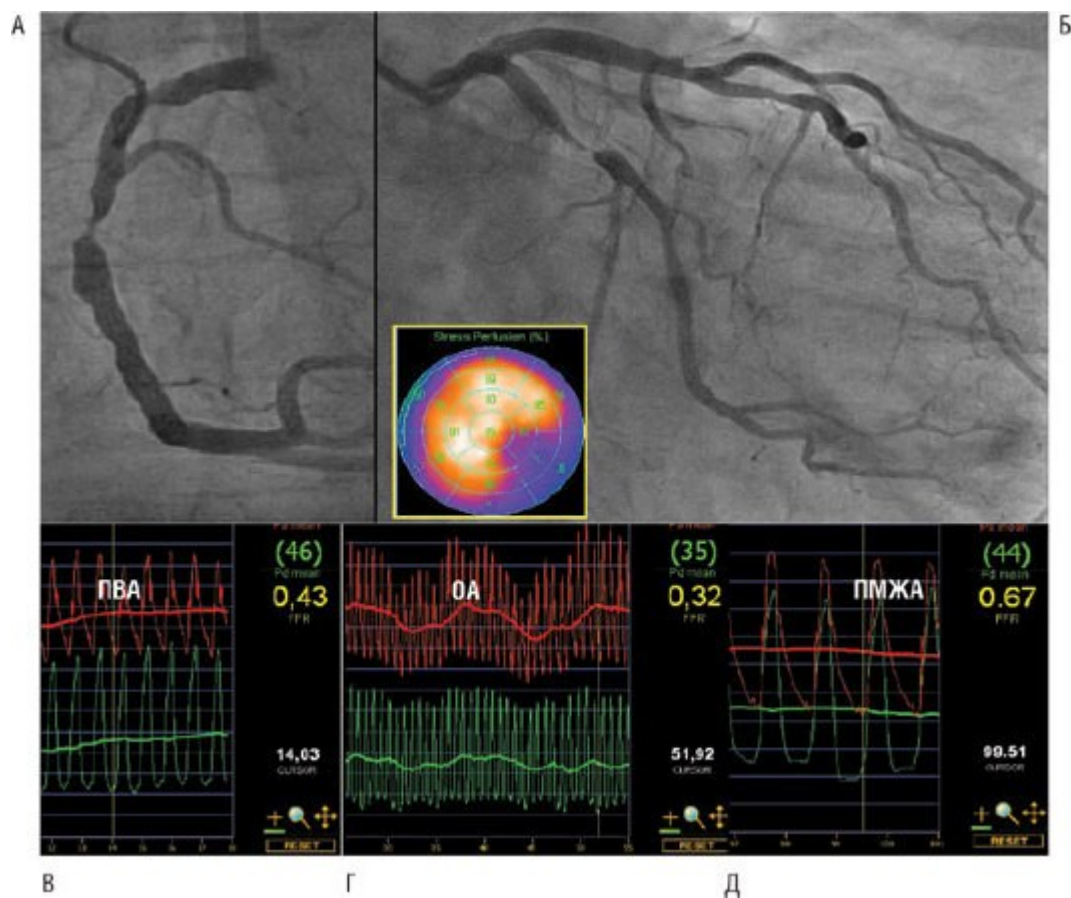


Рис. 8.34. Мужчина 69 лет с выраженной стенокардией. Сцинтиграфическое исследование кровоснабжения миокарда показало обратимый дефект в нижнебоковых сегментах. При ангиографии выявлено значимое сужение ПВА и ОА ЛВА, которые не требуют измерения давления. Однако стеноз в средней трети передней межжелудочковой артерии, представлявшийся ангиографически незначимым, оказался гемодинамически значимым. Этот стеноз не был выявлен при сцинтиграфии, так как накопление изотопа значительно хуже в бассейне огибающей артерии, чем в бассейне передней межжелудочковой артерии.

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВТОКА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

После ИМ ранее жизнеспособные ткани частично замещаются рубцовой тканью. Следовательно, общая масса жизнеспособного миокарда, кровоснабжаемого данной стенозированной инфаркт-связанной артерией, уменьшается [96]. По определению, как гиперемический кровоток, так и гиперемический градиент также снизятся. В результате при неизменной морфологии стеноза ФРК должен повыситься. Это не означает, что ФРК недооценивает выраженность стеноза после ИМ, он просто отражает взаимоотношение кровотока, градиента давления с массой миокарда, а с другой стороны - демонстрирует тот факт, что морфология стенозированного сегмента сама по себе необязательно определяет его функциональное значение. Иллюстрация этого принципа приведена на рис. 8.35. Последние данные подтверждают сохранность гиперемического сопротивления жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта [97]. Это также свидетельствует в пользу применения установленных значений ФРК в зоне частичного инфаркта. В острой стадии ИМ ФРК неэффективен в оценке нестабильной бляшки, и ЭКГ главенствует над всеми прочими исследованиями. Начиная с 5-го дня после ИМ, ФРК можно использовать, как обычно, для выявления остаточной ишемии в зоне инфаркта или на отдаленных участках.

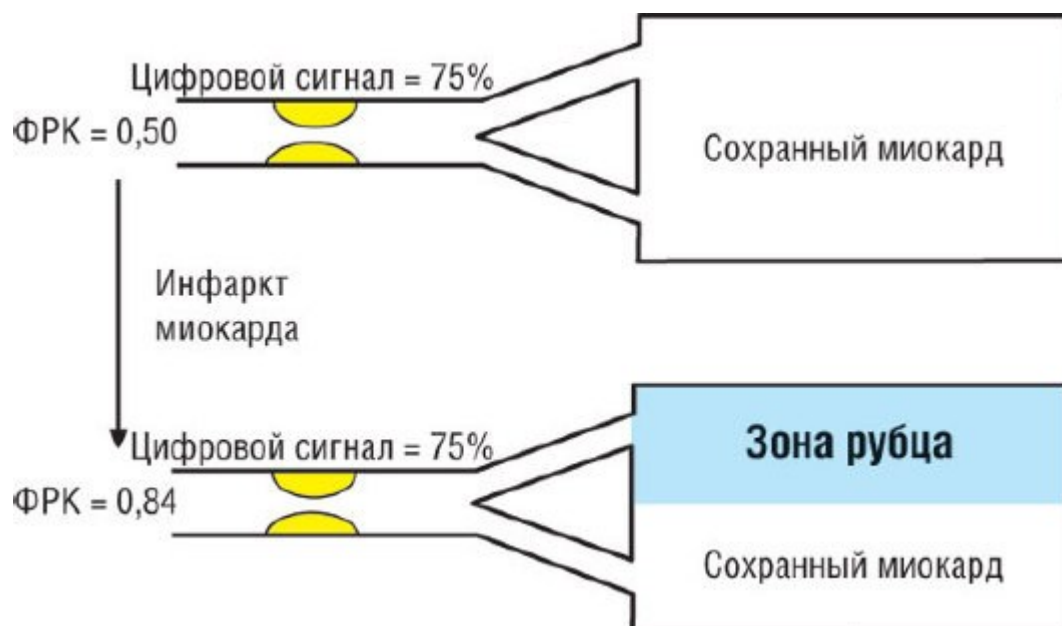


Рис. 8.35. Схематичное изображение зависимости между фракционным резервом кровотока и массой миокарда до и после ИМ. Описание в тексте.

Ранние исследования позволяли предположить нарушение функционального состояния микрососудистого русла на удаленных участках после недавно перенесенного ИМ [98, 99]. Однако более поздние исследования, учитывающие дистальное коронарное давление, свидетельствуют о сохранности гиперемического сопротивления таких удаленных участков [100]. Эти данные поддерживают использование ФРК для оценки стенозов, удаленных от зоны недавнего ИМ.

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА ПРИ ДИФFUЗНОМ ПОРАЖЕНИИ СОСУДОВ

Гистопатологические исследования, а позже и ВСУЗИ показали, что атеросклеротическое поражение носит диффузный характер, а короткие поражения в неизменной артерии на оставшемся протяжении встречаются редко. Концепция локальной бляшки в основном является следствием ангиографического описания и не отражает патологические изменения в полной мере. До последнего времени полагали, что в отсутствие ангиографически выявленного локального сужения, стенозирующего просвет более чем на 50%, в эпикардиальной артерии, не может быть нарушений сосудистой резистентности. Соответственно считали, что давление в дистальной части остается нормальным, и что "умеренные диффузные изменения без локальных стенозов" не могут вызывать ишемию миокарда. В последнее время эти представления изменились: диффузное поражение часто сопровождается прогрессирующим снижением коронарного давления и кровотока, что не удается четко выявить при ангиографии [79, 100]. С другой стороны, снижение давления коррелирует с выраженностью атеросклеротических изменений [101]. У 10% больных подобное нарушение сосудистой резистентности в эпикардиальных артериях может провоцировать обратимую ишемию миокарда. Боли в грудной клетке у таких пациентов без локальных стенозов часто рассматривают как некоронарогенные, а результат исследования кровоснабжения миокарда ошибочно трактуют как ложноположительный [102, 103]. О возможности диффузного поражения и его гемодинамических последствиях всегда следует помнить при выполнении функциональных измерений. В большом многоцентровом исследовании с участием 750 пациентов измерение ФРК проводили после технически успешно выполненного стентирования. ФРК $< 0,9$, определенный после стентирования, регистрировали почти у трети пациентов (несмотря на отсутствие градиента в области стента), что отражало диффузные изменения и сопровождалось неблагоприятным клиническим прогнозом [104]. Единственным способом оценки влияния диффузного поражения на внутрикоронарную гемодинамику остается регистрация давления при медленном обратном движении датчика в условиях устойчивой максимальной гиперемии (рис. 8.36).

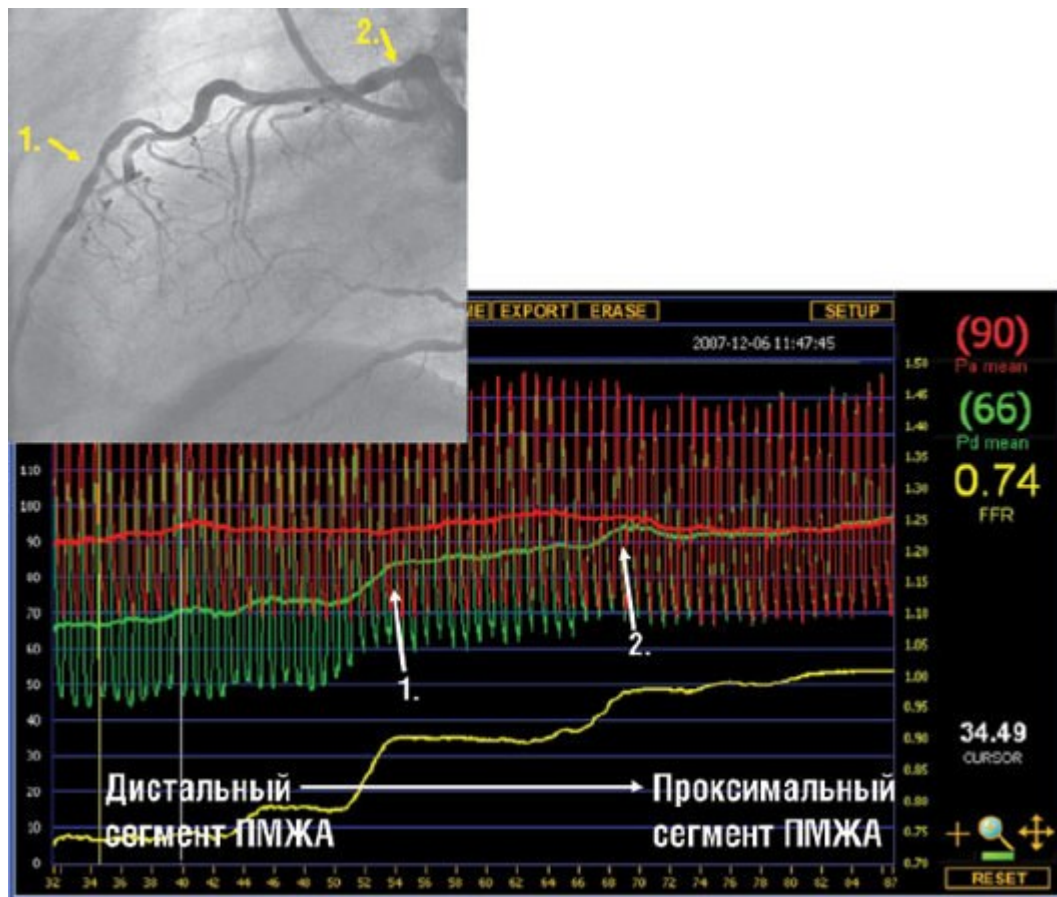


Рис. 8.36. Регистрация давления при медленном обратном движении датчика в условиях гиперемии в передней межжелудочковой артерии с дискретными стенозами на фоне диффузных изменений. Запись убедительно показывает, что совокупность всех поражений передней межжелудочковой артерии стала причиной ишемии (фракционный резерв кровотока 0,74), и точно указывает места формирования градиента (стрелки).

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ СТЕНОЗАХ

При наличии в одной артерии нескольких стенозов ФРК сохраняет свое теоретическое и клиническое значение и позволяет оценить эффект, оказываемый всеми стенозами вместе. Однако в таких случаях важно учитывать влияние каждого из стенозов на гиперемический кровоток и, следовательно, на ФРК в области других стенозов. Влияние дистального стеноза на проксимальный важнее влияния проксимального стеноза на дистальный. Теоретически ФРК можно рассчитать для каждого стеноза отдельно [105, 106], однако это сложно выполнимо практически, нецелесообразно и редко используется. На практике регистрация ФРК при обратном движении датчика в условиях максимальной гиперемии, как и при диффузном поражении, служит лучшим способом выявить точную локализацию и физиологическую значимость последовательных стенозов и шаг за шагом спланировать инвазивное вмешательство.

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА ПРИ БИФУРКАЦИОННЫХ СТЕНОЗАХ

Ангиографическая оценка бифуркационных стенозов затруднительна в связи с наличием перекрывающихся участков и ангиографических артефактов, а ЧТА в зоне бифуркации часто оказывается более сложной, чем на других участках. Принципы ЧТА на основе данных ФРК применимы к бифуркационным стенозам, хотя клинические результаты при этой тактике в настоящее время недостаточно изучены. В двух недавних исследованиях Ку (Koo) с соавт. [107, 108] использовали ФРК при бифуркационном стентировании. Результаты этих исследований можно свести к следующему.

После стентирования основной ветви устье боковой ветви часто выглядит "стенозированным". Однако выраженность таких стенозов сильно переоценивают при ангиографии: ФРК ниже 0,75 не зарегистрирован ни в одном из таких устьевых стенозов с диаметром <75% по данным ангиографии.

При одновременном баллонировании стенозов обоих устьев с ФРК $<0,75$ через 6 мес ФРК оставался $>0,75$ в 95% случаев.

Эти исследования отдают предпочтение тактике бифуркационного стентирования, когда стент имплантируют лишь в устье основной ветви, а последующее одновременное баллонирование стенозов обоих устьев выполняют только при ФРК боковой ветви $<0,75$.

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

На протяжении последних лет было проведено три крупных исследования, изучавших оптимальное лечение больных с многососудистым поражением венечных артерий. В этих исследованиях сравнивали эффективность оптимальной медикаментозной терапии, ЧТА в дополнение к медикаментозной терапии и АКШ [95, 109, 110].

Это были исследования COURAGE, SYNTAX и FAME [95, 109, 110]. В исследовании COURAGE сравнивали медикаментозную терапию без ЧТА и ЧТА в дополнение к медикаментозной терапии у больных со среднетяжелым многососудистым поражением. В большинстве случаев имплантировали стенты без лекарственного покрытия. В исследование SYNTAX-3VD были включены только больные с трехсосудистым поражением, им имплантировали только стенты с лекарственным покрытием. Сосудистые изменения в этом исследовании были более выражены, чем в исследовании COURAGE, и сравнивались ЧТА с имплантацией только стентов с лекарственным покрытием и АКШ. В исследовании FAME, также включавшем преимущественно больных с трехсосудистым поражением, но без поражения ствола, сравнивали результаты ЧТА с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, где отбор пациентов проводили только по данным коронарографии, и многососудистую ЧТА с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, где больных отбирали по данным ФРК. Критерии включения в исследования SYNTAX и FAME были более широкими: больные с нестабильной стенокардией и непроникающим ИМ, нарушенными функциями ЛЖ и пациенты с ЧТА в анамнезе для исследования FAME.

Наиболее важные результаты этих трех исследований приведены на рис. 8.37.

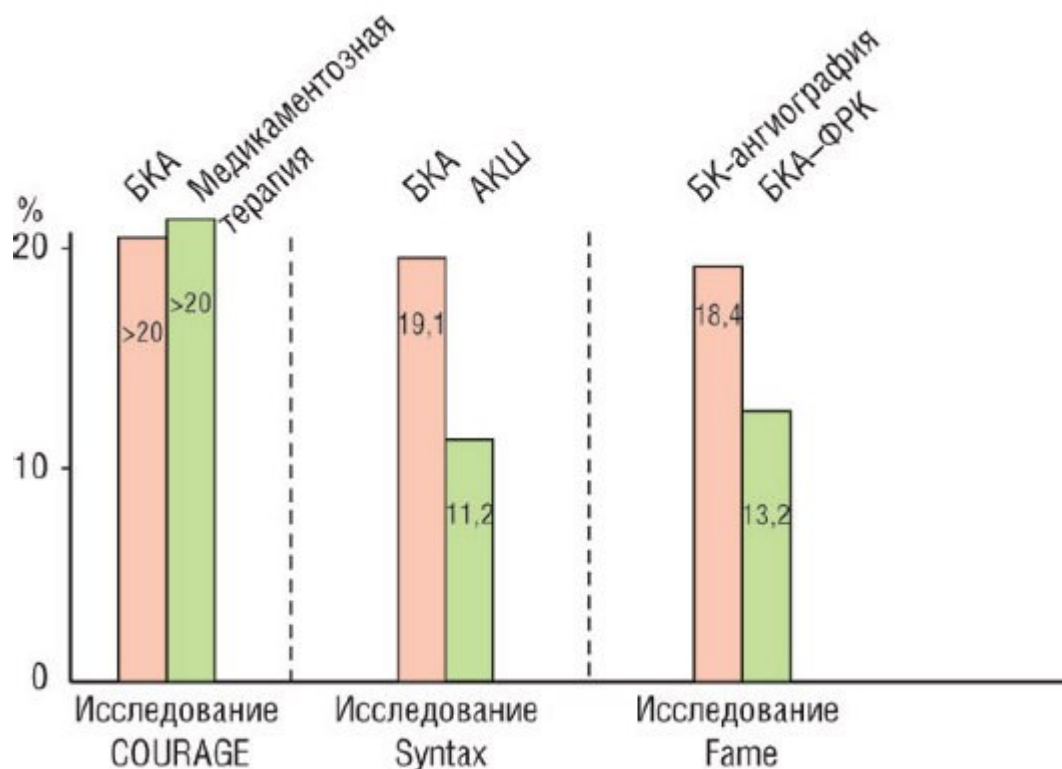


Рис. 8.37. Частота основных неблагоприятных событий (общая смертность, ИМ, повторная реваскуляризация) в исследованиях COURAGE, SYNTAX-3VD и FAME. Установлено, что при многососудистом поражении ЧТА, выполненная с учетом измерения фракционного резерва кровотока (ФРК), имеет преимущества как перед традиционной ЧТА, так и перед медикаментозной терапией. Более того, во многих случаях ЧТА, выполненная с учетом измерения фракционного резерва кровотока, может стать отличной альтернативой операции АКШ. С учетом степени стенокардии после вмешательства, по классификации Канадского общества кардиологов, ЧТА, выполненная после измерения фракционного

резерва кровотока, достигает лучших результатов. Примечание: насколько нам известно, точные данные о частоте неблагоприятных исходов к концу первого года в исследовании COURAGE пока не были опубликованы; но, судя по опубликованным другими исследователями данным, этот показатель превышает 20% [75, 109, 110].

Хотя исходные характеристики пациентов в этих исследованиях несколько отличались (ангиографически наиболее тяжелое поражение в SYNTAX, наименее тяжелое - в COURAGE), результаты ЧТА, выполненной на основе данных ангиографии, были сравнимы во всех исследованиях, а ЧТА на основе данных ФРК привела к значительно лучшим результатам. При обязательном определении ФРК отмечено снижение не только общего количества неблагоприятных событий, но также смертности и частоты ИМ. На рис. 8.37 показано, что у многих пациентов результаты ЧТА, выполненной на основе данных ФРК, превосходят таковые при оптимальной медикаментозной терапии и сопоставимы с результатами АКШ.

Таким образом, определение ФРК может расширить показания к ЧТА, а у большинства больных, ранее получавших лишь медикаментозную терапию или отобранных для АКШ, ЧТА на основе данных ФРК может оказаться более эффективным методом лечения.

ОШИБКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И НЕДОСТАТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существует несколько ошибок, связанных с определением ФРК, и некоторые клинические ситуации, в которых этот метод ненадежен и не должен использоваться. Наиболее серьезная ситуация, при которой ФРК не следует использовать, - ИМ с подъемом сегмента ST. В большинстве случаев сочетание клинической симптоматики, данных ЭКГ и ангиографии во время ЧТА позволяет выявить бляшку, связанную с развитием ИМ. Кроме того, эмболизация фрагментами тромба, наличие стенированного миокарда, острой ишемической микрососудистой дисфункции и других факторов не позволяет достичь полной вазодилатации микрососудистого русла. Следовательно, ФРК нельзя считать адекватным показателем при ИМ.

Повторное применение ФРК возможно через несколько суток (5 сут, как правило, считают достаточным периодом). В настоящий момент не ясно, возможно ли использование ФРК для оценки гемодинамической значимости дистальных стенозов при первичной ЧТА.

На практике при измерении ФРК существует несколько распространенных ошибок. К двум наиболее значимым относятся субмаксимальная гиперемия (недооценка тяжести стеноза) и ошибки, связанные с использованием проводникового катетера. Эти ошибки легко распознать и избежать их при наличии опыта определения ФРК.

Более детальное описание возможных ошибок приведено в нескольких обзорных статьях [103, 111].

Наконец, существует ряд физиологических причин высоких значений ФРК при ангиографически выраженном стенозе. Это объяснено в табл. 8.13.

Таблица 8.13. Причины отсутствия изменений фракционного резерва кровотока, несмотря на очевидный гемодинамически значимый стеноз

Физиологические проблемы
Гемодинамически незначимый стеноз, несмотря на данные ангиографии
Малая площадь кровоснабжения, перенесенный ИМ, малый объем жизнеспособного миокарда, мелкие сосуды
Хорошо развитые коллатерали
Тяжелое поражение на уровне микроциркуляторного русла (редко искажает данные ФРК)
Интерпретация результатов
Другие факторы повреждения
Диффузное поражение более вероятно, чем локальный стеноз (регистрация при медленном

подтягивании датчика назад)
Боль в грудной клетке несердечного происхождения
Технические проблемы
Неудовлетворительная гиперемия (проверьте системы и раствор или используйте другие препараты)
Осложнение, вызванное проводниковым катетером (глубокая катетеризация, малый диаметр устья, боковые отверстия проводникового катетера)
Электрические наводки (необходимо возвращение к устью для проверки и устранения причины)
Ложноположительный ФРК
Острая фаза ИМ с подъемом сегмента ST
Выраженная гипертрофия ЛЖ
Спазм, спровоцированный физической нагрузкой

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ДОППЛЕРОВСКИХ ПРОВОДНИКОВ

До появления проводников для измерения коронарного давления измерение скорости коронарного кровотока и классического резерва коронарного кровотока проводили с помощью доплеровских проводников [112]. Недостатки резерва коронарного кровотока, такие как зависимость от исходного кровотока, который постоянно изменяется во время катетеризации, отсутствие нормальной величины, зависимость от АД и ЧСС, зависимость от возраста пациента и отсутствие специфичности в отношении эпикардиальной венечной артерии, привели к редкому использованию этого метода для принятия практических решений. Допплеровские измерения в сочетании с измерениями давления использовали для расчета сочетанных показателей, наиболее применимых для оценки микрососудистой дисфункции [113]. Однако эти показатели чаще используют в научных исследованиях, чем в клинической практике.

МЕТОД КОРОНАРНОЙ ТЕРМОДИЛЮЦИИ

Датчик проводника PressureWire® (Radi Medical Systems Inc.) можно также использовать для измерения температуры во время термодиллюции в венечной артерии [114, 115]. Таким образом, может быть рассчитан резерв коронарного кровотока на основе метода термодиллюции, что применяли в нескольких исследованиях. Однако недостатки определения резерва коронарного кровотока, основанного на термодиллюции, такие же, как и у расчета резерва коронарного кровотока, основанного на доплеровском и других методах. Преимущество термодиллюции состоит в возможности сочетания с измерением давления тем же датчиком. Сравнительные исследования на животных с использованием электромагнитного метода измерения кровотока в качестве "золотого стандарта" показали, что расчет резерва коронарного кровотока, основанный на термодиллюции, несколько превосходит таковой, основанный на доплеровском методе [116].

ПОКАЗАТЕЛЬ МИКРОСОСУДИСТОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ

Большее клиническое значение имеет показатель микрососудистого сопротивления, введенный Ферон (Fea-ron) с соавт. [117]. Его также рассчитывают на основе коронарного давления и температуры при гиперемии. Так как этот показатель учитывает только среднее транзитное время при максимальной гиперемии, в отличие от резерва коронарного кровотока он не зависит от исходного кровотока. Гиперемический кровоток обратно пропорционален среднему транзитному времени при гиперемии, следовательно, произведение дистального давления и среднего транзитного времени можно использовать как показатель минимального микрососудистого

сопротивления. Этот показатель хорошо коррелировал со степенью микрососудистых изменений у пациентов после трансплантации сердца и ИМ. Более того, показатель микрососудистого сопротивления продемонстрировал высокую специфичность в отношении микрососудистой дисфункции, особенно при неизмененных венечных артериях [117, 118].

В ситуациях преимущественного поражения на уровне микроциркуляторного русла показатель микрососудистого сопротивления может быть полезным дополнением к ФРК. Показатель микрососудистого сопротивления специфически отражает состояние микроциркуляции, в то время как ФРК - состояние эпикардиальных сосудов.

РАСЧЕТ АБСОЛЮТНОЙ ВЕЛИЧИНЫ КРОВОТОКА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ТЕРМОДИЛЮЦИИ

В последнее время появились описания метода измерения абсолютной величины кровотока с помощью постоянной термодилюции [119]. Так как эти измерения выполнялись в условиях гиперемии и возможны при постоянной инфузии изотонического раствора натрия хлорида, точность и воспроизводимость метода в предварительных исследованиях оказались высокими. Однако в связи с тем, что абсолютная величина кровотока мало значима при неизвестной зоне распределения, этот показатель преимущественно используют при сравнении кровотока у одного и того же пациента во времени (например, до и после инвазивной процедуры, до и после длительной ХС-понижающей терапии, при наблюдении за пациентом после пересадки сердца, до и после введения стволовых клеток и т.д.).

Применение этого метода, несмотря на его теоретическое и практическое обоснование, представляет технические сложности и пока ограничивается рамками исследований в научно ориентированных ангиографических отделениях [119].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

На протяжении последних десятилетий терапевтическая тактика в кардиологии во многом определялась результатами инвазивных ангиографических и гемодинамических исследований системы кровообращения. Они были необходимы для понимания патофизиологических и диагностических аспектов ССЗ и незаменимы при разработке современных хирургических и эндоваскулярных методов лечения ИБС и клапанной патологии. В последние годы неинвазивные диагностические исследования заменили классические инвазивные методы как в оценке гемодинамики, так и в визуализации структур сердца. Эта тенденция будет присутствовать и в будущем. Диагностическая катетеризация при тяжелой клапанной патологии больше не является обязательной, за исключением предоперационного обследования пациентов с предполагаемой ИБС и больных, направленных на чрескожную митральную баллонную вальвулопластику или катетерную имплантацию АК. Быстрое развитие последней техники, показания к которой все еще ограничены больными с высоким хирургическим риском, но, возможно, расширятся в ближайшем будущем, и развитие чрескожных методов лечения митральной недостаточности могут возродить интерес к таким процедурам, как ретроградное прохождение стенозированного АК и транссептальная пункция для прохождения в ЛП. Коронарная ангиопластика напрямую зависит от возможности получения высококачественных ангиографических изображений. Ротационная ангиография и трехмерная реконструкция могут уменьшить количество требуемого контраста и облегчить выбор оптимальной рабочей позиции для ангиопластики. ВСУЗИ помогает убедиться в оптимальном расправлении стента и лучше спланировать вмешательство. Его использование, вероятно, будет возрастать при работе с сегментами артерии с менее предсказуемыми анатомическими характеристиками, такими как ствол ЛВА.

Аналогично этому, диагностическая коронарография, одна из наиболее успешных и широко применяемых в медицине процедур, постепенно будет замещаться неинвазивными методами получения изображения венечных артерий. Наличие быстрых сканеров сделало МСКТ в сосудистом режиме реальной альтернативой инвазивной коронарографии у пациентов с низкой и средней вероятностью ИБС. Однако даже при улучшении качества изображения и снижении лучевой нагрузки МСКТ никогда полностью не заменит инвазивную коронарографию, которая обеспечивает быструю диагностику и одновременное лечение ОКС в виде ЧТА. Также и у стабильных пациентов артефакты, вызванные наличием отложений кальция, и исходно более низкая разрешающая способность МСКТ часто требуют традиционного ангиографического подтверждения в сочетании с все более распространенным использованием определения ФРК, чтобы избежать коррекции гемодинамически незначимых стабильных стенозов. Настоящая трудность для инвазивных диагностических методов - выявление бляшек со склонностью к разрыву у больных высокого риска, количество которых растет за счет настоящей "эпидемии" сахарного диабета и, возможно, лучшего выявления с помощью биомаркеров и генетических

исследований. ЧТА используют на поздних этапах естественного развития атеросклероза, и она нацелена на коррекцию сформировавшихся бляшек, создающих препятствие кровотоку. Если появятся новые безопасные и недорогие методы стабилизации бляшек со склонностью к разрыву, выявление таких бляшек приобретет очень большое значение. Предлагаемые неинвазивные исследования вряд ли достигнут разрешающей способности, достаточной для выявления ранних атеросклеротических изменений, за исключением отложения кальция и утолщения внутренней оболочки сосуда. Традиционная ангиография имеет те же ограничения, но способствует получению дополнительной информации в виде внутрикоронарных изображений высокого разрешения при помощи оптической когерентной томографии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Baim D. et al. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 7th edn. - Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2006.

Molitero D.J., Mukherjee D., Sketch M.H.Jr. et al. CathSAP 3. Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology Self-Assessment Program. Book 2: Cardiovascular anatomy and physiology. - [CD-ROM] ACC/SCAI, 2008.

Di Mario C., Gorge G., Peters R. et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19. - P. 207-229.

Di Mario C., Barlis P., Dangas G. et al. Textbook of Interventional Cardiology, in press. Wiley.

Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 1478-1492.

Pijls N.H.J., Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 334. - P. 1703-1708.

Prati F., Regar E., Mintz G. et al. Expert review. Methodology, terminology and clinical application of OCT. Physical principles, methodology of image acquisition and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis // Eur. Heart J. - 2009; in press.

Silber S.P., Albertsson P., Fernandez-Avilès F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 804-847.

Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve vs angiography for guiding percutaneous coronary interventions // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 360. - P. 213-224.

Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Management of valvular heart disease // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 230-268.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Seldinger S.I. Catheter placement of the needle in percutaneous arteriography, a new technique // Acta Radiol. - 1953. - Vol. 39. - P. 368-380.

2.Kim D., Orron D.E., Skillman J.J. Role of superficial femoral artery puncture in the development of pseudoaneurysm and arteriovenous fistula complicating percutaneous transfemoral cardiac catheterization // Cathet. Cardiovasc. Diagn. - 1992. - Vol. 25. - P. 91-100.

3.Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. - Sitz der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft Wuerzburg, 1870. - P. 16-20.

4.Kendrick A.H., West J., Papouchado M. et al. Direct Fick cardiac output: are assumed values of oxygen consumption acceptable? // Eur. Heart J. - 1988. - Vol. 9. - P. 337-345.

5.Antman E.M., Marsh J.D., Green L.H. et al. Blood oxygen measurements in the assessment of intracardiac left to right shunts: a critical appraisal of methodology // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol. 46. - P. 265-272.

6.Baan J., Van Der Velde E.T., De Bruin H. et al. Continuous measurements of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter // Circulation. - 1984. - Vol. 70. - P. 812-823.

7. Gorlin R., Gorlin G. Hydraulic formula for calculation of area of stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts // *Am. Heart J.* - 1951. - Vol. 41. - P. 1951-1960.
8. Bashore T.M., Bates E.R., Berger P.B. et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 2170-2214.
9. Ryan T.J., Faxon D.P., Gunnar R.P. et al. ACC/AHA Task Force Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1988. - Vol. 12. - P. 529-545.
10. Hausmann D., Erbel R., Alibelli-Chemarin M.J. et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 623-630.
11. Son R., Tobis J.M., Yeatman L.A. et al. Does use of intravascular ultrasound accelerate arteriopathy in heart transplant recipients? // *Am. Heart J.* - 1999. - Vol. 138. - P. 358-363.
12. Di Mario C., Gorge G., Peters R. et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 207-229.
13. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1478-1492.
14. Di Mario C., Von Birgelen C., Prati F. et al. Three dimensional reconstruction of cross sectional intracoronary ultrasound: clinical or research tool? // *Br. Heart J.* - 1995. - Vol. 73. - P. 26-32.
15. Hong M.K., Mintz G.S., Lee C.W. et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 928-933.
16. Erbel R., Ge J., Bockisch A. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 880-889.
17. Prati F., Arbustini E., Labellarte A. et al. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries // *Heart.* - 2001. - Vol. 85. - P. 567-570.
18. Von Birgelen C., Klinkhart W., Mintz G.S. et al. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 934-940.
19. Rodriguez-Granillo G.A., García H.M., Valgimigli M. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1921-1927.
20. Van Mieghem C.A.G., Mc Fadden E.P., De Feyter P.J. et al. Non invasive detection of sub-clinical coronary atherosclerosis coupled with assessment of changes in plaque characteristics using novel invasive imaging modalities. The integrated biomarker and imaging study (IBIS) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1134-1142.
21. Abizaid A.S., Mintz G.S., Mehran R. et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 256-261.
22. Jasti V., Ivan E., Yalamanchili V. et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 2831-2836.
23. Peters R.J., Kok W.E., Mario C. et al. Prediction of restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of PICTURE (Post-IntraCoronary Treatment Ultrasound Result Evaluation), a prospective multicenter intracoronary ultrasound imaging study // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 2254-2261.
24. Stone G.W., Hodgson J.M., St Goar F.G. et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 2044-2052.

- 25.Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91. - P. 1676-1688.
- 26.Mudra H., Mario C., Jaegere P. et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study) // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 1343-1349.
- 27.Mintz G.S., Weissman N.J. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 421-429.
- 28.Serruys P.W., Degertekin M., Tanabe K. et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 798-803.
- 29.Colombo A., Orlic D., Stankovic G. et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 2178-2180.
- 30.Takebayashi H., Kobayashi Y., Mintz G.S. et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus eluting stent implantation // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 498 - 502.
- 31.Kim S.-W., Mintz G.S., Escolar E. et al. An intravascular ultrasound analysis of the mechanisms of restenosis comparing drug-eluting stents with brachytherapy // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 1292-1298.
- 32.Hong M.K., Mintz G.S., Lee C.W. et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1305-1310.
- 33.Hong M.K., Mintz G.S., Lee C.W. et al. Impact of late drug-eluting stent malapposition on 3-year clinical events // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1515-1516.
- 34.Siqueira D.A., Abizaid A.A., de Ribamar J. et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 28. - P. 1304-1309.
- 35.Fujii K., Carlier S.G., Mintz G.S. et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 995-998.
- 36.Okabe T.M.D., Mintz G.S., Buch A.N. et al. Intravascular ultrasound parameters associated with stent thrombosis after drug-eluting stent deployment // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 100. - P. 615-620.
- 37.Takebayashi H., Mintz G.S., Carlier S.G. et al. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 3430-3434.
- 38.Roy P., Steinberg D.H., Sushinsky S.J. et al. The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1851-1857.
- 39.Brezinski M.E., Tearney G.J., Bouma B.E. et al. Optical coherence tomography for optical biopsy properties and demonstration of vascular pathology // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 1206-1213.
- 40.Tearney J.T., Waxman S., Shishkov M. et al. Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical coherence domain imaging // *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging*. - 2008. - Vol. 1. - P. 752-761.
- 41.Schmitt J.M., Huber R., Fujimoto J.G. Limiting ischemia by fast Fourier-domain imaging. In: Regar E., van Leeuwen T.G., Serruys P.W. eds. *Optical Coherence Tomography in Cardiovascular Research*. - London: Informa Healthcare, 2007.
- 42.Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L. et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 1640-1645.
- 43.Jang I., Bouma B., Kang D. et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 604-649.
- 44.Regar E., Prati F., Serruys P.W. Intracoronary OCT application: methodological considerations. In: van Leeuwen T.G., Serruys P. eds. *Handbook of Optical Coherence Tomography*. - London: Taylor Francis, 2006. - P. 53-64.

45. Prati F., Cera M., Ramazzotti V. et al. From bench to bed side: A novel technique to acquire OCT images // *Circ. J.* - 2008. - Vol. 72. - P. 839-843.
46. Prati F., Cera M., Ramazzotti V. et al. Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (OCT) acquisition in various clinical and anatomical scenarios // *EuroInterv.* - 2007. - Vol. 3. - P. 365-370.
47. Yamaguchi T., Terashima M., Akasaka T. et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P. 562-567.
48. Kawasaki M., Bouma B.E., Bressner J. et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 81-88.
49. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography. Comparison with intravascular ultrasound // *Circ. J.* - 2005. - Vol. 69. - P. 903-907.
50. Jang I.K., Tearney G.J., MacNeill B. et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 1551-1555.
51. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Measurements of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography // *Am. Heart J.* - 2006. - Vol. 152. - P. 755-755.
52. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 1172-1175.
53. Tearney G.J., Yabushita H., Houser S.L. et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 113-119.
54. Takano M., Jang I.K., Inami S. et al. In vivo comparison of optical coherence tomography and angioscopy for the evaluation of coronary plaque characteristics // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P. 471-478.
55. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary arterial thrombus by Optical Coherence Tomography // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 1713-1717.
56. Tanigawa J., Barlis P., Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimization of image acquisition and quantitative assessment of stent strut apposition // *EuroIntervention.* - 2007. - Vol. 3. - P. 128-136.
57. Barlis P., Dimopoulos K., Tanigawa J. et al. Quantitative analysis of intracoronary optical coherence tomography measurements of stent strut apposition and tissue coverage // *Int. J. Cardiol.* - 2009 Jan 18. [Epub ahead of print].
58. Takano M., Inami S., Jang I.K. et al. Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 99. - P. 1033-1038.
59. Takano M., Yamamoto M., Inami S. et al. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 968-969.
60. Matsumoto D., Shite J., Shinke T. et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 961-967.
61. Chen B.X., Ma F.Y., Luo W. et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 566-570.
62. Guagliumi G., Musumeci G., Sirbu V. et al. A Prospective, Randomized, Controlled Study Using Optical Coherence Tomography to Evaluate Strut Coverage of Sirolimus-, Paclitaxel- and Zotarolimus-Eluting Coronary Stents in Long Lesions Requiring Overlapping Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. - Washington, 2008.
63. Barlis P., Regar E., Windecker S. et al. OCT Observations in sirolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer (LEADERS OCT substudy) // *J. Am. Coll. Cardiol.*, submitted 2009.
64. Guagliumi G. Long-Term Strut Coverage of Paclitaxel Eluting Stents Compared with Bare-Metal Stents Implanted During Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. A Prospective, Randomized, Controlled Study Performed with Optical Coherence Tomography. HORIZONS-OCT American Heart Association. - New Orleans, 2008.

65. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G. et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 2435-2441.
66. Guagliumi G., Farb A., Musumeci G. et al. Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1340-1341.
67. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 193-202.
68. Shaw L.J., Iskandrian A.E. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT // *J. Nucl. Cardiol.* - 2004. - Vol. 11. - P. 171-185.
69. Metz L.D., Beattie M., Hom R. et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 227-237.
70. Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up; outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 2037-2043.
71. Pijls N.H.J., van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 2105-2111.
72. Wijns W., De Bruyne B., Vanhoenacker P. What does the clinical cardiologist need from non-invasive cardiac imaging: Is it time to adjust practices to meet evolving demands? // *J. Nucl. Cardiol.* - 2007. - Vol. 14. - P. 366-370.
73. Pijls N.H., van Son J.A., Kirkeeide R.L. et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 1354-1367.
74. De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J.A. et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89. - P. 1013-1022.
75. Fearon W.F., Tonino P.A., De Bruyne B. et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 154. - P. 632-636.
76. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Barbato E. et al. Intracoronary and intravenous adenosine 50-triphosphate, papaverine and contrastmedium to assess fractional flow reserve in humans // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1877-1883.
77. McGeoch R.J., Oldroyd K.G. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* - 2008. - Vol. 71. - P. 198-204.
78. Parham W.A., Bouhasin A., Ciaramita J.P. et al. Coronary hyperemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 1236-1243.
79. De Bruyne B., Hersbach F., Pijls N.H.J. et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but 'normal' coronary angiography // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2401-2406.
80. Pijls N.H., Van Gelder B., Van der Voort P. et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 3183-3193.
81. Pijls N.H.J., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 1703-1708.
82. De Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U. et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperaemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 1842-1849.
83. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 2928-2934.

84. Chaitman B.R., Fisher L.D., Broussas M.G. et al. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS) // *Am. J. Cardiol.* - 1981. - Vol. 48. - P. 765-777.
85. Berger A., McCarthy P.A., Siebert U. et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 36-40.
86. Lindstaedt M., Spiecker M., Perings C. et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 120. - P. 254-261.
87. Lima R.S.L., Watson D.D., Goode A.R. et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 64-70.
88. Ragosta M., Bishop A.H., Lipson L.C. et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multi-vessel coronary disease // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 99. - P. 896-902.
89. Bech G.J., Droste H., Pijls N.H. et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease // *Heart.* - 2001. - Vol. 86. - P. 547-552.
90. Jasti V., Ivan E., Yalamanchili V. et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 2831-2836.
91. Leeser M.A., Mintz G.S. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of an ambiguous left main coronary artery stenosis // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* - 2007. - Vol. 70. - P. 721-730.
92. Botman K.J., Pijls N.H., Bech J.W. et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* - 2004. - Vol. 63. - P. 184-191.
93. Berger A., Botman K.J., McCarthy P.A. et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 438-442.
94. Wongpraparut N., Yalamanchili V., Pasnoori V. et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 877-884.
95. Tonino P.A.L., De Bruyne B., Pijls N.H.J. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study) // *N. Eng. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 213-224.
96. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Bartunek J. et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 157-162.
97. Marques K.M., Knaapen P., Boelaard R. et al. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements // *J. Nucl. Med.* - 2007. - Vol. 48. - P. 1987-1999.
98. Uren N.G., Crake T., Lefroy D.C. et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 222-227.
99. Marques K.M., Knaapen P., Boellaard R. et al. Hyperaemic microvascular resistance is not increased in viable myocardium after chronic myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2320-2325.
100. Gould K.L., Nakagawa Y., Nakagawa K. et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by non-invasive positron emission tomography emission tomography // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 1931-1939.
101. Fearon W.F., Nakamura M., Lee et al. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study) // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 1605-1610.
102. Aarnoudse W.H., Botman K.J., Pijls N.H. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement // *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* - 2003. - Vol. 5. - P. 67-71.

- 103.Koolen J.J., Pijls N.H.J. Coronary pressure never lies // Cathet. Cardio. Interv. - 2008. - Vol. 72. - P. 248-256.
- 104.Pijls N.H.J., Klauss V., Siebert U. et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multi-center registry // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 2950-2954.
- 105.De Bruyne B., Pijls N.H., Heyndrickx G.R. et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation // Circulation. - 2000. - Vol. 18. - Suppl. 101. - P. 1840-1847.
- 106.Pijls N.H., De Bruyne B., Bech G.J. et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 2371-2377.
- 107.Koo B.K., Kang, Youn T.J. et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 46. - P. 633-637.
- 108.Koo B.K., Park K.W., Kang H.J. et al. Physiologic evaluation of the provisional side branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 726-732.
- 109.Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 49. - P. 2105-2111.
- 110.Serruys P., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 360. - P. 961-972.
- 111.Pijls N.H.J. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 1085-1093.
- 112.Doucette J.W., Carl D., Payne H.M. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity // Circulation. - 1992. - Vol. 85. - P. 1899-1911.
- 113.Meuwissen M., Chamuleau A.J., Siebes M. et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 184-187.
- 114.De Bruyne B., Pijls N.H., Smith L. et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2003-2006.
- 115.Pijls N.H., De Bruyne B., Smith L. et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 2482-2486.
- 116.Fearon W.F., Faouque H.M., Balsam L.B. et al. Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 2198-2204.
- 117.Fearon W.F., Balsam L.B., Farouque H.M. et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 3129-3132.
- 118.Ng M.K., Yeung A.C., Fearon W.F. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 2054-2061.
- 119.Aarnoudse W.F., Van't Veer M., Pijls N.H.J. et al. Direct volumetric blood flow measurement in coronary arteries by thermodilution // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 2294-2304.

ГЛАВА 09. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Silvia G. Priori, Carlo Napolitano, Steve E. Humphries
и James Skipworth*

РЕЗЮМЕ

Со времени определения основ генома человека молекулярная генетика постепенно вошла во многие области медицины. Сердечно-сосудистая медицина не является исключением. Понимание молекулярных детерминант ССЗ началось с исследований так называемых моногенных

заболеваний, на примерах которых было показано, что гены/белки, являющиеся причиной генетически обусловленных заболеваний сердца, принадлежат к трем основным функциональным классам: структурные, регуляторные и участвующие в генерации и проведении электрического возбуждения. Очевидно, что мутации структурных белков ассоциированы с органическими кардиомиопатиями (дилатационной, гипертрофической, аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и др.), в то время как белки, обеспечивающие процессы возбуждения в сердце, преимущественно ассоциированы с наследственными нарушениями ритма (синдром удлиненного интервала Q-T, катехоламинергическая тахикардия, синдром Бругада и т.д.). Наконец, нарушения структуры регуляторных белков (шаперонов, вторичных мессенджеров, белков, вовлеченных в процесс сигнальной трансдукции) могут быть связаны либо с органическими изменениями, либо с нарушениями ритма в здоровом сердце. Более того, очевидно, что, за некоторым исключением, все моногенные заболевания сердца характеризуются значительной "двусторонней" гетерогенностью:

- один и тот же клинический фенотип может быть вызван различными генами/мутациями;
- один и тот же ген (и, в некоторых случаях, даже одна и та же мутация) может приводить к развитию различных клинических фенотипов.

Параллельно с возрастающим пониманием гетерогенности этих заболеваний пришло и осознание того, как наилучшим образом можно использовать результаты генетических исследований для подбора и индивидуализации терапии и стратификации риска. Таким образом, клинический подход, определяемый генотипом, постепенно входит в практику лечения ССЗ.

Еще одним важным направлением в области генетики ССЗ являются исследования, направленные на раскрытие генетической детерминанты комплексных заболеваний: таких как ИБС и артериальная гипертензия. В развитии этих заболеваний важную роль играют как факторы внешней среды, так и генетическая составляющая. Последнее неоспоримо подтверждается фактом наследственной предрасположенности к данным заболеваниям. Однако такая предрасположенность, как правило, является полигенной и лишь в исключительных случаях обусловлена мутацией конкретного гена. Двусторонний принцип в данном случае проявляется в виде сочетания инициирующего фактора, обусловленного генотипом, и влияния факторов внешней среды на протяжении определенного периода времени.

В настоящей главе будет представлено современное видение генетических детерминант как моногенных, так и полигенных ССЗ и освещена их генетическая гетерогенность и механизмы трансформации генотипа в клинический фенотип.

МОНОГЕННЫЕ МЕНДЕЛЕВСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОБЩИЙ ОБЗОР

Моногенные заболевания выступают результатом модификаций одного конкретного гена во всех клетках организма. Будучи относительно редкими, они, однако, поражают миллионы людей во всем мире. По оценкам ученых, более 10 000 заболеваний человека являются моногенными. Чисто генетические заболевания вызваны единичным дефектом в конкретном гене человека.

Моногенные заболевания носят доминантный или рецессивный характер и могут иметь пять основных типов наследования.

- Аутосомно-доминантный тип. Поражаться могут любые хромосомы, кроме X или Y. Одного мутантного аллеля достаточно для развития фенотипа. Вероятность его передачи потомству составляет 50%, проявляясь как у мужчин, так и у женщин.
- Аутосомно-рецессивный тип. Болезнь клинически проявляется только у гомозиготных носителей (необходимо присутствие двух мутантных аллелей), в то время как гетерозиготные индивидуумы считаются здоровыми носителями либо обнаруживают крайне мягкие проявления заболевания. Вероятность получения двух дефектных аллелей/генов (одного от отца, другого от матери) составляет 25%. Из всего потомства половина получает только один дефектный аллель (гетерозиготы), а 25% получают два нормальных аллеля (гомозиготы).
- X-связанный доминантный тип. Заболевание проявляется как у мужчин, так и у женщин, но передача от мужчины к мужчине невозможна. Мужчины с этим заболеванием имеют 100% вероятность передачи его дочерям. Вероятность передачи дефектного аллеля от женщины к женщине составляет 50%.
- X-связанный рецессивный тип. Женщины-гетерозиготы являются здоровыми носителями патологического аллеля, и 50% их сыновей имеют клинические проявления заболевания. Передача заболевания от женщины к женщине невозможна, но 50% дочерей являются скрытыми

носителями. Сыновья пораженных мужчин будут здоровыми, в то время как дочери будут являться здоровыми гетерозиготами (носителями).

- Митохондриальный тип (наследование по материнской линии). Этот тип наследования относится к заболеваниям, связанным с митохондриальной ДНК. Поскольку митохондрии присутствуют только в ооцитах и отсутствуют в участвующей в оплодотворении части клеток спермы, только женщины могут передать заболевание потомству.

В генетике довольно много специфических терминов, наиболее распространенные из которых перечислены в блоке 9.1.

Блок 9.1. Часто используемые генетические термины

Аллель - альтернативная форма одного и того же гена; любая из нескольких мутантных форм гена.

Alu-повторы - наиболее распространенные диспергированные по геному ДНК повторы, составляющие 5% всей человеческой ДНК. Название происходит от названия эндонуклеазы рестрикции *Alu*, способной разрезать данные последовательности.

Аутосома - любая ядерная хромосома, кроме X- и Y-хромосом.

Анализ Байеса - математический метод усовершенствования оценки повторного риска с учетом других известных факторов.

Носитель - человек, обладающий гетерозиготностью по какому-то отдельному гену, несущему доминантный и рецессивный аллель.

Хромосома - в эукариотическом ядре нитевидная структура, состоящая из хроматина; несет генетическую информацию, выстроенную в линейной последовательности.

Сцепленные гены - гены, расположенные близко друг к другу на хромосоме, часто экспрессируются вместе.

Делеция - хромосомная перестройка, при которой происходит выпадение участка хромосомы из ее интерстициальной части, а следовательно, потеря генетического материала.

Доминантный аллель - аллель, который определяет фенотип, в гетерозиготном состоянии (в отличие от рецессивного аллеля). Замечено, что пораженный болезнью родитель передает ее 50% своих детей, например в случае семейной гиперхолестеринемии и гипертрофической кардиомиопатии.

Экзон - участок гена, который кодирует отдельные фрагменты белка. Обычно гены содержат множество экзонов, которые вместе формируют так называемую "кодирующую последовательность", т.е. участок ДНК, который кодирует весь белок. Оставшиеся последовательности гена имеют регуляторные (или же неизвестные) функции.

Эффект основателя - обнаруживается в случае, когда распространенность редкой болезни достигает высокой частоты в определенной популяции, которая недавно была расширена за счет иммиграции, например, в случае семейной гиперхолестеринемии в группе африканцев в Южной Африке.

Генетическая карта - схема взаимного расположения генов на хромосоме (в группе сцепления) и их распределения по разным хромосомам, как правило, включающая данные об относительном удалении генов друг от друга (генетические расстояния).

Генетический скрининг - тестирование групп людей для идентификации дефектных генов, способных вызывать наследственные заболевания.

Генетическая вариабельность - фенотипическое различие черт в популяции, возникающее благодаря генетической разнородности.

Геном - совокупность генов гаплоидного набора хромосом данного вида; вся ДНК человека, включающая 44 аутосомы, 2 половых хромосомы и митохондриальную ДНК.

Сканирование генома - анализ, позволяющий выявить все известные генетические вариации целого генома в одном эксперименте, делает возможным идентификацию новых генетических локусов. Для этого метода используются коммерческие "чипы", содержащие большое количество различий по нуклеотидам (более 1 000 000), расположенных по длине всех хромосом. Может быть использован для сравнения частоты аллелей с единичными нуклеотидными заменами в контрольной и исследуемой группах или в исследовании по поиску ассоциаций с различными показателями, такими как ХС плазмы крови.

Генотип - генетическая конституция организма, имеющая проявление в своем фенотипе.

Закон Харди-Вайнберга - закон популяционной генетики: в популяции бесконечно большого размера, в которой не действует отбор, не идет мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейф генов, все скрещивания случайны - частоты генотипов по какому-либо гену (в случае если в популяции есть два аллеля этого гена) будут поддерживаться постоянными из поколения в поколение.

Гетерозигота - присутствие двух аллелей, различных для данного гена.

Гомозигота - присутствие идентичных аллелей в одном или более локусах гомологичных сегментов хромосом.

Гены домашнего хозяйствования - гены, экспрессирующиеся во всех клетках и обеспечивающие функционирование, необходимое для существования всех типов клеток.

Неполная пенетрантность - ген присутствует, но экспрессируется не у всех носителей этого гена.

Интрон - участок ДНК (между экзонами), транскрибируется в ядерной РНК, но удаляется при последующем процессинге в матричной РНК.

Сцепление - большая ассоциация при наследовании двух или более не аллельных генов, чем ожидается от независимых генов; гены связаны, потому что они находятся на одной и той же хромосоме.

Локус - определенное место на хромосоме, где расположен ген.

Lod-показатель - логарифм величины отношения вероятностей (сцепления и несцепления генов). Количественный показатель сцепления генов, используемый в случаях отсутствия исчерпывающей информации по наследованию данных генов в больших родословных.

Мутагенез - процесс, при котором гены подвергаются структурному изменению.

Миссенс-мутация - мутация, приводящая к образованию миссенс-кодона, кодона с новым кодирующим смыслом - в результате в полипептид в соответствующем месте включается иная аминокислота, что часто приводит к нарушению функций данного полипептида.

Нонсенс-мутация - мутация, в которой кодон изменен на стоп-кодон, что приводит к усеченному белковому продукту.

Фенотип - наблюдаемые особенности организма, полученные в результате взаимодействия генотипа организма с окружающей средой.

Полиморфизм - присутствие в популяции вариантов последовательностей ДНК в популяции с частотой >1%, например варианты гена аполипопротеина Е (*ApoE*) - *ApoE3*, *E2*, *E4*.

Редкий вариант - присутствие в популяции вариантов последовательностей ДНК в популяции с частотой <1%, например любая из мутаций, вызывающих семейную гиперхолестеринемию или гипертрофическую кардиомиопатию в европейских популяциях.

Рецессивный - ген, который проявляется фенотипически только в гомозиготном состоянии, но может быть замаскирован в присутствии доминирующего аллеля. Может быть детектирован в случае, когда у здоровых родителей рождается пораженный ребенок, например, в случае муковисцидоза.

Рекомбинация - естественный процесс расхождения и сборки ДНК-цепей для получения новых комбинаций генов и, таким образом, формирования генетических вариаций. Кроссинговер генов происходит во время мейоза.

Полиморфизм по одному нуклеотиду - отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида.

Черта - любая обнаруживаемая фенотипическая особенность организма.

Транскрипция - синтез молекулы РНК на матрице молекулы ДНК с помощью фермента РНК-полимеразы путем достраивания комплементарных пар оснований. Происходит в ядре эукариотических клеток.

Трансляция - формирование полипептидной цепи со специфической аминокислотной последовательностью на матрице матричной РНК. Происходит на рибосомах в цитоплазме эукариотической клетки.

Транслокация - изменение хромосомы, приводящее к смене расположения участков хромосомы внутри генома, но не меняющее общее количество присутствующих генов

Трансгенный организм - организм, геном которого включает чужеродный генетический материал, внесенный с использованием методов геной инженерии. Данные чужеродные гены будут экспрессироваться в потомстве.

В дополнение к знанию определения моногенных заболеваний важно понимать, что их клинические проявления могут варьировать от одного пациента к другому даже при одном и том же генетическом дефекте. Этот феномен обусловлен различной экспрессивностью заболеваний (степенью, в которой данное генетическое заболевание или состояние проявляется у индивидуума, определяемой различиями в силе и природе признаков среди индивидуумов с одной и той же генетической мутацией) и неполной их пенетрантностью (когда отношение числа имеющих клиническую картину заболевания к числу индивидуумов-носителей данного генетического дефекта, составляет менее единицы). Пенетрантность может также зависеть от времени: фенотип прогрессивно ухудшается с годами, поскольку накапливаются повреждения органов, вызванные генетическим дефектом. Так происходит, например, в случае гипертрофической, дилатационной и аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, при которых пенетрантность заболевания может достигать 100%, если продолжительность жизни пациентов оказывается достаточной долгой.

Целью передовых научных исследований является идентификация генетических детерминант описанных различий в экспрессивности и пенетрантности. Работа исследователей специфично нацелена на выявление ассоциации между общими генетическими вариантами (полиморфизма по одному нуклеотиду) и клиническими проявлениями заболевания. В самом деле, очевидно, что помимо первичных (патогенетических) мутаций, которые необходимы и достаточны, чтобы вызвать заболевание, полиморфизм по одному нуклеотиду (который сам по себе не является ни достаточным, ни необходимым для развития заболевания) играет значимую роль путем модулирования клинической картины моногенных заболеваний. Роль полиморфизма по одному нуклеотиду кратко обрисована в данной главе на примере гипертрофической кардиомиопатии или наследственных нарушений ритма, по которым собран большой объем подобных данных.

Следует отметить, что, несмотря на гетерогенность причин и клинических проявлений наследственных заболеваний, генетическое тестирование имеет непосредственное значение для клинической практики: оно дает возможность постановки точного диагноза, в том числе у асимптомных носителей (т.е. досимптомной диагностики). Более того, при некоторых заболеваниях идентификация мутаций имеет основное значение для стратификации риска и терапии пациентов. К сожалению, в некоторых случаях генетическая гетерогенность настолько велика, что наладить адекватную стратегию генетического тестирования с учетом доступных на сегодняшний день технологий практически невозможно. В табл. 9.1 приведена клиническая значимость генетического тестирования при различных моногенных заболеваниях.

Таблица 9.1. Клиническая значимость генетического тестирования при моногенных заболеваниях сердца

Заболевание	% успеха	Идентификация носителей/диагностика	Оценка степени риска развития	Прогноз	Терапия
Синдром Марфана	80-90	+	+	-	-
Гипертрофическая кардиомиопатия	60-65	+	+	+/-	-
Синдром удлинённого интервала Q-T	60-65	+	+	+	+
Катехоламинергическая полиморфная ЖТ	50	+	+	+/-	-
Синдром Нунана	40	+	+	-	-
Синдром Бругада	20	+	+	-	-

Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ	<10	+	+	-	-
Дилатационная кардиомиопатия	Нет данных	+	+	-	-

Примечание. Представлены только те случаи, для которых доступны эпидемиологические данные.

МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ МИОКАРДА

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ВЕДЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагноз ГКМП (см. главу 8) ставится, если гипертрофия миокарда (часто асимметричная) наблюдается при отсутствии сердечных или системных заболеваний (например, артериальная гипертензия или аортальный стеноз), способных потенциально вызвать гипертрофию в наблюдаемой степени. Гистологически диагноз характеризуется феноменом дискомплексации мышечных волокон и гипертрофией, интерстициальным фиброзом и утолщением меди и интрамуральных венечных артерий. Тяжесть фенотипических проявлений значительно варьирует и гипертрофированный участок чаще всего захватывает область перегородки. У большинства пациентов наблюдается значительная регионарная вариабельность степени гипертрофии.

Клинические проявления и течение заболевания характеризуются неполной и зависимой от длительности заболевания пенетрантностью. Тем не менее в некоторых случаях внезапная смерть может быть первым проявлением болезни. Поэтому стратификация риска является ключевой для правильного клинического ведения таких больных.

β-Адреноблокаторы, амиодарон и антагонисты кальция могут считаться наиболее эффективными в медикаментозной терапии, хотя эти данные основаны только на наблюдениях и данные контролируемых клинических исследований на эту тему недоступны. Помимо вторичной профилактики, у пациентов с одним или более факторами риска может рассматриваться вопрос о постановке имплантируемых ИКД.

Рекомендации по диагностике и лечению ГКМП освещены в едином документе Американской коллегии кар-диологов и Европейского общества кардиологов и доступны в сети Интернет (см. *online* источники информации).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Со времени идентификации первого хромосомного локуса, связанного с семейной формой ГКМП (1989), и первой мутации с вовлечением гена тяжелых цепей β-миозина (*MYH7*) (1990), понимание генетических причин ГКМП значительно возросло. Большинство случаев ГКМП наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя некоторые редкие формы наследуются по аутосомно-рецессивному, X-связанному или митохондриальному типам. К настоящему времени идентифицирован, по крайней мере, 21 ген, кодирующий различные саркомерные, кальций-транспортные и митохондриальные белки (табл. 9.2). Мутации некоторых генов, связанных с ГКМП, также вызывают более мягкие формы гипертрофии в пожилом возрасте, которые обычно расцениваются как приобретенные. Частота ГКМП определяется как 1:500, делая эту патологию одной из наиболее частых генетических заболеваний.

Таблица 9.2. Стратификация риска при гипертрофической кардиомиопатии

Большой риск	Маленький риск
Остановка сердца	ФП
Спонтанная непрерывная или прерывистая ЖТ	Ишемия миокарда
Необъяснимые обмороки	Обструкция выходного тракта ЛЖ

Толщина стенки ЛЖ или МЖП ≥ 30 мм	Мутации высокого риска
Недостаток прироста или падение АД при нагрузках	Участие в спортивных соревнованиях

Изменено (с разрешения): Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // Eur Heart J. - 2003. - N. 24. - P. 1965-991.

Нарушенная функция сердечных белков саркомера наиболее часто является причиной развития ГКМП (рис. 9.1). В таких случаях гипертрофия миокарда является единственным фенотипом ("чистая ГКМП"). Несаркомерные белки также могут быть связаны с ГКМП (достаточно редко). Такие случаи обычно имеют дополнительные проявления заболеваний, такие как аномалии проводящих путей (WPW-синдром), сенсоневральная тугоухость, неврологическая и нейрогенно мышечная атрофия, гипотония мышц туловища и энцефалопатия.

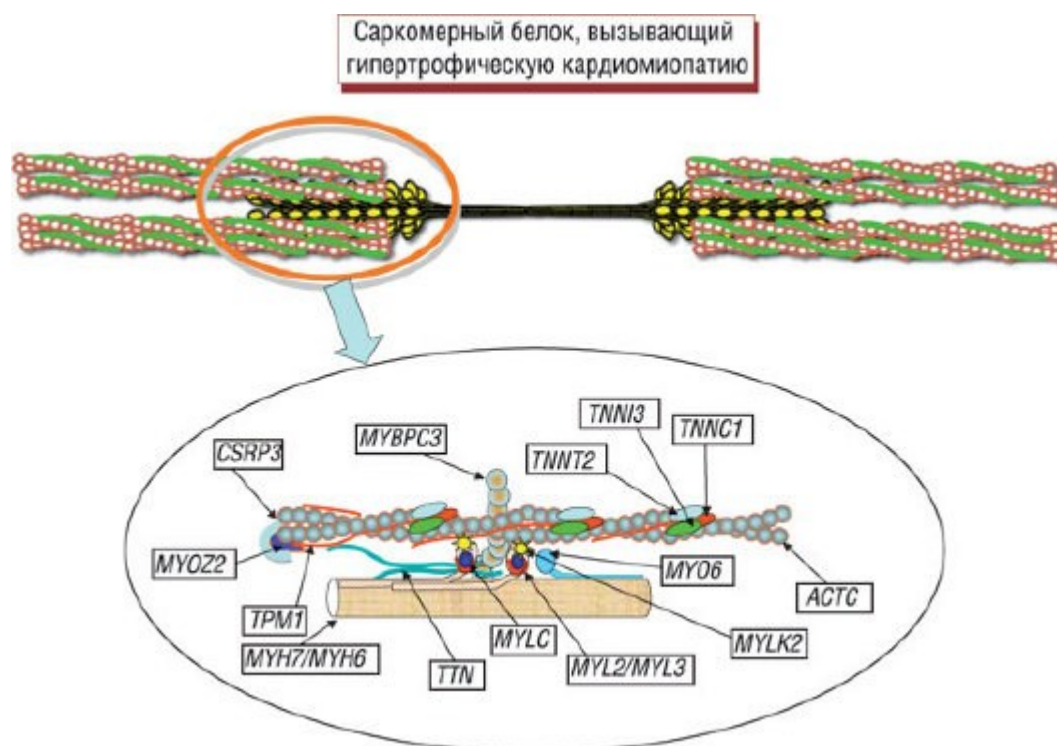


Рис. 9.1. Схематическое изображение саркомера в сердечной мышце. Обведенная область демонстрирует место миозин-актинового взаимодействия. Большинство ключевых белков, вовлеченных в патогенез гипертрофической кардиомиопатии, принимают участие в создании этого макромолекулярного комплекса. См. табл. 9.3 с обозначениями символов гена.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Основная схема патофизиологических изменений при ГКМП обусловлена тем, что данное заболевание является патологией сократительной функции кардиомиоцита. В связи с этим гипертрофия представляет адаптационный процесс в ответ на невозможность генерировать достаточную силу сокращения для поддержания сократительной способности. Результатом таких адаптивных изменений выступают пролиферация фибробластов (фиброз) и тканевая дискомплексация.

Функциональные исследования с экспрессией мутантных саркомерных белков выявили множество аномалий, включая дефекты формирования миофибрил, нарушение чувствительности к АТФ и Ca^{2+} , и нарушение актин-миозинового взаимодействия.

Исследования *in vitro* показали, что мутантные белки саркомера обычно встраиваются в миофибриллы, но это может сопровождаться нарушением их сборки (сниженная эффективность инкорпорации и усиление разрывов и катаболизма). До настоящего времени неизвестно, является

ли наблюдаемый на морфологическом уровне феномен дискомплексации волокон прямым следствием нарушенного встраивания и/или нарушенной сборки.

Глобулярный домен (головка) тяжелых цепей β -миозина является центром связывания актина и местом утилизации (гидролиза) АТФ. Мутации *MYH7* могут нарушать актин-зависимую активность АТФазы путем нарушения актин-миозинового взаимодействия. Некоторые исследования также показали, что по крайней мере некоторые ГКМП-ассоциированные мутации увеличивают чувствительность сократительного аппарата к ионам кальция. В дополнение функциональные исследования мышечной биопсии у людей, а также исследования экспериментальных мышечных моделей ГКМП продемонстрировали снижение скорости укорочения и силы сокращения миофибрилл, а также увеличение мобилизации Ca^{2+} . Этот феномен может являться начальным сигналом к развитию компенсаторной гипертрофии миокарда.

СВЯЗЬ ГЕНОТИП-ФЕНОТИП

ГКМП характеризуется широким спектром клинических фенотипов. Поэтому перспектива получения прогностической информации из знания специфического генетического дефекта является крайне заманчивой. Считается, что мутации *MYH7* часто ассоциированы с худшим прогнозом и большей степенью гипертрофии, тогда как мутации *TNNT2* проявляются мягкой степенью гипертрофии, но увеличенным риском внезапной смерти. Некоторые авторы предполагают наличие как злокачественных, так и более мягких мутаций гена *MYH7*. Другим интересным наблюдением выступает возможная связь между морфологией перегородки и лежащим в основе генетическим субстратом: обратная кривизна перегородки преимущественно связана с мутациями генов миофиламентов, в то время как сигмовидная форма более часто обнаруживается при мутациях генов Z-дисков. Более того, обратная кривизна перегородки ассоциирована с большей вероятностью успешного обнаружения генетического дефекта при скрининге саркомерных генов (миозин, тропонин, миозин-связывающий белок С).

Тот факт, что большинство больных ГКМП являются носителями уникальных семейных мутаций, подвергает сомнению идею о стратификации риска, основанной на характере мутаций. Это обусловлено тем, что такие генотипическо-фенотипические корреляции могут быть использованы только у небольшого количества пациентов. Более того, спектр клинических проявлений настолько широк, что единственного генетического фактора, вероятно, недостаточно для полного объяснения клинических проявлений, и модифицирующие факторы (как генетические, так и окружающей среды) играют значительную роль.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ГЕНЕТИЧЕСКОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ

Молекулярная эпидемиология ГКМП изучена путем скрининга открытой рамки считывания 9 генов, связанных с ГКМП, у 197 пробандов (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TMP1*, *ACTC*, *TNNC1*). Приблизительно 63% этих пациентов были успешно генотипированы. Интересно отметить, что мутации двух генов (*MYH7*, *MYBPC3*) составляют 82% общего числа известных генотипов, в то время как мутации тропонинов *T* и *I* обнаруживались у 6,5% пробандов. Таким образом, более 90% пациентов с ГКМП и идентифицированными мутациями могут быть определены путем анализа всего 4 из 21 известных генов. Так же как и в случае синдрома удлиненного интервала Q-T, приблизительно 5% пациентов имеют более одного генетического дефекта (одного и того же или двух разных генов). Таким образом, у всех пациентов необходимо проводить полное генетическое тестирование по всем генам, даже если один генетический дефект уже был обнаружен.

ГЕНЫ-МОДИФИКАТОРЫ

Интересной возможностью для улучшения стратификации риска, основанной на генотипе, выступает идентификация генов-модификаторов. Они представлены частыми генетическими вариантами в популяции, не являющимися ни необходимыми, ни достаточными для возникновения заболевания. Однако они могут усиливать или ослаблять основной фенотип. Так, есть данные о существовании и клинической значимости генов-модификаторов при ГКМП [6, 10, 11] (табл. 9.3). По мнению других авторов, модификаторы могут располагаться либо в известных генах, ассоциированных с ГКМП, либо в других генах: таких как гены РААС. Недавно на примере большой семьи с ГКМП были идентифицированы 4 новых модифицирующих хромосомных локуса 3q26.2, 10p13, 17q24 и 16q12.2 (73сМ). Сила эффекта локуса-модификатора варьировала от сдвига на 8 г в массе миокарда ЛЖ для гетерозиготности по локусу 10p13 приблизительно до 90 г для гомозиготности по локусу 3q26.2 для редкого аллеля (табл. 9.3). Несмотря на раннюю стадию этих исследований, становится очевидно, что на клиническую картину ГКМП могут оказывать влияние дополнительные генетические факторы. В будущем этот подход может позволить

индивидуализировать расчет степени риска путем выявления роли ряда генетических детерминант.

Таблица 9.3. Генетические детерминанты гипертрофической кардиомиопатии

Название локуса	Символ гена	Фенотип	Тип наследования	Локус хромосомы	Белок	Предполагаемая распространенность(*)	OMIM ID
CMH1	<i>MYH7</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	14q12	Тяжелая цепь β -миозина	35-45%	192600
CMH2	<i>TNNT2</i>	ГКМП*	Аутосомно-доминантный	1q32	Сердечный тропонин T	5-10%	115195
CMH3	<i>TPM1</i>	ГКМП*	Аутосомно-доминантный	15q22.1	α -тропомиозин	1-5%	115196
CMH4	<i>MYBPC3</i>	ГКМП*	Аутосомно-доминантный	11p11.2	Сердечный миозин-связывающий белок C	20-50%	115197
CMH6	<i>PRKAG2</i>	ГКМП, WPW-синдром	Аутосомно-доминантный	7q36	аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа	<1%	600858
CMH7	<i>TNNI3</i>	ГКМП*	Аутосомно-доминантный	19q12.2-q13.2	Сердечный тропонин I	1-5%	191044
CMH8	<i>MYL3</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	3p21	Легкие цепи сердечного миозина	1-51%	608751
CMH9	<i>TTN</i>	ГКМП*	Аутосомно-доминантный	2q31	Тайтин	<1%	590040
CMH10	<i>MYL2</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	12q23-24.3	Регуляторные легкие цепи сердечного миозина	<1%	160781 и 608758
CMH11	<i>ACTC</i>	ГКМП*	Аутосомно-доминантный	15q14	Актин	<1%	102540
CMH12	<i>CSRP3</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	11p15.1	Сердечный LIM-белок	1%	612124
-	<i>MYOZ2</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	4q26-q27	Миозенин 2	Нет данных/редк	60560

			ый			ая	2
-	<i>TNNC1</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	3p21.3-14.3	Сердечный тропонин С	0,4%	191040
-	<i>MYH6</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	14q12	Тяжелая цепь α-миозина	<1%	160710
-	<i>MYLK2</i>	ГКМП	Аутосомно-доминантный	20q13.3	Киназа 2 легкой цепи миозина	Нет данных/редкая	606566
-	<i>MTTI**</i>	ГКМП*	Наследуемый по женской линии	Митохондриальная ДНК	Изолейциновая и глициновая транспортная РНК	Нет данных/редкая	590045
-	<i>MTTH*</i>	ГКМП*	Наследуемый по женской линии	Митохондриальная ДНК	Гистидиновая транспортная РНК	Нет данных/редкая	
-	<i>MYO6</i>	ГКМП, глухота	Аутосомно-доминантный	6q13	Миозин VI	Нет данных/редкая	606346
-	<i>NDUFV2</i>	ГКМП, энцефалопатия	-	18p11.3-11.2	Никотинамид-аденин-динуклеотид дегидрогеназа убихинон флавопротеин 2	Нет данных/редкая	600532
GSDIib [#]	<i>LAMP2**</i>	ГКМП, мышечная слабость, задержка умственного развития, накопление гликогена	X-сцепленный доминантный тип наследования	Xq24	Лизосом-ассоциированный мембранный белок-2	Нет данных/редкая	300257
Fabry disease	<i>GLA</i>	ГКМП, изолированный тип или с фенотипом Фабри	X-сцепленный доминантный тип наследования	Xq22	α-галактозидаза-А	Нет данных/редкая	301500

Примечания. * - ассоциирован и с гипертрофической и с дилатационной кардиомиопатиями; ** - болезнь Данона; # - GSDIib, болезнь накопления гликогена, стадия Iib.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ДКМП (см. главу 18) - заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией и нарушением сократительной функции сердца. Этиология ДКМП является многофакторной, и к проявлению этого фенотипа могут приводить различные клинические состояния. Дилатация желудочков может происходить вследствие различных причин: от вирусного миокардита или ИБС до системного заболевания (см. главу 18). Наиболее частыми формами ДКМП являются вторичные, развивающиеся вследствие ИБС и клапанных заболеваний миокарда. В некоторых случаях этиологический фактор определить невозможно, и заболевание определяется как "идиопатическое". Идиопатическая ДКМП может возникать в виде спорадических и семейных форм. ДКМП часто возникает в ассоциации с кардиальными (задержка проведения, брадикардия, АВ- и внутрижелудочковые блокады) и экстракардиальными (скелетно-мышечные дистрофии, миопатии, глухота, задержка умственного развития, патология эндокринной системы, гранулоцитопения) фенотипами [13].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления, стратификация риска и ведение ДКМП рассматриваются в главе 23.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

За последние 10 лет список генов, связанных с ДКМП, значительно вырос (см. табл. 9.4), и на сегодняшний момент стало ясно, что генетическая гетерогенность данного заболевания является крайне выраженной. Более того, возросло понимание множественности патогенетических механизмов заболевания. В общих чертах генетически обусловленные варианты ДКМП связаны с нарушением функции белков, контролирующей механическую устойчивость клеток миокарда или плотность межклеточных контактов. Таким образом, этот механизм является достаточно очевидным в случае структурных (цитоскелетных белков и белков плотных щелевых контактов) или сократительных белков. С другой стороны, патогенез некоторых редких генетических вариантов ДКМП остается менее очевидным. Наиболее частым типом наследования является аутосомно-доминантный, но встречаются и аутосомно-рецессивный, митохондриальный (наследование по материнской линии) и X-связанный типы.

Таблица 9.4. Гены-модификаторы при гипертрофической кардиомиопатии

Ген/аллель	Продукт гена	Клиническое проявление	Результат	Количество пациентов	Ссылка
ACE: D-аллель	Ангиотензин-превращающий фермент	Гипертрофия миокарда	ГКМП 0,69 Не затронуто: 0,57	100	Marian, 1993 [14]
		Внезапная сердечная смерть (ВСС)	0,74 (высокая частота ВСС) 0,55 (низкая частота ВСС)		
AGT	Ангиотензиноген	Индекс массы ЛЖ	Незначителен	108	Brugada et al., 1997 [15]
AT1a	Рецептор 1a к ангиотензину II	Индекс массы ЛЖ	Незначителен		
END1:AA and AG-аллели	Эндотелин 1	Индекс массы ЛЖ	Объясняет 7,3% вариабельности в индексе массы ЛЖ		
TNF-α: G308A-аллель	Фактор некроза опухоли-α	Индекс массы ЛЖ	Объясняет 6% вариабельности	142	Patel et al., 2000

<i>IL-6</i> : G174C-аллель	Интерлейкин-6	Индекс массы ЛЖ	Незначителен		[16]
<i>IGF2</i> : G829A-аллель	Инсулиноподобный фактор роста-2	Индекс массы ЛЖ	Незначителен		
<i>TGFβ1</i> : C509T	Трансформирующий фактор роста β-1	Индекс массы ЛЖ	Незначителен		
<i>CTP11β2</i> : T344C	Альдостерон-синтаза	Индекс массы ЛЖ	Незначителен		
Хромосомные локусы 3q26.2, 10p13, 17q24	Неизвестен	Индекс массы ЛЖ	Увеличение массы с 8 до 90 г	100 (члены семейства <i>MYBPC3</i>)	Daw et al., 2007 [11]

За некоторым исключением, в патогенезе ДКМП участвуют следующие молекулы:

- белки ядерной оболочки и ядерной ламины;
- саркомерные белки;
- цитоскелетные белки;
- белки плотных щелевых контактов;
- митохондриальная ДНК;
- ионные каналы.
- Белки ядерной оболочки

С ДКМП ассоциированы пять белков ядерной мембраны: ламин A/C (вызывающие наиболее частый аутосомно-доминантный вариант), эмерин, тимопоэтин, и пресенилин 1 и 2 (см. рис. 9.2).

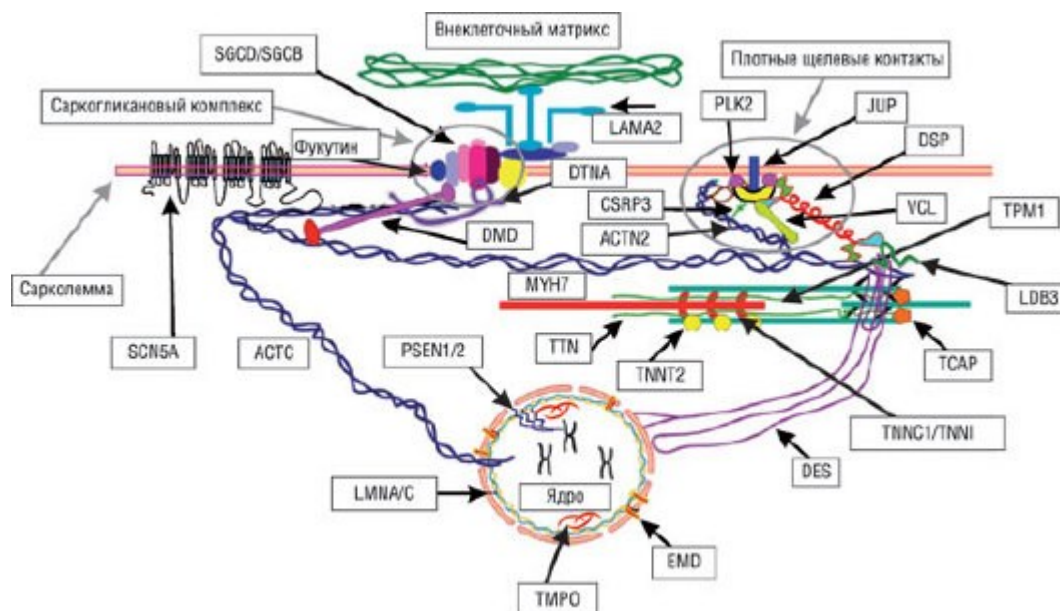


Рис. 9.2. Структурные белки, ассоциированные с наследственной дилатационной кардиомиопатией. Идентифицированы четыре группы белков: цитоскелетные белки, комплекс белков саркогликанов, белки ядерной оболочки, белки десмосомы. См. детали в тексте.

Наиболее частой формой ДКМП, связанной с мутациями генов белков ядерной мембраны, является заболевание, вызванное мутацией ламина A/C - гена, также связанного с аутосомно-доминантным вариантом мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса. Этот ген кодирует два белка ядерной мембраны - ламин A и C. С помощью основного домена ламина формируют димер и взаимодействуют с хроматином и другими ключевыми белками внутренней ядерной мембраны.

Более 60 мутаций гена ламина А/С вызывают не только ДКМП и мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса, но, по последним данным, и другие аллельные фенотипы: частичную липодистрофию, болезнь Шарко-Мари-Тута, конечностно-поясничная мышечную дистрофию, мандибулосакральную дисплазию, увеличенный плазменный уровень лептина. Ассоциация ДКМП с нарушением проводимости является типичной чертой мутаций ламина А/С и показанием к генетическому тестированию всех больных с данным фенотипом.

Дилатация и нарушения проводимости являются типичными чертами мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, которая может дебютировать со скелетно-мышечных симптомов или без таковых. Типичные нарушения проводимости у данных пациентов могут объясняться специфической локализацией эмерина в десмосомах и плотных контактах кардиомиоцитов. Поскольку эмерин является повсеместно распространенным белком, сложно объяснить появление нарушений только в скелетных мышцах и миокарде.

Патогенез других форм ДКМП, связанных с остальными белками ядра, остается неясным. Интересно отметить, что пресенилины 1 и 2 на высоком уровне экспрессируются в ЦНС и преимущественно связаны с болезнью Альцгеймера, которая в некоторых случаях, до сих пор по неизвестным причинам, ассоциируется с дилатационным фенотипом.

Саркомерные белки

Мутации саркомерных белков часто ассоциированы с ДКМП, что позволяет предположить общность патогенетических механизмов, лежащих в основе ДКМП и ГКМП.

Первым идентифицированным в этой группе выступает сердечный актин. Связывая саркомер с цитоскелетным аппаратом, актин вовлечен как в генерацию, так и в передачу силы сокращения. Вследствие этого он стал геном-кандидатом для обоих заболеваний. Его мутации были идентифицированы Ольсоном (Olson) с соавторами и подтверждены другими авторами, несмотря на низкую частоту мутаций актина при ДКМП. Другими частыми ГКМП-генами, ассоциированными с ДКМП, являются *MYH7* (сердечный ген тяжелых цепей миозина), *TNNI2* (тропонин Т), *TNNC1* (тропонин С), *TMP1* (тропомиозин 1), *ACTN2* (α-актинин) и *TNNI3* (тропонин I; см. рис. 9.1 и 9.2).

До сих пор остается неясным, по какой причине различные мутации в одном и том же гене могут приводить к двум различным фенотипам (ДКМП и ГКМП). Интересно, что в моделях нокаутных мышей с ДКМП-мутациями гена тяжелых цепей миозина отмечается снижение силы сокращения, в то время как ГКМП-ассоциированные мутации часто вызывают усиление силы сокращения. В клинике не так редко можно наблюдать больных с ГКМП, которые прогрессируют с исходом в ДКМП. Таким образом, некоторые случаи ДКМП могут представлять собой финальную стадию ГКМП. В результате можно предположить вероятность развития различных клинических проявлений, ассоциированных с мутациями саркомерных белков по типу "утраты функции" и "приобретения функции".

Еще одним саркомерным белком, вызывающим ДКМП, но не связанным с ГКМП, является телетонин (ген *TCAP*), который, по-видимому, представляет собой очень редкую причину дилатации и СН. Телетонин является саркомерным белком, который локализуется в области Z-дисков в скелетных и сердечных мышечных клетках, где он выполняет роль молекулярной линейки для сбора саркомера, предоставляя пространственно-ориентированные сайты связывания для других саркомерных белков [19].

Белки цитоскелета

Известно несколько генов, кодирующих белки цитоскелета, мутации которых могут приводить к развитию ДКМП (см. рис. 9.2, табл. 9.4). Наиболее часто вовлеченными в развитие ДКМП являются десмин и дистрофин. Белок десмин окружает Z-диски и соединяет между собой миофибриллы. Также он образует связь между актином и дистрофин-саркогликановым комплексом [20]. Таким образом, десмин служит для фиксации и стабилизации саркомера. Дистрофин является большим цитоскелетным белком, частью дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса. Он включает в себя дистрогликан, саркогликан, синтрофиновый комплекс и кавеолин. Этот комплекс обеспечивает трансмембранную связь между внеклеточным матриксом и внутриклеточным цитоскелетом [21].

Цитоскелетные белки формируют некоторое подобие сетчатой основы, которая:

- обеспечивает эффект клеточного "скелета";
- участвует в передаче силы сокращения;
- определяет внутриклеточную локализацию белков.

Вследствие этих фундаментальных свойств цитоскелетные белки повсеместно и в избытке экспрессируются в большинстве тканей человека, и их мутации приводят к мультиорганным заболеваниям с внесердечными проявлениями (часто включая мышечную слабость/дистрофию).

Белки плотных щелевых контактов

ДКМП может также развиваться вследствие мутаций генов, кодирующих белки плотных щелевых контактов (см. рис. 9.2), которые являются компонентами макромолекулярного комплекса, соединяющего цитоскелет соседних клеток. Метавинкулин является результатом миокард-специфичного сплайсинга гена винкулина (*VCL*). Он взаимодействует с α -актинином для соединения цитоскелета с сарколеммой на уровне плотных щелевых контактов, участвуя, таким образом, в процессе межклеточной адгезии. У пациентов с мутациями *VCL* наблюдается нарушение процессов взаимодействия метавинкулина и актина. Существуют крайне редкие сообщения о мутациях и других генов (*DSP* и *CSRP3*), но их эпидемиологическая значимость на сегодняшний день неясна.

Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

Первые доказательства существования митохондриальных форм ДКМП появились после сообщения о двух фатальных случаях ДКМП с ранним дебютом заболевания, ассоциированных с крупными делециями митохондриальной ДНК [22]. Вслед за этим последовали и другие сообщения с последующей верификацией мутаций в транспортных РНК, кодирующих гистидин [23] и изолейцин [24]. Интересно, что эти же самые гены митохондриальной ДНК были ассоциированы и с развитием ГКМП. Дефекты митохондриальной ДНК приводят к развитию очень сложных фенотипов с мультиорганным поражением, включая глухоту, фокальный гломерулосклероз и эпилепсию. Патофизиологические механизмы, связывающие данные мутации с развитием клинических фенотипов, в основном неизвестны, но, по всей вероятности, они обусловлены нарушением продукции энергетических субстратов.

Другие генетические варианты

Сообщение о мутации в гене *TAZ* в семье со злокачественной формой миопатии, cosegregировавшейся с X-сцепленным типом наследования, явилось подтверждением того, что данный вариант ДКМП является аллельным заболеванием с синдромом Барта [25]. Ген *TAZ* экспрессируется на высоком уровне в сердечной и скелетной мускулатуре и посредством механизма альтернативного сплайсинга кодирует белок тафаззин, не имеющий сходства с другими известными белками и выполняющий пока неизвестную функцию. Еще одним аллельным вариантом заболевания, связанного с геном *TAZ*, является некомпактный ЛЖ.

Существуют сообщения и о ряде мутаций других генов, приводящих к развитию редких форм ДКМП. Эти генетические варианты включают в себя не только структуры, вовлеченные в контроль передачи силы сокращения (*DSP*), белки-шапероны (*CRYAB*), но также субъединицы трансмембранных ионных каналов (*ABCC9*). Последнее наблюдение недавно было подтверждено двумя независимыми исследованиями, в которых в 6 семьях с ДКМП, СН и ФП были обнаружены мутации гена сердечных натриевых каналов (*SCN5A*).

В завершение хочется повторить, что с ДКМП ассоциированы генетически-обусловленные аномалии многих белков. Большинство ДКМП-ассоциированных генов играют важную физиологическую роль в поддержании формы, механической устойчивости и морфологической целостности клетки. Будучи связанным с десмосомами и фиксируя внутриклеточные структуры, цитоскелет в значительной степени определяет стабильность клетки, таким образом участвуя в обеспечении функции межклеточных контактов. Патология саркомерных белков и, возможно, митохондриальной ДНК может приводить к ДКМП путем нарушения способности генерировать силу сокращения. Учитывая важную физиологическую роль ДКМП-ассоциированных генов, неудивительно, что их мутации часто приводят к очень тяжелому фенотипу с мультиорганным поражением.

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Некомпактный миокард ЛЖ возникает вследствие остановки морфогенеза миокарда (см. главу 18) в эмбриональном периоде. Заболевание характеризуется гипертрофированным ЛЖ с глубокой трабекулярностью и сниженной систолической функцией, ассоциированной с дилатацией ЛЖ или без нее. В некоторых случаях также может быть поражен ПЖ. Некомпактный миокард ЛЖ может являться самостоятельным заболеванием или сочетаться с врожденными аномалиями сердца: такими как ДМЖП, стеноз ЛА и ДМПП. Клиническая картина данной патологии может появиться в любом возрасте от младенчества до юношества, и течение заболевания часто является тяжелым с прогрессивным ухудшением сократительной функции. В настоящее время известно 3 гена, вызывающих некомпактный миокард ЛЖ:

- α -дистробревин (*DTNA*), белок, участвующий в формировании дистрофин-ассоциированного комплекса [26];
- сайфер/ZASP - белок, кодирующий компонент Z-дисков как в сердечной, так и в скелетной мускулатуре, участвующий в сборке и направлении цитоскелетных белков [27];
- *TAZ* - ген с неизвестной функцией, также ассоциированный с развитием X-связанной ДКМП [26].

Данные о генетической природе некомпактного ЛЖ свидетельствуют о том, что патофизиология заболевания сходна с таковой при ДКМП, ассоциированной с мутациями цитоскелетных белков.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ (см. главу 18) в большинстве случаев является аутосомно-доминантным заболеванием, которое характеризуется дегенерацией миокарда и фиброзно-жировой инфильтрацией свободной стенки, субтрикуспидального региона и выносящего тракта ПЖ (см. главу 30). Также описан редкий аутосомно-рецессивный вариант (болезнь Наксоса), характеризующийся типичным поражением миокарда, пальмарным кератозом и шерстистыми кучерявыми волосами.

Типичным является манифестация заболевания с обморока или внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие желудочковых нарушений ритма, часто спровоцированных физической активностью. Случаи прогрессирования заболевания с исходом в СН, напротив, редки. Диагноз основывается на морфологических признаках (дилатация ПЖ, жировая инфильтрация, аномалии движения) и ЭКГ-признаках (инверсия волны *T* в отведениях V_1 - V_3 , ϵ -волна, поздние потенциалы; рис. 9.3). Европейским обществом кардиологов были установлены большие и малые диагностические критерии заболевания (табл. 9.5) [28]. Клинически эти критерии являются очень востребованными, хотя необходимо отметить, что вследствие неполной пенетрантности (четко продемонстрированной после идентификации аритмогенной кардиомиопатии ПЖ) некоторые пациенты могут иметь "пограничные", или неубедительные фенотипические проявления, несмотря на носительство патогенных аритмогенных кардиомиопатий ПЖ. В действительности, клиническая картина может включать:

- субклиническую фазу без симптомов и с наличием ФЖ в качестве первого проявления;
- развитие типичных органических изменений только на поздних стадиях заболевания;
- значительные органические изменения (правожелудочковые или бивентрикулярные), приводящие к недостаточности насосной функции, и в редких случаях - к необходимости проведения трансплантации сердца.

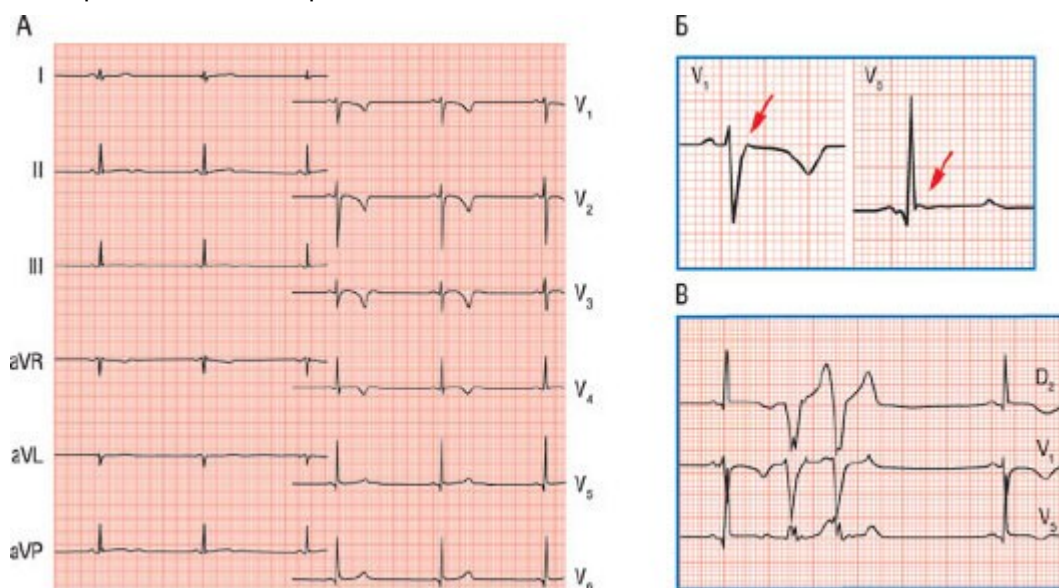


Рис. 9.3. ЭКГ пациента с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ. Инверсия зубца *T* в грудных отведениях (А) и ϵ -волна (Б) являются наиболее типичными чертами, хотя и не всегда присутствуют. Желудочковые аритмии имеют морфологию, подобную морфологии при БЛНПГ, что указывает на ПЖ.

Таблица 9.5. Генетические локусы и гены, вовлеченные в развитие дилатационной кардиомиопатии

Название локуса	Символ гена	Функциональный класс	Фенотип	Тип наследования	Локус хромосомы	Белок	OMIM ID
Название локуса	Символ гена	Функциональный класс	Фенотип	Тип наследования	Локус хромосомы	Белок	OMIM ID
CMD1A и LGMD1B	Ламин A*	Ядерная оболочка/ ламина	ДКМП с нарушениями и функции проведения, мышечная дистрофия конечностно-поясная мышечная дистрофия	Аутосомно - доминантный	1q21.2	Ламин A/C	115200 и 159001 и 607920
CMD1B	Неизвестно		ДКМП	Аутосомно - доминантный	9q13	-	600884
CMD1C	<i>LDB3</i>	Цитоскелет/ кластеризация белков	ДКМП	Аутосомно - доминантный	10q21-q23	Белок, связывающий LIM домен-3 (сайфер/ ZASP белок)	601493
CMD1D	<i>TNNT2</i> [†]	Система сокращения	ДКМП**	Аутосомно - доминантный	1q32	Сердечный тропонин Т	601494
CMD1E	<i>SCN5A</i>	Ионный канал	ДКМП, дефекты системы проведения, дисфункция синусо-предсердного узла	Аутосомно - доминантный	3p25-p22	Гены сердечных натриевых каналов	601154
CMD1F or LDMD1E	<i>LAMA2</i>	Цитоскелет/внеклеточный матрикс	ДКМП, дефекты системы проведения, конечностно-поясная мышечная дистрофия	Аутосомно - доминантный	6q23	Ламинин α-2	602067
CMD1G	<i>TTN</i> ^{***}	Цитоскелет	ДКМП/ ГКМП	Аутосомно -	2q24.3	Титин	604145

				доминантн ый			
CMD1 H	Неизвес тно		ДКМП с нарушением системы проведения	Аутосомно - доминантн ый	2q14- q22	-	6042 88
CMD1I	DES	Цитоскелет	ДКМП со скелетной миопатией [#]	Аутосомно - доминантн ый	2q35	Десмин	6047 65
CMD1K	Неизвес тно		ДКМП	Аутосомно - доминантн ый	6q12- q16	-	6055 82
CMD1J	EYA4	Развитие	ДКМП с нейросенсор ной глухотой	Аутосомно - рецессивн ый	6q23- q24	-	6053 62
CMD1L или LGMD1 F	SGCD	Цитоскелет/адгезио нные контакты	ДКМП, конечностно -поясная мышечная дистрофия	Аутосомно - доминантн ый	5q33	δ- Саркогликан	6066 85
CMD1 M	CSRP3	Адгезионные контакты	ДКМП	Аутосомно - доминантн ый	11p15.1	Цистеин- и глицин- богатый белок-3 (сердечный LIM-белок)	6008 24
CMD1 N	TCAP	Система сокращения	ДКМП, конечностно -поясная мышечная дистрофия	Аутосомно - доминантн ый	17q12	Телетонин	6074 87
CMD1 O	ABCC9	Регулятор К каналов	ДКМП с ЖТ	Аутосомно - доминантн ый	12p12.1	Семейство белков ABC- АТФ- связывающи е кассеты, подсемейств о С	6085 69
CMD1P	PLN	Транспорт кальция/ система сокращения	-	-	6q22.1	Фосфоламба н	-
CMD1 Q	Неизвес тно		ДКМП	-	7q22.3- q31.1	-	-

CMD1S	<i>MYH7</i>	Система сокращения	ДКМП	Аутосомно - доминантный	14q12	Тяжелые цепи сердечного миозина	115200 и 160760
CMD1R	<i>ACTC</i>	Система сокращения/цитоскелет	ДКМП	Аутосомно - доминантный	15q14	Сердечный актин	102540
CMD1T	<i>TMPO</i>	Ядерная оболочка/ламина	ДКМП	Аутосомно - доминантный	12q22	Тимопоэтин	188380
CMD1U	<i>PSEN1</i>	Ядерная оболочка/ламина, клеточный транспорт	ДКМП, болезнь Альцгеймера	Аутосомно - доминантный	14q24.3	Презенелин 1	104311
CMD1V	<i>PSEN2</i>	Ядерная оболочка/ламина, клеточный транспорт/рост	ДКМП, болезнь Альцгеймера	Аутосомно - доминантный	1q31-q42	Презенелин 2	600759
CMD1X	<i>Fukutin</i>	Цитоскелет/внеклеточный матрикс	ДКМП, конечностно-поясная мышечная дистрофия	Аутосомно - доминантный	9q31	Фукутин	607440
CMD1Y	<i>TPM1</i>	Система сокращения	ДКМП/ ГКМП	Аутосомно - доминантный	15q22.1	Тропомиозин /	191010
CMD1Z	<i>TNNC1</i>	Система сокращения	ДКМП	Аутосомно - доминантный	3p21.3-p14.3	Тропонин C	191040
CMD1A	<i>ACTN2</i>	Система сокращения/цитоскелет	ДКМП	Аутосомно - доминантный	1q42-43	α-актинин	102573
CMD2A	<i>TNNI3</i>	Система сокращения	ДКМП/ ГКМП	Аутосомно - рецессивный	19q13.4	Тропонин /	191044
EDMD1	<i>EMD</i>	Ядерная оболочка/ламина	ДКМП, АВ-блокада, миопатия	Х-сцепленный рецессивный	Xq28	Эмерин	310300

CMD3B-XLCM	<i>DMD</i>	Цитоскелет	ДКМП	Х-сцепленный доминантный	Xp21.2	Дистрофин	302045
CMD3A	<i>TAZ (G4.5)</i>	Цитоскелет	ДКМП/ГКМП, скелетная миопатия	Х-сцепленный рецессивный	Xq28	Тафаззин	300069 и 302060
DSP	<i>DCWHK</i>	Адгезионные контакты	ДКМП, синдром Карвайала	Аутосомно - рецессивный	6p24	Десмоплакин	605676
CMD1W	<i>VCL</i>	Адгезионные контакты	ДКМП	-	10q22.1-q23	Метавинкулин	193065
-	<i>MTTH</i>	-	ДКМП/ГКМП	По материнской линии	mtDNA	Гистидиновая транспортная РНК	590040
-	<i>TRMI</i>	-	ДКМП/ГКМП, энцефалопатия	По материнской линии	mtDNA	Изолейциновая транспортная РНК	510000
LVNC1	<i>DTNA</i>	Цитоскелет/внеклеточный матрикс	ДКМП, некомпактный миокард ЛЖ	Аутосомно - доминантный	18q12.1-q12.2	α-Дистробревин	601239
LVNC	<i>LDB3</i>	Цитоскелет	ДКМП, некомпактный миокард ЛЖ	Аутосомно - доминантный	10q22.2-q23.3	Белки Z-диска, полученные в результате альтернативного сплайсинга	605906

Примечание: * - также вызывает семейную частичную липодистрофию и мандибулосакральную дисплазию; ** - возможно, наиболее часто идентифицируемый вариант; *** - также вызывает тиббиальную мышечную дистрофию(600334); # - также вызывает изолированную дистальную мышечную миопатию без дилатационной кардиомиопатии; идентифицируется у пациентов с некомпактным миокардом ЛЖ.

Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ является важной причиной ВСС в молодом возрасте [29]. Пациенты обычно жалуются на сердцебиение и обмороки часто до того, как начинают определяться развернутые клинические признаки и изменения ПЖ. Желудочковые аритмии имеют правожелудочковое происхождение (по морфологии, как из выходного тракта ПЖ так и из его верхушки), поэтому важным является проведение дифференциального диагноза с идиопатической тахикардией из выходного тракта ЛЖ (доброкачественное состояние), что часто может быть затруднено.

При аритмогенной кардиомиопатии ПЖ идентифицированы несколько факторов риска, хотя до сих пор не существует эпидемиологических данных, полученных на большой когорте пациентов. К факторам риска относятся: молодой возраст, "злокачественный" семейный анамнез, дисперсия $QRS > 40$ мс, инверсия зубца T в отведениях помимо V_1 , вовлечение в процесс ЛЖ, документированная ЖТ, обморок или предшествующий эпизод остановки сердца [30, 31]. С другой стороны, индуцибельность при ЭФИ не является предиктором последующих неблагоприятных событий [1].

Фармакологическое лечение аритмогенной кардиомиопатии в качестве препаратов первого ряда включает β -адреноблокаторы, соталол и амиодарон. Установка ИКД показана всем больным с предшествующим эпизодом остановки сердца и может рассматриваться в качестве первичной профилактики у всех пациентов высокого риска. Соталол и амиодарон также показаны пациентам с высокой степенью риска в случае, когда постановка ИКД не представляется возможной [1]. Пациентам с повторяющимися эпизодами ЖТ на фоне проводимой терапии также показана катетерная абляция, хотя нельзя отрицать значительную частоту возобновления симптомов [1].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В основе аритмогенной кардиомиопатии ПЖ лежит первичный дефект белков десмосом - структур, которые представляют собой плотные контакты между клетками миокарда. Понимание генетических причин, лежащих в основе аутосомно-доминантных форм аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, значительно возросло после открытия мутаций в гене плакофилина-2 (*PKP2*), кодирующем десмосомный белок, который приводит к развитию заболевания в 30-40% случаев [32]. Будучи десмосомными белками, десмоплакин (*DSP*) и плакоглобин (*JUP*) также в редких случаях ассоциированы с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ. Существуют также несколько дополнительных хромосомных локусов, для которых соответствующий ген еще не идентифицирован.

Основываясь на имеющихся данных, молекулярный патогенез аритмогенной кардиомиопатии ПЖ включает в себя нарушение механических контактов вследствие мутаций и дестабилизации десмосом с последующим ремоделированием вставочных дисков. Это приводит к делокализации из десмосом и перемещению в ядро плакоглобина, что отражается на процессах сигнальной трансдукции. Сниженная толерантность к механическому стрессу неизбежно ведет к апоптозу и фиброзно-жировой инфильтрации миокарда. Это состояние создает предпосылки для замедления и негомогенности электрического проведения, приводящих к развитию аритмий по типу повторного входа (*re-entry*). Преимущественно правожелудочковая локализация аритмогенной кардиомиопатии ПЖ объясняется естественно более низкой устойчивостью ПЖ к механическому растяжению, поскольку он является камерой с низким давлением и тонкими стенками. Важно подчеркнуть, что в особо тяжелых случаях аритмогенной кардиомиопатии ПЖ также может вовлекаться ЛЖ.

СИНДРОМ МАРФАНА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

При синдроме Марфана поражаются скелетный аппарат, глаза и сердечно-сосудистая система (см. гл. 31). Скелетные аномалии включают в себя высокий рост, диспропорционально длинные конечности и пальцы, деформацию передней грудной клетки, мягко или умеренно повышенную подвижность суставов и деформации позвоночного столба (сколиоз и грудной лордоз) [33]. К глазным симптомам относятся миопия, увеличенная аксиальная длина орбиты, уплощение роговицы, подвывих хрусталика (эктопия хрусталика). Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются ПМК, митральная регургитация, дилатация корня аорты и аортальная регургитация [33]. Главными жизнеугрожающими осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана выступают аневризма и расслоение аорты, которые и представляют собой основную причину заболеваемости и смертности [33].

Средняя продолжительность жизни больных с синдромом Марфана составляет 45 лет и зависит от пола: мужчины имеют худший прогноз. Диагностические критерии синдрома подчеркивают необходимость применения строгих правил обследования для родственников с целью избежать гипердиагностики [34]. Для терапии при синдроме Марфана обычно применяются β -адреноблокаторы и хирургическое лечение (если показано) с целью коррекции дилатации аорты.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Синдром Марфана имеет большую вариабельность клинических проявлений, однако случаи полной непенетрантности (бессимптомное носительство) еще не были зафиксированы. В прегенетическую эру был показан постоянный дефицит эластин-ассоциированных микрофибриллярных волокон, что привлекло внимание к фибриллину - гликопротеину микрофибриллярного компонента системы эластических волокон. Когда был картирован локус синдрома Марфана на 15-й хромосоме, в качестве гена-кандидата сразу был идентифицирован ген фибрина (*FBN1*). В 1991 г. [35] появилось первое сообщение о мутации гена *FBN1* у больного с синдромом Марфана. Эта находка в последующем была подтверждена несколькими группами и в настоящий момент является очевидным, что ген *FBN1* отвечает за развитие большинства случаев синдрома Марфана: в течение последних 10 лет было идентифицировано более 300 мутаций этого гена. Второй локус 3p25-p24.2 был картирован в 1994 г., но соответствующий ген до сих пор остается неидентифицированным (36). Патологические изменения при фибриллин-ассоциированном синдроме Марфана характеризуются аномальным метаболизмом данного белка. Мутантные субъединицы фибриллина оказывают доминантно-негативный эффект на субъединицы дикого типа и таким образом ингибируют правильный процесс полимеризации коллагеновых фибрилл. В других исследованиях *in vitro* было показано, что в то время как синтез и секреция полипептидов не нарушены, мутантные полипептиды значительно более подвержены протеолитической деградации по сравнению с соответствующими компонентами дикого типа. Генетический скрининг *FBN1* в большинстве случаев ведет к идентификации патогенетических мутаций (см. табл. 9.1).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА

Для этой группы заболеваний типично отсутствие морфологических изменений сердца. Их также называют "первичными заболеваниями электрического импульса (*primary electrical disorders*)" или "наследственными аритмогенными заболеваниями", поскольку их первичной манифестацией является нарушения ритма (рис. 9.4; см. главу 30). Часто при них определяется характерный ЭКГ-фенотип - маркер электрической нестабильности. Вследствие ФЖ частыми симптомами являются обморок и ВСС. В определенной степени эффективными могут являться β-адреноблокаторы (синдром удлиненного интервала Q-T, катехоламинергическая тахикардия), но единственным доказанно эффективным методом лечения для пациентов высокого риска в ряде случаев является установка ИКД. Именно поэтому вопрос стратификации риска для таких пациентов является крайне важным. Руководство по оценке степени риска [1] было опубликовано в 2006 г. Европейским обществом кардиологов и Американской ассоциацией кардиологов (ESC/AHA, см. *on-line* источники информации). В основе заболевания лежит аномалия белков, контролирующих возбуждение клеток сердца. В последние годы концепция аллельных вариантов при данных заболеваниях (два и более фенотипов могут быть вызваны мутациями в одном и том же гене) становится скорее правилом, нежели исключением. В качестве примера приведем ген *KCNQ1*, который может являться причиной возникновения синдрома удлиненного интервала Q-T (тип 1), второго варианта синдрома укороченного интервала Q-T и семейной формы ФП (табл. 9.6).

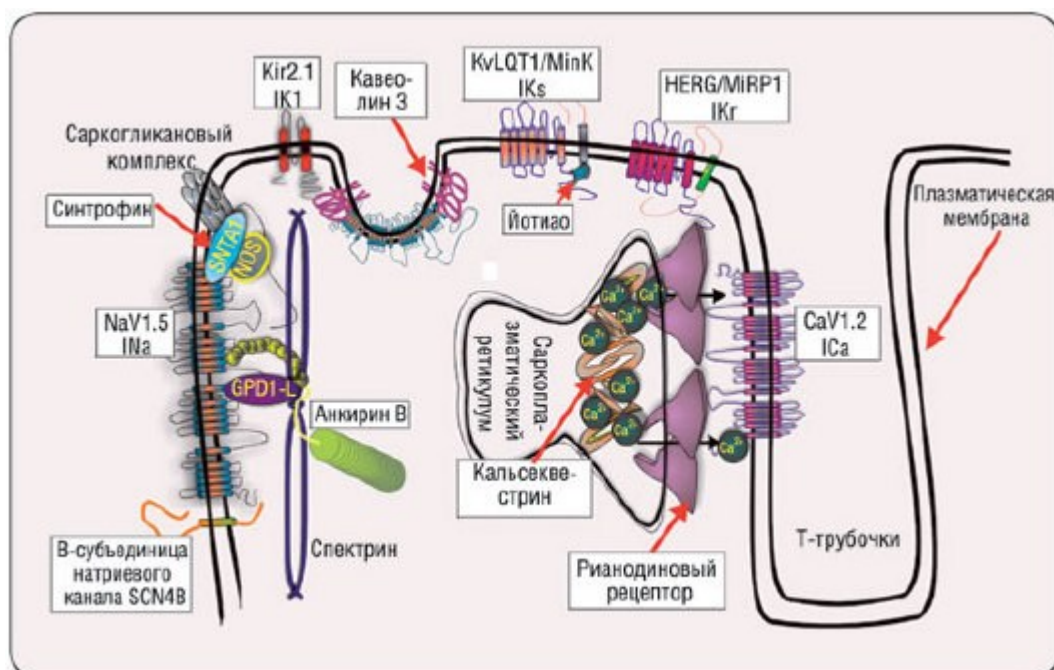


Рис. 9.4. Белки, которые участвуют в патогенезе моногенных заболеваний, вызывающих аритмии и внезапную смерть при органически непораженном сердце. Значимые белки отмечены белым фоном.

Таблица 9.6. Диагностические критерии аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

	Первостепенные	Второстепенные
Семейный анамнез	Наличие заболевания подтверждено на вскрытии или при хирургическом вмешательстве	Наличие в семейном анамнезе ранних ВСС (моложе 35 лет), предполагаемой причиной которых стала аритмогенная кардиомиопатия ПЖ
ЭКГ	ε-Волны или удлинение (>110 мс) комплекса QRS в правом прекардиальном отведении (V ₁ -V ₃)	Поздние потенциалы на сигнал - усредненное ЭКГ
		Инвертированные зубцы Т в правом прекардиальном отведении (V ₂ и V ₃) у людей старше 12 лет
		Спонтанная непрерывная или прерывистая ЖТ по типу БЛНПГ, документированная на ЭКГ, при ХМ или при нагрузочных тестах; частая ЖЭС (>1000/24 ч при ХМ)
Дисфункция ПЖ	Тяжелая дилатация и снижение ФВ ПЖ при невовлечении или слабом вовлечении ЛЖ; локализованные аневризмы ПЖ (акинезия или дискинезия областей с диастолическим выбуханием); тяжелая сегментная дилатация ПЖ	Легкая дилатация всего ПЖ или снижение ФВ при нормальном ЛЖ; легкая сегментная дилатация ПЖ; региональная гипокинезия ПЖ
Гистология	Обнаружение замещения миокарда фиброзной и жировой тканями при эндомикардиальной биопсии	-

Примечание: диагноз АКПЖ ставится при наличии двух первостепенных критериев или одного первостепенного и двух второстепенных, или четырех второстепенных критериев, относящихся к разным группам.

Источник (с разрешения): McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // Br. Heart J. - 1994. - N. 71. - P. 215-18.

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Врожденный синдром удлиненного интервала Q-T (см. главу 30) характеризуется аномальным удлинением интервала Q-T, приводящим к жизнеугрожающим аритмиям в сердце без органических нарушений [37]. Средний возраст появления симптомов (обмороки или ВСС) составляет 12 лет и более раннее начало симптомов обычно ассоциировано с более тяжелыми формами заболевания. Приблизительная распространенность заболевания варьирует в пределах 1:7000 и 1:3000. Однако, учитывая, что около 10-35% больных с синдромом удлиненного интервала Q-T имеют нормальный интервал Q-T и что 3-4% пробандов наследуют две независимые мутации от неродственных родителей [37, 38], возможно, что действительная распространенность заболевания существенно выше.

В начале 1960-х годов было описано два основных фенотипических варианта заболевания: аутосомно-доминантный (синдром Романо-Уорда) и редкий аутосомно-рецессивный (синдром Джервелля-Ланге-Нильсена), сочетающийся с сенсоневральной глухотой (см. главу 30).

У пациентов наблюдаются аномально удлиненная реполяризация (интервал Q-T при ЭКГ, снятой с поверхности тела), аномальная морфология зубца T и жизнеугрожающие аритмии. Сердечные события часто провоцируются физическим или эмоциональным стрессом, но в небольшом количестве случаев сердечные события случаются в покое [39]. Это наблюдение составляет основу для эффективности β -адреноблокаторов, которые являются краеугольным камнем в терапии синдрома удлиненного интервала Q-T. У нечувствительных к этой терапии пациентов применяется симпатическая денервация и/или ИКД. В соответствии со сказанным выше была предложена локус-специфическая система клинического ведения и стратификации риска.

ГЕНЕТИКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Число генов, способных вызывать удлинение интервала Q-T и нарушения ритма, постоянно растет. Интересно, что различные варианты синдрома включают фенотипы, отличные от удлиненного интервала Q-T, аритмий и ВСС. Кроме того, хотя синдром удлиненного интервала Q-T изначально считался изолированной сердечной каналопатией, на сегодняшний момент ясно, что к развитию этого заболевания могут приводить и гены, не кодирующие ионные каналы. С другой стороны, все еще актуальной является концепция, полагающая, что гены, ответственные за синдром удлиненного интервала Q-T, влияют на ионные токи непосредственно (мутации ионных каналов) или опосредованно (белки-шапероны и другие модуляторы). Мутации в генах, кодирующих калиевые каналы, таких как *KCNQ1* (синдром удлиненного интервала Q-T, вариант 1) и *KCNH2* (вариант 2), и в гене, кодирующем натриевый канал *SCN5A* (вариант 3), были обнаружены первыми среди генетических причин синдрома удлиненного интервала Q-T. Варианты синдрома удлиненного интервала 1-3 составляют более 90% всех случаев данной патологии с известным генотипом [38], поэтому большая когорта пациентов, страдающих одним из трех вариантов этого заболевания, стала доступна для исследований корреляций генотипа и фенотипа.

В настоящее время определены 12 генов синдрома удлиненного интервала Q-T (см. табл. 9.6, рис. 9.4). Некоторые из этих генов (кодирующие белки анкирин-B, кавеолин-3, белки, фиксирующие А-киназу и синтропин) вызывают синдром удлиненного интервала Q-T, изменяя внутриклеточную локализацию белка, пропускную способность ионных каналов, ответ на симпатическую стимуляцию или нитрозилирование ионного канала [41-43]. Другие гены вызывают внесердечные нарушения. Так, мутация *SACNA1C* вызывает синдром Тимоти - высоколетальный и редкий вариант, включающий сочетание удлиненного интервала Q-T с желудочковыми аритмиями, врожденными пороками сердца (открытое овальное окно, тетрада Фалло), нарушениями развития, аутизмом и нарушениями развития лицевого скелета. Мутация *KCNJ2* вызывает синдром

Андерсена: удлинённый интервала Q-T, аритмии, преходящий паралич и нарушения формирования лицевого скелета (см. табл. 9.6).

ОЦЕНКА РИСКА И ЛЕЧЕНИЕ

В последние несколько лет были очерчены различные свойства трех наиболее часто встречающихся аутосомно-доминантных варианта синдрома удлинённого интервала Q-T (LQTS 1-3). Корреляция генотип-фенотип для остальных генов часто может быть сведена к результирующему дефекту ионного тока (табл. 9.7).

Таблица 9.7. Генетические локусы и гены, участвующие в развитии аритмогенных заболеваний

Название гена	Название локуса	Локус хромосомы	Тип наследования	Белок	Функциональный эффект	Фенотип
Название гена	Название локуса	Локус хромосомы	Тип наследования	Белок	Функциональный эффект	Фенотип
KCNQ1	LQTS1	11p15.5	Аутосомно-доминантный	I_{Ks} α -субъединица калиевого канала (KvLQT1)	Потеря функций	Удлинённый интервал Q-T
	JLN1		Аутосомно-рецессивный		Потеря функций	Удлинённый интервал Q-T, глухота
	SQT2		Аутосомно-доминантный		Приобретение функций	Укороченный интервал Q-T
	AF1		Аутосомно-доминантный		Приобретение функций	ФП
KCNH2	LQTS2	7q35-q36	Аутосомно-доминантный	I_{Kr} α -субъединица калиевого канала (HERG)	Потеря функций	Удлинённый интервал Q-T
	SQT1		Аутосомно-доминантный		Приобретение функций	Укороченный интервал Q-T
	AF2		Аутосомно-доминантный		Приобретение функций	ФП
SCN5A	LQT3	3p21	Аутосомно-доминантный	Сердечная α -субъединица натриевого канала (Nav 1.5)	Приобретение функций	Удлинённый интервал Q-T
	BrS1		Аутосомно-доминантный		Потеря функций	Синдром Бругада
	AF3		Аутосомно-доминантный		Потеря	ФП

			ый		функций	
	PCCD		Аутосомно-доминантн ый		Потеря функций	Дефект системы проведения
	SSS		Аутосомно-доминантн ый		Потеря функций	СССУ
KCNJ2*	AND/LQTS7	17q23.1-q24.2	Аутосомно-доминантн ый	I _{K1} калиевый канал (Kir2.1)	Потеря функций	Удлиненный интервал Q-T, калий-чувствительный периодический паралич, дисморфия
	SQT3		Аутосомно-доминантн ый		Приобретение функций	Укороченный интервал Q-T
	AF4		Аутосомно-доминантн ый		Приобретение функций	ФП
KCNE1	LQTS5	21q22.1-q22.2	Аутосомно-доминантн ый	I _{Ks} β-субъединица калиевого канала (MinK)	Потеря функций	Удлиненный интервал Q-T
	JLN2		Аутосомно-рецессивн ый		Потеря функций	Удлиненный интервал Q-T, глухота
	AF5		Аутосомно-доминантн ый		Приобретение функций	ФП
ANK2*	LQTS4	4q25-q27	Аутосомно-доминантн ый	Анкирин В, заякоривающ ий белок	Потеря функций	Удлиненный интервал Q-T, ФП
KCNE2	LQTS6	21q22.1-q22.2	Аутосомно-доминантн ый	I _{Kr} β-субъединица калиевого канала (MiRP)	Потеря функций	Удлиненный интервал Q-T
	AF6		Аутосомно-доминантн ый		Приобретение функций	-
CACNA1C	TS/LQTS8	12p13.3	Аутосомно-доминантн ый /мозаицизм	α-Субъединица кальциевого канала	Приобретение функций	Синдром Тимоти: удлиненный интервал Q-T, синдактилия, дефекты перегородки, ДМПП

	BrS3		Аутосомно-доминантный		Потеря функций	Синдром Бругада с укороченным интервалом Q-T
CACNB2B	BrS4	10p12	Аутосомно-доминантный	β-Субъединица кальциевого канала	Приобретение функций	Синдром Бругада с укороченным интервалом Q-T
Cav3	LQTS9	3p24	Аутосомно-доминантный	Кавеолин	Приобретение функций тока натрия	Удлинённый интервал Q-T
SCN5A	LQTS10	11q23.3	Аутосомно-доминантный	β-Субъединица натриевого канала	Приобретение функций тока натрия	Удлинённый интервал Q-T
AKAP9 (yotiao)	LQTS11	7q21-q22	Аутосомно-доминантный	A-киназа заякоривающего белка	Сниженный ток калия из-за потери чувствительности к КАМФ	Удлинённый интервал Q-T
SNTA1	LQTS12	20q11.2	Аутосомно-доминантный	α ₁ -Синтрофин	Увеличенный ток натрия благодаря S-нитрозилированию натриевых каналов SCN5A	Удлинённый интервал Q-T
GPD1-L	BrS2	3p22.3	Аутосомно-доминантный	Глицерол-3-фосфат дегидрогеназа α-1 - подобный белок	Сниженный ток натрия	Синдром Бругада
RyR2	CPVT1	1q42-43	Аутосомно-доминантный	Сердечный риадиновыи рецептор	Выброс кальция в диастолу	Катехоламинергическая тахикардия
CASQ2	CPVT2	1p13.3-p11	Аутосомно-рецессивный	Сердечный кальсеквестрин	Выброс кальция в диастолу	Катехоламинергическая тахикардия

* Может вызывать фенокопию катехоламинергической полиморфной ЖТ.

Описаны локус-специфичная морфология реполяризации и локус-специфичные триггеры кардиальных событий [44]. У больных с вариантом 1 синдрома удлинённого интервала Q-T симптоматика развивается во время физической активности; и наоборот, у больных с вариантом 3 события преимущественно развиваются в покое (рис. 9.5). Слуховые стимулы и пробуждения являются относительно специфическими триггерами у больных с вариантом 2, в то время как плавание является предрасполагающим состоянием для развития кардиальных событий у больных с вариантом 1 [44].

Существуют также клинически значимые различия в частоте развития кардиальных событий, морфологии реполяризации и чувствительности к медикаментозной терапии (см. рис. 9.5). Также

продemonстрированы локус-специфичные различия, что позволило проводить оценку риска, основанную на генотипе [44]. Наихудший прогноз связан с длительностью интервала Q-T более 500 мс и генотипом вариантов 2 и 3. Пол пациента по-разному влияет на исход заболевания в зависимости от генетического дефекта: подгруппы наиболее высокого риска составляют мужчины с вариантом 3 и женщины с вариантом 2.

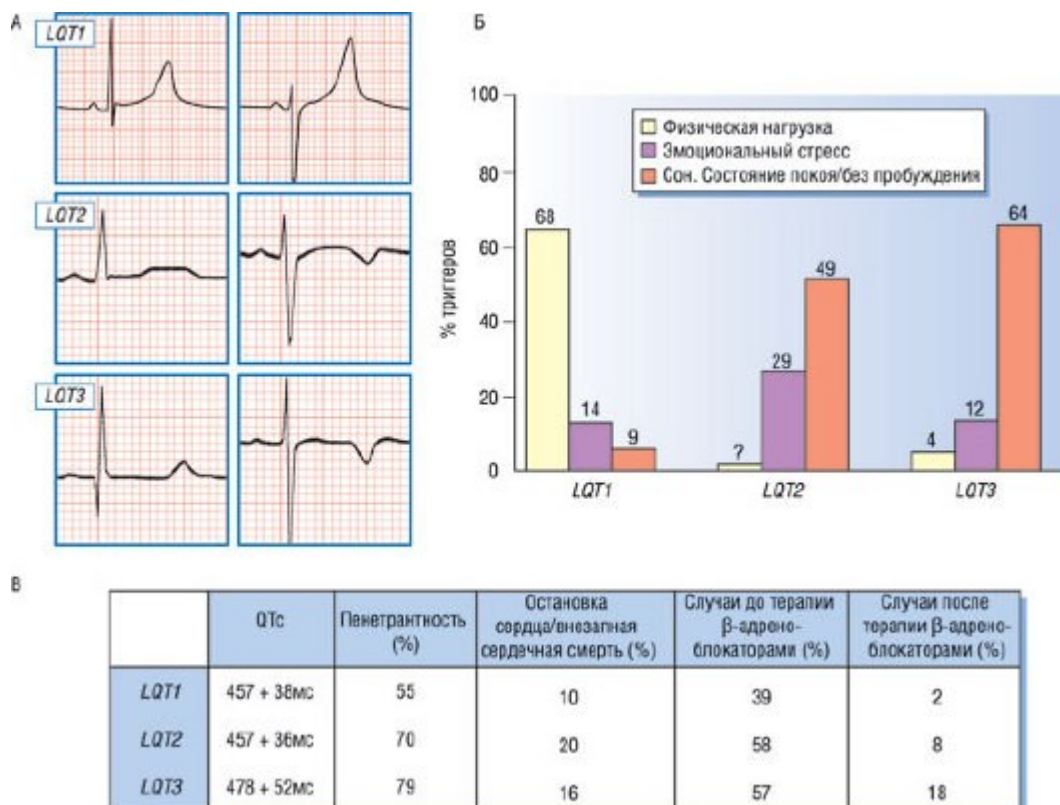


Рис. 9.5. Корреляция генотипа-фенотипа при синдроме удлинённого интервала Q-T: морфология реполяризации, вероятность события, триггеры и ответ на терапию β-адреноблокаторами в трех наиболее распространенных генетических вариантах (1-3) синдрома удлинённого интервала Q-T.

В 2004 г. были доложены данные по чувствительности к терапии пациентов с синдромом удлинённого интервала Q-T, входящих в большие когорты, наблюдаемые фондом Могери (Maugeri) в Италии. У пациентов с вариантом 1 синдрома отмечался очень хороший ответ на терапию β-адреноблокаторами, поскольку 90% из них не переносили обморок или остановку сердца в течение последующих 5,4 года наблюдения и продемонстрировали общую смертность, равную 1% [45]. Небольшому количеству больных с вариантом 1, получающих β-адрено-блокаторы, потребовалось дополнительное лечение: например, ИКД или левосторонняя десимпатизация сердца (левая каротидная симпатическая денервация). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее важной причиной кардиальных событий, возникающих во время антиадренергического лечения больных с вариантом 1 синдрома удлинённого интервала Q-T, является недостаточная комплаентность [46].

Посредством мультивариантного анализа также были определены предикторы кардиальных событий во время антиадренергической терапии:

- удлинение интервала Q-T >500 мс;
- возникновение жизнеугрожающих аритмий в возрасте до 7 лет;
- наличие у пациента вариантов 2 и 3 синдрома.

Носители мутаций *KCNH2* или *SCN5A* имеют относительный риск развития жизнеугрожающих аритмий на фоне приема β-адреноблокаторов, равный 2,81 и 4 соответственно, по сравнению с больными с вариантом 1 синдрома удлинённого интервала Q-T [45]. В соответствии с руководством Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов (ACC/AHA/ESC) от 2006 г. [1], использование ИКД у больных с вариантами 2 и 3 (интервал Q-T >500 мс) в качестве основного средства профилактики остановки сердца имеет класс доказательности IIB. Поскольку ИКД не предотвращает развитие

аритмий и учитывая молодой возраст пациентов, его имплантация предрасполагает к осложнениям, связанным с разрывом отводящих электродов и ложным срабатыванием. Соответственно поиск терапевтических альтернатив является приоритетным в данной области исследований.

ГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Мутации *KCNQ1* и *KCNH2* приводят к потере функции белка [47], приводящей к удлинению интервала *Q-T*. Однако, принимая во внимание эффективность β -адреноблокаторов при варианте 1 синдрома, срочность выработки альтернативных видов лечения для этой формы синдрома удлиненного интервала *Q-T* была невелика по сравнению с поиском стратегии коррекции потери функции, вызванной мутацией *KCNH2* (вариант 2 синдрома).

Выявлены разнообразные механизмы потери функции калиевых каналов при синдроме удлиненного интервала *Q-T*. Встраивание мутантного белка в комплексы тетрамеров может нарушать функцию нативного белка, оказывая так называемый доминантно-негативный эффект, вызывающий более чем 50% (для гетерозиготного состояния) снижение ионного тока. В других случаях мутации могут приводить к синтезу укороченных белков, которые не могут соединяться с нормальным белком и поэтому их функциональный дефект основан преимущественно на 50% снижении содержания α -субъединиц, действуя по механизму гаплонедостаточности [47]. Некоторые мутантные белки не влияют на функциональные свойства каналов. Однако они в большей степени изменяют локализацию белка в мембране; такой эффект часто определяется как неполноценный внутриклеточный транспорт [48, 49].

Тот факт, что проводимость *KCNH2* каналов непосредственно связана с внеклеточной концентрацией ионов K^+ , привел к использованию источников калия, которые, увеличивая внеклеточную концентрацию ионов калия, могут увеличить ток через калиевый канал *IKr* и хотя бы частично компенсировать неблагоприятный эффект мутации [50]. Эффективность этого подхода доказана в малых клинических исследованиях [50, 51]. Пероральные источники калия эффективно уменьшают нарушения реполяризации при варианте 2 синдрома удлиненного интервала *Q-T*, но, к сожалению, не существует данных, демонстрирующих, что они могут снижать риск неблагоприятных сердечных событий.

В последние 10 лет были найдены несколько подходов к исправлению нарушений транспорта у пациентов с вариантом 2 синдрома удлиненного интервала *Q-T* [52, 53]. Однако тестируемые вещества пока являются либо токсичными, либо блокируют канал-мишень, теряя терапевтическую эффективность.

В случае варианта 3 (мутации с увеличением функции в гене *SCN5A*) используются блокаторы натриевых каналов. К сожалению, не все пациенты с данным вариантом благоприятно отвечают на это лечение. Клинический ответ на лечение мексилетином[®] данных пациентов (как в отношении продолжительности интервала *Q-T*, так и в отношении сердечных событий) зависит от специфических биофизических свойств измененного канала (различные мутации = различные биофизические свойства). Определенно, анализ соотношения ток/вольтаж в канале демонстрирует, что если мутация вызывает негативный сдвиг в инактивации состояния покоя (т.е. меньший ток доступен при любом мембранном потенциале), лечение мексилетином[®] будет эффективным. Сдвиг инактивации устойчивого состояния корректирует с 50% подавлением действия (EC_{50} для блокирующего эффекта) данного препарата (рис. 9.6) [54]. Таким образом, исследования *in vitro* с экспрессией мутантных белков могут обеспечить полезную информацию при определении пациентов, отвечающих на лечение.

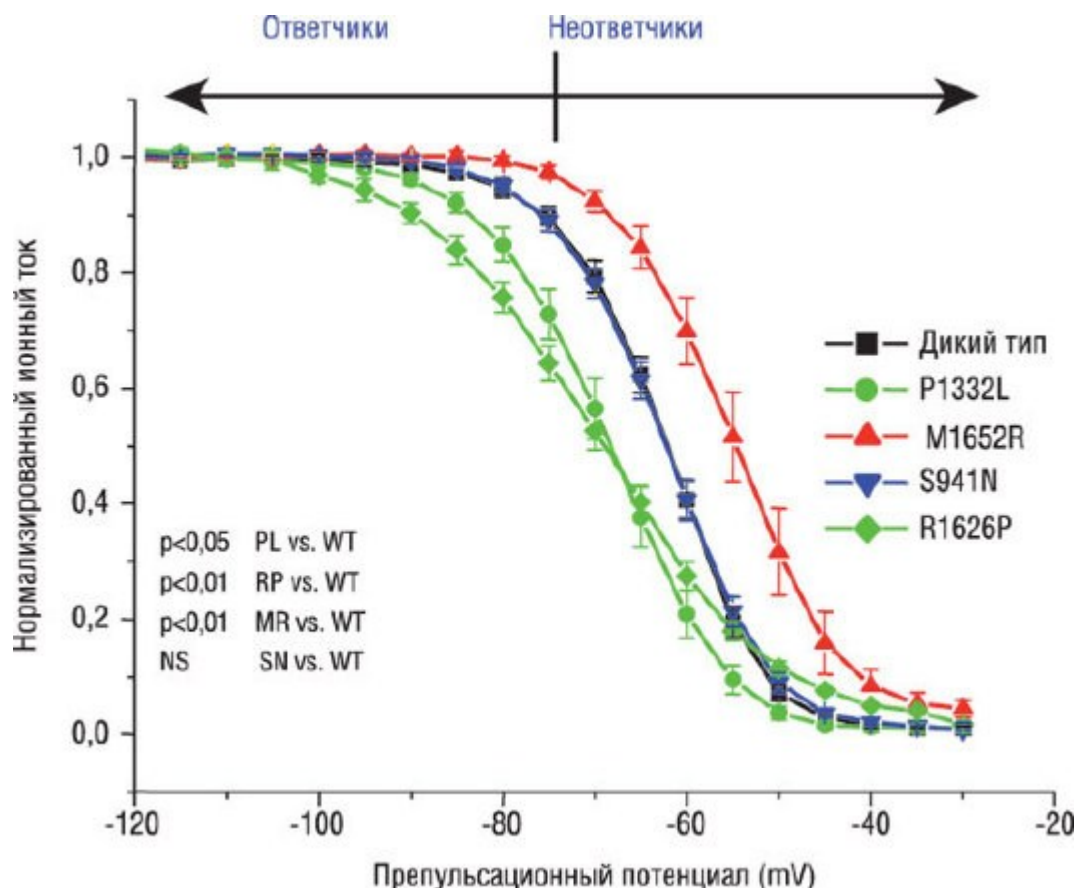


Рис. 9.6. Экспрессия мутантного гена *SCN5A* (при варианте 3 синдрома удлиненного интервала Q-T) *in vitro* позволяет предсказать ответ на терапию мексилетиномР, основываясь на анализе устойчивого состояния инактивации. Отрицательный сдвиг (зеленые линии) ассоциирован с благоприятным эффектом на продолжительность интервала Q-T. Источник: Ruan Y., Liu N., Bloise R. et al. Gating properties of *SCN5A* mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients // *Circulation*. - 2007. - N. 116. - P. 1137-1144.

Следует отметить, что некоторые из протестированных ген-специфических субстанций продемонстрировали *in vitro* или в ограниченных клинических исследованиях способность укорачивать реполяризацию. Однако все еще предстоит установить, может ли их использование быть эффективным в клинической практике и будут ли они так же уменьшать частоту развития жизнеугрожающих аритмий. В то же время важно подчеркнуть, что роль β -адреноблокаторов остается основной в ведении этого синдрома и что эти препараты являются терапией первой линии у пациентов с данным клиническим диагнозом

СИНДРОМ БРУГАДА

Синдром Бругада (см. главу 30) характеризуется типичными изменениями ЭКГ и риском опасных для жизни желудочковых аритмий, которые могут привести к ВСС.

Так как патологический, отклоняющийся от нормы тип ЭКГ может присутствовать лишь периодически или совсем не проявляться, трудно оценить истинную распространенность заболевания в общей численности населения [55]. Недавний анализ текущей литературы по распространенности типа ЭКГ, характерного для синдрома Бругада, свидетельствует о 0,12-0,2% населения. Типы ЭКГ 2 и 3, которые не являются диагностическими для синдрома Бругада, были намного более распространенными [0,6%; Приори (Priori) неопубликованные данные]. Несомненно, по причинам, которые остаются не вполне ясными, болезнь является или более распространенной, или более пенетрантной в восточных странах (главным образом, в Юго-Восточной Азии), где распространенность может достигать 3% населения [56]. Недавно была идентифицирована генетически-модифицирующая область (специфический для Азии гаплотип промоторного региона *SCN5A*), которая может играть роль в отягощении клинической картины заболевания [57].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для синдрома Бругада определены ЭКГ-критерии [58]: тип 1 считается диагностическим и включает элевацию сегмента $ST \geq 2$ мм по типу "склона", ассоциированную с неполной или полной БПНПГ и отрицательным зубцом T ; типы 2 и 3 считаются недостоверными (рис. 9.7).

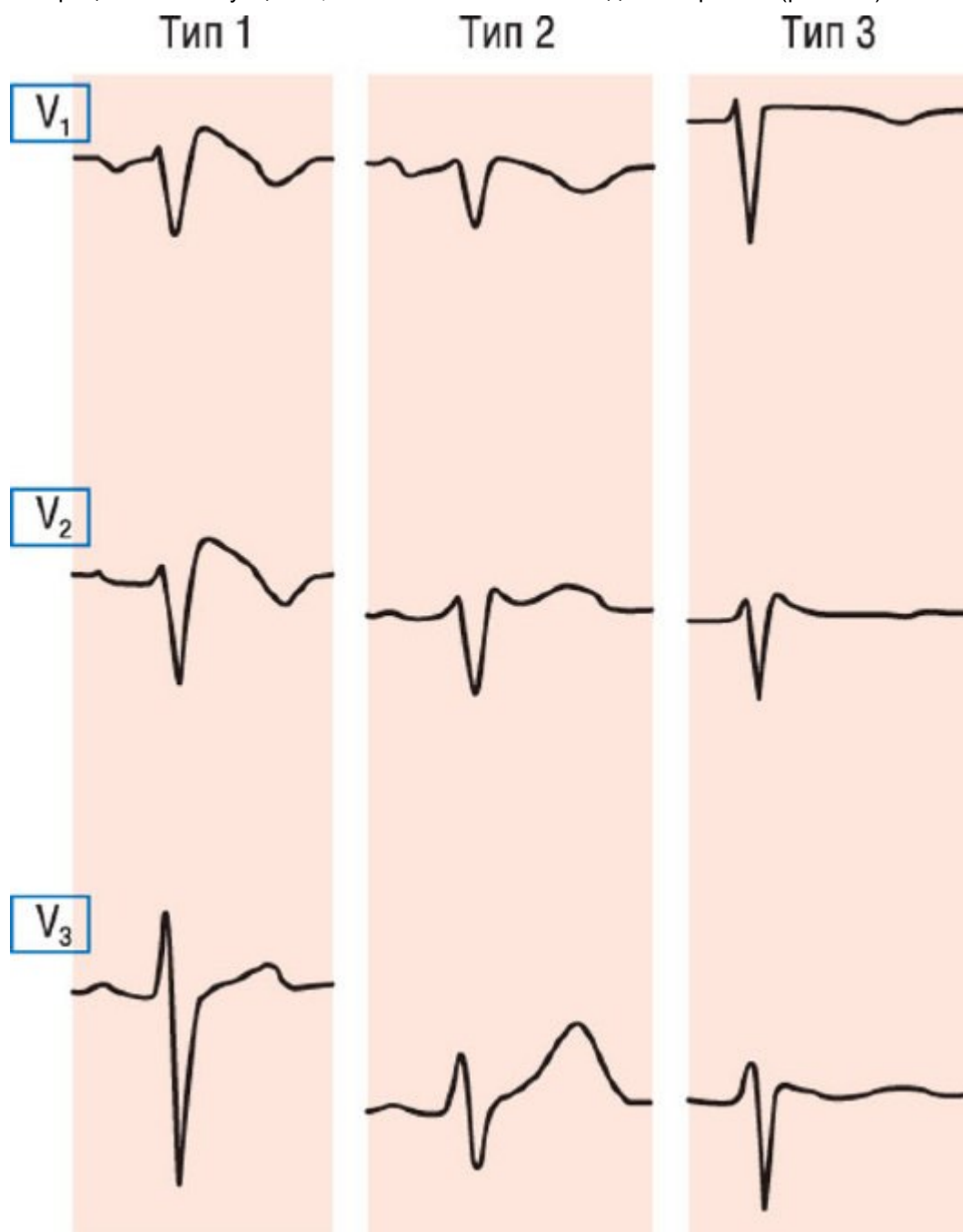


Рис. 9.7. ЭКГ при синдроме Бругада. Только тип 1 считается диагностически значимым для этого заболевания.

Тип 1 может возникать спонтанно или быть вызван фармакологической пробой с использованием препаратов IC класса (блокаторов натриевых каналов - аймалин в дозировке 1 мг/кг; флекаинид^P в дозировке 2 мг/кг). Такие фармакологические пробы показаны пациентам со 2 или 3 типом ЭКГ. Важно понимать, что синдром Бругада характеризуется неполной пенетрантностью. Чувствительность критериев для выявления носителей заболевания остается неопределенной, безусловно, составляя ниже 100%. В подгруппе пациентов, несущих мутацию в гене *SCN5A*, данное исследование имеет чувствительность 77% [59]. В связи с этим диагностика синдрома Бругада у некоторых пациентов может представлять сложности.

Тип ЭКГ при синдроме Бругада колеблется в течение времени, и использование ХМ в 12 отведениях помогает обнаружить присутствие спонтанного типа 1. Тип ЭКГ также может

зависеть от места расположения электродов, что становится более очевидным, когда V_1 и V_2 отведения расположены на одно межреберное пространство выше. Показано [60], что у пациентов с диагностически-значимой ЭКГ при высоком положении электродов (во втором или третьем межреберье) прогноз сходен с пациентами с 1 типом ЭКГ, снятой при использовании стандартного положения. К сожалению, чувствительность и специфичность данной диагностической процедуры неизвестны. Поэтому давать однозначные указания по регистрации ЭКГ у пациентов с синдромом Бругада представляется преждевременным. Возрастом начала клинических проявлений (обморок или остановка сердца) является третье-четвертое десятилетия жизни. Синдром Бругада редко диагностируется у детей и подростков, но, если определяется, его клиническая картина сходна с таковой у взрослых [61]. Сердечные события типично происходят во время сна или в покое [62] и провоцируются лихорадкой, ЛС (особенно трициклическими антидепрессантами и антиаритмическими препаратами класса I), обильными приемами пищи, особенно вечером. За общее правило нужно принимать то, что ЭКГ-проявления синдрома Бругада могут быть смодулированы автономными вмешательствами: вагосимпатическая стимуляция ухудшает, а адренергические стимулы обычно улучшают проявления [63].

Частота неблагоприятных сердечных событий (остановка сердца, разряды ИКД) находится в диапазоне 8-12% в период от рождения до 45 лет [64, 65]. Недавние обобщенные данные 1500 пациентов со средним временем наблюдения после постановки диагноза 32 мес, говорят о 10% частоте неблагоприятных событий, включая обморок, ВСС и разряды дефибриллятора [66]. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом отношение мужчин к женщинам по наличию клинических проявлений составляет 8:1.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Идентифицированы четыре гена, связанные с синдромом Бругада (см. табл. 9.7).

Первый ген (*SCN5A*) был идентифицирован в 1998 г. и является причиной заболевания приблизительно в 20-25% случаев [65]. В исследовании *in vitro* были идентифицированы несколько мутаций, влекущих целый спектр биофизических изменений, но общим заключительным механизмом действия мутаций выступает утрата натриевого тока [47]. Интересно, что мутации в *SCN5A* у пациентов с синдромом Бругада также связаны с высоким уровнем АВ-блокады и дефектом проводимости [67]. Некоторые авторы предполагают, что самый распространенный фенотип мутаций *SCN5A* - это не синдром Бругада (который характеризуется высокой степенью неполной пенетрантности), а нарастающие дефекты проводимости [67]. Присутствие блокад у пациентов с данным синдромом в значительной степени связано с увеличением вероятности мутации *SCN5A* [68].

Позднее были идентифицированы три дополнительных гена, связанные с развитием синдрома Бругада. Ген *GPD1-L* (*glycerol-3-phosphate 1*-подобная дегидрогеназа) был картирован в ранее идентифицированном локусе синдрома Бругада (3p22-25), и его мутации были идентифицированы у нескольких пациентов [69]. *GPD1-L* - димер, вовлеченный в глицерол-фосфатный двусторонний обмен электронами от цитозольного никотинамидадениндинуклеотида до митохондриальной транспортной цепи. Хотя молекулярный механизм данной формы заболевания полностью еще не изучен, исследования экспрессии *in vitro* продемонстрировали, что мутации *GPD1-L* могут обуславливать синдром Бругада, вызывая снижение транспортировки Na^+ каналов к плазматической мембране. Мутации *GPD1-L* при синдроме Бругада, вероятно, являются редкими.

Мутации генов кальциевых каналов миокарда также были описаны в связи с синдромом Бругада. Антзелевич (Antzelevitch) с соавторами описали мутации в α - (*CACNA1C*) и β - (*CACNB2B*) субъединицах в семьях с типичной для синдрома Бругада ЭКГ и коротким периодом реполяризации (интервал Q-T <360 мс) [70]. В обоих случаях электрофизиологическим эффектом являлось снижение потока ионов кальция во время фазы плато сердечного потенциала действия.

Хотя эти последние результаты значительно улучшили понимание генетических детерминант синдрома Бругада, частота появления новых вариантов мутаций неизвестна, а потому представляется преждевременным включать такие гены в общепринятое генетическое исследование.

ОЦЕНКА РИСКА И ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку для пациентов с синдромом Бругада никакой фармакологический подход до сих пор не является достаточно эффективным, имплантация ИКД в настоящее время выступает единственным доступным методом выбора. Поэтому оценка степени риска - важная проблема для выбора стратегии терапии при синдроме Бругада.

Имеющиеся данные приписывают самый высокий риск пациентам со спонтанно аномальной ЭКГ и анамнезом обмороков (рис. 9.8). Пациенты, имеющие спонтанный тип 1 ЭКГ (т.е. без приема каких-либо ЛС), находятся в группе промежуточной степени риска для сердечных заболеваний [65]. В недавнем анализе пациентов детского возраста (средний возраст 8 ± 4 года) лихорадка представляла самый важный фактор, провоцирующий аритмические события, и, как и во взрослой популяции, риск аритмических событий был выше у пациентов, имевших симптомы ранее, и у тех из них, у кого наблюдался спонтанный тип 1 ЭКГ [71]. Семейный анамнез ВСС и присутствие мутации *SCN5A* являются малозначимыми прогностическими параметрами неблагоприятных событий, хотя в клинической практике множественные случаи ВСС в семье могут стать аргументом за ИКД в целях первичной профилактики. Применимость программируемой электрической стимуляции в случае идентификации пациентов с высокой степенью риска является менее надежной, как показал недавний метаанализ [67]. Терапия с помощью ИКД однозначно показана во всех случаях для вторичного предупреждения желудочковой фибрилляции.

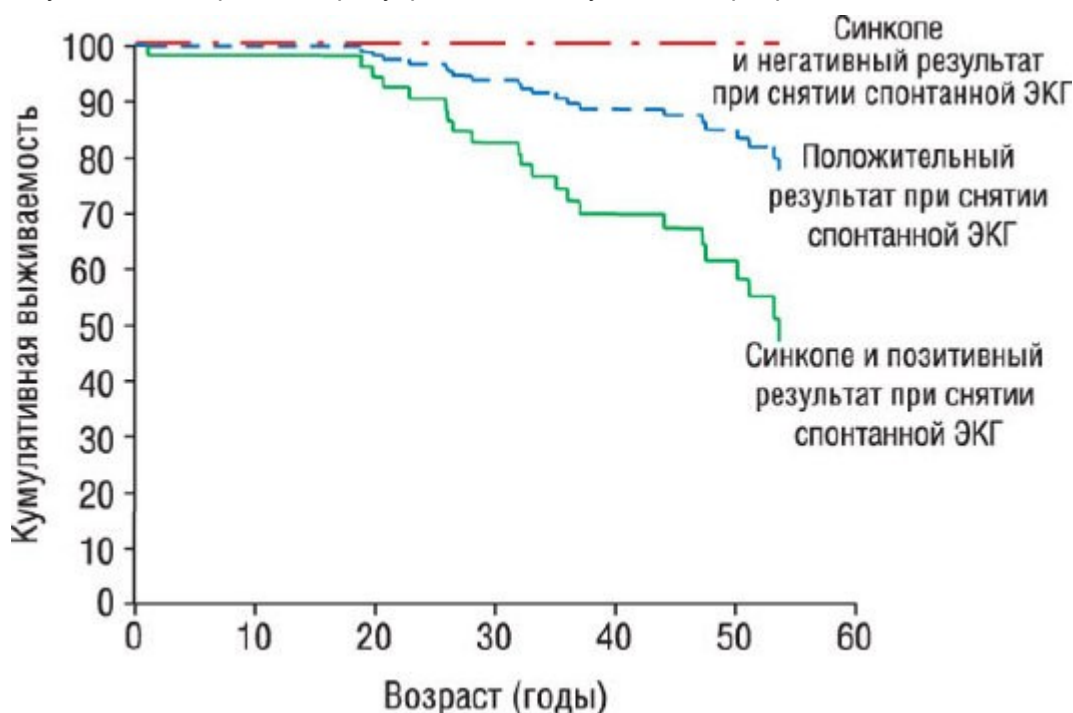


Рис. 9.8. Развитие синдрома Бругада согласно клинической картине. Пациенты с обмороками и ЭКГ типа 1 в анамнезе имеют самый неблагоприятный исход. Источник: Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management // *Circulation*. - 2002. - N. 105. - P. 1342-1347.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ДЕФЕКТ ПРОВОДИМОСТИ И СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Прогрессирующий дефект проводимости выступает частым заболеванием, особенно в старшей возрастной группе. Он характеризуется прогрессивным замедлением проводимости по системе Гиса-Пуркинье с блокадой правой или левой ножки пучка Гиса и расширением комплекса QRS. В большинстве случаев нарушение проводимости приводит к возникновению пауз и значительной брадикардии, приводящих к развитию головокружения и обморока. Прогрессирующий дефект проводимости является самой частой причиной имплантации кардиостимулятора. В большинстве случаев болезнь развивается спорадически и является проявлением дегенеративных процессов, происходящих с возрастом. Тем не менее описаны семейные случаи заболевания, предполагая наличие генетической предрасположенности.

СССУ выступает заболеванием, фенотипически ассоциированным с прогрессирующим дефектом проводимости, который проявляется брадикардией, обмороками, головокружением и слабостью. В некоторых случаях дисфункция синусового узла может сочетаться с нарушением проводимости. Как и в случае прогрессирующего дефекта проводимости, СССУ встречается среди пожилых пациентов и, как предполагается, является проявлением старения специализированной ткани миокарда, контролирующей генерацию ритма и проведения. Крайне редко встречаются случаи

семейных форм CCCY с аутосомно-доминантным типом наследования, представляя собой крайне редкое исключение.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Дефекты проводимости являются частью фенотипических проявлений некоторых генетически-детерминированных кардиомиопатий, таких как ДКМП вследствие мутаций гена ламина A/C (в других случаях они встречаются изолированно). Первый идентифицированный локус при семейном прогрессирующем дефекте проводимости, называемом также прогрессирующей семейной блокадой сердца, был картирован на 9-й хромосоме (9q13.3) и наблюдался при аутосомно-доминантном типе наследования. Связь с этим хромосомным регионом была также подтверждена рядом других авторов, но соответствующий ген до сих пор не идентифицирован. Однако путем скрининга генов-кандидатов, после исключения связи с локусом 9q13.3, другая группа исследователей описала две семьи с прогрессирующими дефектами проводимости, где в обоих случаях были выявлены мутации в гене (*SCN5A*). При анализе *in vitro* было выявлено, что данная мутация приводит к дефекту белка с потерей его функции. На сегодняшний момент представляется очевидным, что дефекты проводимости, связанные с мутациями гена *SCN5A*, тесно связаны с эффектами мутаций при *SCN5A*-связанном синдроме Бругада, и провести четкие различия между двумя этими фенотипами не всегда возможно.

В 2003 г. Бенсон (Benson) с соавторами описали пять имеющих заболевание детей из трех семей с врожденным CCCY и обнаружили состояние сочетанной гетерозиготности из шести различных мутаций в гене *SCN5A*. Две из этих мутаций ранее были ассоциированы с синдромом Бругада. Гетерозиготные носители этих мутаций являлись асимптомными, но имели субклинические нарушения проводимости, в частности АВ-блокаду первой степени, предполагая тесную взаимосвязь прогрессирующего дефекта проводимости и CCCY. Эти данные говорят о аутосомно-рецессивном характере заболевания. Что касается дефекта проводимости, данные, полученные при *in vitro* экспрессии мутаций, связанных с CCCY, согласуются с механизмом "потери функции". В последующем было описано несколько новых мутаций. Другой причиной, связанной с развитием дисфункции синусового узла и брадикардии, выступает ген ионных каналов сердечного водителя ритма - *HCN4*.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП - наиболее частая постоянная форма аритмии, встречающаяся в клинической практике (см. гл. 29). Она служит частой причиной эмболического инсульта, обуславливая примерно 75 000 инсультов в год в США и приводя к большей частоте госпитализаций, чем любая другая форма аритмии. В большинстве случаев ФП является приобретенным заболеванием, но в 3-31% случаев невозможно обнаружить лежащее в ее основе ССЗ, и в некоторых из этих случаев наследственный характер заболевания является очевидным.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

После первого описания мутации гена *KCNQ1* с механизмом "усиления функции" возрастает количество данных, говорящих о том, что некоторые ионные каналы могут действительно создавать неблагоприятный субстрат для развития аритмий (см. табл. 9.7, рис. 9.4). Мутации обнаруживаются как при семейных, так и при изолированных формах ФП (изолированная ФП в сердце без органических нарушений; см. главу 29).

Ионными каналами, ассоциированными с ФП, являются: *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNJ2*, *CACNA1C* и *KCNA5*. Все генетические дефекты, связанные с развитием ФП, за исключением *KCNA5*, являются по механизму "дефектами с усилением функции", что приводит к сокращению длительности потенциала действия и рефрактерного периода. Необходимо заметить, что эти гены экспрессируются как в предсердиях, так и в желудочках и также могут вызывать другие сердечные каналопатии со сходным эффектом "усиления функции". Причины, по которым некоторые дефекты приводят к развитию ФП, в то время как другие вызывают синдром укороченного интервала Q-T или синдром Бругада, до сих пор неясны.

СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром укороченного интервала Q-T - аритмогенное расстройство в анатомически нормальном сердце, которое, в первую очередь, характеризуется короткой реполяризацией (см. главу 30) [77]. Обморок и ВСС, обычно случающиеся в состоянии покоя, являются обычными проявлениями

этого заболевания. В отличие от других врожденных аритмогенных нарушений оказалось, что обморок - менее часто встречающийся симптом, и что большинство симптомных пациентов в качестве первого проявления заболевания имеют остановку сердца [78]. ФП также часто регистрируется при синдроме укороченного интервала Q-T. Хотя он был признан нозологической единицей несколько лет назад, было описано очень немного пациентов с этим диагнозом, таким образом оставляя открытыми множество вопросов, касающихся его диагностики, развития и лечения. Описанные случаи этого синдрома характеризовались продолжительностью интервала Q-T <320-325 мс. Также наблюдался особый переход от сегмента ST к зубцу T [78, 79]: узкий и острый зубец T (подобные тем, что наблюдаются при гиперкалиемии) с недетектируемым сегментом ST, или относительно нормальный сегмент ST с ускоренно нисходящим зубцом T (рис. 9.9). Определение укорочения интервала Q-T для постановки диагноза остается не до конца ясным. В соответствии с опубликованными данными, для постановки диагноза достаточно, чтобы интервал Q-T был длительностью менее 340-350 мс. Адаптация интервала Q-T к изменениям ЧСС также ослаблено. Поэтому он должен быть всегда измерен при уровне сердечных сокращений около 60 в минуту для того, чтобы избежать искажения результатов, вносимых формулой коррекции Базетта.

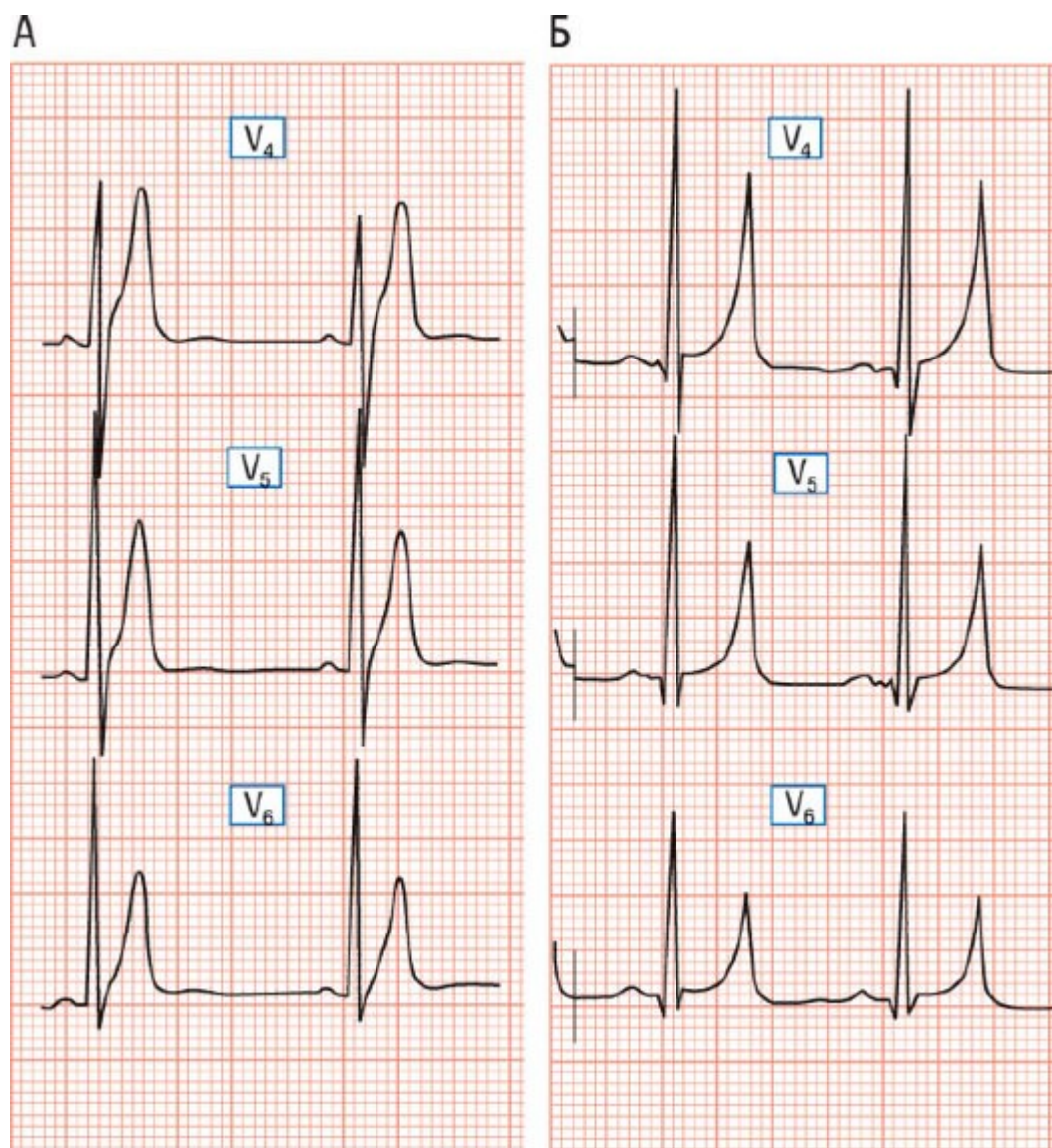


Рис. 9.9. Морфология реполяризации при синдроме укороченного интервала Q-T. А - высокий и остроконечный зубец T при отсутствии сегмента ST у пациента с мутацией KCNH2 (вариант 1 синдрома); Б - нормальный сегмент ST и восходящая часть, но очень острая нисходящая, ассоциированная с KCNJ2 (вариант 3 синдрома).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Вызывать развитие синдрома укороченного интервала Q-T могут мутации, "усиливающие функцию" в генах, кодирующих ионные каналы сердца. К этим генам относятся *KCNH2* [80], *KCNQ1* [81] и *KCNJ2* [79]. Мутации этих генов также могут приводить к развитию синдрома удлиненного интервала Q-T. Таким образом, эти синдромы выступают аллельными заболеваниями. Недавние работы показали, что мутации генов, кодирующих α - и β -субъединицы кальциевых каналов L-типа сердца (*CACNA1C* и *CACNB2* соответственно) ответственны за укорочение интервала Q-T в семьях, в которых были зарегистрированы внезапная остановка сердца, ФП, ЭКГ, свойственная синдрому Бругада типа 1. Принимая во внимание схожесть патогенеза, важно знать, что у некоторых пациентов с синдромом Бругада ФП и синдром укороченного интервала Q-T могут в значительной степени сочетаться.

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Катехоламинергическая полиморфная ЖТ вызывает интерес многих исследователей, и сейчас клиническая сущность этого заболевания достаточно хорошо изучена.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ЭКГ покоя у больных с катехоламинергической полиморфной ЖТ не содержит специфических характеристик, за исключением синусной брадикардии, отмеченной у некоторых пациентов. АВ-проводимость регистрируется в пределах нормы, сигнал-усредненная ЭКГ не содержит значительных отклонений.

Специфическим инициирующим фактором аритмии при катехоламинергической полиморфной ЖТ выступает физическая нагрузка или сильные эмоции. Тесты со ступенчатым увеличением нагрузки показывают, что желудочковая и наджелудочковая аритмии усиливаются с возрастанием нагрузки. Если пациенты продолжают упражнение, длительность периодов ЖТ прогрессивно возрастает и аритмия может стать постоянной. Часто отличительным проявлением аритмии, связанной с катехоламинергической полиморфной ЖТ, является разворот на 180° по оси соседних комплексов QRS - так называемая двунаправленная ЖТ, хотя в некоторых случаях отмечается полиморфная ЖТ. Относительно распространены НЖТ и ФП (см. рис. 9.10).

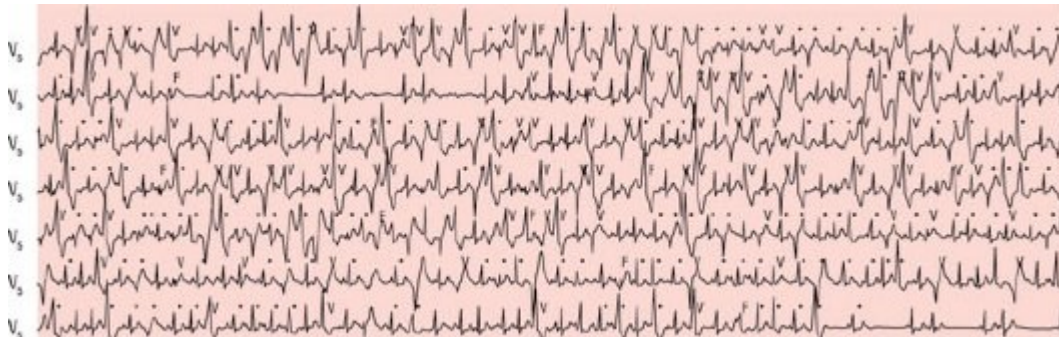


Рис. 9.10. Аритмии при катехоламинергической полиморфной ЖТ. ЭКГ показывает типичный двунаправленный зубец Т и присутствие наджелудочковой аритмии при физических нагрузках.

Согласно эпидемиологическим данным из одного из крупнейших в мире регистра катехоламинергической полиморфной ЖТ, до 60% пациентов пережили хотя бы одно кардиальное событие до 40 лет, при этом 30% этих событий - остановка сердца или ВСС на почве данной тахикардии. Поэтому эта патология считается опасным нарушением, требующим внимания и контроля, последующего врачебного наблюдения. Для контроля аритмий, вызванных нагрузкой, часто эффективными являются β -адреноблокаторы (надолол по 1-2 мг/кг в день, метопролол по 2-4 мг/кг в день). Воспроизводимость аритмий делает очень ценным использование стрессовой нагрузки для титрования их дозы при длительном ведении больного. Однако для части пациентов более мощным инициирующим фактором являются сильные эмоции. Так, ХМ также выступает мощным инструментом для диагностики и лечения катехоламинергической полиморфной ЖТ. У 29% пациентов терапия β -адреноблокаторами (в максимально переносимых дозах) не обеспечивает полной защиты [84]. Поскольку не существует других достаточно эффективных медикаментов, у таких больных целесообразно использование ИКД. В отдельных докладах предполагается, что блокаторы кальциевых каналов могут создавать дополнительную защиту, но эти данные требуют подтверждения при исследовании большего числа случаев.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гены и локусы, ассоциированные с фенотипом катехоламинергической полиморфной ЖТ, указаны в табл. 9.7. На основе данных генетического картирования молекулярный скрининг выявил мутации *RyR2* в 4 семьях, обозначив ген *RyR2* в качестве причины аутосомно-доминантной формы данной тахикардии [85]. Роль рианодинового рецептора миокарда в качестве причины катехоламинергической полиморфной ЖТ была подтверждена несколькими исследователями в течение последних 6 лет. Недавний анализ опубликованных мутаций *RyR2* показал, что они кластируются в 25 экзонах, кодирующих 4 дискретных домена белка *RyR2*: домен I (аминокислота AA 77-466), домен II (AA 2246-2534), домен III (AA 3778-4201) и домен IV (AA 4497-4959), (DI-DIV). Эти кластеры образованы высококонсервативной среди различных видов последовательностью аминокислот и считаются функционально важными.

Вскоре после идентификации мутаций *RyR2* при аутосомно-доминантной форме катехоламинергической полиморфной ЖТ Лахат (Lahat) и его коллеги картировали ген рецессивной формы на хромосоме 1p23-21 и затем выявили мутацию в гене сердечного кальсеквестрина (CASQ2) [87]. CASQ2 - белок, связывающий Ca^{2+} , находящийся в терминальных цистернах саркоплазматического ретикулула. Кальсеквестрин совместно с триадином и юнктином относится к макромолекулярному комплексу, регулирующему высвобождение саркоплазмического Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Показано, что мутации CASQ2 обнаруживаются приблизительно у 2% пациентов с катехоламинергической полиморфной ЖТ.

Биофизическая значимость мутаций *RyR2* и CASQ2 широко изучена *in vitro* и на моделях трансгенных животных [88-91]. Несмотря на существование множественных функциональных отклонений, общим итоговым следствием мутаций *RyR2* является повышенный уровень высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула, что способствует развитию следовых деполяризации и инициирует аритмию (рис. 9.11).

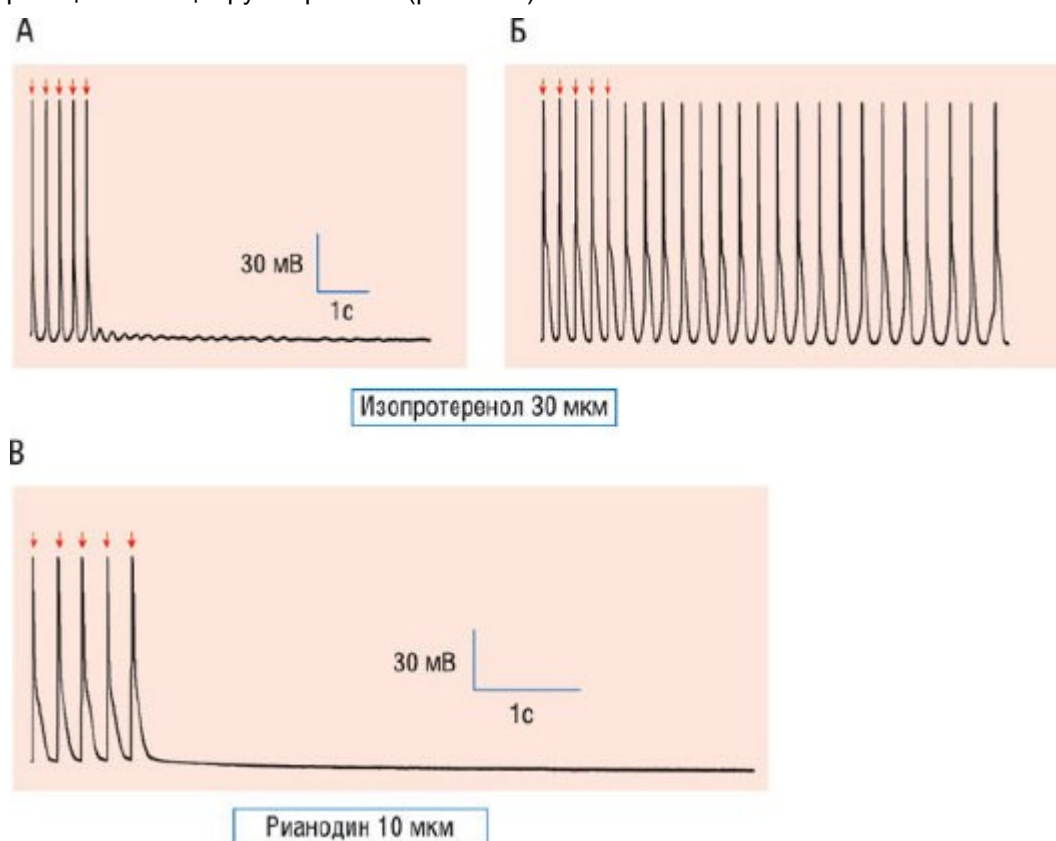


Рис. 9.11. Отсроченная постдеполяризация (А) и триггерная активность (Б), вызванная адренергической стимуляцией миоцитов, изолированных из трансгенных мышей, которые несли мутацию *RyR2* R4496C, найденную у нескольких пациентов с катехоламинергической полиморфной ЖТ. *RyR2*, взаимодействуя с рианодином, ингибирует как отсроченную постдеполяризацию, так и триггерную активность (В). Стрелки показывают навязанные стимулы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛОКУСЫ И ФЕНОКОПИИ

В 2007 г. новый локус рецессивной формы катехоламинергической полиморфной ЖТ был картирован на коротком плече 7-й хромосомы (7p14-22) с максимальным значением логарифмического отношения - 3,17. Исследование было выполнено на семье с высоким уровнем внутрисемейного родства, тремя случаями ВСС в раннем возрасте (10 лет) и одним живым индивидуумом со стресс-индуцируемой желудочковой аритмией. Интересно, что имеющаяся клиническая картина позволила предположить, что этот вариант катехоламинергической полиморфной ЖТ может быть ассоциирован с удлинением интервала Q-T (480-490 мс). К сожалению, скрининг гена-кандидата в критической области 25 cM не привел к выявлению патогенетических мутаций в нескольких исследованных генах (*SP4*, *FKBP9*, *FKBP14*, *PDE1C* и *TBX20*).

В изучение различных аритмических синдромов с 2003 г. оказался вовлечен ген анкирина 2 (*ANK2*), после того как он был ассоциирован с вариантом 4 синдрома удлиненного интервала Q-T и катехоламинергической полиморфной ЖТ. Позже группа пациентов с широким спектром "адренергически опосредованных аритмий" была скринирована на мутации гена *ANK2*, включая пациентов с такой тахикардией без мутаций генов *RyR2* и *CASQ2*. У одного пациента с адренергически опосредованной двунаправленной ЖТ [93] и была выявлена мутация анкирина. Функциональные исследования показали, что мутация приводит к потере экспрессии и неверной локализации Na/K АТФазы, Na/Ca обменника и рецептора *InsP3* (инозитолтрифосфата). Частота выявления мутаций при скрининге *ANK2* у пациентов с катехоламинергической полиморфной ЖТ пока неясна (вероятно, она крайне низка), поэтому степень клинической применимости такого тестирования неизвестна.

Возможное фенотипическое сходство и перекрытие клинических симптомов также существует между катехоламинергической полиморфной ЖТ и синдромом Андерсена-Тавиля (вариант 7 синдрома удлиненного интервала Q-T; см. табл. 9.7). Последний является наследственным аритмогенным нарушением, вызываемым мутацией в гене *KCNJ2* (также проявляется вариантом 7 синдрома удлиненного интервала Q-T). Синдром Андерсена-Тавиля характеризуется кардиальным (удлинение интервала Q-T, значительные волны U) и экстракардиальным (лицевой дисморфизм, периодический паралич) фенотипами. Однако у некоторых пациентов с этим синдромом наблюдаются нетипичные симптомы, включая только незначительное удлинение интервала Q-T или вовсе нормальную его продолжительность [94], а также двунаправленную ЖТ на фоне адренергической стимуляции. Недавно было показано, что мутации *KCNJ2*, ассоциированные с фенотипом *CPVT in vitro*, индуцируют отсроченную постдеполяризацию и триггерную активность [95]. В настоящее время неясно, имеют ли пациенты с клиническими проявлениями, сходными с катехоламинергической полиморфной ЖТ, такой же серьезный прогноз, как пациенты с генотипами *RyR2* и *CASQ2*, или же их прогноз является более благоприятным, как при синдроме Андерсена-Тавиля.

ГЕНЫ-МОДИФИКАТОРЫ В НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМОГЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ

Детальный анализ всех геномных вариантов, ассоциированных с вариабельностью клинической картины данного аритмогенного заболевания, выходит за рамки данного исследования. Тем не менее важно отметить, что многие работы в последние годы пролили свет на роль полиморфизма по одному нуклеотиду в определении аритмогенного потенциала.

Одни исследования изучали связь первичной мутации с полиморфизмами по одному нуклеотиду в кодирующей области гена [96, 97], другие показали, что полиморфизм по большому числу нуклеотидов в кодирующей области гена, промотерного региона или области альтернативного сплайсинга гена, могут влиять на параметры ЭКГ, такие как интервал Q-T, интервал P-R и показатели межжелудочковой проводимости. Более того, была исследована возможная роль полиморфизма по одному нуклеотиду кодирующей области как предиктора развития приобретенных аритмий (например, удлинение интервала Q-T и возникновение желудочковых аритмий под влиянием ЛС) [98, 99].

Другие интересные находки показали, что даже генетические варианты генов неионных каналов, такие как *NOS1AP* [100], могут значительно повлиять на процесс реполяризации миокарда в общей популяции.

В целом эти исследования подчеркивают, что специфический индивидуальный генетический фон может влиять на электрофизиологический субстрат. Практическое значение этого в приложении к определению риска, связанного с полиморфизмом по нуклеотидам, еще не ясно, но с появлением полной картины станет возможным индивидуализировать стратификацию риска, основывая ее на спектре значимых вариантов нуклеотидов.

ПОЛИГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ВВЕДЕНИЕ

ИБС имеет сложную многофакторную этиологию (см. главы 16 и 17), является семейным заболеванием, что хорошо известно клиницистам и имеет научные доказательства. Однако генетическая предрасположенность обычно имеет полигенный характер, и только в редких случаях ИБС может быть следствием моногенных мутаций - скорее болезнь развивается как следствие нескольких начальных "условий": негенетической предрасположенности и влияния окружающих факторов (рис. 9.12).

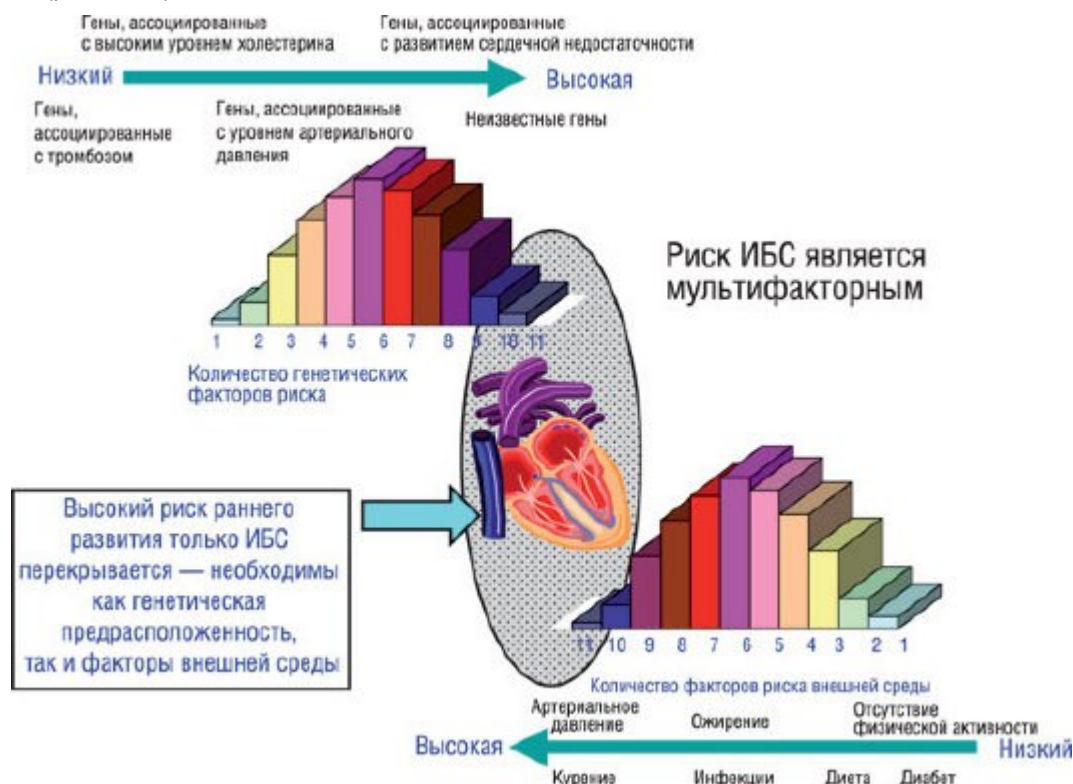


Рис. 9.12. Модель взаимодействия гена с окружающей средой при развитии ранней ИБС.

МОНОГЕННАЯ ПРИЧИНА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Клинические характеристики и генетические детерминанты семейной гиперхолестеринемии изложены в недавнем обзоре [101]. Семейная гиперхолестеринемия - аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутациями, которые прямо влияют на уровень обнаруживаемого в крови ЛПНП. Повышение уровня такого липопротеида вызывает усиление атеросклеротического процесса, что, в свою очередь, повышает риск возникновения ИБС. Клинически ИБС в типичном случае манифестирует у мужчин, гетерозиготных по семейной гиперхолестеринемии в возрасте 30-50 лет, а у гетерозигот-женщин - между 50 и 70 годами [102]. Семейная гиперхолестеринемия присутствует у 5-10% индивидуумов, у которых развивается ИБС в возрасте до 55 лет.

Терапия статинами, понижающая уровень липидов, существенно снижает заболеваемость и смертность от ИБС, поэтому весьма важно идентифицировать потенциально подверженных заболеванию пациентов. В среднем распространенность семейной гиперхолестеринемии в популяциях составляет 1:500 (но может быть существенно выше в странах с распространенными близкородственными браками, где существует так называемый "эффект основателя"), однако в настоящее время подавляющее большинство случаев остаются невыявленными.

Очевидные преимущества терапии статинами у пациентов с семейной гиперхолестеринемией были недавно описаны [103] путем оценки стандартизированного уровня смертности в Великобритании при сравнении популяций Англии и Уэльса с использованием данных о 3382 пациентах, 1650 из которых - мужчины. Стандартизированный уровень смертности был рассчитан до 1 января 1992 г. (так называемая "достатиновая эра") и после этой даты

("постстатиновая эра"). В целом общая смертность от ИБС значительно снизилась - на 37%, с 3,4-кратного увеличения до 2,1-кратного (рис. 9.13). Первичная профилактика привела к 48% снижению смертности от ИБС от 2-кратно увеличенной до неувеличенной, с меньшим эффектом (25%) у пациентов с установленным заболеванием. В постстатиновую эру смертность от всех причин была такой же, как и в общей популяции, в основном вследствие 37% снижения количества летальных исходов рака (возможно, из-за меньшего количества курильщиков среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией).

Результаты данного исследования подчеркивают важное значение ранней идентификации семейной гиперхолестеринемии и четкий положительный эффект терапии статинами.

В Великобритании были опубликованы основные положения по идентификации и лечению семейной гиперхолестеринемии [104, 105]. Показана рентабельность терапии пациентов с высокопотентными статинами для достижения по меньшей мере 50% снижения уровня ЛПНП, и всем пациентам рекомендовано ДНК-тестирование для подтверждения диагноза и облегчения тестирования родственников. Это необходимо, так как уровни ЛПНП у пациентов, имеющих семейную гиперхолестеринемию и не имеющих ее, значительным образом перекрываются, и таким образом, однозначный диагноз не может быть поставлен в ряде случаев на основании лишь измерения ЛПНП, а требуется его подтверждение при помощи генетических тестов. Ключевые рекомендации представлены в табл. 9.8, и их реализация во всех странах в настоящее время настоятельно рекомендована. Похожие рекомендации были опубликованы ранее [107] и им активно следуют в некоторых странах, например в Голландии [108], Испании [109] и Норвегии [110].

Таблица 9.8. Приоритеты в диагностике и лечении семейной гиперхолестеринемии

Рекомендации
<p>У взрослых предполагается диагноз гиперхолестеринемии при концентрации общего ХС >7,5 ммоль/л или при ЛПНП >5,2 ммоль/л.</p> <p>Не используются алгоритмы расчета риска, такие как алгоритм Фремингема/SCORE/HEART SCORE для оценки риска развития ИБС у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.</p> <p>Из-за высокого риска развития ИБС пациенты с семейной гиперхолестеринемией должны подвергаться более интенсивному лечению статинами в молодом возрасте.</p> <p>Следует давать советы по образу жизни и оказывать поддержку в их реализации.</p> <p>Следует проводить активное исследование для выявления пораженных родственников.</p> <p>Для получения оптимальных результатов в диагностике и лечении следует проводить фенотипическую и генотипическую диагностику.</p> <p>Из-за высокого риска развития ИБС пациенты с семейной гиперхолестеринемией должны подвергаться терапии с низким содержанием липидов.</p> <p>Тестирование для выявления пораженных родственников может принести пользу.</p> <p>При выявлении второстепенных признаков пациенты с кажущимся отсутствием ЛПВП должны быть немедленно подвергнуты осмотру для поиска клинических признаков синдрома истинной ЛПВП-недостаточности.</p> <p>Следует проводить семейные исследования.</p> <p>Профилактика ССЗ у этих пациентов должна состоять в том, чтобы избегать дополнительных факторов риска.</p> <p>Для пациентов с наличием в семейном анамнезе ранней ИБС (определяется, как доказательство ССЗ или ИБС, в первую очередь, у мужчин младше 55 лет и у женщин моложе 65 лет), оцененный у них по Фремингемскому исследованию риск должен быть умножен на 1,5, а другие изменяемые факторы, такие как липиды крови, АД, индекс массы тела, соответственно подвергаться лечению.</p> <p>Скрининг факторов риска должен проводиться у близких родственников всех пациентов с развивающейся ИБС, моложе 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин</p>
Семейный анамнез

Установлена важность семейного анамнеза для ИБС, он также был включен в качестве фактора риска в некоторые алгоритмы по оценке риска (например, PROCAM)

ДНК-тесты для оценки степени риска

В настоящее время методы, основанные на изучении ДНК, не являются достаточно значимыми для диагностики или лечения пациентов, а также для установления факторов риска развития ИБС

Изменено: NICE. Familial Hypercholesterolaemia, 2008. NICE: London; Wierzbicki, AS, Humphries SE, Minhas, R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance // BMJ. - 2008. - N. 337. - P. 1095.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Семейную гиперхолестеринемию вызывают мутации, по меньшей мере, в трех различных локусах [97]. Мутации в гене рецептора LDL (LDL-R) относятся к большинству идентифицированных мутаций, и более 1000 из них зарегистрировано в базе USL [111]. Семейная гиперхолестеринемия может быть вызвана мутациями в гене аполипопротеина В - самого крупного белкового компонента LDL-холестериновой частицы, и лиганда для удаления LDL его рецептором LDL-R. В частности, у представителей европейской популяции в этом гене обычно возникает определенная мутация (обычно называемая R3500Q) [101], хотя частота ее обнаружения в южной Европе ниже. Один из последних идентифицированных генов, связанных с семейной гиперхолестеринемией, кодирует белок конвертазу субтилизин/кексин типа 9, который является ферментом, вовлеченным в деградацию белка LDL-R в клеточных лизосомах и предотвращающим его собственную деградацию [101]. Одна из распространенных мутаций (p.D374Y) в гене *PCSK* в Великобритании встречается с частотой около 2% всех случаев семейной гиперхолестеринемии, и носители этой мутации имеют очень тяжелое течение ИБС.

Клиническое значение использования генетических тестов изложено в недавнем обзоре [116]. Несколько методов доступны в настоящее время, основанные на системе микроэрезов, для того чтобы проверять наличие специфических мутаций, связанных с семейной гиперхолестеринемией [109, 117, 118], а также такие, которые проверяют наличие делеции и хромосомных перестроек [119]. За этим анализом может следовать полное секвенирование кодирующих экзонов, соединений с интронами, а также промоторных областей гена. Все эти тесты выявляют мутации, вызывающие ИБС у 80% пациентов с подтвержденным клиническим диагнозом ИБС [120].

ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПРИНЦИПЫ

Подавляющее большинство случаев ИБС возникает на фоне так называемой полигенной предрасположенности. Основное свойство полигенных заболеваний - каждый конкретный генетический вариант сам по себе обеспечивает только небольшое или умеренное увеличение риска. На молекулярном уровне атеросклероз - это многоэтапный процесс, зависящий от времени и включающий взаимодействие многих различных биохимических путей (метаболизм липопротеидов, коагуляционный каскад и процесс воспаления) [121]. Генетические варианты любого из этих метаболических путей могут приводить к изменению количества или функционирования ключевых белков и, таким образом, - к нарушению тонкого гомеостатического баланса. Промежуточные фенотипы (такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение) вносят свой вклад в риск развития ИБС, сами по себе являясь полигенными нарушениями.

Факторы риска окружающей среды, такие как курение, малоподвижный образ жизни, высококалорийная диета, не являются просто дополнениями к генетическому риску. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического фона является критическим и, как показано на рис. 9.13, по-видимому, только сочетание генетической предрасположенности одновременно с факторами риска окружающей среды приводит к раннему развитию ИБС. Таким образом, генетический полиморфизм может иметь лишь частичное влияние на тех индивидуумов, которые ведут здоровый (не увеличивающий риск развития ИБС) образ жизни. Взаимодействия разных генов друг с другом скорее всего также важны, хотя в контексте ИБС об этом пока известно мало.

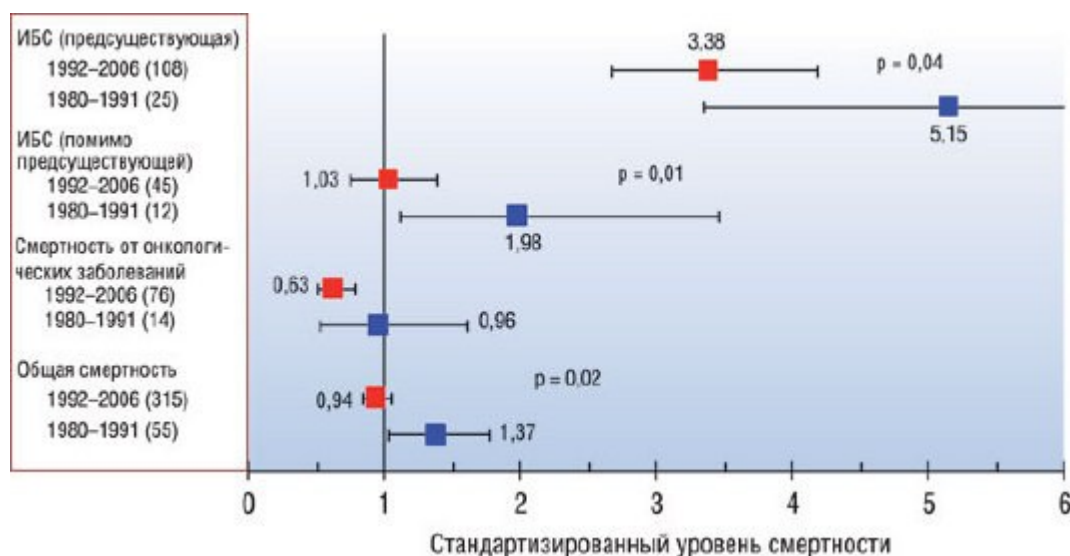


Рис. 9.13. Стандартизированный коэффициент в группе из 3382 человек с семейной гиперхолестеринемией (1650 мужчин) в Великобритании. Гиперхолестеринемия регистрировалась проспективно с 1980 по 2006 г. у 46 580 человек в год. У пациентов в возрасте 20-79 лет было зафиксировано 370 смертей, включая 190 от ИБС и 90 от рака. Стандартизированный коэффициент смертности был подсчитан перед 1 января 1992 г. - границей пре- и постстатиновых эпох. Источник: Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // Eur. Heart J. - 2008. - N. 29. - P. 2625-2633.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Для многих количественных признаков существует четкая связь с генетическими факторами, этот феномен определяется как "наследуемость признака". Так, для апопротеинов и липидов наследуемость варьирует в пределах 40-60% [122]. Это означает, что генетические факторы определяют около половины индивидуальных различий, а внешние факторы - остальное. Для С-реактивного белка показатели наследуемости низкие [123], а для фибриногена - еще ниже [124], следовательно, эти белки являются острофазными и на их уровень сильно влияют такие факторы, как инфекция, опухоли или аутоиммунные процессы.

Уровень плазматического аполипопротеина А - относительно стабильный показатель для каждого конкретного индивидуума в течение жизни, и полагают, что его наследуемость составляет более 90% [125]. Вариабельность локуса, кодирующего ген аполипопротеина А объясняет варьирование уровня плазматического аполипопротеина А в популяции [126]. Недавний метаанализ показал, что если значение уровня аполипопротеина А оказывается в верхней трети по сравнению с популяционными значениями, это связано с увеличением риска ИБС в 1,6 раза, что сходно с тем эффектом, который оказывает курение, и таким образом, аполипопротеин А, по-видимому, является главным генетическим фактором для ИБС. В поддержку этого утверждения выступает тот факт, что однонуклеотидная замена в гене *LPA*, являющаяся распространенным популяционным полиморфизмом, также влияет на риск возникновения ИБС [128]. Таким образом, целесообразно измерение уровня аполипопротеина А в качестве "генетического" фактора для дополнения факторов риска и соответственно выявления пациентов с повышенным риском развития ИБС.

ПОДХОД "КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ" И МЕТААНАЛИЗ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ АЛЛЕЛЕЙ ГРУППЫ РИСКА

В последние 15 лет наблюдается экспоненциальный рост числа исследований, посвященных выявлению генов-кандидатов для возникновения ИБС. Однако отсутствие воспроизводимости данных по аллелям кандидатных генов и их связи с риском ИБС заронило сомнения среди представителей эпидемиологической генетики. Большая их часть относится все же к исследованиям какой-нибудь одной однонуклеотидной замены, которая может оказаться простым полиморфизмом и ничего не означать [129]. В настоящее время подобные исследования сводятся к так называемому метаанализу, анализирующему ту или иную нуклеотидную замену во многих популяциях. За последние годы опубликовано несколько метаанализов (табл. 9.9).

Таблица 9.9. Список генных вариантов с опубликованными результатами по метаанализу риска развития ишемической болезни сердца. При нескольких проведенных анализах на одном и том же генном варианте показана только ссылка на последние результаты

Ген (варианты)	Генотип, ассоциированный с риском	Количество исследований (количество случаев)	Эффект (95% ДИ)	Ссылка
<i>AT1R</i> (1166A >C)	C+	27 (10,180)	1,13 (1,04- 1,23)	Ntzani et al., 2007 [137]
<i>MMP3</i> (5A/6A)	5A+	8 (3655)	1,26 (1,11- 1,4)	Abilleira et al., 2006 [138]
<i>MMP9</i> (1562C >T)	T+	5 (4817)	1,11 (1- 1,3)	Abilleira et al., 2006 [138]
<i>ApoE</i> ε2, ε3, ε4	ε2+ ε4+	121 (37,850)	0,8 (0,70- 0,90) 1,06 (0,99- 1,13)	Bennet et al., 2007 [130]
<i>LTA</i> (10G >A)	A+	7 (10,996)	1,09 (1,02- 1,16)	Clarke et al., 2006 [139]
<i>LPL</i> (N291S)	S+	21 (1203)	1,48 (1,09- 2)	Hu et al., 2006 [140]
<i>AGT</i> (T174M) (M235T)	M+ T+	43 (13478)	1,07 (0,93- 1,22) 1,11 (1,03- 1,19)	Xu et al., 2007 [141]
<i>F5</i> (1691G >A) <i>F7</i> (10976G >A) <i>F2</i> (20210G >A) <i>PAI1</i> (4G/5G) <i>GP1A</i> (807C >T) <i>GP1BA</i> (5T >C) <i>GP3A</i> (1565 C >T)	A+ A+ A+ 5G+ T+ C+ T+	60 (15,704) 24 (7444) 40 (11,625) 37 (11,763) 15 (6414) 14 (6652) 43 (16,984)	1,17 (1,08- 1,28) 0,97 (0,91- 1,04) 1,31 (1,12- 1,52) 1,06 (1,02- 1,1) 1,02 (0,97- 1,08) 1,05 (0,96- 1,13) 1,03 (0,98- 1,07)	Ye et al., 2006 [142]
<i>IL6</i> (174G >C)	C+	8 (4799)	1,12 (0,97- 1,29)	Sie et al., 2006 [143]
<i>F13</i> (V34L)	L+	12 (8743)	0,79 (0,66- 0,93)	Shafey et al., 2007 [144]

Один из наиболее изученных генов кодирует плазменный аполипопротеин Е, который называется *ApoE*. Наиболее распространенный *ApoE*-аллель - Е3. Также существуют два других варианта - Е4 и Е2 (распространенность данных аллелей среди жителей Европы составляет 0,15 и 0,07 соответственно). Изменения последовательности ДНК этого гена затрагивают две заряженные аминокислоты, которые влияют на плазменный клиренс белка и богатых ХС липопротеидов, несущих этот белок. Как следствие (рис. 9.14), существует связь данных аллелей с уровнем плазменных липидов (аллель Е2 снижает их концентрацию, а Е4 - повышает), это приводит к тому, что аллель Е2 несколько снижает риск развития ИБС, а Е4 незначительно его повышает [130].

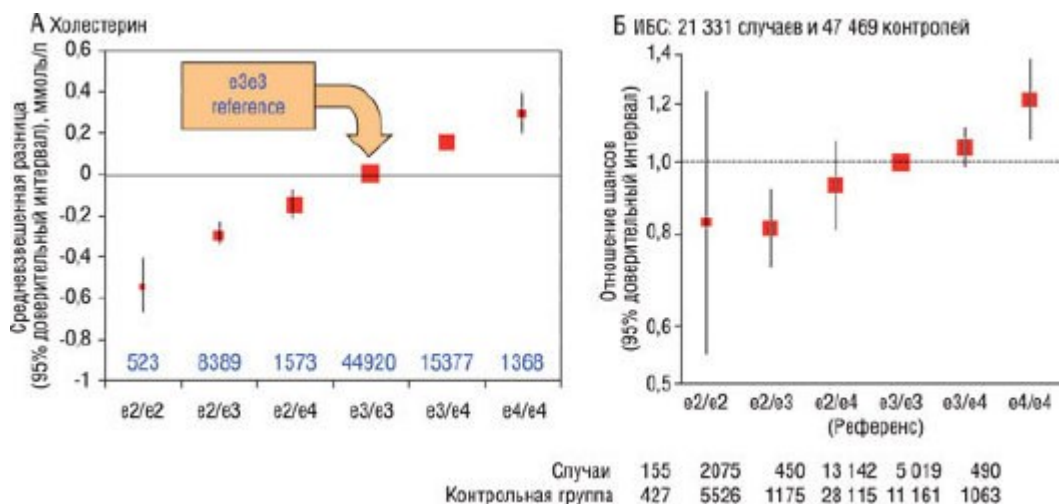


Рис. 9.14. Метаанализ влияния генотипа *ApoE* на липиды плазмы и риск развития ИБС. Для каждого исследования контрольную группу составляли некурящие люди с генотипом ε3ε3. Изменено (с разрешения): Bennet A.M., Di Angelantonio E., Zheng Y. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // JAMA. - 2007. - N. 298. - P. 1300-11.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОМА С ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА

Так как в настоящее время широко известно, что атеросклероз и ИБС развиваются в результате взаимодействий факторов окружающей среды с генетическим фоном (предрасположенностью), любой генетический тест, который определяет риск ИБС, должен включать возможность оценки таких взаимодействий. С механистической точки зрения такое взаимодействие предполагает, что на молекулярном уровне эффектом или побочным продуктом действия неблагоприятного фактора внешней среды может являться модификация молекулярной функции продукта исследуемого гена.

Так, курение связано с двукратным увеличением риска ИБС, но, что странно, у некоторых курильщиков болезнь развивается рано, а другие так и остаются относительно "защищенными". Несколько исследований показали, что индивиды, несущие аллель *ApoEε4* и одновременно курящие, имели относительно высокий риск развития ИБС по сравнению с теми, кто нес тот же аллель и никогда не курил. Но в то же время риск заболеваемости снижался у тех носителей этого аллеля, кто курил в прошлом и бросил, что, кроме всего прочего, само по себе поддерживает идею о пользе отказа от курения [131]. Хотя не все опубликованные исследования подтверждают эту связь, повторный анализ [132] и изучение больших выборок показало, что по сравнению с никогда не курившими носителями аллеля *ApoEε3/ε3*, курящие носители аллеля *ApoEε4* имели значительно более высокий риск возникновения ИБС, с более чем просто аддитивным эффектом "курение плюс генетическая предрасположенность". Повторный анализ данных Фремингемского исследования (Framingham Offspring) также подтверждает предположение, что описанный эффект сочетания аллеля *ApoEε4* и курения более чем аддитивный. Также в большом проспективном исследовании Whitehall-II в Великобритании, где доля курильщиков относительно небольшая (<15%), ε4 не был связан со значительным риском ИБС [134]. Эти данные убеждают в том, что носительство *ApoEε4* само по себе не повышает значительно риск ИБС, а только в тех случаях, когда речь идет о некурящих людях. Если эта информация подтвердится, ясно, что любой генетический тест на наличие варианта гена *ApoE* может быть малоинформативным при отсутствии информации о курении.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ МЕТААНАЛИЗЕ

Как показано в табл. 9.9, так же как и в случае с апопротеином *E*, несколько вариантов оказываются ассоциированными статистически значимым образом с риском, хотя и оказывают скорее умеренный эффект. Несмотря на то что эти данные кажутся обнадеживающими и основываются на совместных результатах многих исследований, их интерпретация требует аккуратности. В некоторых исследованиях были проанализированы отдельно результаты небольших исследований и определена более высокая степень риска, чем в более крупных исследованиях [135]. Эти данные подчеркивают погрешности, связанные с публикациями, в которых более мелкие исследования со статистически значимыми результатами имели преимущество перед более крупными с недостоверными результатами, данные по которым так и не были опубликованы. Результатом является то, что метаанализ (см. табл. 9.7) может являться недостоверным и имел бы меньший уровень значимости, если бы были доступны данные всех исследований.

Несмотря на то что риск, оцениваемый посредством метаанализа для каждого генетического варианта, является умеренным, он все же может иметь некоторое клиническое значение в комбинации при создании профиля генетического риска. Так, создание генетических тестов требует одновременных исследований множества генов и понимания того, как их эффекты дополняют друг друга и взаимодействуют. Представление о ценности отдельного генотипа для значимого улучшения прогнозирования риска ИБС вряд ли поменяется, отчасти поскольку эффект, ассоциированный с каждым отдельным вариантом полиморфизма по одному нуклеотиду, является достаточно умеренным (в пределах 1,12-1,73 см; см. табл. 9.9), отчасти потому, что количество определенных индивидуумов, несущих конкретный аллель, невелико. Однако при комбинации нескольких независимых вариантов нуклеотида, доказанно связанных с риском ИБС, обладать любым неблагоприятным генотипом будет большая часть субъектов и многие (случайным образом) будут иметь более чем один аллель риска (поскольку они наследуются независимо), при этом эффект в отношении риска, скорее всего, является аддитивным. В качестве примера исследовалась потенциальная возможность использования одиннадцати вариантов, полиморфных по одному нуклеотиду, в десяти кандидатных генах (*APOB*, *eNOS*, *ApoE*, *ACE*, *PAI1*, *MTHFR*, *GPIIb-IIIa*, *PON1*, *LPL1* и *CETP*), используя прогностический риск по данным метаанализа. Как показано на рис. 9.15, А [136], с учетом опубликованных аллельных частот ожидается, что около 18% общей популяции обладают менее чем тремя аллелями риска, приблизительно 50% являются носителями трех или четырех аллелей риска, 8,3% имеют шесть, а 3% семь и более аллелей риска. По сравнению с теми, у кого имеется три или четыре риск-ассоциированных генотипа, те, у кого имеется семь и более, имеют значительно более высокий риск среднего отношения шансов к ИБС, 1,7 (95% ДИ, 1,14-2,25) и 4,51 (95% ДИ, 2,89-7,04), соответственно тогда как люди, имеющие два и менее аллелей риска, будут иметь значительную степень защиты от развития ИБС. Принимая во внимание возраст и носительство аллелей риска, средняя десятилетняя вероятность развития ИБС для пятидесятилетнего человека составляла 16% (8,6-24,8), при этом почти каждый пятый будет иметь риск более 20%. Эти результаты являются обнадеживающими и дают основание полагать, что распространенные полиморфизмы по одному нуклеотиду с умеренной степенью риска в комбинации имеют клиническое применение, но будет ли это группа из данных конкретных одиннадцати вариантов полиморфизма по одному нуклеотиду и добавит ли это информации к уже имеющемуся эффекту сердечно-сосудистых факторов риска - покажут дальнейшие эксперименты.

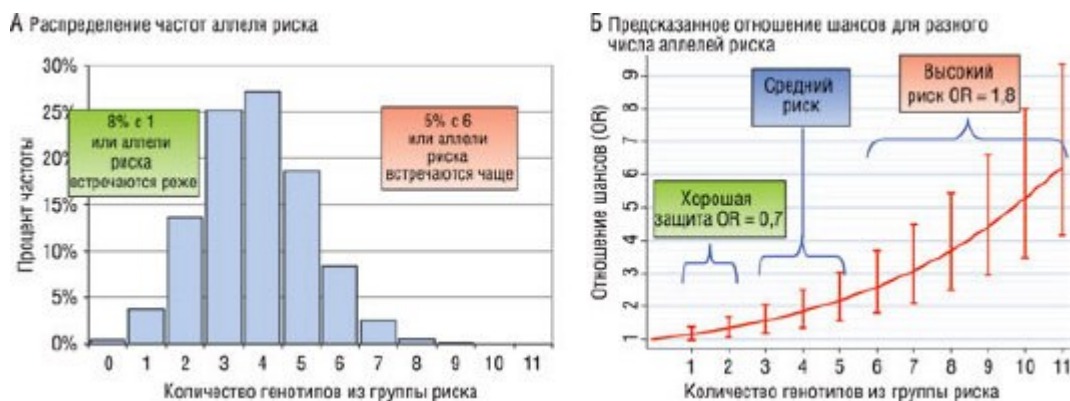


Рис. 9.15. Аллели, ассоциированные с риском развития ИБС. А - распределения частот индивидуумов с разным количеством риск-ассоциированных полиморфизмов, основанные на известных частотах европейских популяций (при условии независимой сегрегации); Б - частотно-выравненные отношения шансов развития ИБС для носителей разного

количества аллелей риска, при 95% ДИ. Источник: Drenos F., Whittaker J.C., Humphries S.E. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk // *Ann. Hum. Genet.* - 2007. - N. 71. - P. 611-669.

НОВЫЕ ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Не так давно три полногеномных ассоциативных исследования, независимо проводимые исландской компанией "Декод" (Decode), канадской группой и британским консорциумом "Велкам Траст" (WTCCC), идентифицировали отдельный регион на 9-й хромосоме 9p21.3, ассоциированный с ИБС или риском ИМ [145-147]. С учетом размера исследования (в сумме более 10 000 случаев и 20 000 контролей), уровень статистической определенности является очень большим (примерно соответствует $p < 10^{-20}$), и воспроизводимость в ряде независимых исследований не оставляет сомнения относительно данной находки. Интересно отметить, что полиморфизм по одному нуклеотиду в данном регионе также был ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа [148] и риском развития аневризмы брюшной аорты [148, 149], предполагая универсальный механизм, лежащий в основе этих заболеваний. Учитывая высокую частоту аллеля риска (примерно 50% являются носителями, а примерно 23% являются обладателями двух копий) и степень оказываемого этим полиморфизмом эффекта, как оценивается, данный аллель имеет приписываемый популяционный риск 20% в отношении развития ИМ. Это значит, что элиминация в популяции риска, ассоциированного с данным локусом, снизит частоту развития ИМ на 20%. Таким образом, идентификация данного локуса как ассоциированного с риском ИБС дает возможность исследования нового и потенциально крайне значимого патогенетического пути и разработки терапевтического подхода в дополнение к существующим методам снижения риска.

Механизм, посредством которого варианты ДНК в этом регионе 9-й хромосомы увеличивают риск ИБС, до сих пор неясен. Кроме того, ни один из генотипов, используемых в трех исследованиях, не был связан с какими бы то ни было обычными факторами риска ИБС, таким как повышенное АД или уровень липидов. В регионе 9-й хромосомы имеется относительно немного идентифицированных генов, но большинство вероятных кандидатов входят в состав кластера, включающего CDKN2A-ARF-CDKN2B, которые вовлечены в контроль клеточного цикла. Этот локус часто делетирован в клетках злокачественных опухолей. Он также играет роль в пролиферации клеток, старении и апоптозе - процессах, вовлеченных в атерогенез. Хотя никакие замены нуклеотидных последовательностей, которые непосредственно изменяют функцию белков, не были идентифицированы, по данным недавних публикаций, возможно, что изменения последовательности ДНК, которые влияют на уровень экспрессии этих ключевых белков, также могут иметь значение. Это влияло бы тогда на способность клеток сосудистой системы к пролиферации (например, эндотелиальных, гладкомышечных, или моноцитов-макрофагов-пенистых клеток при повреждении) и, как следствие, приводило бы к старению и апоптозу, вызывая рост или разрыв атеросклеротической бляшки.

Будет ли анализ полиморфизма по одному нуклеотиду иметь клиническое значение? Исследования методом "случай-контроль" эффективны для обнаружения гена, но они дают ограниченную прогностическую информацию, которая требует проведения проспективных исследований.

Улучшит ли возможность определения генотипа хромосомы 9p21.3 стратификацию риска будущих событий ИБС в дополнение к таким факторам риска, как ХС, триглицериды, АД, возраст и курение (рис. 9.16)? Во втором исследовании Northwick Park Heart ключевые полиморфные варианты по одному нуклеотиду были генотипированы посредством полногеномных ассоциативных исследований [rs10757274 A > G (G частоты=0,48)], включающем 2742 мужчин средних лет, с 270 случаями ИБС и более чем 15-летним проспективным наблюдением [150]. Как показано на рис. 9.16, А, была подтверждена связь с развитием ИБС, [отношение риска у GG при сравнении с AA мужчинами - 1,60 (1,12-2,28)] при частоте у описываемого населения 26,2%. Также изучалась потенциальная эффективность этого полиморфизма в выявлении мужчин с высокой степенью риска ИБС. Как показано на рис. 9.16, В, среди NPHS-II мужчин у 157 стартовое значение суммы факторов риска было ≥ 23 , что соответствовало предсказанному для них 10-летнему риску развития ИБС >20%, и определило для них показателя к использованию статинов в соответствии с рекомендациями Объединенного Британского общества (JBS). Из этой группы у 33 мужчин развилась ИБС (доля случаев - 21%). Однако у 55 мужчин с показателем факторов риска <33, но чей показатель был ≥ 23 после добавления к факторам риска генотипа rs10757274, наблюдалось 12 случаев ИБС (доля случаев - 22%). Стартовые значения уровня ХС в этих двух группах были 6,73 и 6,78 ммоль/л соответственно и, основываясь на ожидаемом положительном эффекте снижения этого показателя до JBS2 [целевого (4 ммоль/л)], одинаковое число случаев ИБС было бы предотвращено в обеих группах (9,1 против 8,5 предотвращенных/100 обследованных, $p > 0,5$).

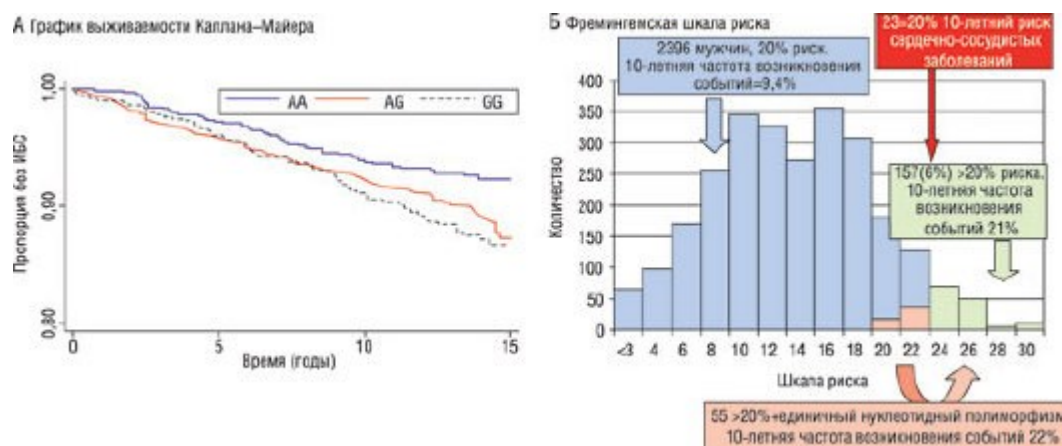


Рис. 9.16. Клиническая значимость однонуклеотидного полиморфизма на 9-й хромосоме. А - кривая выживаемости Каплана-Майера для однонуклеотидного полиморфизма rs10757274 A > G) среди NPHS-II; Б - Фремингемская шкала риска. Источник: Talmud P.J., Cooper J.A., Palmen J. et al. Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men // Clin. Chem. - 2008. - N. 54. - P. 467-474.

Таким образом, в то время как анализ никакого отдельно взятого полиморфизма по одному нуклеотиду не является достаточно эффективным для клинического применения, несколько новых потенциально применимых вариантов, полиморфных по одному нуклеотиду генов, идентифицированных при помощи полногеномных ассоциативных исследований, в комбинации с полиморфизмами на 9-й хромосоме и полиморфизмами, выявленными в результате метаанализа, вполне могут быть использованы в клинических целях.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (СМ. ГЛАВУ 13)

ПОЛИГЕННОСТЬ НАСЛЕДОВАНИЯ

Многие показатели, определяющие уровень АД (сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление, объем циркулирующей крови и почечная регуляция водно-электролитного баланса) находятся под влиянием разнообразных нейрокринных, эндокринных, пара- и аутокринных факторов (см. гл. 13) [152-155]. Ввиду комплексного патогенеза заболевания появились направления по идентификации генов, ответственных за регуляцию АД, обуславливающих предрасположенность к повреждению органов-мишеней и воздействию диетических особенностей и факторов окружающей среды [156, 157].

По данным близнецовых исследований более 30% вариабельности АД объясняется генетической изменчивостью. Несмотря на то что в редких случаях при менделевских формах артериальной гипертензии наличие единственного генетического дефекта может приводить к значительному повышению АД [158, 159], у большинства пациентов развитие артериальной гипертензии обусловлено полигенным воздействием, т.е. вероятно изменение лишь в одном-единственном гене оказывает минимальный эффект на АД.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

МЕНДЕЛЕВСКИЕ ФОРМЫ

Характеристика генетических вариантов внутри семей с моногенными формами артериальной гипертензии привела к идентификации специфических мутаций, приводящих к гипер- или гипотензии [158, 160-163]. Было обнаружено, что многие из этих мутаций напрямую влияют на поддержание почечного водно-электролитного баланса, однако подобные редкие аномалии составляют менее 1% всех случаев артериальной гипертензии.

АНАЛИЗ СЦЕПЛЕНИЯ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

Изучение биологических механизмов преимущественно связано с исследованием полиморфных маркеров генома РААС, адренергических путей, сосудистых и метаболических генов. Выбор гена-кандидата при подобном подходе в большей степени основывается на понимании молекулярного действия кодируемого им белка. Тем не менее недостаток воспроизводимых результатов и

отсутствие четкой, достоверной ассоциации с гипертензией [164, 165] свидетельствуют об определенных ограничениях данного подхода, таких как упор на ранее существующие механистические гипотезы, недостаточный уровень значимости и выбор неподходящих генов-кандидатов.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ С ГЕНАМИ-КАНДИДАТАМИ

Большинство исследований ассоциаций артериальной гипертензии с генами-кандидатами были организованы по типу случай-контроль с участием от 300 до 500 пациентов с артериальной гипертензией и контрольной группы аналогичного размера. Выбор генов-кандидатов также основывался на знании механизма действия определенного белка в регуляции АД. В подавляющем большинстве случаев результаты этих исследований имели неубедительный уровень статистической достоверности, мало подтвержденный в других популяциях [166]. Применение подхода полногеномного поиска может способствовать идентификации новых генов и механизмов, вовлеченных в развитие гипертензии и регуляцию АД.

ГЕНОМ-СКАНИРУЮЩИЙ АНАЛИЗ СЦЕПЛЕНИЯ

В настоящее время тысячи микросателлитных маркеров и микрочипов, содержащих вплоть до 500 000 вариантов одного нуклеотида, стали коммерчески доступны и уже были использованы для идентификации более 100 связанных с АД локусов количественных признаков. Действительно, некоторые хромосомы человека, в том числе 1-я, 2-я, 3-я, 17-я и 18-я, содержат множественные локусы, связанные с АД-ассоциированными фенотипами (нередко с перекрывающимися интервалами достоверности), показывая, таким образом, что любая отдельная геномная область оказывает лишь небольшое влияние на предрасположенность к артериальной гипертензии.

В рамках программы WTCCC (Wellcome Trust Case Control Consortium) было проведено полногеномное исследование, включившее около 2000 пациентов и 3000 лиц контрольной группы. В данном исследовании статистически достоверных ассоциаций с гипертензивными фенотипами выявлено не было, что может быть связано с наличием артериальной гипертензии у лиц контрольной группы. Малое влияние каждой отдельной геномной области на предрасположенность к артериальной гипертензии означает, что подобного рода исследования, вероятно, не обладают достаточным уровнем значимости для идентификации каких-либо неизвестных ранее генов [147].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Как скоро новая генетическая информация станет использоваться практическими кардиологами? Определенно, в настоящее время ДНК-исследование должно применяться для выявления заболевания у родственников при моногенных заболеваниях, таких как ГКМП и семейная гиперхолестеринемия. Весьма вероятно, что по прошествии 2-3 лет врачи будут иметь панель ДНК-тестов, которые имеют значение для стратификации риска помимо и в дополнение к традиционным факторам, классически используемым в алгоритмах оценки риска. Таким образом, в будущем пациент может быть назначен на визит в течение 2-3 нед и, если предварительно в лабораторию будут присланы смывы из ротовой полости для проведения ДНК-тестирования, ко времени его посещения будет уже доступна генетическая информация для обсуждения на визите. Такие образцы легко можно протестировать на 20-100 различных мутациях и, с учетом снижения стоимости и высокой продуктивности, можно достичь цены в 20-30 Евро.

Параллельно техника ресеквенирования (т.е. ДНК-ресеквенирующий чип) позволит проводить скрининг сотен различных вариантов полиморфизма по одному нуклеотиду, для которых была доказана связь с риском возникновения комплексных заболеваний. Заведомая информация о высокой или низкой степени риска развития таких заболеваний, как ИБС или артериальная гипертензия, может значительно улучшить не только исход заболевания (путем применения превентивного лечения и изменения образа жизни), но и использование ресурсов здравоохранения.

Еще одной масштабной целью, которая достижима посредством детального понимания молекулярных механизмов ССЗ, является разработка более эффективных терапевтических подходов, воздействующих на данные патогенетические пути. Для этого используются два подхода:

создание и использование химических веществ (препаратов), которые могут специфически и селективно воздействовать на последствия определенных генетических замен (как в случае ген-специфической терапии наследственных нарушений ритма);

прямая модификация аномального генетического субстрата (генная терапия).

Последняя цель может быть достигнута либо путем коррекции мутации с заменой на "здоровые" копии гена, либо путем модуляции экспрессии других генов (*up*-регуляция и *down*-регуляция) для достижения специфического противодействующего мутациям эффекта. В данной области активно трудятся множество исследователей, и, вероятно, в будущем цель генной терапии будет достигнута, позволив преодолеть ограничения традиционной медикаментозной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Ashrafian H., Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype // J Am Coll Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 1251-1264.

Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14 (Suppl.2). - S1-S113.

Hamsten A., Eriksson P. Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease: from hyperbole through doubt to cautious optimism // J. Intern. Med. - 2008. - Vol. 263. - P. 538-552.

Liu N., Ruan Y., Priori S.G. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2008. - Vol. 51. - P. 23-30.

Marian A.J. Genetic determinants of cardiac hypertrophy // Curr. Opin. Cardiol. - 2008. - Vol. 23. - P. 199-205.

Priori S.G., Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology: part I: Mendelian diseases: cardiac channelopathies // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 1130-1135.

Priori S.G., Napolitano C., Cerrone M. Experimental therapy of genetic arrhythmias: disease-specific pharmacology // Handb. Exp. Pharmacol. - 2006. - Vol. 171. - P. 267-286.

Roberts R. Genetics of premature myocardial infarction // Curr. Atheroscler. Rep. - 2008. - Vol. 10. - P. 186-193.

Watkins H., Ashrafian H., McKenna W.J. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux // Heart. - 2008. - Vol. 94. - P. 1264-1268.

Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 2099-2140.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Europace. - 2006. - Vol. 8. - P. 746-837.

2.Niimura H., Bachinski L.L., Sangwatanaroj S. et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 338. - P. 1248-1257.

3.Fatkin D., Graham R.M. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies // Physiol. Rev. - 2002. - 82. - P. 945-980.

4.Watkins H., McKenna W.J., Thierfelder L. et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332. - P. 1058-1064.

5.Keren A., Syrris P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2008. - Vol. 5. - P. 747.

- 6.Marian A.J. Genetic determinants of cardiac hypertrophy // Curr. Opin. Cardiol. - 2008. - Vol. 23. - P. 199-205.
- 7.Binder J., Ommen S.R., Gersh B.J., et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations // Mayo Clin. Proc. - 2006. - Vol. 81. - P. 459-467.
- 8.Solomon S.D., Wolff S., Watkins H., et al. Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of the beta-myosin heavy chain gene // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 22. - P. 498-505.
- 9.Richard P., Charron P., Carrier L., et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 2227-2232.
- 10.van der Merwe L., Cloete R., Revera M., et al. Genetic variation in angiotensin-converting enzyme 2 gene is associated with extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy // Hum. Genet. - 2008. - Vol. 124. - P. 57-61.
- 11.Daw E.W., Chen S.N., Czernuszewicz G., et al. Genome-wide mapping of modifier chromosomal loci for human hypertrophic cardiomyopathy // Hum. Mol. Genet. - 2007. - Vol. 16. - P. 2463-2471.
- 12.Wang P., Zou Y., Fu C., et al. MYBPC3 polymorphism is a modifier for expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2005. - Vol. 329. - P. 796-799.
- 13.Karkkainen S., Peuhkurinen K. Genetics of dilated cardiomyopathy // Ann. Med. - 2007. - Vol. 39. - P. 91-107.
- 14.Marian AJ, Yu QT, Workman R, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death // Lancet. - 1993. - Vol. 342. - P. 1085-1086.
- 15.Brugada R., Kelsey W., Lechin M., et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // J. Investig. Med. - 1997. - Vol. 45. - P. 542-551.
- 16.Patel R., Lim D.S., Reddy D., et al. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // J. Mol. Cell Cardiol. - 2000. - Vol. 32. - P. 2369-2377.
- 17.Olson T.M., Michels V.V., Thibodeau S.N., et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure // Science. - 1998. - Vol. 280. - P. 750-752.
- 18.Schmitt J.P., Debold E.P., Ahmad F, et al. Cardiac myosin missense mutations cause dilated cardiomyopathy in mouse models and depress molecular motor function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. - Vol. - 103. - P. 14525-14530.
- 19.Knoll R., Hoshijima M., Hoffman H.M., et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy // Cell. - 2002. - Vol. 111. - P. 943-955.
- 20.Fuchs E., Cleveland D.W. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease // Science. - 1998. - Vol. 279. - P. 514-519.
- 21.Cox G.F., Kunkel L.M. Dystrophies and heart disease // Curr. Opin. Cardiol. - 1997. - Vol. 12. - P. 329-343.
- 22.Suomalainen A., Paetau A., Leinonen H., et al. Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1319-1320.
- 23.Shin W.S., Tanaka M., Suzuki J., et al. A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - Vol. 67. - P. 1617-1620.
- 24.Taniike M., Fukushima H., Yanagihara I., et al. Mitochondrial tRNA(Ile) mutation in fatal cardiomyopathy // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1992. - Vol. 186. - P. 47-53.
- 25.D'Adamo P., Fassone L., Gedeon A., et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies // Am. J. Hum. Genet. - 1997. - Vol. 61. - P. 862-867.
- 26.Ichida F., Tsubata S., Bowles K.R., et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 1256-1263.

- 27.Vatta M., Mohapatra B., Jimenez S., et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 2014-2027.
- 28.McKenna W.J., Thiene G., Nava A., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // *Br. Heart J.* - 1994. - Vol. 71. - P. 215-218.
- 29.Thiene G., Corrado D., Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *Orphanet. J. Rare. Dis.* - 2007. - Vol. 2. - P. 45.
- 30.Wichter T., Paul M., Wollmann C., et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1503-1508.
- 31.Turrini P., Corrado D., Basso C. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 3075-3080.
- 32.Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1813-1821.
- 33.Gray J.R., Davies S.J. Marfan syndrome // *J. Med. Genet.* - 1996 May. - Vol. 33. - P. 403-408.
- 34.De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am J Med. Genet.* - 1996. - Vol. 62. - P. 417-426.
- 35.Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E., et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // *Nature.* - 1991. - Vol. 352. - P. 337-339.
- 36.Collod G., Babron M.C., Jondeau G. et al. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25 // *Nat. Genet.* - 1994. - Vol. 8. - P. 264-268.
- 37.Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J. Genetics of cardiac arrhythmias. In Zipes D.P., Libby P., Bonow RO, et al. (eds). *Braunwald's Heart Disease*, 7th edn. - 2004. - Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. -P. 689-695.
- 38.Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J. et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice // *JAMA.* - 2005. - Vol. 294. - P. 2975-2980.
- 39.Schwartz P.J., Priori S.G. Long QT syndrome - phenotype genotype considerations. In Zipes D.P., Jalife J (eds.) *Cardiac Electrophysiology*, 4th edn. - 2004. Philadelphia, PA: Elsevier. - P. 651-667.
- 40.Ueda K., Valdivia C., Medeiros-Domingo A, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2008. - Vol. 105. - P. 9355-9360.
- 41.Chen L., Marquardt M.L., Tester D.J. et al. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2007. - Vol. 104. - P. 20990-20995.
- 42.Vatta M., Ackerman M.J., Ye B. et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 2104-2112.
- 43.Mohler P.J., Le Scouarnec S., Denjoy I. et al. Defining the cellular phenotype of ankyrin-B syndrome variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 432-441.
- 44.Schwartz P.J., Priori S.G. Newer approaches to management of the long QT syndrome. In Braunwald E (ed.) *Harrison's Advances in Cardiology.* - 2004. - New York: McGraw Hill. - P. 339-398.
- 45.Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J. et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers // *JAMA.* - 2004. - Vol. 292. - P. 1341-13414.
- 46.Vincent G.M. High efficacy of beta-blockers in long QT syndrome type 1: contribution of non-compliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment failures // *Circulation* in press.
- 47.Priori S.G., Rivolta I., Napolitano C. Genetics of long QT, Brugada and other Channelopathies. In Zipes DP, Jalife J (eds.) *Cardiac Electrophysiology*, 4th edn. - 2004. - Philadelphia, PA: Elsevier. - P. 462-470.

48. Gouas L., Bellocq C., Berthet M. et al. New KCNQ1 mutations leading to haploinsufficiency in a general population. - Defective trafficking of a KvLQT1 mutant // *Cardiovasc. Res.* - 2004. - Vol. 63. - P. 60-68.
49. Zhou Z., Gong Q., Epstein M.L. et al. HERG channel dysfunction in human long QT syndrome. Intracellular transport and functional defects // *J. Biol. Chem.* - 1998. - Vol. 273 - P. 21061-21066.
50. Compton S.J., Lux R.L., Ramsey M.R., et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 1018-1022.
51. Etheridge S.P., Compton S.J., Tristani-Firouzi M. et al. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1777-1782.
52. Zhou Z., Gong Q., January C.T. Correction of defective protein trafficking of a mutant HERG potassium channel in human long QT syndrome. Pharmacological and temperature effects // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274. - P. 31123-31126.
53. Rajamani S., Anderson C.L., Anson B.D. et al. Pharmacological rescue of human K(+) channel long-QT2 mutations: human ether-a-go-go-related gene rescue without block // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 2830-2835.
54. Ruan Y., Liu N., Bloise R. et al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 1137-1144.
55. Rossenbacker T, Priori SG. The Brugada syndrome // *Curr Opin Cardiol.* - 2007. - Vol. 22. - P. 163-170.
56. Thomas K., Grant A.O. Ethnicity and arrhythmia susceptibility // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 427-429.
57. Bezzina C.R., Shimizu W., Yang P. et al. Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 338-344.
58. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. 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.
59. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2509-2515.
60. Miyamoto K., Yokokawa M., Tanaka K. et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 99. - P. 53-57.
61. Probst V., Denjoy I., Meregalli P.G. et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115 - P. 2042-2048.
62. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3 // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 73-78.
63. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 27. - P. 1061-1070.
64. Eckardt L., Probst V., Smits J.P.P. et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 257-263.
65. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome. insights for risk stratification and management // *Circulation.* - 2002 Feb 25. - Vol. 105. - P. 1342-1347.
66. Gehi A.K., Duong T.D., Metz L.D. et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 577-583.
67. Probst V., Allouis M., Sacher F. et al. Progressive cardiac conduction defect is the prevailing phenotype in carriers of a Brugada syndrome SCN5A mutation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 270-275.
68. Bai R., Napolitano C., Bloise R. et al. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* - 2009. - Vol. 2. - P. 6-15.

69. London B, Shamarendra S, Michalec M, et al. A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome // *Heart Rhythm*. - 2006. - S32(abstract).
70. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M. et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 442-449.
71. Saura D., Garcia-Alberola A., Carrillo P. et al. Brugada-like electro-cardiographic pattern induced by fever // *Pacing. Clin. Electro-physiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 856-859.
72. Schott J.J., Alshinawi C., Kyndt F. et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A // *Nat. Genet.* - 1999. - Vol. 23. - P. 20-21.
73. Benson D.W., Wang D.W., Dymont M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112. - P. 1019-1028.
74. Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P. 1537-1545.
75. Andalib A., Brugada R., Nattel S. Atrial fibrillation: evidence for genetically determined disease // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2008. - Vol. 23. - P. 176-183.
76. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // *Science*. - 2003. - Vol. 299. - P. 251-254.
77. Gussak I., Brugada P., Brugada J. et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // *Cardiology*. - 2000. - Vol. 94. - P. 99-102.
78. Schimpf R., Wolpert C., Gaita F. Short QT syndrome // *Cardiovasc. Res.* - 2005. - Vol. 67. - P. 357-366.
79. Priori S.G., Pandit S.V., Rivolta I. et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene // *Circ Res.* - 2005. - Vol. 96. - P. 800-807.
80. Brugada R., Hong K., Dumaine R. et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 30-35.
81. Bellocq C., van Ginneken A.C., Bezzina C.R. et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 2394-2397.
82. Reid DS, Tynan M., Braidwood L. et al. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography // *Br. Heart J.* - 1975. - Vol. 37. - P. 339-344.
83. Coumel P., Fidelle J., Lucet V. et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases // *Br. Heart J.* - 1978. - Vol. 40. - P. 28-37.
84. Rossenbacker T., Bloise R., De Giuli L. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: genetics, natural history and response to therapy // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116 (Suppl.II). - P. 179.
85. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N. et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 196-200.
86. George C.H., Jundi H., Thomas N.L. et al. Ryanodine receptors and ventricular arrhythmias: emerging trends in mutations, mechanisms and therapies // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2007. - Vol. 42. - P. 34-50.
87. Lahat H., Pras E., Eldar M. RYR2 and CASQ2 mutations in patients suffering from catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - e29.
88. Rizzi N., Liu N., Napolitano C. et al. Autosomal recessive catecholaminergic Polymorphic ventricular tachycardia: pathophysiological insights from a knock-in mouse model. (Submitted).
89. Liu N., Ruan Y., Priori S.G. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2008. - Vol. 51. - P. 23-30.
90. Liu N., Priori S.G. Disruption of calcium homeostasis and arrhythmogenesis induced by mutations in the cardiac ryanodine receptor and calsequestrin // *Cardiovasc. Res.* - 2008. - Vol. 15. - Vol. 77. - P. 293-301.
91. Cerrone M., Noujaim S.F., Tolkacheva E.G. et al. Arrhythmogenic Mechanisms in a Mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circ. Res.* - 2007. - Vol. 11. - P. 1039-1048.

92. Bhuiyan Z.A., Hamdan M.A., Shamsi E.T. et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 1060-1066.
93. Mohler P.J., Splawski I., Napolitano C. et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2004. - Vol. 101. - P. 9137-9142.
94. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome // *Cell.* - 2001. - Vol. 105. - P. 511-519.
95. Ruan Y., Theiade J., Memmi M. et al. KCNJ2 mutations in patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia gene screening // *Circulation* in press.
96. Viswanathan PC, Benson DW, Balser JR. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P. 341-346.
97. Bezzina C.R., Verkerk A.O., Busjahn A. et al. A common polymorphism in KCNH2 (HERG) hastens cardiac repolarization // *Cardiovasc. Res.* - 2003. - Vol. 59. - P. 27-36.
98. Splawski I., Timothy K.W., Tatemaya M. et al. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia // *Science.* - 2002. - Vol. 297. - P. 1333-1336.
99. Roden D.M., Viswanathan P.C. Genetics of acquired long QT syndrome // *J. Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115. - P. 2025-2032.
100. Arking D.E., Pfeufer A., Post W. et al. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization // *Nat. Genet.* - 2006. - Vol. 38. - P. 644-651.
101. Varret M., Abifadel M., Rabès J.P. et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia // *Clin. Genet.* - 2008. - Vol. 73. - P. 1-13.
102. Marks D., Thorogood M., Neil H.A. et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* - 2003. - Vol. 168. - P. 1-14.
103. Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // *Eur. Heart. J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2625-2633.
104. NICE Familial Hypercholesterolaemia. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071.NICE>.
105. Wierzbicki A.S., Humphries S.E., Minhas, R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance // *BMJ.* - 2008. - Vol. 337. - a1095.
106. Starr B., Hadfield S.G., Hutton B.A. et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2008. - Vol. 46. - P. 791-803.
107. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* - 2004. - Vol. 173. - P. 55-68.
108. Umans-Eckenhausen M.A., Defesche J.C., Sijbrands E.J. et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands // *Lancet.* - 2001. - Vol. 357. - P. 165-168.
109. Alonso R., Mata N., Castillo S. et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors // *Atherosclerosis.* - 2008. - Vol. 200. - P. 315-321.
110. Leren T.P., Finborud T.H., Manshaus T.E. et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening // *Community Genet.* - 2008. - Vol. 11. - P. 26-35.
111. Leigh, S.E., Foster A.H., Whittall R.A. et al. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database // *Ann. Hum. Genet.* - 2008. - Vol. 72. - P. 485-498.
112. Leren T.P. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia // *Clin. Genet.* - 2004. - Vol. 65. - P. 419-422.
113. Timms K.M., Wagner S., Samuels M.E., et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree // *Hum. Genet.* - 2004. - Vol. 114. - P. 349-353.
114. Sun X.M., Eden E.R., Tosi I. et al. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia // *Hum. Mol. Genet.* - 2005. - Vol. 14. - P. 1161-1169.

- 115.Humphries S.E., Whittall R.A., Hubbart C.S. et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in UK patients: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk // J. Med. Genet. - 2006. - Vol. 43. - P. 943-949.
- 116.Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? // Curr. Opin. Lipidol. - 2008. - Vol. 19. - P. 362-368.
- 117.Taylor A., Tabrah S., Wang D. et al. Multiplex ARMS analysis to detect 13 common mutations in familial hypercholesterolaemia // Clin. Genet. - 2007. - Vol. 71. - P. 561-568.
- 118.Wright W., Heggarty S., Young I.S. et al. Multiplex MassARRAY spectrometry (iPLEX) produces a fast and economical test for 56 familial hypercholesterolaemia-causing mutations // Clin. Genet. - 2008. - Vol. 74. - P. 463-468.
- 119.Lombardi M.P., Redeker E.J., Defesche J.C. et al. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolemia: spectrum of LDL receptor gene mutations in The Netherlands // Clin. Genet. - 2000. - Vol. 57. - P. 116-124.
- 120.Holla Ø.L., Teie C., Berge K.E. et al. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA // Clin. Chim. Acta. - 2005. - Vol. 356. - P. 164-171.
- 121.Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications // J. Intern. Med. - 2003. - Vol. 253. - P. 120-127.
- 122.Beekman M., Heijmans B.T., Martin N.G. et al. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries // Twin. Res. - 2002. - Vol. 5. - P. 87-97.
- 123.Worns M.A., Victor A., Galle P.R. et al. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels - a study in twins // Genes. Immun. - 2006. - Vol. 7. - P. 600-605.
- 124.Ariens R.A., de Lange M, Sneider H, et al. Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heritability of the prethrombotic state // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 667-671.
125. Austin M.A., Sandholzer C., Selby J.V. et al. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes // Am. J. Hum. Genet. - 1992. - Vol. 51. - P. 829-840.
- 126.Boerwinkle E., Leffert C.C., Lin J. et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations // J. Clin. Invest. - 1992. - Vol. 90. - P. 52-60.
- 127.Danesh J., Collins R., Peto R.. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 1082-1085.
- 128.Shiffman D., O'Meara E.S., Bare L.A. et al. Association of gene variants with incident myocardial infarction in the Cardiovascular Health Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2008. - Vol. 28. - P. 173-179.
- 129.Colhoun H.M., McKeigue P.M., Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 865-872.
- 130.Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // JAMA. - 2007. - Vol. 298. - P. 1300-1311.
- 131.Humphries S.E., Talmud P.J., Hawe E. et al. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study // Lancet. - 2001. - Vol. 358. - P. 115-119.
- 132.Humphries S.E., Hawe E., Dhamrait S. et al. In search of genetic precision // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 1908-9. - author reply 1909-1910.
- 133.Talmud P.J., Stephens J.W., Hawe E. et al. The significant increase in cardiovascular disease risk in APOEepsilon4 carriers is evident only in men who smoke: potential relationship between reduced antioxidant status and ApoE4 // Ann. Hum. Genet. - 2005. - Vol. 69. - P. 613-622.
- 134.Talmud P.J., Lewis S.J., Hawe E. et al. No APOEepsilon4 effect on coronary heart disease risk in a cohort with low smoking prevalence: the Whitehall II study // Atherosclerosis. - 2004. - Vol. 177. - P. 105-112.
- 135.Morgan T.M., Coffey C.C.S, Krumholz HM. Overestimation of genetic risks owing to small sample sizes in cardiovascular studies // Clin. Genet. - 2003. - Vol. 64. - P. 7-17.
- 136.Drenos F., Whittaker J.C., Humphries S.E. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk // Ann. Hum. Genet. - 2007. - Vol. 71. - P. 611-619.

- 137.Ntzani E.E., Rizos E.C., Ioannidis J.P. Genetic effects versus bias for candidate polymorphisms in myocardial infarction: case study and overview of large-scale evidence // *Am. J. Epidemiol.* - 2007. - Vol. 165. - P. 973-984.
- 138.Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis // *J. Med. Genet.* - 2006. - Vol. 43. - P. 897-901.
- 139.Clarke R., Xu P., Bennett D. et al. Lymphotoxin-alpha gene and risk of myocardial infarction in 6,928 cases and 2,712 controls in the ISIS case-control study // *PLoS Genet.* - 2006. - 2: e107.
- 140.Hu Y., Liu W., Huang R. et al. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases // *J. Lipid. Res.* - 2006. - Vol. 47 - P. 1908-1914.
- 141.Xu M.Q., Ye Z., Hu F.B. et al. Quantitative assessment of the effect of angiotensinogen gene polymorphisms on the risk of coronary heart disease // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 1356-1366.
- 142.Ye Z., Liu E.H., Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 651-658.
- 143.Sie M.P., Sayed-Tabatabaei F.A., Oei H.H. et al. Interleukin 6-174g/c promoter polymorphism and risk of coronary heart disease: results from the Rotterdam study and a meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. - Vol. 26. - P. 212-217.
- 144.Shafey M., Anderson J.L., Scarvelis D. et al. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis // *Thromb. Haemost.* - 2007. - Vol. 97. - P. 635-641.
- 145.Helgadóttir A., Thorleifsson G., Manolescu A. et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction // *Science.* - 2007. - Vol. 316. - P. 1491-1493.
- 146.McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // *Science.* - 2007. - Vol. 316. - P. 1488-1491.
- 147.WTCCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // *Nature.* - 2007. - Vol. 447. - P. 661-678.
- 148.Helgadóttir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm // *Nat. Genet.* - 2008. - Vol. 40. - P. 217-224.
- 149.Thompson A.R., Golledge J., Cooper J.A. et al. Sequence variant on 9p21 is associated with the presence of abdominal aortic aneurysm disease but does not have an impact on aneurysmal expansion // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2009. - Vol. 17. - P. 391-394.
- 150.Talmud P.J., Cooper J.A., Palmen J. et al. Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men // *Clin. Chem.* - 2008. - Vol. 54. - P. 467-474.
- 151.Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 443-453.
- 152.Cowley A.W., Jr. Long-term control of arterial blood pressure // *Physiol. Rev.* - 1992. - Vol. 72. - P. 231-300.
- 153.Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity // *Hypertension.* - 2003. - Vol. 41. - P. 625-633.
- 154.Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: overall regulation // *Annu. Rev. Physiol.* - 1972. - Vol. 34. - P. 13-46.
- 155.Guyton A.C. Blood pressure control - special role of the kidneys and body fluids // *Science.* - Vol. 252. - P. 1813-1816.
- 156.Luft F.C., Miller J.Z., Grim C.E. et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses // *Hypertension.* - 1991. - Vol. 17(Suppl.1): I102-I108.
- 157.Hajjar I.M., Grim C.E., George V. et al. Impact of diet on blood pressure and age-related changes in blood pressure in the US population: analysis of NHANES III // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 161. - P. 589-593.
- 158.Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M. et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension // *Nature.* - 1992. - Vol. 355. - P. 262-265.
- 159.Wilson F.H., Disse-Nicodeme S., Choate K.A., et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases // *Science.* - 2001. - Vol. 293. - P. 1107-1112.

160. Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M. et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase // *Nat. Genet.* - 1992. - Vol. 2. - P. 66-74.
161. Shimkets R.A., Warnock D.G., Bositis C.M. et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel // *Cell.* - 1994. - Vol. 79. - P. 407-414.
162. Mune T., Rogerson F.M., Nikkilä H. et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase // *Nat. Genet.* - 1995. - Vol. 10. - P. 394-399.
163. Geller D.S., Farhi A., Pinkerton N., et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy // *Science.* - 2000. - Vol. 289. - P. 119-123.
164. Knight J., Munroe P.B., Pembroke J.C., et al. Human chromosome 17 in essential hypertension // *Ann. Hum. Genet.* - 2003. - Vol. 67. - P. 193-206.
165. Tikhonoff V., Kuznetsova T., Stolarz K. et al. beta-Adducin polymorphisms, blood pressure, and sodium excretion in three European populations // *Am. J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 16. - P. 840-846.
166. Kato N., Julier C. Linkage mapping for hypertension susceptibility genes // *Curr. Hypertens. Rep.* - 1999. - Vol. 1. - P. 15-24.

ГЛАВА 10. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

John E. Deanfield, Robert Yates, Folkert J. Meijboom

и Barbara J.M. Mulder

РЕЗЮМЕ

В данной главе описывается огромный прогресс, произошедший в области диагностики, обследования и ведения пациентов с врожденными пороками сердца, встречаемость которых во взрослой кардиологической практике увеличивается. Несмотря на то что ведение таких "сложных" пациентов становится важным "подразделом" взрослой кардиологии, в большинстве стран все еще не разработана соответствующая система оказания медицинской помощи. Обсуждаются номенклатура, этиология и частота встречаемости, а также наиболее частые клинические проявления данной патологии. Далее приводится обзор направлений обследования, так как за прошедшие два десятилетия наблюдаются чрезвычайно быстрое замещение инвазивных методик неинвазивными, включая ЭхоКГ, МРТ, КТ. Современный подход к лечению также претерпел значительные изменения и в настоящее время включает в себя как хирургические методы, так и интервенционную катетеризацию, как составные части "гибридной" стратегии ведения больных с врожденными пороками сердца на протяжении всей жизни.

Во второй части главы приведены описания наиболее важных врожденных пороков сердца, обсуждаются морфология, патофизиология, ранние проявления, обследование, течение, ведение, отдаленные результаты. Такая информация по специфическим нарушениям может оказаться неоценимой для практикующих кардиологов, ведущих пациентов с врожденными пороками сердца, и, в частности, указывать, когда уместно направлять таких пациентов в специализированные центры. Она важна также для докторов, участвующих в лечении взрослых пациентов с врожденными заболеваниями сердца, проливая свет на понимание "детской" фазы различных пороков. Кроме того, детские кардиологи и врачи смежных специальностей смогут увеличить эффективность своего лечения, если ознакомятся с отдаленными результатами и многочисленными направлениями лечения, применяемыми в детской практике.

ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно 8 из 1000 живорожденных детей имеют врожденные пороки сердца [1]. За последние 60 лет прогресс в диагностике, медикаментозном и хирургическом лечении в неонатальный период привел к изменению взгляда даже на самые сложные врожденные пороки сердца. В результате этого предполагается, что вскоре более 90% всех детей с врожденными заболеваниями сердца будут достигать взрослого возраста. Следовательно, в скором времени число взрослых с врожденными пороками сердца превысит число детей с врожденными пороками сердца [2]. Точные данные по выживаемости, основанные на долгосрочных результатах, до сих пор отсутствуют. Однако, по некоторым оценкам, в Великобритании ежегодный прирост взрослых с врожденными пороками сердца составляет 1600 и при этом 800 пациентов ежегодно требуют

специального сопровождения [3]. В настоящее время в Европе число взрослых с врожденными заболеваниями сердца составляет около 1,2 млн. Это число будет продолжать увеличиваться благодаря прогрессу в хирургии и ведении кардиологических больных [4]. Следовательно, взрослые врачи все чаще будут сталкиваться с такими пациентами, характеризующимися целым спектром комплексных состояний и нуждающимися в постоянном наблюдении, а нередко и в дальнейшем медикаментозном или хирургическом вмешательстве [5]. По мере улучшения дальнейшего прогноза цели лечения сместились от простого увеличения выживаемости в детстве к "сопровождению в течение всей жизни", задачей которого была бы оптимизация дальнейшей жизни и повышение ее качества.

Существует несколько важных тенденций, наблюдаемых в лечении пациентов с врожденными пороками сердца. Инвазивные диагностические методы, основанные на катетеризации сердца, сменяются быстроразвивающимися неинвазивными подходами. В 1980-х годах ЭхоКГ вызвала революцию в обследовании, что привело к значительному улучшению исходов. Дальнейшая эволюция диагностики, продолжающаяся и в настоящий период, связана с послойным сканированием методами МРТ и КТ, позволяющими осуществлять трехосную пространственную реконструкцию, а также четкое определение как анатомии, так и физиологии сердца. Параллельно с уходом от катетеризации сердца с диагностической целью произошло значимое увеличение количества и видов лечебных катетеризаций [6]. Педиатрическая кардиология активно развивается в этой отрасли, и нет признаков замедления процесса. Например, недавняя успешная имплантация обрешеченного стентом тканевого клапана ЛА открывает перспективы успешного лечения другой клапанной патологии у детей и взрослых, как врожденного, так и приобретенного характера [7]. Часто возникает необходимость в лечении, объединяющем хирургическое воздействие и интервенционную катетеризацию, и такой лечебный подход может растягиваться на "сопровождение в течение всей жизни" [8]. Снижение заболеваемости и смертности было достигнуто в результате перехода от многоэтапных операций, начинающихся паллиативным вмешательством, к первичной радикальной коррекции порока в неонатальном периоде, когда это возможно. Это стало следствием улучшения как ведения новорожденных, так и осуществления экстракорпорального кровообращения, а также всевозрастающей уверенности в успехе, которая появилась благодаря появлению новых успешных реконструктивных операций в период новорожденности, таких как создание артериального свища при ТМА (см. "Транспозиция магистральных артерий").

По мере появления в будущем различных состояний, незнакомых даже опытным кардиологам, работающим со взрослыми, необходима оптимизация ведения взрослых с врожденными заболеваниями сердца. Соответствующий переход к специализированным отделениям для взрослых с врожденными заболеваниями сердца обеспечит преемственность лечения, начатого в детстве [9].

Имеется насущная необходимость в обучении кардиологов со стажем работы и в повышении уровня их осведомленности о врожденных пороках сердца. Данная глава посвящена области врожденных пороков сердца и предлагает описание этиологии, клинических проявлений, принципов обследования, современных лечебных подходов и исходов, кроме того, приводится детальная оценка частых пороков, встречающихся во взрослой практике. Кардиологи, ведущие взрослых с врожденными заболеваниями сердца, должны также понимать клинические проявления и проблемы ведения их в детском возрасте, поэтому описаны ключевые вопросы ведения как педиатрических, так и взрослых пациентов.

НОМЕНКЛАТУРА

Огромное число комбинированных врожденных пороков сердца требуют создания последовательного легкого для понимания подхода к номенклатуре, который бы в большей степени основывался на наблюдении, чем на предположении о развитии данного порока. Это в значительной степени было достигнуто при использовании последовательного сегментарного подхода. Изначально предложенный Ван Прагом (van Praagt) с соавторами [10] в 1960-х, а затем исправленный Андерсоном (Anderson) с коллегами [11], такой подход анализирует сердце с пороком на основе его предсердных, желудочковых и магистральных артериальных компонентов, а также связей между этими сегментами и нарушениями, ассоциированными с ними. Это позволяет избегать использования таких эмбриологических терминов, как "дефект закладки эндокарда" в описании врожденного порока сердца. Быстрое развитие молекулярной генетики и ее применение в изучении развития сердца привело к исчезновению многих ранее принятых, часто некорректных и запутанных эмбриологических предположений, которые использовали с описательной целью.

В основе данной номенклатуры лежит определение организации или месторасположения предсердия. Это точнее всего определяется путем исследования ушек предсердий, так как они являются наиболее отчетливыми морфологическим признаками предсердий. Так как все сердца имеют два ушка предсердий, возможно четыре комбинации: обычное расположение (*situs solitus*), зеркальное (*situs inversus*) и изомерия правого или левого ушка. Анатомическая проверка ушек предсердий редко когда возможна, поэтому предположение о расположении предсердий чаще всего основывается на данных ЭхоКГ. Наиболее значимыми из них являются исследования крупных сосудов на уровне диафрагмы в брюшной полости (рис. 10.1).

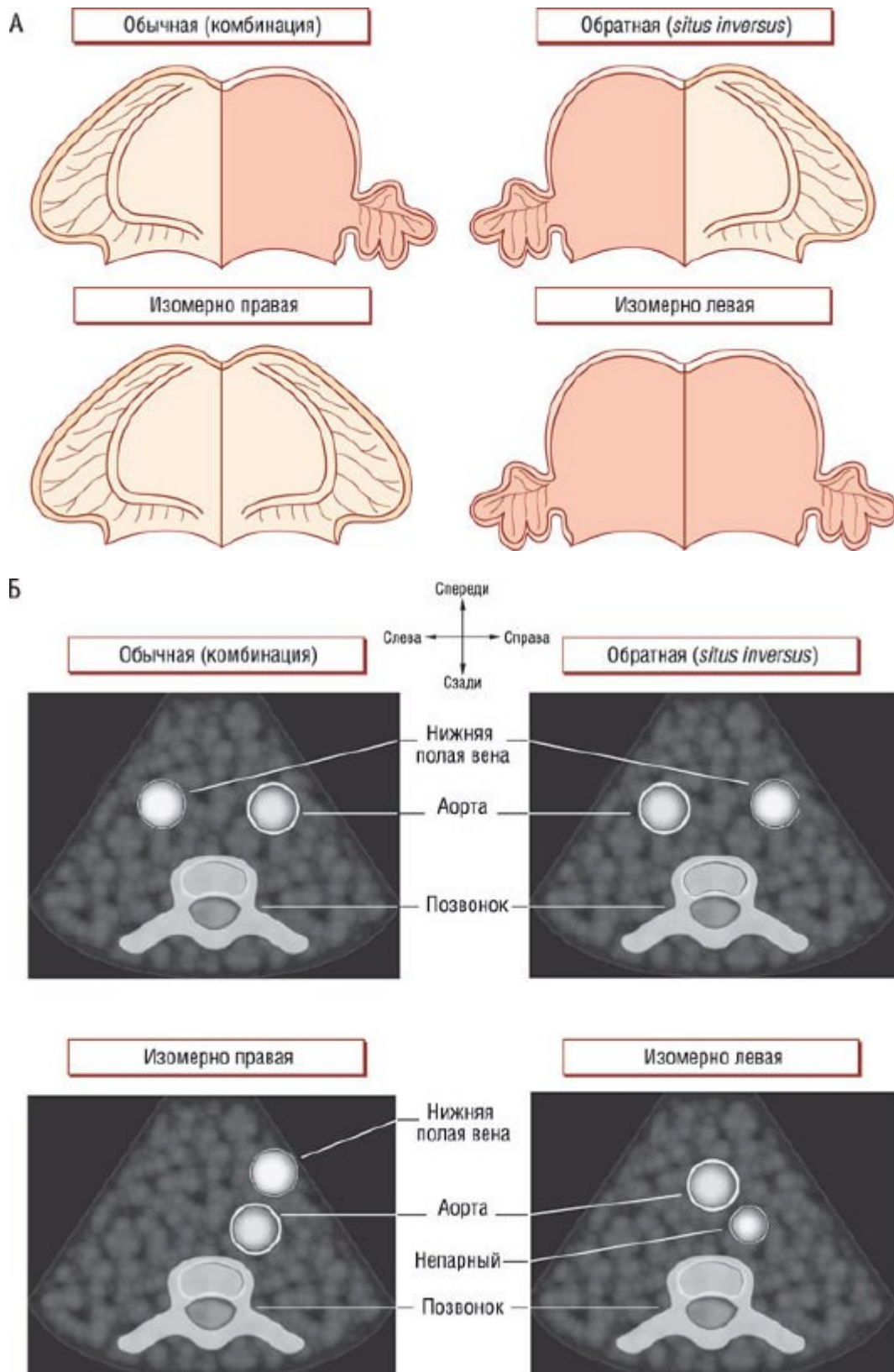


Рис. 10.1. А - возможное расположение предсердий. Б - схематическое представление ЭхоКГ-изображения крупных сосудов на уровне диафрагмы при нормальном, зеркальном расположении, право-левопредсердной изомерии.

Предсердия сообщаются с желудочками через АВ-клапаны. "Тип" сообщения определяет, куда перемещается кровь, т.е. является ли тип конкордантным (ПП сообщается с ПЖ, а ЛП - с ЛЖ), дискордантным (ПП сообщается с ЛЖ, а ЛП - с ПЖ) или сомнительным (в случае изомерии предсердного ушка). "Способ" АВ-соединения определяет структуру соединяющихся сегментов и включает описание характера клапана или клапанов. Клапаны могут быть с отверстием, без отверстия или отсутствовать. Вообще, АВ-соединение может иметь единственный АВ-клапан в случае отсутствия правого или левого АВ-сообщения; это могут быть как два разделенных клапана, так и один общий, как в случае с ЛЖ, содержащим два входных отверстия. Что касается желудочков, то там места для консенсуса гораздо меньше. До сих пор дебатировалось четкое анатомическое определение желудочка, с другой стороны, существует общее соглашение, что желудочек может быть либо морфологически левым, либо правым, основываясь на его индивидуальных характеристиках. Так как потенциально нет возможности желудочковой изомерии, то возможны только две модели организации желудочков. Нормальное расположение, когда ПЖ расположен справа, а ЛЖ слева, описывается как "праворукая" топология, а обратная организация - как "леворукая". Тип вентрикулоартериального соединения может быть конкордантным (ПЖ соединен с ЛА, а ЛЖ - с аортой), дискордантным (ПЖ соединен с аортой, ЛЖ - с ЛА) и с двойным выходом (когда обычно ПЖ или, очень редко, ЛЖ дает начало обоим магистральным артериям), а также с единственным выходом из сердца, что отмечается при ОАС или во многих вариантах тетрады Фалло с атрезией ЛА. Наконец, следует четко описать дополнительные пороки как собственно сердца, так и магистральных сосудов. Описание любого изолированного порока будет неполным без первичного последовательного сегментарного анализа содержащего его сердца.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Врожденные пороки сердца можно описать как "присутствие грубой структурной аномалии сердца или крупных сосудов, которое имеет, или потенциально может иметь, функциональное значение" [12]. Согласно данному определению, от 0,5 до 0,8% живорожденных детей имеют сердечно-сосудистые пороки, однако в это число не входят такие частые аномалии, как двухстворчатый нестенозированный АК или ПМК, которые значительно влияют на истинную частоту встречаемости. Более того, некоторые, менее часто встречающиеся аномалии, могут оставаться недиагностированными на протяжении всей жизни, например персистирующий левосторонний дре--

наж верхней полый вены в коронарный синус. Установление точной частоты встречаемости врожденных заболеваний сердца может обеспечить получение крайне необходимой информации об этиологии врожденных пороков сердца, а также помочь правильно распределить ресурсы в этой области здравоохранения (табл. 10.1).

Таблица 10.1. Медиана и межцентильная оценка (%) врожденных пороков сердца у новорожденных, по данным 34 исследований, включающих 26 904 пациента

	Медиана	25-75-й центили
ДМЖП	32,0	27,1-42,3
Общий артериальный проток	6,8	5,2-11
Дефект межпредсердной перегородки	7,5	6,2-10,8
Дополнительные атриовентрикулярные сообщения	3,8	2,8-5,2
Стеноз ЛА	7,0	5,2-8,8
Стеноз аорты	3,9	2,7-5,8

Коарктация аорты	4,8	3,6-5,7
ТМА	4,4	3,5-5,4
Тетрада Фалло	5,2	3,8-7,6
ОАС	1,4	0,6-1,7
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	2,8	1,6-3,4
Синдром гипоплазии правых отделов сердца	2,2	0,8-1,9
Двухприточный желудочек	1,5	0,8-1,9
Двойное отхождение магистральных сосудов от ПЖ	1,8	1-3
Полный аномальный дренаж легочных вен	1,0	0,6-1,9
Другие	10,0	7,6-14,6

Изменено (с разрешения): Hoffmann J. Incidence, mortality and natural history / In Anderson R.H., Baker E.J., Macartney F. et al. (eds.) // Paediatric Cardiology. - London: Churchill Livingstone, 2002. - P. 111-139.

Частота встречаемости врожденных пороков сердца - число детей, родившихся с врожденными пороками сердца по отношению к общему числу родов за данный период (как правило, календарный год). Показатель значительно изменяется в зависимости от того, какое число взять в качестве знаменателя: число живорожденных или число беременностей. Для определения истинной частоты встречаемости необходимо знать точно число детей с врожденными пороками сердца, которое обычно остается недооцененным. К тому же в расчет необходимо включать врожденные пороки сердца, определенные у мертворожденных и абортированных плодов, среди которых врожденные пороки сердца встречаются в 10 раз чаще по сравнению с живорожденными. Данные по встречаемости отдельных врожденных пороков сердца также недостаточны. Во многих исследованиях маленький ДМЖП не определялся или активно исключался из полученных данных, только несколько исследований недоношенных детей включали в свои результаты определение открытого артериального протока. Более того, на показатель частоты встречаемости влияет как выборка изучаемого населения, так и источник фактических данных.

Наиболее часто цитируемым значением показателя "встречаемости" является 8 на 1000 живорожденных, он основан на исследованиях, представленных в табл. 10.1. Это компиляция большого числа исследований, проводимых на протяжении многих лет. В последние 5-7 лет в некоторых странах отмечается значительное снижение врожденных заболеваний сердца, диагностированных при рождении, озвучиваются данные о снижении частоты встречаемости до 4 на 1000 живорожденных. Вместе со снижением количества беременностей во многих западных странах это привело к значительному уменьшению количества детей, родившихся с врожденными заболеваниями сердца. О причинах данного феномена можно только догадываться, также до сих пор не ясно, является ли это временным явлением или будет сохраняться на протяжении долгого времени. Если этот феномен будет сохраняться, то окажет большое влияние на подходы к организации медицинской помощи детям с врожденными заболеваниями сердца.

Врожденные пороки сердца часто сочетаются с экстракардиальными аномалиями развития, которые нередко бывают множественными. Дополнительный вес этих аномалий может оказывать непредсказуемое усугубляющее влияние на смертность, если сравнивать с отдельно взятыми пороками. Около 30% детей, страдающих врожденными пороками сердца в сочетании с экстракардиальными аномалиями, имеют четко определяемый синдром. Более детальную информацию о таких синдромах можно получить в специальных генетических базах данных, таких как Лондонская медицинская база данных дисморфологии (London Medical Database of Dysmorphology; см. on-line источники информации). Среди всех врожденных пороков сердца около 60% диагностируется на первом году жизни. Около 30% диагностируются в детском возрасте и 10% выявляется у взрослых.

Большая часть врожденных заболеваний сердца (более 40%), диагностируемых при рождении или в неонатальный период, полностью исчезают с течением времени (спонтанное "выздоровление"). Так происходит с большинством малых ДМЖП [13]. До появления эффективных интервенционных кардиологических методов лечения около 85% пациентов умирали, не достигнув взрослого возраста, обычно на первом году жизни. Это делало врожденные заболевания сердца самой важной причиной детской смертности. В наше время более 90% пациентов с врожденными заболеваниями сердца доживают до подросткового возраста. Сейчас предполагаемая продолжительность жизни людей с простыми врожденными пороками сердца примерно соответствует или лишь чуть ниже среднепопуляционной, однако выживаемость пациентов с комплексными аномалиями остается значительно ниже [14]. Несмотря на увеличение выживаемости, поздние осложнения возникают довольно часто, и смертность среди таких пациентов остается значительной. Почти все пациенты имеют остаточные кардиологические проблемы разной степени тяжести и требуют кардиологического сопровождения на протяжении всей жизни [15]. Многим пациентам необходимы одна или несколько повторных операций или чрескожных вмешательств. С увеличением возраста у пациента особенно возрастает частота аритмий. В настоящее время имеются лишь единичные данные, касающиеся отдаленных результатов многих сложных пороков. То, что частота врожденных заболеваний сердца среди взрослых возрастает, все еще остается новостью для многих кардиологов. Это обуславливает необходимость обучения и требует организации эффективной клинической службы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Быстрое развитие цитогенетики дает нам возможность улучшить понимание роли наследственных факторов, факторов окружающей среды, а также их взаимодействия в возникновении врожденных пороков сердца [16-18]. Факторы внешней среды довольно редки, но являются важными и предотвратимыми. Врожденная краснуха на сегодняшний день встречается в европейской популяции не так часто, поэтому основными внешними факторами, оказывающими повреждающее действие на развивающееся сердце, являются сахарный диабет матери, употребление алкоголя и, возможно, наркотиков [19, 20]. Большие хромосомные аномалии вызывают синдромы, в которых пороки сердца играют значимую роль. Классическими примерами являются трисомия 21 (синдром Дауна) и синдром Тернера (X0). Другими важными синдромами являются синдром Эдвардса (трисомия 18) и синдром Патау (трисомия 13).

При некоторых синдромах, ассоциированных с пороками сердца (например, при синдроме Вильямса), имеет место специфическая микроделеция, что делает его похожим на большие хромосомные аномалии. Наиболее значимым примером выступает делеция 22q11, которая лежит в основе синдрома ДиДжорджи, что было установлено в конце 1980-х годов. В Европейском исследовании, включавшем почти 600 пациентов с делецией 22q11, было показано, что 75% пациентов имеют аномалии, связанные с оттоком крови из желудочков. В данном исследовании особо выделяется важность понимания онтогенетического развития сердца и лечение таких больных. Также примером заболевания, в основе которого лежит дефект гена сигнального пути Notch1 (*jagged-1*), расположенного на хромосоме 20p12, служит синдром Алажилля, в структуре которого имеет место периферический стеноз ЛА [21].

Традиционное мнение о том, что причина большинства врожденных пороков сердца не генетическая, а мультифакториальная, ошибочна. Вероятно, что будет описываться все больше точек мутаций, ассоциированных с пороками сердца (как те, что уже идентифицированы для синдромов Нунана, Марфана, Элписа-Ван-Кревельда, Холта-Орама и аномалий латерализации) [22, 23].

Понимание этиологии и генетической основы при врожденных пороках сердца имеет практическое значение при консультировании. Ранее из-за недостатков выборки и малого количества фенотипических признаков было довольно трудно оценить рекуррентный риск у сибсов, и только в последнее время возросла возможность прогнозировать рекуррентный риск появления заболевания в семьях, где мать или отец сами имеют врожденные пороки сердца. При проведении большого исследования в Великобритании, охватывающего множество центров, общий рекуррентный риск составил 4,5%, что значительно превышает рекуррентный риск для сибсов. Интересно отметить, что уровень риска был выше, если порок сердца наблюдался у матери [24]. Стратегии профилактики врожденных пороков сердца все еще находятся в зачаточном состоянии. Врачи должны обращать внимание на необходимость отказа от алкоголя и наркотиков с момента планирования беременности. Увеличивающиеся возможности скрининга на большие хромосомные заболевания, который становится быстрее и точнее, должны позволить выявлять плоды с риском по развитию врожденных пороков сердца. ЭхоКГ плода, позволяющая выявлять большие врожденные пороки сердца не раньше, чем на 14-й нед гестации, не может обеспечить истинную

профилактику, но делает возможным информированное решение родителей относительно продолжения беременности при наличии у плода врожденного порока сердца.

КРОВООБРАЩЕНИЕ ПЛОДА

Большая часть информации о кровообращении плода получена в ходе изучения животных. Все более и более точное неинвазивное УЗИ плода, с одной стороны, подтвердило полученные ранее на животных сведения, а с другой - выявило важные отличия со стороны плода человека [25, 26].

КРУГИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В отличие от нормального постнатального крово-обращения, у плода системное и легочное кровообращение существуют параллельно (рис. 10.2). Плод может существовать даже при наличии у него больших структурных кардиоваскулярных пороков, при которых правый или левый желудочек способен перекачивать кровь, поступающую от магистральных вен в аорту плода. У плода оксигенированная кровь, возвращающаяся от плаценты через пупочную вену, поступает в нижнюю полую вену, либо через порталную систему, либо через венозный проток. Часть этой относительно высоко оксигенированной крови нижней полую вену поступает в ПП, а оттуда через овальное отверстие - в ЛП. Из ЛЖ кровь направляется преимущественно к развивающемуся мозгу. Из верхней полую вену кровь поступает в ПП и большая часть ее через ТК идет в ПЖ. Почти весь поток из ПЖ через артериальный проток поступает в системный кровоток, минуя легочный круг, характеризующийся высоким сопротивлением. Количество крови, протекающей через легкие, меняется с течением беременности, увеличиваясь на протяжении III триместра. Как и в случае новорожденного, легочные сосуды плода отличаются реактивностью. У плода поток крови, протекающей через легкие, можно увеличить, назначая матери вазодилатирующие средства (такие, как кислород) [27]. С течением беременности эффективный сердечный выброс увеличивается, составляя к сроку родов примерно 250 мл/кг в минуту, причем ПЖ обеспечивает 55% сердечного выброса плода, а ЛЖ - 45%. Из общего потока 65% возвращается в плаценту и 35% - к органам и тканям плода [28].

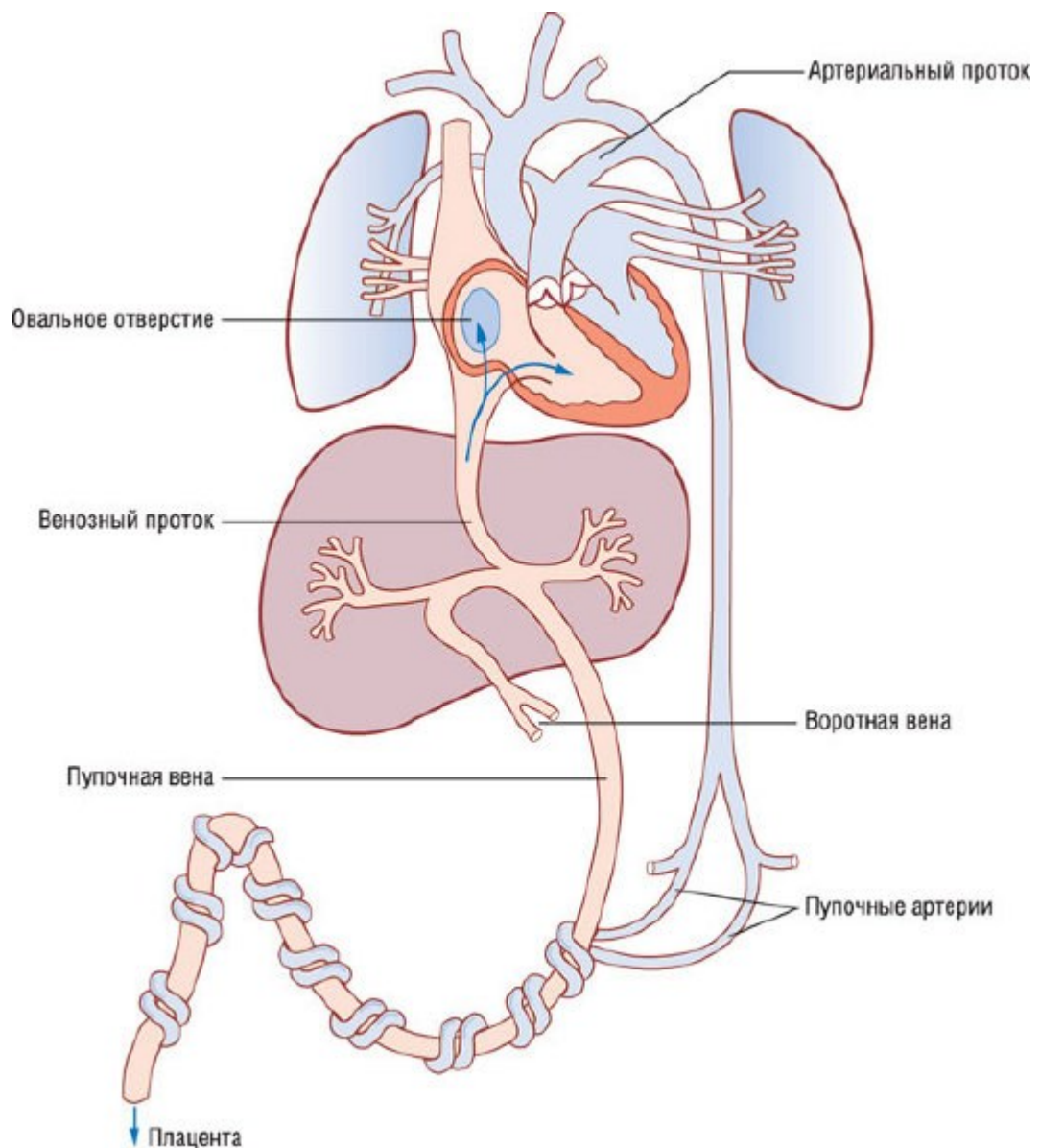


Рис. 10.2. Схематическое изображение кровообращения плода, показывающее места шунтирования, включая венный проток, овальное отверстие, артериальный проток. Венный проток выполняет функцию распределителя, регулирующего, какое количество крови пойдет в обход печени в зависимости от метаболических потребности плода.

РАБОТА СЕРДЦА

Если сравнивать с сердцем взрослого человека, то у плода имеются отличия как собственно сердца, так и физиологического окружения в процессе внутриутробной и постнатальной жизни. У сердца плода количество сократительных белков и типов коллагена отличается от таковых сердца новорожденного [29]. Именно поэтому незрелое сердце плода менее растяжимо и может создавать меньшее сократительное усилие при той же степени растяжения [30]. С увеличением срока гестации созревает взаимодействие типа "возбуждение-сокращение", а также улучшается вегетативная иннервация [31]. Эти данные объясняют пологий вид кривой Старлинга у плодов. Кроме того, важное значение имеют и наружные ограничения вокруг сердца плода, включая заполненные жидкостью легкие и ригидную грудную клетку.

ИЗМЕНЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

После рождения происходит переключение с "параллельного" на "последовательный" тип кровообращения, а также отмечается выраженное увеличение выброса обоих желудочков. Сразу после рождения выброс каждого из желудочков примерно равен общему выбросу из обоих желудочков у плода непосредственно перед родами. С первым вдохом происходит быстрое снижение сопротивления легочных сосудов, так как растяжение легких позволяет новым сосудам

открыться, а имеющимся - увеличиться в размерах. Снижение сопротивления и давления в ЛА ведет к увеличению тока крови через легкие. Одновременно с этим кровообращение через плаценту, характеризующееся низким сопротивлением, выпадает из системного кровообращения, как только происходит перевязка пуповины. Внезапное увеличение напряжения кислорода вследствие внешнего дыхания влияет на синтез простагландинов, что приводит к сокращению артериального и венозного протоков. У большинства новорожденных функциональное закрытие артериального протока происходит через 24-72 ч, а полное анатомическое - через 1-2 нед [33]. Овальное отверстие и венозный проток могут после родов оставаться некоторое время открытыми, потенциально позволяя шунтирование и после родов. Это может маскировать признаки существующих врожденных структурных кардиоваскулярных пороков, таких как интракардиальный общий аномальный дренаж легочных вен или, иногда, ТМА. Овальное отверстие в большинстве случаев функционально закрывается к третьему месяцу жизни.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Без своевременного выявления, точной диагностики и адекватного лечения около одной трети детей с врожденными пороками сердца умирают в течение первых двух месяцев жизни. СН и цианоз являются главными признаками врожденных пороков сердца у грудных детей, однако клинические проявления врожденных пороков сердца нарастают постепенно (табл. 10.2). У большинства пациентов они появляются в младенчестве, но у некоторых проявятся в детском или подростковом возрасте, или даже во взрослом. Типичными признаками являются шумы в сердце, аномальная ЧСС, отсутствующий пульс или гипертензия, судороги, обмороки, кривляния, боли в груди, обструкция воздухоносных путей.

Таблица 10.2. Причины наиболее частых клинических проявлений сердечной патологии в раннем младенчестве

Сердечная недостаточность
Синдром гипоплазии левого сердца
Коарктация аорты
Критический аортальный стеноз
Артериовенозная фистула
Открытый артериальный проток
Дополнительные атриовентрикулярные сообщения
Большой ДМЖП
Необструктивный общий аномальный дренаж легочных вен
Аномальное отхождение левой венечной артерии от ЛА
Цианоз
ТМА с или без ДМЖП
Тяжелая тетрада Фалло или атрезия ЛА с ДМЖП (с нормальной МЖП)
Критический стеноз ЛА
ОАС

Функционально единственный желудочек
Аномалия Эбштейна
Общий аномальный дренаж легочных вен
Аномалии сердечного ритма
НЖТ
Полная сердечная блокада
Предсердная или желудочковая ЭС
Шумы
"Невинные", функциональные
Открытый артериальный проток
Стеноз ЛА
ДМПП
ДМЖП
Дополнительные атриовентрикулярные сообщения
Регургитация через АВ-клапаны
Артериовенозная фистула

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Несмотря на то что многие механизмы развития СН общие для всех возрастов, патофизиология врожденных заболеваний сердца может отличаться и изменяться в зависимости от возраста. У новорожденных раннее развитие СН обычно обусловливается обструктивными повреждениями левых отделов сердца, длительной тахикардией, первичной дисфункцией миокарда или большими артериовенозными пороками [34]. СН у новорожденных проявляется быстрым наступлением нарушения кровообращения, частыми симптомами которого у детей раннего возраста будут вялое сосание, недостаточность развития, респираторные нарушения. К дополнительным признакам относятся галопирующая тахикардия, шумы в сердце, гепатомегалия, бледность, одышка. По сравнению с взрослыми не так значимы различия между проявлениями недостаточности правого или левого отделов сердца, так как сердечная недостаточность чаще всего развивается вследствие либо беспрепятственного тока крови между правыми и левыми отделами сердца, либо же дисфункции миокарда, затрагивающей оба желудочка. После неонатального периода наиболее частой причиной СН становятся пороки, обусловленные большим сбросом крови слева направо. Они обычно начинают проявляться, когда у новорожденных снижается сопротивление легочных сосудов. После этого клинические проявления нарастают, причем они имеют более тяжелое течение при комбинированном повреждении (например, ДМЖП и открытого артериального протока). Редко, когда СН впервые проявляется после периода младенчества, исключением является ее сочетание с первичной дисфункцией миокарда. Однако часто СН отмечается у подростков и взрослых с комбинированными врожденными заболеваниями сердца, в частности у пациентов с единственным желудочком или после операций, в результате которых системное кровообращение обеспечивается ПЖ (например, при интраатриальной пластике при ТМА).

Паллиативные операции по созданию шунта между большим и малым кругом кровообращения снижают выраженность цианоза, однако обуславливают хроническую избыточную работу желудочка. При операции по Фонтену такой системный желудочек может перестать быть координированными, разовьется недостаточность по различным механизмам, включая "снижение преднагрузки". Для улучшения результатов ведения взрослых с таким сложными поражениями сердца необходимо улучшать понимание основных детерминант механизмов развития СН.

ЦИАНОЗ

Цианоз (табл. 10.3) зависит не только от насыщения артериальной крови кислородом, но и от концентрации гемоглобина, что делает его клиническую оценку изначально неточной. Цианоз при врожденных пороках сердца обуславливается тремя основными механизмами, которые могут существовать одновременно. Наиболее частым является обструкция легочного кровотока, ассоциированная с существованием сброса крови справа налево. Цианоз также возникает при дискордантных ВА-соединениях (полная транспозиция) с неправильным течением крови через сердце. Третьим гемодинамическим механизмом является обычное смешивание крови, которое может возникать на уровне предсердий, желудочков или магистральных артерий (смешанный венозный отток из большого и малого круга поступает как в аорту, так и в ЛА). Алгоритм, представленный на рис. 10.3, поможет определить ситуацию. У пациентов с врожденными пороками сердца необходимо различать цианоз, ассоциированный со снижением легочного кровотока, и цианоз, сопровождающий увеличение легочного кровотока. В тех случаях, когда легочный кровоток снижен, возможно наличие обструкции на уровне ТК, ПЖ, клапана ЛА или самой ЛА, при этом обязательно наличие внутрисердечного сообщения, обеспечивающего возврат крови по венам большого круга из правых отделов сердца в левые.

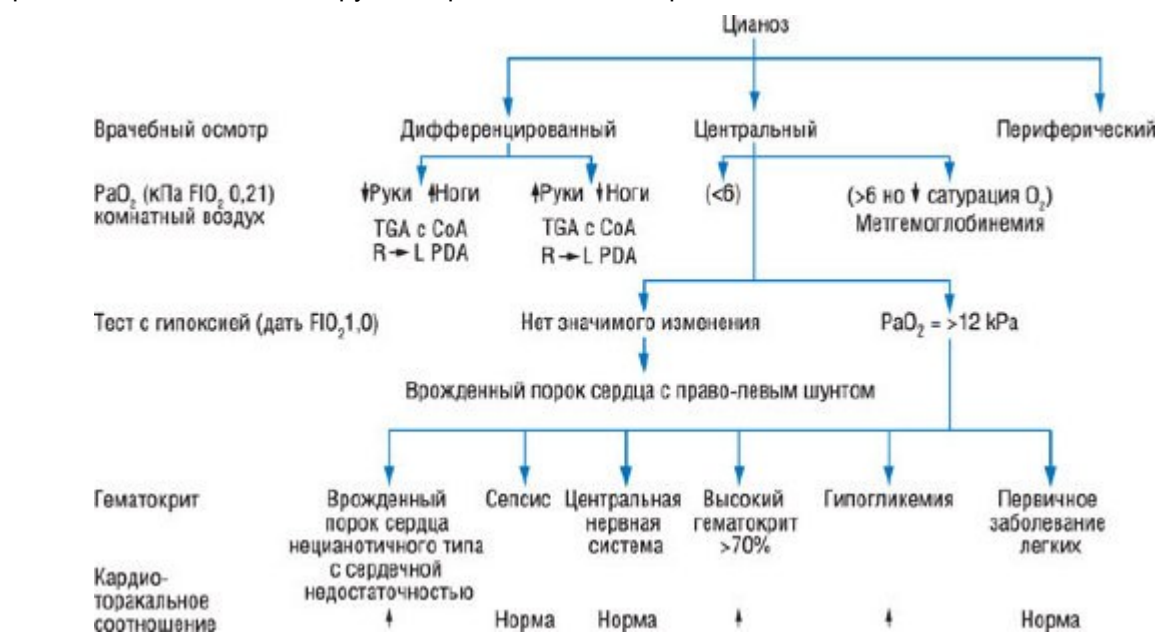


Рис. 10.3. Алгоритм для оценки цианоза у младенцев. TGA с CoA - транспозиция магистральных сосудов с коарктацией аорты; R L PDA - право-левый открытый артериальный проток.

Примерами этого являются тетрада Фалло, атрезия ЛА (с ДМЖП или без), атрезия трикуспидального клапана. Пациенты с цианозом и нормальным или увеличенным легочным кровотоком чаще всего будут иметь полную транспозицию или, реже, ситуацию с полным смешиванием крови. Смешение на уровне предсердия возникает при общем аномальном дренаже легочных вен и на уровне желудочков в случае функционально единственного желудочка. ОАС - пример смешивания на уровне крупных артерий.

Таблица 10.3. Медицинские осложнения хронического цианоза

Гематологические
Увеличение количества эритроцитов

Увеличение хрупкости эритроцитов
Повышение вязкости крови
Гемостатические
Снижение количества тромбоцитов
Снижение активности тромбоцитов
Дефицит факторов свертывания
Метаболические
Увеличение продукции уратов
Кальциевые билирубиновые камни в желчном пузыре
Почечные
Снижение клубочков фильтрации
Снижение креатинина
Протеинурия
Снижение клиренса уратов
Ортопедические
Гипертрофическая остеоартропатия
Сколиоз
Кожные
Акне
Инфекционные
Абсцессы мозга

Длительно сохраняющийся цианоз приводит к ряду хорошо известных последствий, включающих нарушение роста детей и отставание в физическом развитии [36]. Умственное развитие, тем не менее, страдает редко. Пальцы в виде "барабанных палочек" и полицитемия являются реакцией на хроническую гипоксемию, так же как почечные нарушения, гиперурикемия и акне. Возникновение абсцессов головного мозга, вероятно, связано с изменением насыщения артериальной крови кислородом и имеет место у старших детей и взрослых. Об этом диагнозе следует думать у любого пациента с врожденным пороком сердца синего типа, с клинической картиной, включающей лихорадку и неврологическую симптоматику. Кровоизлияния являются результатом увеличения коллатералей бронхиального кровотока и сопровождаются обструктивной болезнью легких.

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ШУМЫ В СЕРДЦЕ

В конце периода раннего детства и более у старших детей шумы в сердце являются наиболее частыми клиническими проявлениями врожденных пороков сердца. До 1% новорожденных имеют шум в сердце в первые дни жизни, но большинство "невинных" шумов исчезают к концу первого года [38]. У детей старше года обнаружение шумов в сердце является показанием к направлению ребенка на педиатрическое кардиологическое обследование. Функциональные шумы чаще всего систолические, очень локальные, выслушиваются у детей, не имеющих других жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

АРИТМИИ

Можно найти множество информации, посвященной специфическим нарушениям ритма сердца, но вкратце следует отметить, что у старших детей и взрослых могут отмечаться как пароксизмальные тахикардии (сердцебиение), так и постоянные формы тахикардии, чаще всего являющиеся наджелудочковыми и, гораздо реже, желудочковыми. Редко у детей отмечается стойкая брадикардия, как следствие полной блокады сердца (врожденной или приобретенной в ходе естественного течения врожденного порока сердца). Как бради-, так и тахикардия может быть связана или не связана с имеющимися структурными кардиоваскулярными пороками, и это обстоятельство оказывает большое влияние как на лечение, так и на исход. По мере того как дети с лечеными врожденными заболеваниями сердца доживают до подросткового и взрослого возраста, аритмии становятся серьезной и сложно корригируемой проблемой. Оптимальное лечение требует точного понимания как электрофизиологической патологии, так и имеющейся гемодинамики, так как лечебные подходы могут сильно варьировать по сравнению с лечением пациентов со структурно нормальным сердцем.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

При выявлении гипертензии во время рутинного обследования всегда необходимо проверять пульс на бедренных артериях. Коарктация аорты легкой или средней степени в младенчестве может проходить бессимптомно и ее признаки проявляются, лишь когда темпы роста ребенка опережают темп роста суженного сегмента. Лечение коарктации в детстве (как хирургическое, так и интервенционное) может временно снизить связанную с ней гипертензию, и она проявится позже даже в отсутствие реконструкции [39]. Коарктация остается состоянием, которое по-прежнему может быть впервые диагностировано во взрослом возрасте.

СУДОРОГИ, ОБМОРОКИ

У детей "аноксические судороги" могут возникать в результате первичных мозговых нарушений, сопровождающихся транзиторной асистолией при аномалиях проводящей системы сердца. У подростков и взрослых с врожденными заболеваниями сердца обмороки редки, но нужно проводить быстрое и тщательное обследование, так как они могут быть следствием имеющегося нарушения ритма и маркером риска внезапной смерти. Обмороки могут обуславливаться как предсердной, так и желудочковой тахикардией, которые чаще встречаются после пластической коррекции комбинированных пороков.

БОЛЬ В ГРУДИ

Этот часто встречаемый симптом редко связан со структурными кардиоваскулярными аномалиями в молодом возрасте. "Грудная жаба" может возникать в случае аномалии, затрагивающей венечные артерии (включая аномальное отхождение), в случае аномальной левой венечной артерии, идущей от ЛА, а также при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и обструкции аорты тяжелой степени. Она также может отмечаться у пациентов с гипертрофией ПЖ. Почти всегда при этом на ЭКГ отмечаются аномалии изолинии, что дает возможность предположить имеющуюся болезнь.

ОБСТРУКЦИЯ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ

Такое необычное клиническое проявление в младенчестве связано с инспираторным стридором или затруднениями при глотании. Когда данные симптомы обусловлены структурным сердечным пороком, чаще всего это связано с сосудистым кольцом, например двойная дуга аорты или сдавливающая ЛА. В периоде новорожденности выраженная обструкция воздухоносных путей может быть важным признаком синдрома отсутствия клапана ЛА.

Изменения на рентгенограмме грудной клетки

Аномальный контур сердца является нечастым признаком гемодинамически значимого врожденного порока сердца, за исключением случая изолированной кардиомегалии. Иногда определения аномалии положения, размеров, формы сердца, ассоциированных со структурными сердечными пороками, могут стать случайной находкой при проведении рутинной рентгенограммы грудной клетки.

ПРОЯВЛЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Подавляющее большинство пациентов с врожденными пороками сердца выявляются до достижения взрослого возраста. Действительно, у многих взрослых окончательное лечение (хирургическое или, все чаще, интервенционное) уже проведено. Однако у некоторых первые проявления обнаруживаются взрослым кардиологом. Это наиболее типично для стран с неразвитой педиатрической службой, но с ростом иммиграции пациентов даже с комбинированными врожденными пороками сердца можно встретить и в развитых странах.

Иногда впервые проявившаяся во взрослом возрасте клиническая картина обуславливается возникновением нового симптома, который может быть как в структуре естественного течения заболевания, так и результатом осложнений, таких как инфекционный эндокардит или парадоксальная эмболия. Например, у взрослых с ДМПП первыми признаками могут стать диспноэ и сердцебиение (обычно вследствие предсердной аритмии). Небольшие врожденные пороки сердца могут оставаться не выявленными до развития приобретенных кардиальных проблем, усиливающих симптоматику. Больные с малыми ДМПП могут почувствовать симптомы впервые после 40 лет при увеличении лево-правого шунтирования, обусловленного изменением динамики ЛЖ вторично после гипертензии или коронарной патологии. ДМЖП у пациентов может проявить себя при возникновении новой аортальной регургитации или когда цианоз возникает в результате поражения легочных сосудов. И наоборот, аномалии могут обнаруживаться при рутинном обследовании, проводимом при оформлении страховки или, например, возникновении беременности. Часто приводимыми примерами являются артериальная гипертензия при коарктации или аномальный рентгеновский снимок грудной клетки и ЭКГ при неонатально скорректированной транспозиции.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Стратегии обследования у пациентов с врожденными пороками сердца, их анатомии и физиологии развиваются быстро, смещаясь от инвазивных методов к неинвазивным. Это особенно заметно у новорожденных и грудных детей, где возможности послойной ЭхоКГ практически полностью исключили необходимость проведения диагностической катетеризации сердца [41]. У взрослых методы послойной томографии (МРТ и КТ) дают возможность получения информации о физиологии сердца и его трехплоскостной анатомии. Использование этих методик при длительном наблюдении становится все шире.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Рентгенография грудной клетки дает ценную информацию о физиологических последствиях врожденных пороков сердца, например усиление кровенаполнения (*plethora*) легких при большом ДМЖП или сниженное кровенаполнение легких, ассоциированное с тетрадой Фалло. Можно также оценить положение, размеры сердца, с какой стороны находится дуга аорты, ассоциированные костные аномалии, положение внутренних органов. У новорожденных и грудных детей ценность рентгенография грудной клетки не высока, так как, нормальные данные рентгенографии могут наблюдаться и при тяжелом врожденном пороке сердца. Рентгенография грудной клетки - легкодоступный и дешевый метод, но его роль уменьшилась с распространением послойной ЭхоКГ.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ЭКГ - один из самых ранних методов, используемых при обследовании пациентов с предполагаемыми врожденными пороками сердца. Патологические ЭКГ-данные встречаются часто, но редко бывают достаточно специфичными для установления точного диагноза. Исключением у новорожденных являются:

- преобладание электрической активности ЛЖ при атрезии трикуспидального клапана;
- аномально большой зубец *P* с удлинением интервалом *P-R* и картина БНПГ при аномалии Эбштейна;

- смещение оси сердца влево с обратной деполяризацией перегородки, при неонатально скорректированной транспозиции.

Тем не менее у взрослых пациентов ЭКГ остается жизненно важным диагностическим методом при оценке всех аритмий, которые встречаются часто и иногда текут бессимптомно. Многие пациенты с врожденным пороком сердца проходили оперативное лечение в детстве и имеют в результате БНПГ. Если в дальнейшем с течением жизни у пациента развивается тахикардия, сложно отличать желудочковую тахикардию от наджелудочковой, если изначально был широкий комплекс QRS. Как и рентгенография, ЭКГ является доступным и дешевым методом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЗОВ КРОВИ

В сочетании с другими исследованиями определение газов крови у новорожденных и младенцев выступает одним из наиболее широко используемых методов для проведения дифференцировки между кардиальными и некардиальными причинами цианоза. Гипероксическое исследование у новорожденных поможет выявить протокозависимый врожденный порок сердца в тех случаях, когда немедленная поперечная ЭхоКГ недоступна. У взрослых исследование газов крови в покое и во время нагрузки можно использовать для выявления право-левых шунтов или определить степень и направление интракардиальных шунтов.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

За последние 20 лет ЭхоКГ совместно с доплеровскими исследованиями произвела революцию в подходе к врожденным порокам сердца. Неинвазивность, доступность и портативность метода делают его незаменимым при исследовании даже самых маленьких детей. Этот метод позволяет получить количественные данные о структуре и функции. Более того, ЭхоКГ применяется во время катетеризации и хирургических вмешательств на сердца. Тем не менее есть некоторые ограничения данного метода. В то время как изображения практически идеальны у новорожденных и маленьких детей, по мере роста ребенка и после множественных операций трансторакальный подход теряет информативность. В таких случаях может потребоваться трансэзофагеальный доступ. При нем изображение интракардиальных структур обычно превосходно, но экстракардиальные структуры, такие как крупные сосуды и аномалии вокруг сердца, сложно визуализировать. В настоящее время большая часть информации получается в 2D-формате, а 3D-ЭхоКГ имеет ограниченное клиническое применение. С помощью нее удобно визуализировать аномальные клапаны и другие интракардиальные структуры, также оценка функции ЛЖ может быть более достоверной по сравнению с 2D-ЭхоКГ [43, 44].

Продолжающийся прогресс в этой области будет и дальше влиять на обследование пациентов с врожденными пороками сердца. Дополнительную информацию можно получить при использовании доплеровского исследования тканей и его разновидностей, цветного исследования потока [45]. Применение последнего метода помогает оценить процесс диастолы желудочка, которую всегда было затруднительно изучать. Использование контрастной ЭхоКГ и визуализации перфузии дает дальнейшую информацию о функции сердца [46]. Стрессовая ЭхоКГ, хотя имеет ограниченное значение, но может быть полезна при оценке миокардиальной перфузии у пациентов после таких операций, как переключение артерии [47]. Интракардиальная ЭхоКГ может оказаться полезной при чрескожных вмешательствах, в частности при закрытии ДМПП [48]. Для проведения такого исследования не требуется анестезия, что является преимуществом по сравнению с трансэзофагеальным доступом, традиционно используемым в процессе операции. В дополнение к поперечной ЭхоКГ все чаще применяются такие методы визуализации, как МРТ и КТ сердца.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Диагностическая катетеризация и ангиография на протяжении долгих лет были основными методами обследования больных с врожденными сердечно-сосудистыми пороками. Измерение градиента давления и насыщения крови кислородом дает возможность рассчитать внутрисердечные шунты, потоки и сопротивления. Ангиография дает возможность с максимальным разрешением и идеально точно оценить анатомию и функцию сердца. В настоящее время большую часть этой информации можно получить менее инвазивными способами. Катетеризация сердца у маленьких детей всегда требует общей анестезии и связана с небольшим, но определенным риском, особенно, когда ребенок нездоров. Все это влияет на физиологию сердца и снижает точность получаемых данных. Сегодня показаниями к катетеризации сердца и ангиографии являются оценка легочного сопротивления у пациентов с имеющейся или предполагаемой обструктивной болезнью легочных сосудов, визуализация венечных артерий, которая должна выполняться перед операцией всем больным старше 40 лет,

направляемым на кардиохирургическое лечение, а также для оценки экстракардиальных сосудов, таких как аортопульмональные коллатеральные артерии. Все чаще инвазивные процедуры выполняются с интервенционными целями, и полученная в ходе исследования информация используется для оценки успешности проведенного лечения (см. далее).

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ сердца и магистральных сосудов становится рутинным методом обследования взрослых пациентов с врожденными пороками сердца и играет все большую роль в обследовании новорожденных, младенцев и детей раннего возраста [49]. Послойная КТ также способна получить поперечное изображение. Показаниями для кардиоваскулярного МРТ являются необходимость оценки соустья ПЖ и ЛА, патология аорты, аномалии венечных артерий и комбинированные врожденные пороки сердца (в тех случаях, когда важно получение 3D-изображения). Кардиоваскулярную МРТ у детей до 8 лет обычно проводят под общей анестезией, но по мере того как процедура становится более быстрой, снижается необходимость в длительной задержке дыхания и МРТ становится возможным проводить при использовании седативных средств. После разработки нового "открытого" способа МРТ, педиатрические пациенты могут проходить исследование в более комфортных условиях, в присутствии родителей или персонала, что снижает тревожность и ощущения клаустрофобии. Более того, широкие проемы открытых магнитов обеспечивают достаточное пространство для обследования пациентов с массой тела до 450 фунтов (примерно 204 кг).

По процедуре появления изображения грубо можно выделить несколько групп.

- Скрученное отображение - "черная кровь" - сигнал от крови обнуляется и, таким образом, невидим (точное анатомическое изображение)
- "Белая кровь" - градиентное отображение, или свободный процессинг в неподвижной стадии, где сигнал от крови возвращается, приводя к образованию анатомического и подвижного изображения.
- Фазово-контрастное изображение, где для оценки сосудистого потока декодируется информация о скорости.
- Усиленная контрастом магнитно-резонансная ангиография, где после назначения гадолиния достигается отображение сосудов грудной клетки, как следствие обработки 3D-информации, полученной без учета ЭКГ-данных [50].

Поскольку измерения объемов значительно более воспроизводимы по сравнению с данными, полученными при ЭхоКГ, то МРТ все чаще оправдывает свое применение при серийной оценке структуры и функции полостей сердца как в ходе естественного течения болезни, так и после интервенционных манипуляций [50].

Использование МСКТ позволяет получать большой объем КТ-информации, который можно переформатировать в изображение в любой плоскости. Изображения всей грудной клетки с помощью МСКТ можно получить за 3-10 с, в зависимости от размеров исследуемого. Можно быстро провести КТ-ангиографию с использованием йодсодержащих контрастирующих веществ. Полученная 3D-реконструкция значительно облегчает определение комбинированной сердечно-сосудистой анатомии (рис. 10.4). Изображения, полученные при помощи кардиальной КТ, неточны и имеют ограниченную ценность, в то время как многослойная КТ, при проведении которой используются ЭКГ-данные, позволяет получить изображения анатомии и функции сердца с выдающейся точностью. Современные сканеры обладают настолько хорошим послойным разрешением, что изображения венечных артерий могут конкурировать с данными коронарографии (рис. 10.5). Скорость, с которой можно получать КТ-изображения, позволяет использовать КТ у младших детей как без седативных средств (в процессе кормления запеленутого ребенка), так и с их использованием, но общая анестезия требуется редко. Кроме того, получение изображения анатомии и функции сердца стало возможным у пациентов с неправильным сердечным ритмом, как, например, при ФП. Однако 64-слойный компьютерный томограф облучает пациента значительной дозой радиации (примерно 20-25 мЗв). Последние разработки томографов, работающих от двух источников, и 256+ КТ-сканеры обнаруживают тенденцию к значительному снижению уровня радиации примерно до 3-5 мЗв.

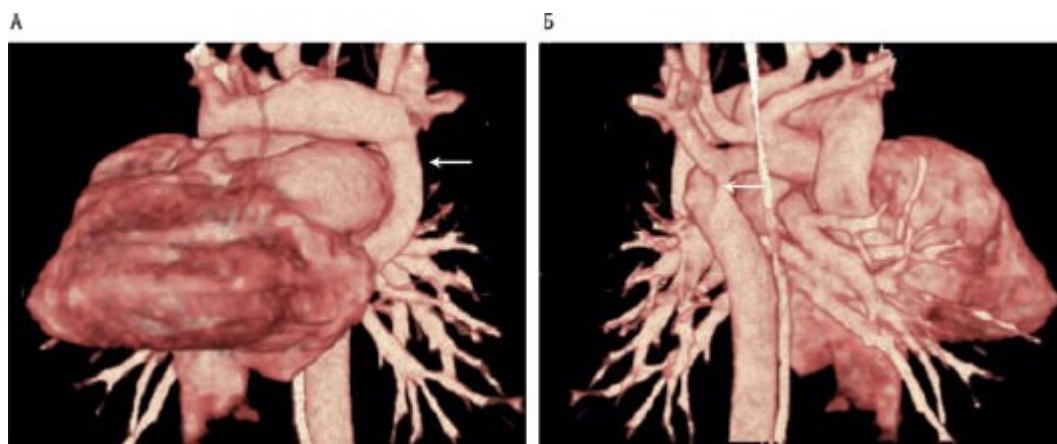


Рис. 10.4. Многослойная 3D-реконструкция комбинированного порока, включающего декстрокардию, функционально единственный желудочек, супракардиальный общий аномальный дренаж легочных вен и расположенную спереди аорту с коарктацией (А). Стрелка указывает на восходящую вертикальную вену с левой стороны входящую в расширенную безымянную вену. С задней части стрелка указывает на коарктацию аорты, расположенную сразу дистальнее подключичной артерии (Б). Верхняя полая вена, впадающая в верхнюю часть ПП, расширена.

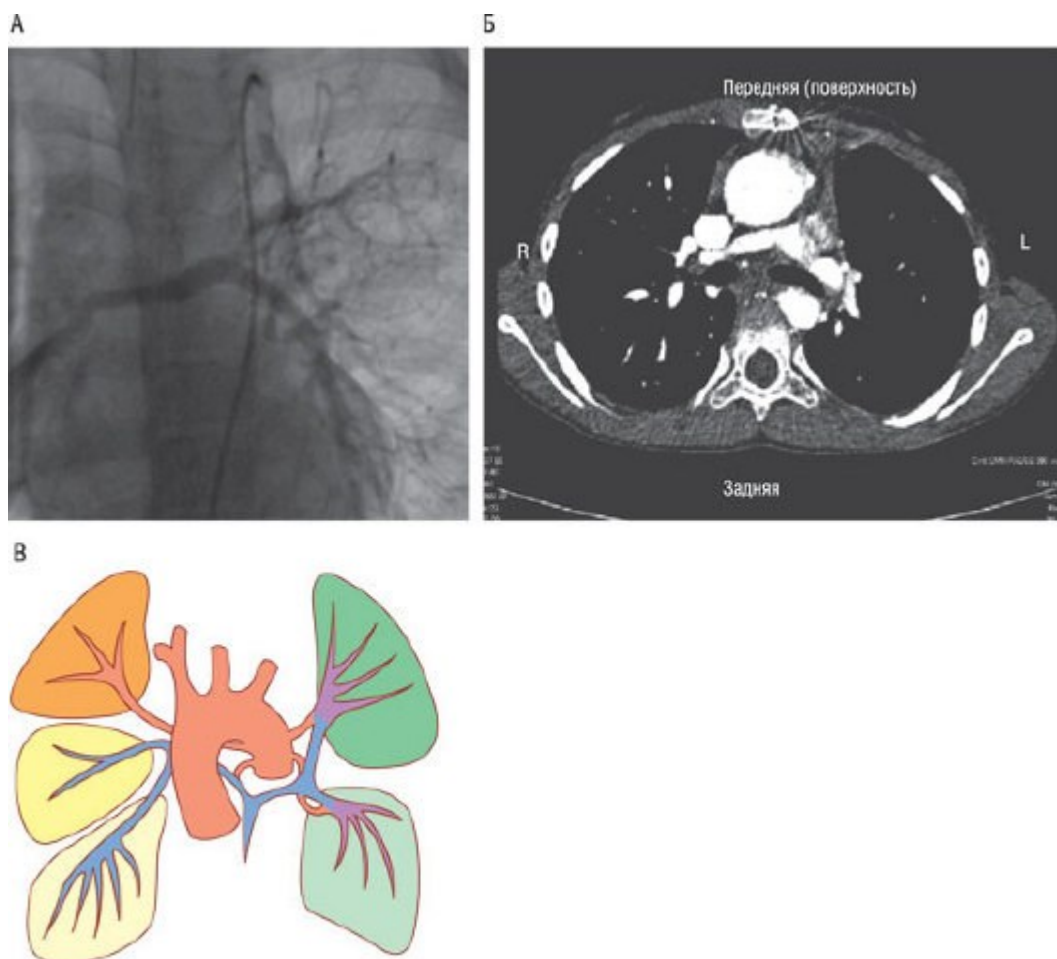


Рис. 10.5. Результаты исследования пациента с атрезией ЛА, ДМЖП и легочным кровообращением из различных истоков (multifocal pulmonary blood supply). А - ангиография с инъекцией в коллатеральный сосуд, снабжающий левую верхнюю долю, с ретроградным заполнением слияния центральных ЛА. Б - на осевой КТ видна передняя аорта со сливающимися пульмонарными артериями. В - на схематическом изображении кровоснабжения легких представлено двойное снабжение левой верхней и нижних долей, а также малые сливающиеся центральные ЛА (синим) и снабжение правой верхней доли исключительно из аортопульмональной коллатеральной артерии (красным).

В настоящее время МРТ, по сравнению с КТ, лучше показывает внутрисердечную анатомию, функцию желудочков, скорость тока крови в сосудах, но КТ может проводиться без общей анестезии и дает также информацию о воздухоносных путях и паренхиме легких, которую нельзя получить при МРТ. КТ также можно использовать при обследовании пациентов с имплантированными постоянными кардиостимуляторами, что является противопоказанием для МРТ. В настоящее время КТ обычно используют для оценки аортальной патологии (конкретно патология дуги аорты, сосудистые кольца, патология легочных вен), однако эта область, где показания быстро изменяются в сторону увеличения. В отличие от МРТ КТ может показывать кальцификаты. Это полезное свойство при оценке сосудистой патологии и определении патологии клапанов. В настоящее время КТ шире распространена и поэтому чаще используется при острых ситуациях, таких как предполагаемый разрыв аорты. При оценке анатомии внутрисердечных структур, особенно таких тонких и быстро движущихся, как клапаны, использование УЗИ предпочтительнее как МРТ, так и КТ.

ЛЕЧЕНИЕ

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

За некоторыми исключениями медикаментозное сопровождение врожденных пороков сердца в большей степени носит поддерживающий характер (например, СН), большие структурные аномалии требуют проведения интервенционных манипуляций. В таких случаях патофизиологические механизмы развития сердечной и дыхательной дисфункции отличаются от недостаточности кровообращения, развивающейся у обычного взрослого человека, поэтому не всегда легко пользоваться результатами исследований, проведенных на взрослых сердечных больных. К примеру, применение иАПФ не оказывало никакого эффекта на кровообращение пациентов с синдромами Фонтена или Мустарде-Сеннинга [51, 52]. Лишь несколько специфических препаратов действуют непосредственно на пораженный участок сердца. Например, использование инфузии простагландинов для поддержания артериального протока в открытом состоянии, а также использование оксида азота, ингибиторов фосфодиэстеразы и антагонистов эндотелия оказалось весьма полезно при легочной гипертензии [53].

Основными целями лечения являются электрофизиологические последствия врожденных пороков сердца, особенно при длительном ведении пациента. Принципы диагностики и ведения аритмий такие же, как и при нормально сформированном сердце, однако оценка рисков, подбор методов исследования, выбор лечения могут значительно различаться. Возникновение аритмии может стать первым признаком гемодинамической декомпенсации. Более того, риск аритмии может быть значительно выше в условиях "ненормальной" циркуляции (например, ТП у пациентов с синдромом Мустарде-Сеннинга, при дисфункции ПЖ и сужении вен) [54]. Комбинированная анатомия и наличие субстрата для аритмии осложняют электрофизиологические интервенционные мероприятия, часто приводя к ухудшению результатов [55]. Однако ситуацию изменило улучшение понимания и применение других катетеров, и результаты улучшаются. У пациентов с врожденными заболеваниями сердца предъявляются повышенные требования к водителю ритма, что является следствием размера и анатомии сердца. Лечение пейсмейкера в структуре борьбы с СН очень затруднительно, но иногда может давать результат [56, 57].

Протоколы ресинхронизации, разработанные для ведения пациентов со структурно неповрежденным сердцем, сейчас применяются для лечения больных с врожденными пороками сердца. В настоящее время недостаточно данных, основанных на доказательной медицине, для определения показаний и исходов [58, 59]. Также до сих пор не определены показания к ИКД у пациентов с врожденными пороками сердца [60]. Остается нерешенным вопрос о выявлении маркеров риска развития серьезной аритмии и внезапной смерти, и еще больше проблем с выбором места имплантации водителя ритма, пониманием алгоритмов ЭКГ, применением неадекватных "шоков" у пациентов с врожденными пороками сердца [61, 62].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Одним из триумфальных достижений современной кардиологии является продолжающееся улучшение результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца. Некоторые состояния, которые еще 20 лет назад считались практически некурабельными, например синдром гипоплазии левых отделов сердца, в настоящее время имеют вполне приемлемые показатели в отношении детской смертности [63]. Это было достигнуто в результате более точной диагностики, улучшения пре- и постоперационного ведения, совершенствования анестезии, экстракорпорального кровообращения, а также совершенствования мастерства и уверенности хирургов. Важную роль также сыграла интраоперационная трансэзофагеальная ЭхоКГ,

позволяющая верифицировать адекватность манипуляции. В основном произошел отказ от паллиативных операций с последующим выполнением второго этапа в пользу одноэтапных операций, проводимых сразу после постановки диагноза. Это привело к снижению анатомических нарушений, получаемых вследствие паллиативных операций (например, шунт между большим кругом кровообращения и ЛА, связка ЛА), нарушения функций сердца до операции, и общего риска лечения.

Улучшение результатов хирургического лечения даже самых сложных врожденных пороков сердца привело к тому, что в настоящее время появилось новое поколение подростков и взрослых, требующих внимания кардиологов (табл. 10.4, 10.5) [64]. Оценка кардиологического и некардиологического состояния этих выживших пациентов является важной задачей для специалистов. Например, важным является вопрос неврологических проблем, связанных с нарушением общения (когнитивностью) у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, перенесших операцию Норвуда, решение которого может повлиять на общий подход и лечение [65].

Таблица 10.4. Наиболее частые врожденные пороки сердца, при которых пациент может дожить до взрослого возраста без проведения хирургического лечения или интервенционной катетеризации

Легкий стеноз клапана ЛА
Периферический стеноз ЛА
Двухстворчатый клапан аорты
Легкий субаортальный стеноз
Легкий надклапанный стеноз аорты
Небольшой ДМПП
Небольшой ДМЖП
Небольшой открытый артериальный проток
ПМК
ДМПП типа <i>ostium primum</i>
Синдром Марфана
Аномалия Эбштейна
Корригированная транспозиция (атриовентрикулярное/вентрикулоартериальное несоответствие)
Компенсированные сложные пороки (например, двухприточный желудочек со стенозом ЛА)
Дефекты с обструктивной болезнью легочных сосудов (синдром Эйзенменгера)

Таблица 10.5. Наиболее часто встречающиеся врожденные пороки сердца, при которых пациент может дожить до взрослого возраста после проведенного хирургического вмешательства или интервенционной катетеризации

Стеноз ЛА, вальвотомия

Тетрада Фалло
ДМПП
ДМЖП
Дополнительные атриовентрикулярные сообщения
Транспозиция магистральных сосудов, предсердная редирекция (обратный ток)
Сложная транспозиция магистральных сосудов
Общий аномальный дренаж легочных вен
Операция Фонтена при сложных врожденных пороках сердца
Аномалия Эбштейна
Коарктация аорты
Поражения митрального клапана

Большинство подростков и взрослых (около 75%), уже перенесших неоднократные вмешательства, нуждаются в дальнейшем хирургическом лечении. Это могут быть:

- пациенты, у которых пороки не были диагностированы в детстве или тяжесть которых была недооценена;
- те, кто перенес паллиативные операции;
- пациенты, у которых после радикального хирургического лечения сохранились остаточные или появились новые гемодинамические осложнения (табл. 10.6).

Таблица 10.6. Показания к повторной операции при врожденных пороках сердца у взрослых

Неизбежная повторная операция после окончательного вмешательства: протезирование клапанов, экстракардиальные шунты, установленные в раннем возрасте и ставшие неадекватными в результате роста организма
Остаточные дефекты после окончательной операции: ДМЖП после тетрады Фалло и МК
Новые/повторившиеся дефекты после окончательных операций: субаортальный стеноз, рестеноз АК, легочная регургитация при тетраде Фалло
Этапная операция при сложных пороках: атрезия ЛА с ДМЖП
Непредвиденные осложнения: инфекционный эндокардит
Пересадка сердца/комплекса сердце-легкие при не корригируемых врожденных пороках сердца
Пациенты, оперированные ранее по поводу врожденных пороков сердца, с новыми приобретенными заболеваниями сердца: коронарные заболевания

Хирургическая тактика при лечении таких больных отличается от традиционно принятой во взрослой кардиохирургии и требует концентрации всех ресурсов в специализированных

отделениях, являющимися как лечебными, так и учебными базами [2, 64]. Чрезгрудный доступ при повторных операциях значительно более опасен, особенно если ПЖ или сосуд непосредственно прилегают к грудине. Для обеспечения экстракорпорального кровообращения может понадобиться метод введения канюли в бедренную вену. У пациентов с цианозом имеют место множественные коллатерали, что часто сочетается с нарушениями функции миокарда, аномалиями русла легочных сосудов и другими (например, кифосколиоз). Жизненно необходимо тщательное предоперационное планирование с участием специалистов во всех областях на всех этапах вмешательства, включая защиту миокарда, анестезию, техники сбережения крови. Соотношение риск/польза при таких комплексных операциях часто сложно оценить и разъяснить пациентам и их родственникам.

Даже относительно небольшие некардиологические хирургические операции у пациентов со сложными врожденными пороками сердца могут нести в себе высокий риск как результат возможных гемодинамических нарушений, артериальной гипотензии, гиповолемии, эндокардита. В таких случаях, во избежание катастрофы, необходимы тщательное предоперационное планирование и интраоперационный мониторинг [66].

Несмотря на успешность интервенционных подходов к врожденным порокам сердца иногда, при взрослении детей, единственным способом сохранения сердечно-легочной функции является трансплантация. Эта группа пациентов является очень сложной из-за предшествующих хирургических вмешательств, сопутствующей патологии, различных анатомических нюансов, все это требует, чтобы трансплантации и у детей, и у взрослых проводились в специализированных центрах (рис. 10.6) [67]. Несмотря на это, ухудшающаяся ситуация с донорством означает, что многие пациенты не получают трансплантата, если не будет доступной некая альтернатива, такая как длительная механическая поддержка или ксенотрансплантация [68].

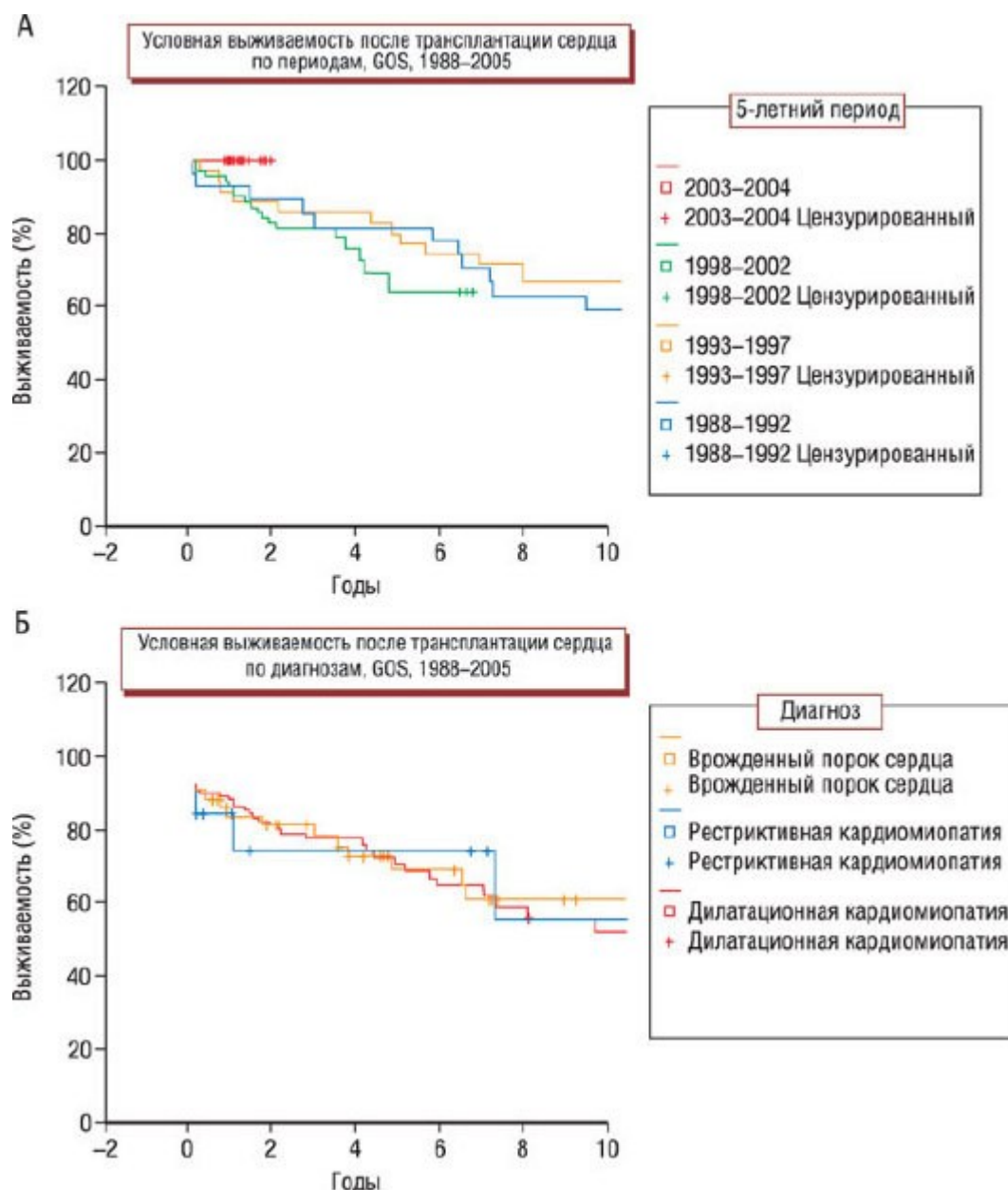


Рис. 10.6. Результаты трансплантации по годам (А) и по диагнозам (Б).

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Впечатляющий рост числа и видов малоинвазивных (интервенционных) вмешательств при врожденных пороках сердца происходит одновременно со снижением количества показаний к диагностической катетеризации (рис. 10.7). Уже на протяжении многих лет при обструктивных пороках использовалась баллонная дилатация, а с недавних пор стентирование. Появление новых возможностей позволило справляться без применения хирургических методов с такими состояниями, как регургитационные и/или стенотические клапаны, а также закрывать не только открытый артериальный проток и ДМПП, но и ДМЖП [7, 69–72]. Скорее всего, будет наблюдаться рост видов лечебных процедур, которые могут выполняться без хирургического вмешательства, так, даже "сшивание" становится возможным выполнить с помощью интервенционных методик. В ряде случаев малоинвазивные вмешательства являются четким методом выбора в сравнении с хирургическими методами (например, при стенозе ЛА, закрытии открытого артериального протока). Однако в большинстве случаев не существует четких доказательств превосходства данного метода, полученных в ходе клинических исследований. Следовательно, решение вопроса о малоинвазивном вмешательстве необходимо принимать после всестороннего мультидисциплинарного обсуждения, как и при обычных ("больших") хирургических вмешательствах. Лучших результатов лечения врожденных пороков сердца часто можно достичь при сочетанном подходе, включающем как "обычную", так и интервенционную хирургию. Примером является лечение аортопульмональных коллатералей при тетраде Фалло с атрезией ЛА.

Некоторые нарушения, доступные для малоинвазивных вмешательств, часто сложны для проведения большой операции (например, периферический стеноз ЛА) и наоборот (например, внеклапанное препятствие оттоку). В ближайшем будущем, благодаря внедрению 3D-изображения при транспищеводной ЭхоКГ или МРТ в процессе малоинвазивного вмешательства, многие эти процедуры будут усовершенствованы. Интервенционная кардиология дешевле, чем кардиохирургия, менее зависима от инфраструктуры и может выполняться в большем количестве отделений. Однако любая специализированная программа лечения врожденных заболеваний сердца должна быть способна воспроизводить оба этих подхода



Рис. 10.7. Улучшение результатов малоинвазивных вмешательств на сердце по годам в сравнении с улучшением результатов после хирургических вмешательств за тот же период. С разрешения Phillip Moore MD, профессора педиатрии, руководителя Программы врожденной сердечной катететризации.

ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ

Увеличение количества взрослых пациентов с врожденными пороками сердца побудило к публикации нескольких стратегических документов, включая отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов по ведению врожденных заболеваний сердца (Taskforce Report on grown-up CHD) [2]. На основании этого были провозглашены принципы оказания медицинской помощи, включая требования к специалистам и другим врачам, а также образовательным и тренировочным программам. Создание иерархической системы, основанной на специализированных отделениях, обеспечит адекватную преемственность пациентов от педиатрической службы, позволит получать идеальное непрекращающееся лечение (какое они имели в позднем детском периоде), обеспечит получение обратной связи с отдаленными результатами, что, в свою очередь, даст возможность совершенствовать лечение на ранних этапах и обеспечит дальнейшее все улучшающееся ведение врожденных пороков сердца "на протяжении всей жизни" [9]. Несмотря на то что такая стратегия в целом принята, переход к ней в большинстве стран происходит очень медленно. Первым шагом является создание специализированных центров с обученным персоналом и надлежащим оборудованием. Это обеспечит оказание экспертной помощи взрослым, которая бы соответствовала по уровню той, что оказывалась на протяжении детства пациента. Большинство взрослых с врожденными заболеваниями сердца хотя бы раз должны быть обследованы в таких специализированных центрах, а более сложные состояния требуют пожизненного сопровождения. Для остальных будет достаточно наблюдения в региональных специализированных центрах отделений первичной помощи. Обязательным является тесное взаимодействие центров третьего уровня, местных госпиталей с первичным звеном, причем каждое из этих звеньев имеет собственные задачи и ответственность. Региональное звено обеспечивает помощь при развитии острых осложнений, таких как СН и аритмия.

У взрослых пациентов часто возникают некардиологические проблемы. Достаточно часто в специализированных центрах возникает необходимость в мультидисциплинарном подходе,

включающем консультации специалистов различного профиля (акушеров-гинекологов, ревматологов, ортопедов, неврологов, гематологов, генетиков). У взрослых пациентов с врожденными заболеваниями сердца возникают различные страхи, касающихся получаемого ранее лечения, состояния на данный момент и прогнозов на будущее. Специализированный персонал, психологи, социальные работники - ключевые звенья в команде, занимающейся ведением пациентов с врожденными болезнями сердца [73, 74].

Пациенты постоянно сталкиваются с различными проблемами, касающимися образования, работы, спорта, контрацепции, беременности, страхования, часто ощущают дискриминацию в повседневной жизни (табл. 10.7). Одна из задач команды, занимающейся ведением пациентов с врожденными болезнями сердца, действовать как "адвокат" при решении пациентом указанных "жизненных проблем". Через несколько лет станет возможным появление рекомендаций, основанных на данных "доказательной медицины", и несколько международных сообществ врачей опубликуют основные принципы. В отчете рабочей группы Европейского общества кардиологов по ведению врожденных заболеваний сердца (Taskforce Report on grown-up CHD) проходят периодические обновления, посвященные врожденным заболеваниям сердца у взрослых, содержатся обобщенные советы по ведению и поддержанию конкретных состояний, с которыми кардиологи, уже имеющие опыт работы, будут сталкиваться с возрастающей частотой в течение следующих нескольких лет.

Таблица 10.7. Некардиологические проблемы у взрослых с врожденными заболеваниями сердца

Интеллектуальное развитие
Физическое развитие
Занятость
Страхование (медицинское)
Страхование (жизни)
Контрацепция
Беременность
Физическая активность/спорт
Путешествия на самолетах

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПОРОКИ СЕРДЦА

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

За исключением двухстворчатого АК, ДМЖП выступает самым распространенным врожденным пороком сердца, обнаруживаемым у 32% пациентов как изолированно, так и в сочетании с другими аномалиями.

МОРФОЛОГИЯ

МЖП состоит из 4 компонентов: мембранозной, входной, трабекулярной и выходной (или инфундибулярной) перегородок (рис. 10.8). Наиболее часто дефект располагается перимембранозно и может быть классифицирован в зависимости от распространения в другие области (например, входной или выходной). Дефекты выходной части могут подразделяться на дефекты с отклонением перегородки кпереди (как в случае с тетрадой Фалло в сочетании с аортальным заходжением) и с отклонением кзади (как бывает в сочетании с перерывом дуги аорты). Следующим по частоте является тип с полностью мышечным краем. Они могут обнаруживаться во входной, трабекулярной, апикальной или передней частях перегородки и сильно варьировать по размеру, форме, количеству. Субартериальные ДМЖП - следующий

немаловажный тип, при котором из-за дефекта инфундибулярной части перегородки возникает фиброзный тяж между полулунными клапанами.

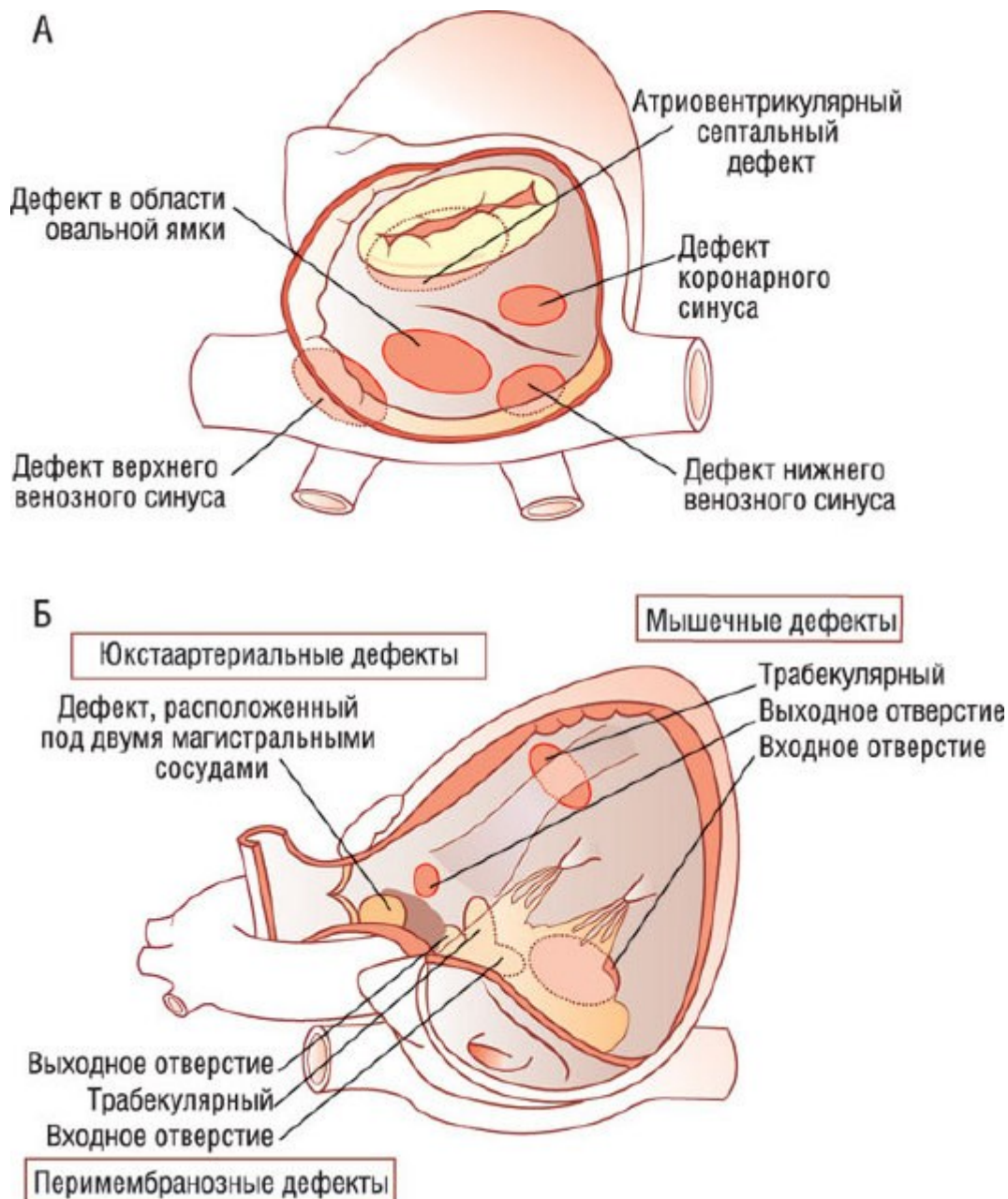


Рис. 10.8. А - схематическое изображение различных мест сообщения между предсердиями внутри межпредсердной перегородки. Б - схематическое изображение мест сообщений между желудочками внутри МЖП.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология определяется размером ДМЖП, а также соотношением сопротивлений в малом и большом круге кровообращения, что оказывает влияние на величину и направление потока крови через дефект. Маленький ДМЖП с большим сопротивлением току приводит к небольшому шунту слева направо и минимальным гемодинамическим нарушениям. Большой ДМЖП приводит к большому шунту слева направо в том случае, когда нет препятствия току крови по ЛА, сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения низкое, а в большом - высокое. Когда сосудистое сопротивление в большом круге кровообращения превышает норму, например при коарктации аорты, или когда имеется обструкция выходного пути из ЛЖ (клапанный, надклапанный, подклапанный формы стеноза аорты), шунт слева направо увеличивается. Обычно по прошествии грудного возраста легочное сопротивление начинает возрастать вследствие сосудистых заболеваний легких, размер шунта уменьшается. В конечном итоге поток крови может изменить

свое направление, когда сопротивление легочных сосудов превысит сопротивление сосудов большого круга.

ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления, рентгенограмма грудной клетки и ЭКГ-данные при ДМЖП различных размеров представлены в табл. 10.8.

Таблица 10.8. Клинические проявления при дефекте межжелудочковой перегородки

Размер	Очень маленький	Маленький	Средний	Большой	ХОБЛ (синдром Эйзенменгера)
Дрожание грудной клетки	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Шум и его локализация	СШИ по ЛКГ	Громкий ПСШ, ЛКГ → верхушка	ПСШ, ЛКГ → верхушка и митральный СДК	СШИ в верхней части ЛКГ и митральный СДК	Нет или мягкий СШИ
Верхушка	Норма	Норма	ЛЖ+	ЛЖ+, ПЖ+	ПЖ++, сердечный толчок
II тон сердца	Норма	Норма	Маскируется митральным	Единственный II тон -P ₂	Единственный громкий ощутимый P ₂
ЭКГ	Норма	Норма	ЛЖ+, ЛП+, отклонение ЭОС влево	ЛЖ+, ЛП+, ПЖ+	ПЖ+, ПП++, отклонение ЭОС вправо
Рентгенография грудной клетки	Норма	Норма	-КТС, плетора	-КТС, плетора, выдающаяся ЛА	-КТС, большая центрально расположенная ЛА, нет плеторы

Примечание: КТС - кардиоторакальное соотношение; СШИ - систолический шум изгнания; ЛКГ - левый край грудины; СДК - среднедиастолический край; P₂ - легочный компонент II тона сердца; ПСШ - пансистолический шум.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Этот метод обеспечивает точную и надежную передачу изображения перегородки, используя комбинации плоскостей, в которых появляется изображение. Можно задокументировать размер дефекта и его взаимоотношения с прилежащими внутрисердечными структурами. Это очень важно, так как проводящие свойства тканей различаются в зависимости от типа дефекта. Допплеровское исследование потоков дает необходимую гемодинамическую информацию о наличии шунта и его направлении. Цветные способы отображения потоков могут показывать маленькие дефекты, которые часто не визуализируются при 2D-отображении и иногда слышны при аускультации. Важно искать сопутствующие аномалии, такие как зияние АВ-клапана, пролапс АК, обструкция выходного пути ПЖ, коарктация аорты.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА

Роль катетеризации сердца сейчас ограничена оценкой легочного сопротивления у небольшой группы больных. Катетеризационное закрытие ДМЖП возможно у некоторых пациентов, однако относительно высокая частота возникновения АВ-блокады, связанной с механическим давлением инструментов на пучок Гиса, делает этот метод применимым лишь у очень небольшого числа пациентов [75-77].

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Большинство ДМЖП небольшого размера и не требуют вмешательства. Невозможно точно определить число ДМЖП, закрывающихся самостоятельно, но этот показатель может достигать 80%, как правило, на протяжении первых нескольких лет жизни. Даже большие ДМЖП могут стать меньше, но полное закрытие в данном случае наступает значительно реже. СН может развиваться у детей с большим размером ДМЖП, часто на первых неделях жизни. Это происходит в результате преимущественного тока крови в сторону малого круга кровообращения при наличии большого ДМЖП и низкого сопротивления в ЛА и может потребовать раннего закрытия дефекта.

Неоперированные пациенты находятся в группе риска по развитию обструктивных изменений сосудов легких, которые могут прогрессировать и стать необратимыми к 1-му году жизни, а часто и раньше. Такие пациенты с синдромом Эйзенменгера обычно доживают до взрослого возраста, но, предположительно, имеют более низкую продолжительность жизни [78, 79].

У небольшого количества пациентов клиническая картина появляется в позднем детском, подростковом или взрослом возрасте от небольшого до умеренного шунтом слева направо при нормальном легочном сопротивлении, перегрузкой объемом и дилатацией ЛЖ. В такой группе пациентов ожидается положительный эффект от закрытия ДМЖП. У небольшого количества грудных детей развивается мидвентрикулярный или субпульмональный стеноз, появляется цианоз, далее у этого контингента (1% в западных странах) развивается аортальная регургитация, часто ассоциированная с субартериальным или перимембранозным дефектом [80]. Часто развивается пролапс правой коронарной створки, который может привести к закрытию ДМЖП, но вызывает аортальную регургитацию, которая может прогрессировать очень быстро.

Инфекционный эндокардит является частой причиной заболеваемости и смертности пациентов с ДМЖП (1-2 на 1000 пациентов в год или 10% пациентов, доживающих до 70 лет) и частота этого осложнения не связана с размером дефекта [79].

ЛЕЧЕНИЕ

Новорожденные с симптомами СН требуют проведения медикаментозного лечения. Основой его являются диуретики. Значение других ЛС, таких как дигоксин или иАПФ, крайне ограничено или вообще отсутствует. Хирургическое закрытие, как правило, выполняется в первые месяцы жизни. Ранее, в начале кардиохирургической эры, выполняли наложение петли на легочный ствол в качестве паллиативной операции у грудных детей с ДМЖП и большим шунтом. Сейчас это используется в качестве резервного метода при множественных ДМЖП, больших дефектах у очень маленьких детей, а также в случаях, когда имеются серьезные противопоказания к выполнению экстракорпорального кровообращения. У детей старше 1 года редко требуется выполнение закрытия ДМЖП. Недавно закрытие дефекта как мышечной, так и перимембранозной частей перегородки было выполнено методом интервенционной катетеризации, что позволило избежать хирургического лечения [81]. Это, естественно, более привлекательный метод для семей пациентов, однако данных сравнительного анализа результатов лечения таким методом и хирургическим до сих пор нет. После первоначального энтузиазма ряд программ по закрытию перимембранозных дефектов методом катетеризации был остановлен из-за более высокого, как кажется, риска развития АВ-блокады по сравнению с хирургическим методом лечения [75, 76].

Маленькие рестриктивные ДМЖП без объемной перегрузки ЛЖ или повышенного давления в правых камерах проявляются в мягкой форме во взрослом возрасте. Показанием к закрытию является развитие инфекционного эндокардита или аортальной регургитации. Однако такие пациенты нуждаются в наблюдении на протяжении всей жизни, так как в результате развивающихся левожелудочковых нарушений (увеличение систолического и диастолического давления), не связанных со старением, шунт слева направо может увеличиться до такой степени, что потребуются хирургическое вмешательство. После закрытия ДМЖП большинство пациентов могут переносить нормальную физическую нагрузку и надо поощрять их к ведению обычной жизни. В последнее время послеоперационные блокады сердца, как и тахикардии, встречаются редко. К сожалению, до сих пор встречаются пациенты со сформированной обструктивной болезнью сосудов легких и синдромом Эйзенменгера. Они страдают от цианоза и его последствий, а также прогрессирующего снижения переносимости физических нагрузок. Смерть обычно наступает к 50 годам, хотя можно добиться увеличения предполагаемой продолжительности жизни, обеспечивая тщательное медицинское обслуживание, в особенности избегая проведения даже малых медицинских манипуляций и операций без необходимости [82]. Для обеспечения адекватного транспорта кислорода к тканям пациенты с хронической гипоксемией, такие как больные с синдромом Эйзенменгера, нуждаются в большем числе эритроцитов (проявляется в высоком гематокрите). Это физиологический механизм компенсации и нет необходимости его лечить, как при идиопатическом эритроцитозе или истинной полицитемии. Регулярные трансфузии, необходимость которых не так давно отстаивалась в целях поддержания гематокрита ниже

определенного уровня (часто менее 0,65), не должны использоваться, кроме как у пациентов, страдающих от симптомов, связанных с повышенным гематокритом. Все это бывает сложно дифференцировать с другой часто встречающейся проблемой, а именно дефицитом железа, наблюдающимся у больных с частыми венесекциями. Это состояние необходимо лечить, так как дефицит железа может привести к аномальной деформации эритроцитов, увеличивая тем самым риск цереброваскулярных проблем. На данный момент оптимальной тактикой считается регулярный мониторинг содержания железа у пациентов с синдромом Эйзенменгера и решение вопроса о назначении препаратов железа до того, как произойдет снижение количества эритроцитов. Прием оральных контрацептивов данным пациентам противопоказан, как и беременность, так как последняя сопряжена с неприемлемым риском развития СН [83].

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Взрослые с успешно закрытым ДМЖП и нормальным давлением в ЛА без сопутствующих нарушений чувствуют себя хорошо и не нуждаются в специальном наблюдении. Им не следует ограничивать физическую активность и беременность у таких пациентов протекает нормально.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект в перегородке предсердий встречается часто и составляет 7% всех врожденных пороков сердца. Он может встречаться в разных местах перегородки, что влияет на подход к лечению (см. рис. 10.8).

- Дефект вторичного отверстия (*ostium secundum*).
- Дефект венозного синуса (верхний и нижний).
- Дефект первичного отверстия (*ostium primum*).
- Дефект коронарного синуса.

МОРФОЛОГИЯ

ДМПП наиболее часто затрагивает овальную ямку. Вторичные дефекты получаются в результате недостаточного количества ткани клапана, свисающей в области овального отверстия, из-за чего свисающий клапан недостаточно прикрывает овальную ямку, или вследствие ячеистой структуры ткани, формирующей клапан. Вторичные ДМПП могут быть множественными. Дефекты венозного синуса могут обнаруживаться или высоко в перегородке предсердий, тогда они описываются как верхние дефекты венозного синуса, или, реже, очень низко в перегородке предсердий "сидящими верхом" на входе нижней поллой вены в ПП. Верхние дефекты венозного синуса очень часто ассоциированы с аномальным дренажом правых легочных вен в ПП рядом с входом верхней поллой вены. Дефекты первичного отверстия, которые более верно рассматривать как одну из форм дополнительных предсердно-желудочковых сообщений, будут описаны ниже. Наиболее редкая форма внутрисердечного соединения - сообщение между ЛП и ПП на уровне коронарного синуса. ДМПП могут встречаться изолированно, но также часто являются частью комбинированных врожденных пороков сердца.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изменение направления тока крови через шунт в предсердной перегородке начинается с момента перехода фетального кровообращения в постнатальное. В условиях наличия персистирующего межпредсердного сообщения ток крови через шунт слева направо увеличивается по мере снижения легочного сосудистого сопротивления, возрастания эластичности ПЖ и снижения эластичности левого. Повышенный ток через легочный и трикуспидальный клапан вызывает слышимые шумы. Легочное сосудистое сопротивление у новорожденных и старших детей в присутствии ДМПП остается низким, а нагрузка объемом хорошо переносится, несмотря на высокое соотношение между легочным и системным кровотоком, которое может быть вплоть до 3:1. В позднем детстве и у взрослых нарастающая дилатация ПП и ПЖ предрасполагает к развитию аритмии, которая необязательно разрешится при закрытии дефекта [82].

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Большинство ДМПП диагностируют в детстве при поперечной ЭхоКГ, назначенной при обнаружении бессимптомного сердечного шума. Симптомы, если имеют место, то незначительны и включают частые легочные инфекции, легкую непереносимость физических нагрузок и

отставание в физическом развитии. Развитие предсердной аритмии, легочной гипертензии и легочных сосудистых заболеваний для детского возраста нехарактерно. Однако у взрослых они могут быть частью клинической картины ДМПП. На третьем-четвертом десятилетии большинство взрослых страдают от одышки при нагрузке или сердцебиения.

При обследовании удается диагностировать:

- расширение границ ПЖ;
- систолический шум при токе крови в ЛА;
- раздвоение II тона сердца на фоне всех фаз дыхания;
- трикуспидальный диастолический шум (при больших дефектах).

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Наиболее часто выявляется нормальное или легкое увеличение кардиоторакального индекса с усилением сосудистого легочного рисунка и расширением центральной ЛА.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Наиболее частыми признаками выступают отклонение электрической оси вправо, гипертрофия ПЖ и удлинение комплекса *QRS* <120 мс в правых отведениях с неполной блокадой правой ножки Гиса. В случае дефекта первичного отверстия наблюдается отклонение электрической оси влево на фоне гипертрофии ПЖ (см. "Дефект атриовентрикулярной перегородки").

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Наиболее важные признаки включают дилатацию ПП и ПЖ, часто сопровождающиеся дилатацией ЛА и возрастанием скорости потока через ПК. Правые отделы сердца испытывают перегрузки объемом, что может приводить к парадоксальным (вперед при систоле) движениям МЖП. Предсердный дефект нужно визуализировать непосредственно, что чаще всего удается при субкостальном доступе. Обследование должно включать определение размера и количества дефектов, локализацию в перегородке, описание краев, количество и ассоциированные аномалии (например, аномальный дренаж легочных вен). Визуализация дефекта венозного синуса может оказаться затруднительной, но он должен подозреваться у всех пациентов с непонятным увеличением правых отделов сердца. Для демонстрации данного типа ДМПП может понадобиться трансэзофагеальная ЭхоКГ. Диагностическая катетеризация сердца почти никогда не требуется, если только обоснованно не предполагается необратимость легочной гипертензии и возрастание легочного сосудистого сопротивления.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Вторичный ДМЖП редко проявляет себя явными симптомами в детстве, но, начиная с раннего взрослого периода, возрастают частота предсердной аритмии (трепетание или фибрилляция) и непереносимость физической нагрузки вследствие недостаточности правых отделов сердца. У взрослых также может развиваться поражение сосудов легких. Легочная и парадоксальная эмболия являются редкими осложнениями, как и инфекционный эндокардит, который в случае изолированного вторичного ДМПП случается еще реже [84].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время методом выбора является транскатетерное закрытие, обычно с помощью приспособления Amplatzer, которое выполнимо приблизительно в 80% случаев (рис. 10.9) [72]. Приспособления новых типов в настоящее время проходят оценку. ДМПП обычно закрывают у детей в возрасте 3-5 лет, и вопрос о вмешательстве решается индивидуально. Как у детей, так и у взрослых получены превосходные результаты при крайне низкой частоте эмболий или перфорации с повреждением близлежащих сердечных структур. Дефекты, которые нельзя закрыть транскатетерным способом (большие дефекты, дефекты с плохо развитыми краями или некоторые множественные дефекты), должны быть закрыты хирургически. Операционный риск у детей очень низок и включает редкие осложнения, связанные с выпотом или кровоизлиянием в перикард или транзиторными послеоперационными нарушениями ритма. Для взрослых оперативный риск может быть выше и зависит от возраста и других факторов риска. Закрытие должно быть выполнено в дошкольном возрасте или сразу после определения дефекта. Закрытие ДМПП в юном возрасте предупреждает развитие правожелудочковой недостаточности, легочной гипертензии и парадоксальных эмболий и обуславливает нормальную продолжительность жизни. Закрытие ДМПП у взрослых может улучшать функциональное состояние и предотвратить или улучшить

признаки и симптомы правожелудочковой СН и легочной гипертензии, однако длительность жизни остается сниженной [85]. После позднего закрытия ДМПП вероятно появление или сохранение предсердной аритмии [82]. Закрытие ДМПП у взрослых показано у пациентов с признаками правожелудочковой перегрузки. У "асимптомных" взрослых, без каких-либо признаков правожелудочковой недостаточности или перегрузки объемом, отдаленная польза от закрытия сомнительна, также в настоящее время закрытие не показано у таких пациентов с маленьким ДМПП. У пациентов с существенной легочной гипертензией и легочным давлением в 2-3 раза выше от системного давления закрытие остается возможным, если шунт слева направо больше 1,5 или когда имеются признаки обратимости возросшего легочного сопротивления. У пациентов с предсердным трепетанием правостороннюю операцию Maze можно сочетать с хирургическим закрытием дефекта, что может привести к восстановлению синусового ритма [82]

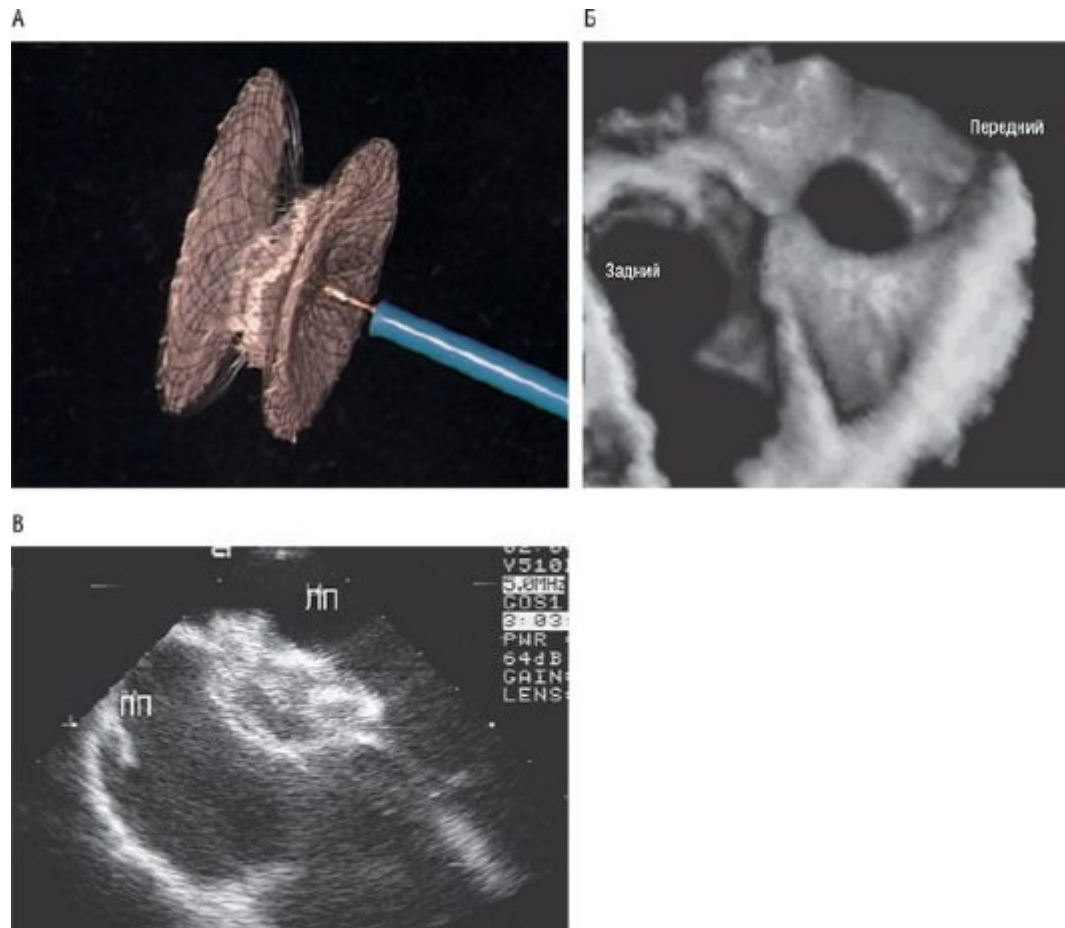


Рис. 10.9. Транскатетерная окклюзия ДМПП. А - приспособление Amplatz'a для закрытия ДМПП, прикрепленное к транспортирующему проводнику, показано вне длинного транспортного футляра. Б - на трехплоскостной эхокардиограмме со стороны ПП виден ДМПП с четкими верхними и нижними краями. В - на трансэзофагеальной эхокардиограмме видно освобожденное приспособление Amplatz'a для закрытия ДМПП, закрывшее дефект.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В случае закрытия ДМПП в молодом возрасте размер ПЖ и его функция быстро возвращаются к норме и пациенты чувствуют себя очень хорошо. Часто у взрослых сохраняется риск предсердной аритмии и необходимо длительное наблюдение. Оно также необходимо при выявлении легочной гипертензии или сопутствующих нарушений. После успешной операции ограничения физической активности не требуется. При отсутствии легочной гипертензии пациенты хорошо переносят беременность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ МЕЖДУ ПРЕДСЕРДИЯМИ И ЖЕЛУДОЧКАМИ

Эта группа аномалий характеризуется дефектом участка атриовентрикулярной перегородки. Составляет приблизительно 4% всех врожденных пороков сердца и часто ассоциирован с трисомией 21-й пары (синдром Дауна). Больше половины детей, прооперированных по поводу дефекта атриовентрикулярной перегородки, имели трисомию 21-й пары.

МОРФОЛОГИЯ

Эти дефекты характеризуются незавершенностью структур перегородки между предсердиями и желудочками (рис. 10.10). АВ-клапан, который будет общим для обоих желудочков, фундаментально отличается как от митрального, так и трикуспидального, обычно состоит из пяти створок. Размеры как предсердных коммуникаций выше створок клапанов, так и желудочкового дефекта ниже створок, могут варьировать от отсутствия до очень больших. В случае отсутствия желудочкового дефекта общий АВ-клапан имеет отдельные отверстия для каждого желудочка. Это можно более точно описать как общий АВ-клапан с отдельными отверстиями, его также часто называют частичным дефектом атриовентрикулярной перегородки или ДМПП *ostium primum*. При ассоциации с неправильным АВ-соединением имеет место смещение выходного тракта ЛЖ кпереди кверху, что вызывает его удлинение и предрасполагает к анатомической обструкции. Морфология створок общего АВ-клапана тоже может варьировать, что будет определять функцию клапана. Классификация Растелли (Rastelli) описывает различные типы клапанных аномалий, в ней показано, как точное описание створок клапана отражает клинический исход [86]. Дефект АВ-перегородки обычно ассоциирован с другими аномалиями, как собственно сердца, так и крупных сосудов. Некоторые из них могут влиять на прогноз и операбельность, они включают желудочковую диспропорциональность, аномалии выходных путей, в том числе обструкцию выходного тракта ЛЖ, тетраду Фалло и двойное отхождение сосудов от ПЖ. Необходимо отметить, что эти аномалии сердца часто сопровождаются изомерией предсердных ушек и в таких случаях ассоциированы с аномалиями положения сердца, как и аномалиями системного или легочного оттока.

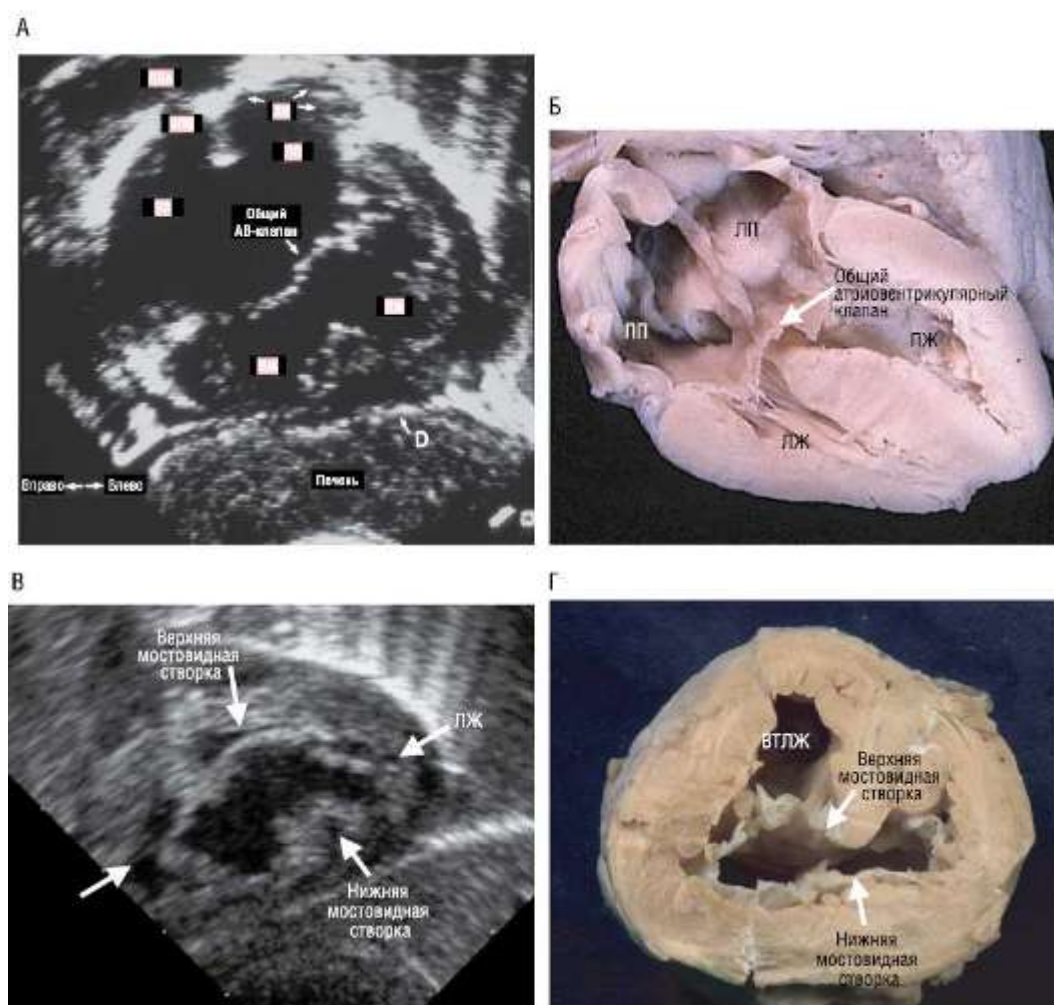


Рис. 10.10. Эхокардиографические и морфологические взаимосвязи дефекта АВ-перегородки. А - 4-камерный вид дефекта АВ-перегородки при субкостальном доступе, виден большой предсердный и желудочковый дефект вместе с общим АВ-клапаном. Б - такой же вид на морфологическом препарате. В - короткоосный вид дефекта АВ-перегородки при субкостальном доступе, видно общее АВ-отверстие. Г - такой же вид на морфологическом препарате. ВПВ - верхняя полая вена; ВТЛЖ - выносящий тракт левого

желудочка; ЛВ - легочная вена; ЛЖ - левый желудочек; ЛП - левое предсердие; ПЖ - правый желудочек; ПЛА - правая легочная вена; ПП - правое предсердие.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гемодинамические последствия этого поражения и соответственно клинические проявления зависят от некоторого количества различных морфологических черт. Большие дефекты предсердной и желудочковой частей вызывают клинические изменения, сходные с большим ДМЖП. Если дефект ограничен коммуникацией на уровне предсердий, то клинические признаки будут напоминать вторичный ДМПП, так как при этом нет значимой регургитации через АВ-клапан. Это решающие факторы, определяющие как клинические проявления, так и исход. Клинические проявления также будут определяться добавочными аномалиями, такими как обструкция правого или левого выходного тракта.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Диагноз дефекта АВ-перегородки при отсутствии симптомов может быть поставлен при осуществлении программы раннего скрининга детей на трисомию 21-й пары. Большинство детей с полным дефектом АВ-перегородки будут проявлять первые симптомы заболевания, определяющиеся большим шунтом слева направо, в первые несколько месяцев жизни. У пациентов с изолированной АВ-коммуникацией физикальные симптомы похожи на таковые при ДМПП, но у них может наблюдаться дополнительный пансистолический шум, связанный с АВ-регургитацией. У пациентов, у которых дефект состоит как из предсердного, так и желудочкового компонента, проявления будут похожи на большой ДМЖП с добавочными шумами регургитации через АВ-клапан.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Для изолированных дефектов АВ-перегородки характерны нормальное положение сердца и кардиомегалия. Наблюдается застой в легких, который частично отражает размер дефекта желудочкового компонента. У пациентов с дефектом АВ-перегородки и сочетанной предсердной изомерией может наблюдаться декстрокардия и/или легочная олигемия, если имеет место обструкция выходного тракта ПЖ/легочная атрезия.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

На ЭКГ почти всегда присутствует смещение оси комплекса QRS влево или вверх, при этом дефект АВ-перегородки является одним из немногих врожденных пороков сердца, ассоциированных с высоким положением оси комплекса QRS в неонатальном периоде (другие включают большой ДМЖП и трикуспидальную атрезию). При наличии изомерии ЛП часто наблюдаются аномалии сердечного ритма, в том числе полная блокада сердца.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ-диагностика дефекта АВ-перегородки обычно очевидна и требует определения следующих классических признаков:

- отсутствия нормального АВ-клапанного аппарата;
- наличия общего АВ-клапана с аномальными АВ-створками;
- аномалии нормального соотношения входных и выходных трактов желудочков.

После постановки диагноза важно определить следующие дополнительные признаки:

- функцию АВ-клапана и степень регургитации;
- желудочковые и клапанные диспропорции, которые могут препятствовать хирургическому лечению;
- добавочные аномалии, в том числе выходной тракт и крупные артерии;
- при наличии желудочковой изомерии должен быть проведен детальный эхокардиографический осмотр мест как системных, так и легочных вен.

СЕРДЕЧНАЯ КАТЕТЕРИЗАЦИЯ И АНГИОГРАФИЯ

В этом исследовании нет необходимости, кроме случаев, когда требуется выяснить степень сопротивления легочных сосудов, которое может влиять на шансы успешной хирургической операции.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Частичные дефекты АВ-перегородки имеют схожее течение с вторичными дефектами, кроме случаев выраженной регургитация через АВ-клапан (за исключением риска инфекционного эндокардита). Значительная регургитация через АВ-клапан приводит к СН и требует раннего хирургического вмешательства. У пациентов с полным дефектом АВ-перегородки, если дефект не прооперирован рано, обычно с раннего детства имеют место СН и быстро развивающаяся легочная гипертензия. У многих пациентов с давно диагностированным синдромом Дауна не выполнено хирургическое вмешательство. В таких условиях в результате развивается обструктивная болезнь сосудов легких, на протяжении второго десятилетия жизни возникают постепенное ухудшение и преждевременная смерть. Высокая смертность после хирургического вмешательства в некоторых центрах в эпоху начинающейся кардиохирургии в какой-то степени оправдывала такой подход. Поскольку в настоящее время такая смертность значительно снижена, консервативная стратегия ведения детей с синдромом Дауна не может быть обоснована с медицинской точки зрения.

ЛЕЧЕНИЕ

За редким исключением, все пациенты с дефектом АВ-перегородки требуют хирургической коррекции. Точный вид пластики, зависящий от частных особенностей и анатомии, определяется индивидуально. Ключевыми элементами будут закрытие предсердного и желудочкового сообщения и создание нестенотического адекватного левого АВ-клапана. Успешность пластики левого АВ-клапана во многом обуславливает долгосрочный исход, и результаты кардинально улучшаются по мере лучшего понимания трехстворчатой природы строения этого клапана [87]. Морфологические факторы, определяющие послеоперационную регургитацию через клапан, заключаются в особенностях строения (качестве) ткани АВ-клапана, недостатке пристеночной створки клапана и значимости патологии подклапанных механизмов. Сейчас наблюдается тенденция к ранней пластике как полного, так и частичного дефекта АВ-перегородки. Результаты хирургического лечения полного дефекта лучшие, если операция проведена примерно в 3 мес [88]. Традиционно частичный дефект АВ-перегородки лечится как вторичный ДМПП, кроме случаев значительной регургитации через АВ-клапан. Морфологические признаки, однако, наводят на мысль, что раннее оперативное лечение может оказаться более легким, клинические исследования должны дать оценку такому подходу. На выбор пластики могут повлиять диспропорции клапана или желудочка. Иногда "маленький желудочек" можно увеличить в процессе пластики при адекватном рассечении внутрижелудочковых мышечных тяжей, что приводит к освобождению МЖП. Возможность влиять на клапаны или диспропорцию определяется, в основном, положением и распределением хорд. В настоящее время имеется возможность успешно оперировать дефект АВ-перегородки, даже если он ассоциирован с другими врожденными пороками сердца, включая тетраду Фалло.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При условии, что левый АВ-клапан прооперирован адекватно, отдаленные результаты превосходные [89]. Нет необходимости в ограничении активности, достаточно редких плановых посещений для наблюдения. В пожилом возрасте может возникнуть необходимость в повторной операции и замене клапана. Ранняя блокада сердца сейчас встречается редко, и поздняя аритмия развивается нечасто. При развитии предсердной аритмии необходимо провести полную оценку гемодинамики. Длительная выживаемость у некоторых пациентов может быть затруднена некардиогенными осложнениями, связанными с синдромом Дауна. В настоящее время во взрослой практике все еще много пациентов с неоперированными дефектами АВ-перегородки. Существенного увеличения предполагаемой продолжительности их жизни можно достичь простыми мерами, такими как избегание ненужной анестезий и других факторов, приводящих к системной вазодилатации. Новые виды терапии легочных сосудистых заболеваний находятся в стадии оценки, однако все еще нет данных, подтверждающих их использование у пациентов с врожденными заболеваниями сердца и синдромом Эйзенменгера.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

Частота встречаемости оценивается в 7% всех врожденных пороков, исключая недоношенных младенцев.

МОРФОЛОГИЯ

Артериальный проток происходит из шестой дуги аорты и почти всегда это непарная левосторонняя структура, независимо от латерализации дуги аорты. Иногда, когда дуга правосторонняя, правосторонний артериальный проток происходит из вентролатеральной части дуги аорты, сразу дистальнее правой подключичной артерии. Артериальный проток внутриутробно сохраняется открытым вследствие местного синтеза простагландинов, но после рождения он подвергается быстрому закрытию. Персистирующий артериальный проток, следовательно, может быть различной формы, в зависимости от того, происходило ли закрытие по окружности или продольно и происходило ли оно вообще. При цианотических врожденных заболеваниях сердца с атрезией ЛА артериальный проток имеет тенденцию быть маленьким и с извитым ходом, так как он проводил лишь небольшое количество крови, необходимое для снабжения легких плода в течение беременности. В противоположность этому, при наличии атрезии аорты, артериальный проток имеет тенденцию к укорочению и может быть больше, чем в норме.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Следует отличать патофизиологию существования открытого протока у недоношенных детей, чьи механизмы закрытия протока остаются незрелыми, и его патофизиологию у детей, рожденных в срок, у которых открытый проток действительно является врожденным пороком сердца и возможно связан с аномалией эластической ткани внутри стенки протока. В первом случае, если ребенок не страдает от последствий недоношенности или наличия самого протока, то можно ожидать закрытия протока по мере созревания ребенка. Клинические проявления и лечение открытого артериального протока у недоношенных в этой главе рассматриваться не будут.

У пациентов, у которых функционирующий открытый проток необходим для поддержания системного или легочного кровообращения, его спонтанное закрытие будет связано с глубокими клиническими нарушениями. Этого можно избежать медикаментозным способом с помощью инфузий простагландина в первые несколько дней жизни до оперативного лечения или проведения паллиативных процедур.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

В большинстве случаев у доношенных новорожденных и детей наличие открытого протока протекает бессимптомно, его наиболее частым клиническим признаком является определение сердечных шумов во время рутинного медицинского осмотра. Иногда открытый проток у грудных детей может приводить к развитию СН. Комбинация открытого артериального протока и большого межпредсердного сообщения может приводить к непропорциональной симптоматике из-за наличия множественных, расположенных в разных местах шунтов слева направо. При большом протоке этот шунт слева направо является причиной перегрузки объемом, как при ДМЖП. Физикальные признаки при маленьком протоке минимальны и представляют собой мягкий продолжительный шум под левой ключицей. В случае большого протока могут наблюдаться повышенный пульс, гипердинамия ЛЖ, часто продолжительный шум машинного типа, заглушающий II тон.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Рентгенография может быть без особенностей при маленьких протоках. При большом протоке сердечно-грудной индекс увеличен, имеются признаки застоя в легких.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ЭКГ нормальная в случае небольшого артериального протока. При большом протоке увеличена электрическая активность ЛЖ.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Артериальный проток почти всегда адекватно отображается. Необходимо определить важные признаки, такие как размер протока, направление и скорость тока крови через артериальный

проток, а также оценить размеры ЛП и ЛЖ. ЭхоКГ должна помочь исключить добавочные пороки сердца, среди которых наиболее важным является коарктация аорты.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ И АНГИОГРАФИЯ

Эта процедура стала в основном лечебной, нежели диагностической.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Естественное течение в настоящее время не наблюдается, так как если выставляется клинический диагноз открытого артериального протока, это показание к его закрытию, даже если он небольшой. Большой проток может привести к СН и легочным сосудистым заболеваниям. В случае больших протоков может развиваться инфекционный эндокардит. Закрытие маленьких протоков наиболее спорно, но обычно выполняется для уменьшения риска эндокардита [90]. В эпоху ЭхоКГ высокого разрешения врачи нередко наблюдают тривиальный открытый артериальный проток при отсутствии шума (тихий проток) [91]. Естественное течение неизвестно. Многие кардиологи игнорируют эту находку, так как развитие эндокардита в таких условиях не было описано.

ЛЕЧЕНИЕ

У недоношенных лечение включает ограничение жидкости и диуретики. Для закрытия протока назначают индометацин (успешность зависит от дозы, времени и, что наиболее важно, от гестационного и постнатального возраста). Протоколы и дозы варьируют. Лечение индометацином не полностью безвредно и может сопровождаться повышенной кровоточивостью, поражением почек и некротическим энтероколитом [92, 93].

У пациентов со скудной симптоматикой и большим протоком рекомендуется хирургическое лечение обычно посредством левой торакотомии. В большинстве случаев достигается полное закрытие, осложнения редки [94]. Закрытие открытого артериального протока можно проводить путем интервенционной катетеризации, которая является методом выбора почти для всех пациентов. С тех пор как в 1971 г. выполнена первая процедура Portsmann'a, было разработано множество устройств и систем доставки, которые можно применять при протоках различной морфологии и у более маленьких детей. Успешные результаты достигнуты более чем в 90% случаев, а отдаленные - превосходные. Редко встречаются сообщения об эмболии устройством, сужении ЛА/аорты и об ассоциированных с приспособлением эндокардитах [95].

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

При достижении закрытия пациенты могут сниматься с наблюдения. Проводить профилактику эндокардита не требуется. Необходимость в закрытии у взрослых возникает редко и выполняется методом интервенционной катетеризации.

ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТОЛ

ОАС - достаточно редкая (1,6% всех врожденных пороков сердца), но серьезная патология, при которой имеет место единственный сосуд, выходящий из сердца и обеспечивающий системную, легочную и коронарную циркуляцию.

МОРФОЛОГИЯ

ОАС появляется при невозможности формирования нормальной перегородки в развивающемся артериальном стволе. При этом всегда имеет место ДМЖП, покрытый единственным артериальным протоком, из которого начинаются венечные, легочные и системные артерии. Иногда ОАС отходит от одного желудочка. Клапан ствола часто имеет неправильное количество створок и может характеризоваться как стенозом, так и регургитацией, или и тем, и другим. В большинстве случаев положение предсердий нормальное и имеет место *laevocardia*. Дуга аорты может быть право- или левосторонней, а в некоторых случаях встречается полный перерыв дуги аорты. Классификация Collett и Edwards [96] основывается на определении места выхода основания легочных артерий из ствола, важным моментом является описание паттерна распределения легочных артерий в каждом конкретном случае. Иногда ОАС может являть собой единственный выход из сердца, сформированный с единым функциональным желудочком.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Легочный кровоток определяется размером легочных артерий, наличием обструкции ЛА и сопротивлением сосудов легких. Как только легочное сосудистое сопротивление начинает

понижаться после рождения, у пациентов с необструктивным пульмональным кровотоком развиваются признаки ранней тяжелой ХСН. Так как часто возникает ситуация со смешением крови, появляется легкий цианоз. В случае значительной регургитации крови по стволу клинические проявления будут обостряться. Иногда у пациентов с ОАС и перерывом дуги аорты возможно развитие острой СН.

ДИАГНОСТИКА

Клинические признаки

У большинства пациентов в период новорожденности присутствуют легкий цианоз и нарастающая СН. Симптомы заключаются в затруднении питания, плохой прибавке массы тела, тахипноэ при чрезмерно реактивной прекардиальной области. Имеет место нормальный I тон сердца и единый II. Может наблюдаться щелчок изгнания. Если имеется значительный стеноз или регургитация через клапан ствола, то они могут проявляться соответственно систолическим шумом изгнания или ранним диастолическим шумом. Необходимо помнить о связи между этим поражением и делецией 22q11 и активно искать ее.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Положение сердца обычно нормальное, почти всегда отмечаются кардиомегалия и застой в легких. Может наблюдаться высокое отхождение ЛА. Приблизительно у 25% пациентов имеется правая дуга аорты.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Имеют место неспецифические изменения, включая признаки гипертрофии ПЖ, часто сопровождающиеся нарушениями интервала S-T и зубца T.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

В большинстве случаев предоставляет всю необходимую информацию для планирования оперативного лечения в неонатальный период. Тщательная оценка ДМЖП обычно подтверждает, что это мышечный дефект. Иногда встречаются дополнительные мышечные ДМЖП. Детальная оценка функции клапана ствола может быть затруднена в условиях увеличенного сердечного выброса, проходящего через единственный артериальный клапан. Это может приводить к избыточной оценке степени стеноза. Регургитацию обычно оценить легче, и она является более важной, имея ввиду хирургическое лечение. Важно провести тщательную оценку дуги аорты на предмет ее проходимости и отсутствия перерывов.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Дооперационная катетеризация сердца и ангиография в настоящее время применяются очень редко, но иногда это необходимо у пациентов с подозрением на отхождение одной из ЛА от нисходящей аорты или от артериального ствола.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Большинство детей, рожденных с ОАС, при отсутствии хирургического лечения умирают в течение первого года жизни, а у многих развиваются неотложные состояния уже на первых неделях жизни. На естественное течение оказывают влияние сопутствующие пороки, особенно аномалии ЛА, дуги аорты (включая прерывание) и функция клапана ствола. У выживших при отсутствии легочной обструкции развивается обструктивная болезнь легких. В результате хирургическая помощь показана всем пациентам

ЛЕЧЕНИЕ

Перевязку ЛА при ОАС уже больше не используют, а выполняют окончательную пластику в неонатальном периоде. Она заключается в закрытии ДМЖП, что переводит ОАС в ЛЖ, выделении легочных артерий из ствола и вживлении анастомоза (обычно гомотрансплантат) между ПЖ и легочной артерией.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Исход во многом зависит от строения и функции клапана ствола и состоятельности анастомоза между ЛА и ПЖ. При несостоятельности клапана ствола может потребоваться интервенционное вмешательство. За последние 20 лет хирургические результаты кардинально улучшились. Однако

конduit между ЛА и ПЖ обязательно понадобится в детском и подростковом возрасте, таким образом, продленное наблюдение является обязательным во всех случаях. В будущем, при применении у таких пациентов чрескожной имплантации легочного клапана, возможно снижение необходимых повторных операций.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Движение крови в аорте может нарушаться вследствие коарктации (3% врожденных пороков сердца) или перерыва в дуге аорты.

МОРФОЛОГИЯ

Самая распространенная локализация коарктации аорты находится между левой подключичной артерией и соединением аорты с артериальным протоком. Если проток открыт, то имеет место перегиб заднелатеральной стенки аорты, образующий четкий выступ протока. У новорожденных и грудных детей тубулярная гипоплазия может протекать в разной степени. Часто при сочетанной сердечной патологии имеются аномальное отхождение правой подключичной артерии, аномалия двухстворчатого АК с или без аортального стеноза, ДМЖП и митральный стеноз различной степени выраженности. Коарктация, расположенная за пределами протока, остается одной из немногих острых хирургических проблем в неонатальном периоде, в случае отсутствия клинического эффекта после введения простагландинов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Проявления коарктации аорты зависят от выраженности обструкции. В неонатальном периоде выраженные симптомы обструкции могут развиваться сразу после закрытия аортального протока, что быстро приведет к СН, системной гипоперфузии и ацидозу. У младенцев обструкция аорты может развиваться медленнее в условиях отсроченного закрытия аортального протока. В большинстве случаев это происходит в течение первых нескольких месяцев жизни, у таких детей развивается клиническая картина СН, включая недостаточное питание, тахипноэ, выраженное потоотделение и отсутствие пульса на бедренной артерии. У новорожденных и младенцев сердечные шумы в значительной степени связаны с сопутствующими сердечными повреждениями, а не с самой коарктацией. Нетяжелая коарктация, или коарктация в условиях быстрого развития коллатеральной циркуляции, может не проявляться до детского или взрослого периода. Диагноз обычно устанавливается в ходе обычного медицинского осмотра, при котором обнаруживается наличие гипертензии на верхних конечностях при отсутствии пульса на бедренной артерии или сердечный шум. При направленном опросе пациенты могут жаловаться на хромоту, ощущение холода в ногах и на головную боль. Типичен непрерывный шум коарктации, слышимый обычно лучше всего над спиной.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ (ТАБЛ. 10.9)

Таблица 10.9. Клинические признаки коарктации аорты у детей разного возраста

	Новорожденные	Дети грудного возраста	Старшие дети
Клинические признаки	Циркуляторная недостаточность	СН	Гипертензия
Пульс на бедренной артерии	Отсутствует	Отсутствует	Снижен или отсутствует
Верхушечный толчок	Нормальный	Гипердинамический	Смещен в сторону ЛЖ.
Тоны сердца	I тон нормальный, II - одиночный	I и II тоны нормальные. Часто выслушивается III тон	I и II тоны нормальные

Шумы	Отсутствуют	Короткий систолический шум изгнания по левой стеральной линии	Непрерывный шум, выслушиваемый со спины, систолический шум изгнания по левой стеральной линии
Гипертензия	Отсутствует	Обычно	Постоянно
Рентгенография	-Кардиоторакального индекса, легочная плетора	-Кардиоторакального индекса	Кардиоторакальный индекс в норме. Выемка (зазубренность) на ребре
ЭКГ	Отклонение электрической оси вправо	Гипертрофия обоих желудочков	Отклонение оси влево
	Гипертрофия ПЖ		Гипертрофия ЛЖ

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

На рентгенограммах грудных детей видны кардиомегалия и отечность легких. У более старших детей (старше 4 лет) наблюдается нормальный кардиоторакальный индекс, возможна зазубренность ребер (*rib notching*).

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Не всегда принимается во внимание тот факт, что у новорожденных и детей грудного возраста с коарктацией аорты имеется преобладание ПЖ с отклонением электрической оси сердца вправо, а гипертрофия ЛЖ развивается позже.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ является исследованием выбора у новорожденных и детей грудного возраста. Вид со стороны супрастеральной вырезки позволяет оценить выраженность аортальной обструкции, поперечный размер дуги аорты и связанные с ними аномалии сосудов головы и шеи. Следует получить дополнительную информацию о сократимости ЛЖ и сопутствующей патологии, включая наличие левой верхней полой вены, аортального стеноза, ДМЖП и митрального стеноза. У детей старшего возраста наиболее важным выступает оценка гипертрофии ЛЖ и градиент давления при коарктации аорты, определяемый при доплеровском исследовании.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Обе эти неинвазивные методики обеспечивают получение детальной анатомической информации о структуре свода аорты. Их преимуществом является возможность определения взаимоотношения зоны коарктации и смежных структур. С помощью МРТ также можно оценить функциональную тяжесть коарктации.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ПОЛОСТЕЙ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Катетеризация полостей сердца и ангиография больше не являются обязательными предоперационными исследованиями при коарктации аорты. Однако наблюдается увеличение использования этих методов в качестве лечебной манипуляции.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Коарктация аорты, проявившаяся в неонатальном периоде, требует срочной хирургической коррекции. У пациентов с диагностированной коарктацией аорты в детском возрасте или в течение взрослой жизни естественное течение имеет плохой прогноз, развиваются системная гипертензия, высокая заболеваемость и преждевременная смерть от коронарных заболеваний, СН и цереброваскулярных осложнений. Изредка манифестацией заболевания может стать катастрофическое сердеч-но-сосудистое проявление, такое как расслоение или разрыв аорты.

Также имеется риск эндокардита. Средняя продолжительность жизни пациентов с коарктацией аорты, не получивших хирургического лечения в детском возрасте, составляет 34 года [97].

ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматика коарктации аорты, манифестирующей в неонатальном периоде, может проявляться необходимостью для системного кровообращения наличия ОАС, что обуславливает срочную медикаментозную коррекцию с инфузией простагландинов и инотропную поддержку нарушенной функции ЛЖ. Необходима срочная хирургическая пластика, которую выполняют через левостороннюю торакотомию. Такая коррекция может проводиться несколькими хирургическими методами, включая резекцию и анастомоз "конец-в-конец" с последующей ангиопластикой клапаном подключичной артерии [98, 99]. Ангиопластика дакроновой заплатой больше не выполняется в связи с более высоким риском развития поздней аневризмы аорты при этом методе по сравнению с другими техниками. Может понадобиться более обширная реконструкция дуги в случае сочетания сужения аорты и ее гипоплазии [100]. Оперативные результаты превосходны, хотя сохраняется небольшой риск параплегии вследствие нарушения кровоснабжения спинного мозга [101]. Этот риск выше у пациентов с аномальным отхождением правой подключичной артерии от нисходящей части аорты. Если имеют место дополнительные сердечные аномалии, такие как ДМЖП, то может быть показана "полная пластика" в условиях искусственного кровообращения [102]. В качестве альтернативы можно провести пластику коарктации и перевязку ЛА с последующим закрытием ДМЖП и восстановлением кровотока по ЛА. Рекоарктация у новорожденных происходит с частотой до 20% случаев [103].

Избирательная коррекция коарктации выступает методом выбора при лечении детей, диагноз которым был установлен после грудного периода. Преимущественно используется хирургический метод коррекции, хотя баллонная дилатация врожденной коарктации также имеет своих сторонников. При использовании обоих подходов повторные стенозы чаще случаются в молодом возрасте, а аневризмы у старших пациентов [104].

У пациентов старшего детского возраста и у взрослых интервенционные вмешательства показаны при наличии выраженного градиента давления в покое (≥ 30 мм рт.ст.) в сочетании с гипертензией в покое и/или при нагрузке. Баллонная дилатация с имплантацией стента является привлекательной альтернативой при врожденной коарктации у пациентов старшего возраста и все чаще становится терапией выбора [105].

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Отдаленные результаты лечения пациентов с коарктацией аорты оказались разочаровывающими даже после успешного хирургического лечения [3]. Необходимо долгосрочное последующее сопровождение в специализированных отделениях, несмотря на кажущуюся "простоту" порока. Очень важно наблюдение за локальной патологией дуги аорты, заключающейся в рекоарктации и аневризмах [106], и использование МРТ и КТ в таких случаях оказалось неоценимым. Гораздо меньше внимания уделяется прогрессирующему характеру системной гипертензии (особенно систолической при нагрузке). Такое состояние может развиваться даже после успешной пластики дуги аорты и является основным фактором, определяющим дальнейшую заболеваемость и смертность.

Понимание патофизиологических причин поздней гипертензии является неполным, но оно заключается в патологии анастомоза, центральной аорты и сосудистого сопротивления [107]. Некоторые из этих изменений могут быть приобретенными, так как поздняя гипертензия чаще встречается при пластике дуги аорты, проведенной в более позднем возрасте.

Успешное применение стентов при рекоарктации снизило частоту повторного вмешательства после пластики свода аорты. Тем не менее необходимо дальнейшее исследование отдаленных результатов стентирования.

ПЕРЕРЫВ ДУГИ АОРТЫ

МОРФОЛОГИЯ

Прерывание дуги аорты встречается с одинаковой частотой как дистальнее левой подключичной артерии (тип А), так и дистальнее левой общей сонной артерии (тип В). Реже встречается прерыв дистальнее безымянной (*innominate*) артерии (тип С). Почти во всех случаях имеются ассоциированные аномалии, чаще всего задний злокачественный ДМЖП, приводящий к субаортальной обструкции и связанному с ней открытому артериальному протоку. Другие формы ДМЖП встречаются реже. Может наблюдаться патология вентрикулоартериальных соединений, в

том числе дискордантность, а также двойной выход из ЛЖ (аномалия Тауссига-Бинга). Наличие 22q11 делеции следует искать во всех случаях прерывания дуги аорты.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Чаще всего, когда имеется сочетание перерыва дуги и открытого артериального протока, ребенок чувствует себя хорошо, пока сужение протока не вызовет критическое снижение перфузии в нижней части тела. В большинстве случаев дети поступают в специализированные отделения в течение первых 2 нед жизни с острым началом, СН, нередко осложняющейся шоком и ацидозом. В редких случаях артериальный проток остается открытым и развивается избыточный легочный кровоток по мере снижения легочного сосудистого сопротивления.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Наиболее специфичным признаком является разница пульса в верхней половине тела с ослаблением пульса на одной или обеих руках или на одной из сонных артерий (эта картина может меняться в ответ на фармакологическое влияние на открытый артериальный проток). Аускультация, как правило, неспецифична в связи с присутствием шумов, связанных с сопутствующей сердечной патологией.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Сердце обычно с левой стороны с признаками кардиомегалии. Как правило, усиливается легочный рисунок. Отсутствие тени тимуса может наводить на мысль о наличии делеции 22q11.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Специфических ЭКГ-признаков нет.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

При ЭхоКГ необходимо получить полноценное описание аорты, места перерыва, а также описать происхождение сосудов головы и шеи. Для планирования хирургической стратегии очень важна тщательная оценка внутрисердечной анатомии на предмет сопутствующей патологии.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ПОЛОСТЕЙ СЕРДЦА

Проведение в диагностических целях обычно не требуется. Она широко заменяется ЭхоКГ, иногда в дополнении с МРТ или КТ.

ЛЕЧЕНИЕ

В период новорожденности обычно проводится полное восстановление прерванной дуги аорты вместе с закрытием ДМЖП. Результаты операции зависят от характера и тяжести обструкции дуги аорты и клинического состояния ребенка. Требуется долгосрочное наблюдение за дугой аорты, так как сохраняется вероятность остаточной или рецидивирующей обструкции дуги, как у пациентов после пластики коарктации аорты.

ОБСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ЖЕЛУДОЧКА

Обструкция выхода из ЛЖ составляет 4% всех врожденных пороков сердца и может встречаться на подклапанном, клапанном и надклапанном уровнях, если не считать двухстворчатую патологию АК, которая обычно не вызывает проблем в детстве. Стеноз АК может возникнуть как изолированное поражение или быть связанным с другими обструктивными поражениями левых отделов сердца на различных уровнях (комплекс Шоуна). В этом случае обычно сочетается стеноз МК с субаортальным и/или аортальным стенозом, а также гипоплазией дуги аорты и коарктацией ее участка.

МОРФОЛОГИЯ

Клапанный аортальный стеноз является наиболее частой формы обструкции выхода из ЛЖ (75%). Морфология клапана и степень тяжести заболевания крайне вариабельны. В более тяжелых случаях, выявленных внутриутробно или обнаруженных в первые часы и дни после рождения, может наблюдаться маленький ЛЖ, исключая возможность двухжелудочкового крово-

обращения. Кроме того, может иметь место эндокардиальный фиброэластоз, затрагивающий функции ЛЖ.

В случае субклапанной обструкции выделяют три различных морфологических типа. При наиболее частой форме имеется наличие фиброзно-мышечного участка, обычно циркулярно расположенного, который может быть приращен к створкам АК и к передней створке МК. При "туннельном" типе субаортального стеноза обычно встречается сужение АК в дополнение к небольшому току из ЛЖ, который часто заполнен фиброзной тканью. Мышечный тип затруднения кровотока формируют как составную часть в структуре признаков гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Частота надклапанного аортального стеноза составляет лишь 1-2% всех обструкций выхода из ЛЖ в детском возрасте. Он может встречаться изолированно или в структуре синдрома Вильямса-Берена (Williams-Beuren). При этом синдроме описаны различные морфологические типы, в том числе очаговые или диффузные сужения, а также сочетание с аномалиями дуги аорты, в том числе с коарктацией аорты. При синдроме Вильямса-Берена (Williams-Beuren) часто встречаются множественные стенозы со стороны артерий как большого, так и легочного круга кровообращения, что связано с делецией гена эластина, локализованного на 7-й хромосоме [108].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Тяжелая обструкция выходного тракта ЛЖ в неонатальном периоде требует неотложной медицинской помощи и в большинстве случаев это либо критический стеноз АК или препятствия оттоку на различных уровнях. Препятствие настолько выражено, что ЛЖ не в состоянии поддерживать системное кровообращение, зависящее от право-левого сброса крови через открытый артериальный проток. Когда критический уровень аортального стеноза диагностируется у плода, прогноз неблагоприятный [89]. Сердечная камера, не получающая достаточного количества крови в антенатальном периоде, не в состоянии нормально расти. В случае очень сильного аортального стеноза почти весь сердечный выброс будет осуществляться ЛПЖ, при этом ЛП и ЛЖ вряд ли будут развиваться. Усугубление гипоплазии левых отделов сердца у таких пациентов можно фиксировать при помощи серийной дородовой эхокардиограммы. Это привело к использованию дородовой сердечной интервенционной катетеризации в целях улучшения развития желудочка [109]. После рождения проявления стеноза АК зависят от тяжести обструкции, размеров ЛЖ и его функции. Степень обструкции может быть недооценена из-за ослабления функции ЛЖ, в таких случаях требуется оценка как пикового систолического градиента давления (≥ 75 мм рт.ст. соответствует тяжелой степени), так и площади АК ($\leq 0,5$ см²/м² - соответствует тяжелой степени).

Наиболее распространенной формой патологии АК является двухстворчатый аортальный клапан. Он может привести к выраженному аортальному стенозу, но чаще всего имеет более благоприятные проявления. Это редко приводит к значительным стенозам в детстве и в целом обуславливает очень маленький, но устойчивый, рост градиента через клапан на протяжении всей жизни. Начиная с юных лет и далее, больные с двухстворчатым АК могут характеризоваться достаточно выраженным стенозом, при котором показано оперативное вмешательство. Следует помнить, что в некоторых случаях ткань восходящей аорты имеет патологическое гистологическое строение, аналогичное строению при синдроме Марфана, с кистозной медиальной дегенерацией. Это может привести к выраженным расширениям восходящей части аорты и повышению риска ее расслоения.

Надаортальный стеноз часто проявляется при рождении и может прогрессировать в течение всей жизни. Венечные артерии лежат в области высокого давления, дистальнее клапана, но проксимальнее стеноза. Теоретически это может привести к серьезному атеросклерозу в системе венечных артерий, но данных, подтверждающих это, до сих пор нет.

Локальный субаортальный стеноз, как правило, не манифестирует антенатально или при рождении и развивается на протяжении всей жизни. Точные причины развития субаортального стеноза неизвестны. Наиболее распространенная теория гласит, что возникающее разрезающее напряжение в выходном отделе ЛЖ в результате иногда минимальных анатомических аномалий ЛЖ может стимулировать развитие и прогрессирование субаортального стеноза. Иногда это может произойти очень быстро, в течение первых нескольких месяцев после рождения, в таких случаях показано раннее хирургическое вмешательство. Существует риск рецидива. Когда субаортальный стеноз развивается более медленно, частота рецидивов ниже.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Критический аортальный стеноз у новорожденных приводит к быстрому развитию СН с резким снижением функции ЛЖ. У пациентов могут наблюдаться тахипноэ с тахикардией, бледность, снижение или отсутствие пульса на периферии. II тон часто единственный, и может выслушиваться ритм галопа. Также может присутствовать систолический шум изгнания. Эти признаки характерны при манифестации в период новорожденности и отличаются от проявлений на более поздних этапах, что происходит в большинстве случаев и характеризуется только шумом при отсутствии каких-либо других признаков. В более тяжелых случаях это может ассоциироваться с непереносимостью физической нагрузки и иногда болями в груди. При физикальном осмотре у таких пациентов выявляются нормальный или ослабленный периферический пульс, снижение интенсивности аортального компонента II тона с систолическим щелчком изгнания и систолическим шумом изгнания с иррадиацией на шею. Надклапанный аортальный стеноз обычно выявляют, когда пациенты с диагностированным синдромом Вильямса-Берена (Williams-Beuren) направляются на рутинное скрининговое кардиологическое обследование. Признаки субаортального стеноза схожи с признаками стеноза АК, но в первом случае больные не имеют щелчка изгнания.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Критический стеноз АК в неонатальном периоде обычно ассоциирован с *laevocardia*, кардиомегалией и отеком легких. У детей старшего возраста рентгенограмма грудной клетки часто нормальная. В случае наличия двухстворчатого клапана аорты у взрослого пациента иногда можно увидеть расширение восходящей части аорты.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Существуют, как правило, отклонение электрической оси сердца влево и признаки гипертрофии ЛЖ. В более тяжелых случаях в боковых прекардиальных отведениях, могут наблюдаться изменения реполяризации, предполагающие ишемию и напряжение.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Аортальный стеноз может быть диагностирован с помощью поперечной ЭхоКГ. В неонатальном периоде чрезвычайно важно оценить:

- размер/объем ЛЖ;
- размер МК;
- признаки митральной регургитации;
- размер аортального выброса и размер АК;
- тяжесть стеноза АК, используя доплеровское исследование;
- наличие или отсутствие фиброэластоэкта эндокарда;
- систолическую функцию ЛЖ.

Это поможет принять должные решения, касающиеся лечения. При всех формах аортального стеноза во всех возрастных группах ослабление функции ЛЖ может привести к недооценке тяжести аортального стеноза.

У детей старшего возраста и взрослых наиболее широко признанным методом оценки степени тяжести стеноза клапана являются доплеровские коэффициенты (градиенты). При решении вопроса о сроках вмешательства также важна оценка степени гипертрофии ЛЖ и его функции. На возможность лечения с помощью интервенционной катетеризации может повлиять степень аортальной регургитации, которая может присутствовать (см. "Лечение"). ЭхоКГ, как правило, может определить характер и оценить тяжесть обструкции выходного тракта ЛЖ у больных с субаортальным стенозом. При помощи доплерографии можно измерить максимальную скорость потока через выходной тракт ЛЖ. Однако не всегда возможно, исходя из этой скорости, получить достоверные показатели градиентов давления, так как при сочетанных обструкциях, препятствующих току, нельзя использовать упрощенное уравнение Бернулли. Тяжесть стеноза, исходя из показателей градиента давления, можно оценить только с помощью инвазивных методов измерения.

При надклапанном аортальном стенозе важно определить степень и выраженность патологии дуги аорты, а также оценить степень гипертрофии ЛЖ, которые могут быть несоизмеримы со степенью надклапанного аортального стеноза. В последнее время для оценки диастолической функции используются новые методы ЭхоКГ с доплерографической визуализацией ткани, что дает возможность соотнести ее со степенью тяжести обструкции выходного тракта ЛЖ. Это поможет в определении оптимальных сроков вмешательства.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ПОЛОСТЕЙ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Эти методы не используются для постановки диагноза и чаще применяются в качестве лечения клапанного аортального стеноза как у новорожденных, так и у детей старшего возраста (см. "Лечение"). Иногда они показаны для измерения градиента при субаортальном стенозе. При супрааортальном стенозе их проведение может быть опасным. МРТ и КТ играют определенную роль в оценке всех форм обструкции ЛЖ и дуги аорты.

ЛЕЧЕНИЕ

При критическом стенозе АК у новорожденных детей жизненно необходимо поддержание проходимости артериального протока введением простагландина, прежде чем препятствие можно будет попытаться скорректировать с помощью баллонной дилатации или хирургического вмешательства. Младенцы и дети с легкой степенью аортального стеноза могут оставаться стабильными в течение многих лет, по мере медленного прогрессирования, в таких случаях вмешательство может быть перенесено на взрослый период. У пациентов с аортальными стенозами средней и тяжелой степени заболевание прогрессирует быстро, у пациентов с градиентом >75 мм рт.ст. и гипертрофией ЛЖ велик риск внезапной смерти. Инфекционный эндокардит является серьезным осложнением в любом возрасте.

В период новорожденности можно выполнять как баллонную дилатацию, так и хирургическое лечение. Несмотря на то что рандомизированные исследования не проводились, по данным публикаций результаты обеих методик кажутся сопоставимыми [110]. Исход при обоих подходах определяется, с одной стороны, тяжестью клапанной деформации, а с другой - изменениями ЛЖ, которые могут включать фиброэластоз эндокарда и инфаркт папиллярных мышц МК. В случае малой полости ЛЖ или при наличии нескольких обструктивных поражений может оказаться предпочтительнее альтернативный подход Норвуд (Norwood) (см. "Синдром гипоплазии левых отделов сердца"). Все дети с выявленной патологией в более позднем возрасте должны оставаться под постоянным кардиологическим наблюдением с проведением регулярных ЭКГ, ЭхоКГ и нагрузочных проб. Хотя надежные данные отсутствуют, общепринятое мнение заключается в том, что оперативное вмешательство в детском возрасте показано в случаях, если есть проявления, признаки прогрессирующего увеличения градиента, гипертрофия ЛЖ, изменения реполяризации на ЭКГ в покое или под нагрузкой, при ненормальной реакции АД в ответ на физическую нагрузку. Следует рассчитать площадь клапана, так как коэффициенты могут вводить в заблуждение в условиях снижения сердечного выброса. Баллонная дилатация, как правило, является процедурой выбора у детей старшего возраста, кроме случаев значительной аортальной регургитации [111]. Во всех возрастах возможен как антероградный, так и ретроградный способ проведения, использование баллона на один размер меньше, чем диаметр клапана, существенно снижает риск новой аортальной регургитации [112]. Аналогичные принципы применяются к операциям в детском возрасте. Результатом аортальной вальвулотомии должен быть небольшой градиент и незначительная аортальная регургитация или ее отсутствие. Риск хирургического вмешательства или катетеризации у новорожденных высок, у старших пациентов он значительно ниже [113]. Оба способа лечения являются паллиативными, и, как правило, постепенно развивается повторный стеноз. В детском возрасте можно провести повторную вальвулотомию, если только не имеет место значительная кальцификация клапана или значительная регургитация, но, в конечном итоге, почти всегда требуется замена АК. Тем не менее, по данным Исследования естественного течения врожденных пороков сердца США, только 27% детей, прошедших аортальную вальвулотомию в возрасте старше 2 лет, потребовалось повторное вмешательство в течение 20 лет.

У маленьких детей при замене клапана методом выбора является операция Росса или имплантация "аутотрансплантата" (имплантация ПК в выходной тракт ЛЖ и гомотрансплантата в выходной тракт ПЖ) [114]. Это позволяет расти неоаортального клапану и не требует назначения антикоагулянтов. Тем не менее гомотрансплантат потребует замены, а вопрос о долгосрочности службы неоаортального клапана остается неопределенным. У детей старшего возраста можно рассматривать оба вида лечения: биотрансплантацию и операцию Росса. Для подростков и взрослых операция Росса является менее популярной, и большинство пациентов и врачей делают выбор в пользу механических или биологических протезов [115]. Наиболее важной причиной

отказа от операции Росса у взрослых пациентов является постепенное расширение как неоаорты (части первоначального легочного ствола, к которой прикрепляется легочный клапан и которая формирует наиболее проксимальную часть аортального ствола после операции Росса), так и естественной восходящей аорты с ее патологической сосудистой стенкой, стремящейся к аневризмальной дилатации. Это может привести к прогрессирующей аортальной регургитации. Повторные операции после первой операции Росса могут потребоваться в случае несостоятельности пульмонального гомотрансплантата, несостоятельности аортального гомотрансплантата или при расширении восходящей части аорты. Эти проблемы могут возникать одновременно, в таком случае часто все полностью переделывается, устанавливается новый гомотрансплантат в ЛА в сочетании с процедурой Бентоллы (Bentall) (протезирующий клапан в сочетании с синтетической заменой корня аорты). Выбор хирургического доступа зависит от ряда факторов, включая возраст, целесообразность и безопасность антикоагулянтной терапии и планирование будущей беременности, а также предпочтения пациентов и заключения местных экспертов. Иногда, при многоуровневой обструкции выходного тракта ЛЖ или при наличии очень маленького АК, требуются более обширные операции, такие как процедура Конно (Konno) [116].

Тяжесть надклапанного аортального стеноза прогрессирует со временем, и пациенты могут подвергаться риску внезапной смерти [3]. Системный артериальный стеноз в основных сосудах, таких как сонная и почечные артерии, может также прогрессировать. Показания для оперативного вмешательства сходны с показаниями для аортального стеноза. Интервенционная катетеризация, однако, не подходит и требуется хирургическое лечение. Это предполагает внедрение заплаток для увеличения надклапанной области, переходящей в синусы Вальсальвы [107]. Начало анестезии и искусственного кровообращения может нарушить коронарную перфузию и само хирургическое вмешательство может быть затруднено, поскольку во многих случаях присутствует диффузная аортопатия.

Из-за прогрессирующего характера течения субаортального стеноза интервенционное вмешательство, как правило, рекомендуется на более ранних стадиях, чем при стенозе АК, что является спорным, поскольку в некоторых случаях порок может быть умеренным и стабильным на протяжении многих лет [117]. Большинство врачей рекомендуют вмешательство в случае развития аортальной регургитации, так как она может быстро прогрессировать [118]. При этом использование интервенционной катетеризации нецелесообразно и требуется хирургическое вмешательство. Сразу после операции и на ранних сроках результаты прекрасные, но частота рецидивов высокая [119]. Полное удаление обструкции во время операции имеет важное значение, повторный риск ее появления существенно снижается, если также были выполнены миотомия или миоэктомия [120].

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Наблюдение в течение всей жизни является обязательным для всех типов обструкции выходного тракта ЛЖ, как леченных, так и нелеченных. Оно должно включать в себя оценку структуры и функции выходного тракта ЛЖ (в том числе стеноза клапана и регургитации), а также размера ЛЖ, его структуры и функции. Желудочковые аритмии чаще встречается у пациентов с гипертрофией ЛЖ и могут привести к клиническим проблемам, в том числе, в редких случаях, к внезапной смерти. Активная физическая деятельность, вероятно, противопоказана при наличии гипертрофии ЛЖ или остаточной обструкции (>30 мм рт.ст.), но социальные контакты в большинстве случаев могут быть разрешены [121].

Необходимо консультирование во время беременности, так как она может оказать серьезное влияние на внутрисердечную гемодинамику. В этом случае также существует риск рецидива.

СИНДРОМ ГИПОПАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Этот термин используется для обозначения группы схожих аномалий, общей чертой которых является серьезная гипоплазия левых отделов сердца. Они в совокупности составляют от 2 до 4% всех врожденных пороков сердца.

МОРФОЛОГИЯ

Патогенез этой группы аномалий недостаточно понятен. С одной стороны, гипоплазию левых структур сердца в экспериментах на животных можно получить, ограничив приток крови к этим отделам сердца, однако увеличение риска таких состояний у сибсов и других родственников [122] предполагает наличие генетической основы. Сердце, как правило, расположено слева и увеличено за счет его вершины, сформированной ПЖ. ЛП маленькое с узким или заросшим предсердным отверстием. Отмечается тяжелый митральный стеноз или митральная атрезия. ЛЖ маленький и часто с крохотной восходящей аортой или с атрезией аорты. Трикуспидальный клапан, как

правило, сформирован нормально, отмечается гипертрофия ПЖ. Главные легочные артерии расширены, имеет место увеличенный артериальный проток. Легочный венозный возврат обычно происходит в ЛП, но в случае неизменной предсердной перегородки (в 10% случаев) может быть аномальный легочный венозный возврат. Почти всегда отмечается коарктация аорты.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гипоплазия левых отделов сердца (рис. 10.11) - хороший пример выдающейся адаптивности кровообращения плода, обеспечивающей выживание плода даже при таких сложных пороках. Церебральное и коронарное кровообращение осуществляется ретроградно вокруг дуги аорты через артериальный проток. У приблизительно 30% пациентов описаны врожденные структурные аномалии головного мозга [123]. Постнатально системное кровообращение остается зависимым от проходимости артериального протока. Для поддержания системного кровотока легочный венозный возврат должен происходить в ПЖ (как правило, через предсердную перегородку).

Неперфорированная или рестриктивная предсердная перегородка приведет к раннему отеку легких. Соотношение потоков в малом и большом круге зависит от баланса между легочным и системным сосудистым сопротивлением. При сохранении артериального протока открытым, по мере постнатального снижения легочного сосудистого сопротивления, будет увеличиваться ток крови через легкие и снижаться системное кровообращение, что приведет к ацидозу.

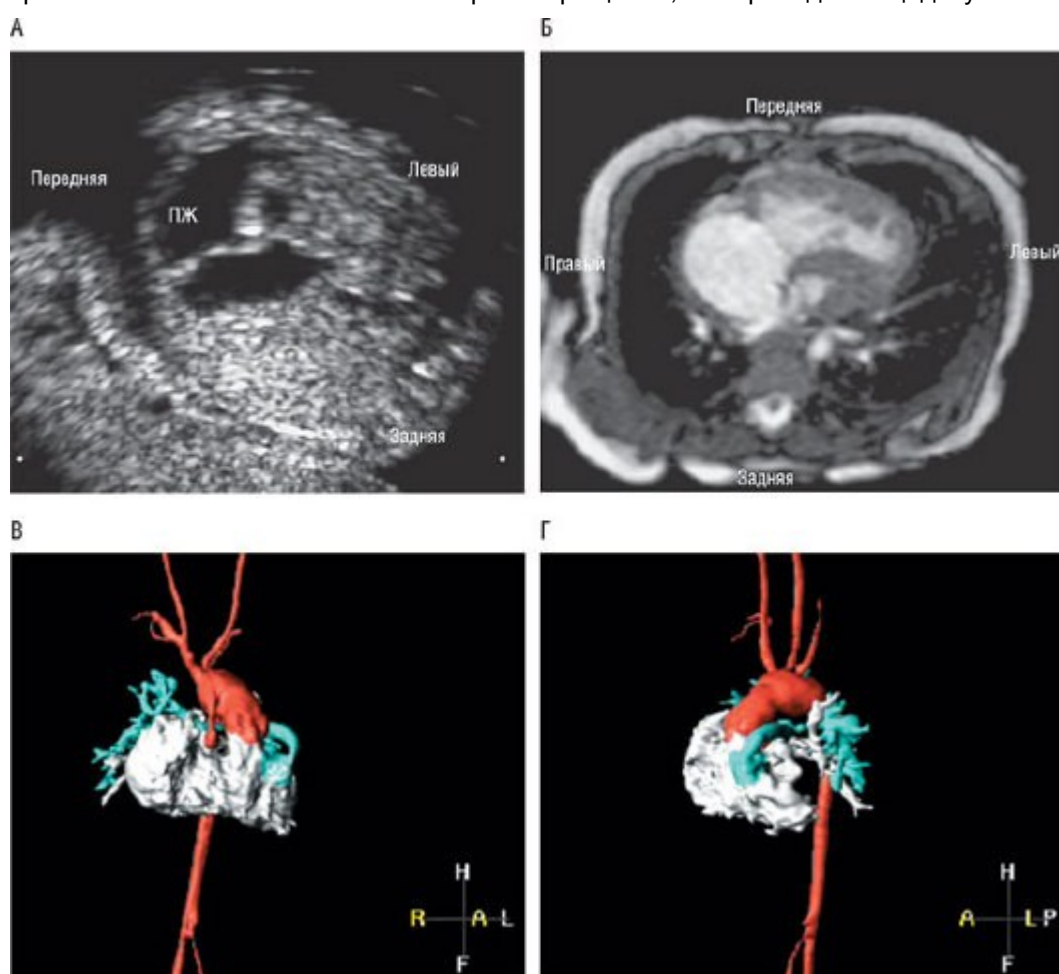


Рис. 10.11. Изображения гипоплазированных левых отделов сердца. А - вид на четыре камеры через грудную клетку плода, видна гипоплазия левых отделов сердца. ЛЖ визуализируется как маленькая эхогенная область, рядом с расширенным ПЖ. Б - аксиальное магнитно-резонансное постнатальное изображение ребенка с гипоплазией левых отделов сердца. Маленький гипертрофированный ЛЖ можно наблюдать кзади от формирующей верхушку расширенного ПЖ. В и Г - 3D-MPT-реконструкции пациента с гипоплазией левых отделов сердца сразу после первого этапа реконструктивной операции Norwood в модификации Sano. Изображения обозначены цветом, при этом белый цвет отображает ПЖ, голубой - соединение между ПЖ и легочной артерией и ветку легочных артерий, красный - реконструкцию дуги аорты и нисходящей аорты. В- вид слева, обратите внимания на крохотную восходящую аорту, рядом с гораздо большим ПК,

инкорпорированным в реконструкцию дуги аорты. Г - вид слева, обратите внимание на расположенное спереди соединение между ПЖ и ЛА, которое снабжает ветвь ЛА. Н - голова; Р - задний; L - левый; F - ноги; А - передний; R - правый.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Многим детям диагноз ставится пренатально после проведения ЭхоКГ плода. Это дает возможность оптимизировать постнатальное ведение ребенка и ограничить осложнения. Клинические признаки, описанные ниже, отражают ситуацию, когда диагноз не был поставлен пренатально. Сразу после рождения большинство детей будут чувствовать себя хорошо в том случае, если у них неинтактная или очень рестриктивная предсердная перегородка. Симптомы начинают появляться с закрытием артериального протока, при этом быстро проявляются признаки ОШ с нарастающим цианозом, ацидезией, дыхательными расстройствами. Необходимо своевременно обеспечить респираторную поддержку и инфузию простагландинов для восстановления фетальной модели кровообращения и обеспечения проходимости артериального протока, от которого зависимы такие новорожденные. Данные объективного осмотра включают:

- тахипноэ с диспноэ;
- цианоз с отсутствием пульса на нижних конечностях и бледность;
- гиподинамическую прекардиальную область;
- нормальный I тон, одинарный II и ритм галопа;
- систолический шум изгнания (как правило, мягкий);
- гепатомегалию.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

На рентгенографии определяются кардиомегалия, большая тень ПП, легочный застой/отек легких.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Часто отмечаются правостороннее смещение оси, гипертрофия ПЖ, признаки ишемии миокарда.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

В случаях подтвержденного диагноза гипоплазии левых отделов сердца ЭхоКГ должна выявить детали, которые могут повлиять на выживаемость таких младенцев после проведения хирургического вмешательства. У всех пациентов с таким заболеванием систематически должно выполняться:

- подтверждение нормального легочного венозного возврата;
- оценка размеров и характеристик потока через любые предсердные коммуникации;
- оценка функции и состоятельности трикуспидального клапана;
- оценка легочного клапана - исключение значительного стеноза или несостоятельности;
- тщательное определение размеров восходящей аорты и дуги аорты;
- характеристика потока через артериальный проток;
- выявление наличия коарктации аорты;
- оценка функций желудочков.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Диагностическая катетеризация не играет или играет очень маленькую роль в начальном ведении младенцев, которые часто находятся в критическом состоянии. Лечебная катетеризация использовалась как первый этап паллиативного лечения данного порока.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

Естественное течение этого состояния без вмешательства в раннем постнатальном периоде ведет к смерти в результате закрытия артериального протока, обычно на первой неделе жизни. Появление возможности инфузии простагландинов и развитие стадийности паллиативных

манипуляций привело к очевидному изменению прогноза. Но даже при наличии открытого артериального протока, поддерживаемого инфузиями простагландинов, для обеспечения выживаемости таких детей необходимо адекватное и постоянное ведение для предотвращения перегрузки по малому кругу с последующей СН. Постанальное ведение детей с гипоплазией левых отделов сердца можно разделить на активное хирургическое лечение (этапное паллиативное и редко трансплантационное) и "поддерживающий уход", когда активные постнатальные вмешательства не выполняются.

Очень небольшое количество центров предлагают трансплантацию как первоочередной метод лечения, что связано со сложностями в поиске донора, которое ограничивает такой подход. Впервые паллиативные манипуляции были выполнены в 1980-х годах и это привело к стабильному увеличению выживаемости [123]. Первоначальное хирургическое вмешательство (процедура Норвуда) выполняется в неонатальный период и требует рассечения легочного ствола, который анастомозируют с гипоплазированной аортой, которую, в свою очередь, наращивают с помощью гомотрансплантата. Снабжение отсоединенных легочных артерий осуществляется через модифицированный правосторонний шунт Blalock-Taussig или, в последнее время, наложением специального переходника, ограничивающего ПЖ и соединяющий его с ЛА, используя *GoreTex*[®] трубку (модификация *Sano*) [125]. После первой стадии в 4-6 мес следует выполнение верхнего кавопульмонального анастомоза и закрытие этого кавопульмонального соединения в 2-3 года путем создания нижнего кавопульмонального анастомоза. Выживаемость после 1-го этапа в большинстве центров составляет 80-90% и обычно выше для 2-й и 3-й стадий. Успешно применяемый в некоторых центрах комбинированный подход, использующий, как хирургические вмешательства, так и лечебные катетеризации (гибридные процедуры), приводит к сходным результатам. Через срединную стернотомию, выполняется хирургическое билатеральное перевязка ЛА и установка, через затягивающийся шов на ЛА, стента в артериальный проток для обеспечения его проходимости. При необходимости выполняют рассечение предсердной перегородки. Все это пока не требует обеспечения новорожденному искусственного кровообращения. Вторая стадия является более сложной, так как необходимо провести реконструкцию дуги аорты, удалить стент из протока и наложить верхний кавопульмональный анастомоз.

Согласно всем данным, происходит постепенная потеря пациентов, как между стадиями, так и после третьей. Более того, похоже что неврологические результаты у большинства пациентов, леченных по протоколу Норвуда не соответствуют норме [40].

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Лишь некоторые пациенты, которым была выполнена операция Норвуда, в настоящее время дожили до взрослой жизни, но взрослые кардиологи должны осознавать, каких огромных усилий стоило выхаживание этих пациентов в детском возрасте и насколько улучшились ранние результаты. Всем выжившим понадобится длительное наблюдение в специализированных центрах для взрослых с врожденными заболеваниями сердца, так как проблемы могут рецидивировать. У таких больных "пластика единственного желудочка" оставляет последний работать в качестве системного двигателя. Понятно, что скорее всего, будет иметь место постепенное снижение желудочковой функции, что приведет к росту пациентов с признаками недостаточности кровообращения по типу Фонтена.

Долгосрочная стратегия в лечении этой группы пациентов может заключаться в трансплантации сердца, однако ограничением будут предыдущие операции и малое число доноров, что приведет к ситуации, когда лишь некоторые из пациентов смогут ей воспользоваться.

СТЕНОЗ ПУЛЬМОНАЛЬНОГО КЛАПАНА

Стеноз ПК - часто встречаемый изолированный порок сердца составляет почти 10% всех врожденных сердечнососудистых пороков. Тем не менее, он может также встречаться в ассоциации с некоторыми других комбинированными дефектами.

МОРФОЛОГИЯ

Наиболее типичным является спайка комиссур ТК и наличие клапана с маленьким отверстием, которое может располагаться как центрально, так и нет. Степень спаивания комиссур может варьировать от тяжелой, с манифестацией в неонатальном или в раннем детском периоде, до легкой, характеризующейся минимальными клиническими последствиями, например бессимптомным шумом в сердце. Последствиями тяжелой степени являются гипертрофия ПЖ и, часто, недостаточность трикуспидального клапана. При синдроме Нунана наблюдается

характерная аномалия ПК с небольшим спаиванием комиссур, но диспластичным утолщением створок клапана [122].

Встречается изолированный надклапанный пульмональный стеноз и стеноз ветви пульмональной артерии. Часто он сочетается с конкретным генетическим синдромом, например Нунана, Вильямса, Алагилля и делецией 22q11.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гемодинамика и клинические последствия зависят от степени обструкции. В тяжелых случаях, с манифестацией в неонатальный период, наблюдается выраженная гипертрофия ПЖ с облитерацией полости. Овальное отверстие остается открытым и это снижает вместимость ПЖ, повышение систолического давления в ПЖ приводит к значительному шунту справа налево на уровне предсердий. При очень тяжелых стенозах легочная циркуляция может быть зависима от артериального протока и постнатально. В тех случаях, когда клапан умеренно сужен, как правило, он продолжает свой рост на протяжении раннего детского возраста и дольше, а степень сужения остается прежней или даже уменьшается с возрастом [127].

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В наиболее тяжелых формах сразу в постнатальный период появляется цианоз, который усугубляется при закрытии артериального протока. Такие дети требуют срочной диагностики и лечения. Осмотр выявит цианоз, который может сочетаться с дыхательными расстройствами. I тон нормальный, II может быть единственным. Часто выслушивается пансистолический шум вследствие наличия регургитации через трикуспидальный клапан.

У старших детей с менее тяжелыми стенозами основным признаком является шум систолического изгнания, громче выслушиваемый на верхнем левом стернальном крае, который может проводиться на спину. I и II тоны нормальные, может выслушиваться щелчок изгнания. Иногда определяются дрожания в области верхнего левого стернального края.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

При тяжелых пульмональных стенозах у новорожденных определяется выраженное увеличение размеров сердца с очень выступающей тенью ПП. Обычно наблюдается пульмональная олигемия. У детей раннего возраста и старше снимок грудной клетки без особенностей, но возможно определение выбухания тени ЛА вследствие дилатации основной ЛА.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Признаки гипертрофии ПЖ в передних прекардиальных отведениях коррелируют со степенью обструкции. При тяжелых стенозах присоединяются отклонение оси вправо и признаки гипертрофии ПП.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ позволяет определить тяжесть порока. Однако доплеровские исследования могут вводить в заблуждение в случаях очень выраженного стеноза на фоне открытого протока. Следует оценить межпредсердную перегородку на предмет наличия открытых коммуникаций. К тому же требуется определить размеры кольцевидной структуры трикуспидального клапана, наличие регургитации через трикуспидальный клапан и размеры полости ПЖ. В менее тяжелых случаях у пациентов, которым показано скорее наблюдение, а не вмешательство, для мониторинга тяжести состояния используются доплерографические индексы (градиенты) в области ПК.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Катетеризация сердца и ангиография более не используются как диагностический метод, но играют основную роль при лечении (см. "Лечение").

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

У новорожденных или детей раннего возраста болезнь может проявляться критическим пульмональным стенозом, они нуждаются в неотложном лечении. Исход зависит от размеров и функции ПЖ. Течение заболевания у пациентов с умеренным и маленьким стенозами значительно благоприятнее, часто бессимптомное. Прогрессирование в течение детства наблюдается редко, и

дожившие до 25 лет вливаются в нормальную популяцию, согласно данным обобщенного исследования в США [127]. Обструкция может прогрессировать на клапанном уровне и может наблюдаться подклапанное сужение с последующей гипертрофией ПЖ.

Существует мало исследований, изучающих прогноз при этом виде стеноза. Интересно, что при синдроме Вильямса-Берена сужение ЛА имеет тенденцию к улучшению со временем, в отличие от надклапанного аортального стеноза, который тоже может иметь место.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение претерпело эволюцию с применением баллонной дилатации, которая в настоящее время является методом выбора и позволяет отказаться от хирургического вмешательства у большинства пациентов. У новорожденных с критическим стенозом необходимо поддерживать проходимость протока путем инфузии простагландинов до момента основного вмешательства. В настоящее время сохраняются споры относительно градиента выброса из ПЖ, при котором показано вмешательство. В целом большинство кардиологов выполняют катетеризацию при значении градиента более 40 мм рт.ст. Результаты очень хорошие, если нет выраженной диспластичности клапана (как в некоторых случаях при синдроме Нунана). Подклапанная обструкция обычно регрессирует в течение нескольких месяцев после устранения стеноза ПК.

Хирургическое вмешательство проводится у больных, которым не помогла интервенционная катетеризация, и заключается в вальвотомии или иссечении клапана. У взрослых хирургическое лечение иногда необходимо в случаях кальцификации клапана или при множественных уровнях обструкции. Требуется профилактика инфекционного эндокардита.

Периферический пульмональный стеноз также может быть доступен баллонной дилатации. Результаты могут оказаться разочаровывающими, так как часто происходит обратная реакция и рестеноз, также часто встречается множественная обструкция. Имплантация стента у пациентов старшей возрастной группы может сопровождаться очень хорошим результатом, даже на артериях, недоступных для хирургического вмешательства.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Отдаленные результаты лечения пульмонального стеноза великолепны, уровень рецидивов очень низкий, количество повторных баллонных вальвотомий невелико (5%) при отсутствии диспластичных клапанов [128]. Если сравнивать с хирургическими вмешательствами, то частота и тяжесть регургитаций через ПК значительно ниже. До недавнего времени недооценивалось отрицательное влияние отсроченных регургитаций через ПК на выходной тракт ПЖ после оперативного вмешательства. В результате продленных наблюдений было установлено, что могут формироваться значительная дилатация ПЖ, регургитация через трикуспидальный клапан и предсердные аритмии, что приводит к функциональному ухудшению. Может потребоваться замещение ПК, что приведет к хорошему клиническому эффекту, снижая желудочковую дилатацию и дисфункцию. В будущем новые способы чрескожной имплантации ПК на основе катетеризационных техник могут сыграть значительную роль и снизить необходимость оперативного лечения.

Беременность переносится хорошо, не требуются специфические ограничения в спорте и физической активности, кроме случаев тяжелого стеноза (при котором показано лечение).

АТРЕЗИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИНТАКТНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКОЙ

Этот тяжелый порок развития составляет 2-3% всех сердечно-сосудистых пороков. Состоит из пульмональной атрезии и ряда аномалий ПЖ.

МОРФОЛОГИЯ

Обычно имеет место расширение сердца, варьирующее от небольшого до массивного, иногда с огромным увеличением ПП, почти всегда с предсердной коммуникацией. Трикуспидальный клапан часто маленький, может быть диспластичным, с регургитацией. Полость ПЖ варьирует в размерах от очень маленькой до нормальной, вследствие разной степени гипертрофии его составных частей. Степень атрезии пульмонального тракта варьирует от клапанной до более тяжелых форм, когда атрезия простирается до инфундибулярных отделов ПЖ. Часто наблюдаются аномалии венечных артерий с вовлечением фистулы между полостью ПЖ и коронарной циркуляцией, которые могут оказывать влияние на методы лечения. Эти аномальные связи могут вызывать коронарную ишемию, приводящую к модели "коронарозависимого правожелудочкового

кровообращения" [129]. Пульмональные артерии сами обычно сливаются и снабжают все легочные сегменты (кроме случаев пульмональной атрезии при тетраде Фалло). Однако при этом ветви ЛА меньше, чем в норме.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Так как ПК не имеет отверстия, системный венозный возврат будет поступать в ЛП через овальное отверстие. Поддержание какого-либо легочного кровотока постнатально будет зависеть от поддержания открытым артериального протока. Его закрытие в постнатальный период без раннего вмешательства приводит к острой гипоксии, цианозу, ацидозу и быстрой гибели.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Цианоз проявляется клинически сразу в период новорожденности, становится более тяжелым по мере закрытия протока. Кардиальные характеристики зависят в большой степени от размеров трикуспидального клапана и функции. При выраженной регургитации через трикуспидальный клапан и массивной кардиомегалии отмечается гиперактивность перикардиальной области. При минимальной регургитации через трикуспидальный клапан, напротив, сердечно-сосудистые исследования могут соответствовать норме. Клинические симптомы включают:

- цианоз;
- разные дыхательные расстройства в зависимости от выраженности увеличения сердца;
- нормальные I и II тоны;
- при выраженной трикуспидальной регургитации сильный пансистолический шум;
- гепатомегалию.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Laevocardia с расширением сердца разной степени, которое может коррелировать с тяжестью трикуспидальной регургитации. При выраженной кардиомегалии могут наблюдаться легочная гипоплазия и легочная олигемия.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Электрическая ось сердца направлена влево. Отмечается снижение вольтажа ПЖ. Часто имеются признаки увеличения ПП с очень большим зубцом P.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Для подтверждения диагноза пульмональной атрезии с интактной МЖП используют поперечную ЭхоКГ. Системное обследование должно отражать:

- размер предсердных коммуникаций;
- размер кольца трикуспидального клапана;
- выраженность трикуспидальной регургитации и падение давления при переходе из ПЖ в ПП (доплеровское исследование);
- отдельные компоненты ПЖ, включая входное отверстие, трабекулы и выходные отделы;
- размеры кольца ПК, главной ЛА и ее ветвей;
- открыт ли артериальный проток;
- ЭхоКГ может не показать наличие важных коммуникаций между ПЖ и венечными артериями.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Во многих случаях паллиативное наложение артериального шунта между системной и легочной артерией проводится без диагностической ангиографии. Часто проводится декомпрессия ПЖ путем интервенционной катетеризации сердца, что позволяет установить отсутствие больших коммуникаций между ПЖ и венечными артериями.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Без поддержания протока открытым наступает смерть вскоре после его закрытия в течение первых дней, недель жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

После постановки диагноза требуется инфузия простагландинов, вплоть до момента проведения детального эхо-обследования. Хирургический подход будет зависеть от размеров ПЖ, а также от наличия коммуникаций между ПЖ и венечными артериями [130, 131]. У больных с гипоплазией трикуспидального клапана и мышечной облитерацией верхушки ПЖ и выводного тракта потребуются реализация стратегии одного желудочка с хирургическим формированием шунта из системного кровотока в ЛА и терапевтической катетеризации для проведения баллонной атриальной септотомии, в случае если предсердные коммуникации недостаточно широки. Эти больные в последующем нуждаются в формировании верхнего кардиопульмонального анастомоза, с последующим выполнением тотального кардиопульмонального анастомоза.

Методом выбора для больных с адекватным размером трикуспидального клапана и разумными размерами полости ПЖ, а также открытым выходным отделом до уровня ПК, является радиочастотная перфорация и баллонная дилатация ПК. При этом, как показано, обеспечивается рост ПЖ, но, до момента приобретения ПЖ нормальных размеров, может оказаться необходимым обеспечение дополнительного источника легочного кровотока (постановка артериального шунта из системного кровотока в ЛА или стентирование артериального протока).

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Долгосрочный прогноз разочаровывающий при всех подходах из-за отсроченных проблем у больных с одножелудочковой циркуляцией, и невозможности предсказать адекватный рост ПЖ и его функциональность у больных с бивентрикулярной системой. Даже у больных с хорошими размерами ПЖ часто наблюдается диастолическая дисфункция ПЖ, приводящая к дилатации предсердия, аритмиям и, как результат, снижению переносимости нагрузки. К тому же оптимальный метод лечения неправильной коронарной циркуляции не до конца ясен [127].

ТЕТРАДА ФАЛЛО

МОРФОЛОГИЯ

Тетрада Фалло составляет 7% всех врожденных пороков сердца и включает в себя обструкцию выходного тракта ПЖ, субаортальный ДМЖП с "нахождением" аорты и гипертрофию ПЖ. Эти морфологические изменения происходят в результате отклонения инфундибулярной перегородки вперед и краниально, в результате чего возникает мышечная обструкция выходного тракта, это может усугубляться маленьким кольцом легочного клапана или стенозом клапана ЛА. Гипертрофия ПЖ является ответом миокарда на гипертензию в ПЖ. ДМЖП, как правило, большой и расположен в перимембранозной части, однако иногда имеется мышечный дефект выходной части. Степень "нахождения" аорты может варьировать, иногда ПЖ выполнен в основном аортой (ПЖ с двумя выходами). Часто встречаются ассоциированные аномалии места отхождения и калибра легочных артерий, также возможно отхождение правой или левой ЛА от артериального протока или аорты. На время и способ хирургического лечения могут влиять также аномалии расположения венечных артерий (такие как отхождение левой передней артерии от системы правой венечной артерии, отмечающиеся приблизительно в 5% случаев). При наиболее тяжелой форме тетрада Фалло сочетана с атрезией выходного тракта ПЖ, и у таких пациентов артериальное кровоснабжение легких сильно варьирует. В наиболее благоприятных случаях легочные артерии находятся в центре и сливаются, а приток артериальной крови происходит из артериального протока. В противоположность этому, наиболее тяжелая ситуация, когда снабжение легких артериальной кровью происходит через аортопульмональные коллатеральные артерии, в таком случае центральные легочные артерии не определяются. Довольно часто кровь, притекающая к легким, имеет смешанное происхождение: некоторые сегменты легких снабжаются через аортопульмональные коллатеральные артерии, а другие - через легочные артерии, которые могут быть, а могут не быть связаны с аортопульмональными коллатеральными артериями.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изгнание крови из ПЖ в условиях обструкции его выходного тракта ведет к шунтированию крови в восходящую аорту, вызывая снижение насыщения артериальной крови в большом круге кровообращения. Давление в правом и левом желудочках одинаково. Степень недостатка

насыщения артериальной крови кислородом зависит от тяжести обструкции выходного отдела, которая со временем имеет тенденцию к усилению. Легочный ток крови усиливается за счет длительного существования артериального протока или за счет аортопульмональных коллатеральных артерий.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Клиническая картина во многом зависит от степени обструкции выходного тракта ПЖ. Возможно существование "хорошо сбалансированной" гемодинамической ситуации, и в этом случае у больных может отмечаться только бессимптомный шум в сердце. Однако с постепенным увеличением степени обструкции выходного тракта ПЖ обычно начинает отмечаться цианоз. Тетрада Фалло, манифестирующаяся появлением цианоза с рождения или в раннем грудном возрасте, может потребовать проведения раннего вмешательства. Приступы цианоза, обусловленные динамической природой инфундибулярной обструкции, могут возникать при крике или кормлении и приводить к возникновению обмороков, судорог, а иногда и к смерти. И, наоборот, некоторые пациенты с минимальным или умеренным стенозом выходного тракта ПЖ могут иметь значительный шунт слева направо, при отсутствии цианоза, иногда у таких детей развивается СН в раннем возрасте.

Физикальные признаки включают:

- цианоз, полицитемию и пальцы по типу "барабанных палочек";
- парастернальный верхушечный толчок ("вздымание") в результате гипертрофии ПЖ;
- систолический шум изгнания в верхней части по верхнелевому краю грудины (связан с обструкцией ПЖ);
- единственный II тон сердца.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Обычно отмечается:

- левостороннее сердце (форма башмачка);
- вогнутый сегмент ЛА (пустой пульмональный бассейн);
- в легких олигемия (с цианозом);
- праворасположенная дуга аорты (в 25% случаев).

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ЭКГ не является диагностическим средством, но отмечаются синусовый ритм, правосторонняя ось сердца, признаки гипертрофии ПЖ.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ - наиболее важный метод исследования. Пациентов часто направляют на хирургическую коррекцию без проведения катетеризации сердца, например, при планировании первичной хирургической коррекции или при обнаружении шунта между легочным и системным кровообращением. Важными деталями при исследовании являются:

- размер и расположение ДМЖП;
- тяжесть и характер обструкции выходного тракта ПЖ;
- размер главной ЛА, ее ветвей и их слияния;
- размер дуги аорты;
- распределение венечных артерий;
- выявление дополнительных аномалий (включая ДМПП, дополнительные ДМЖП, артериальный проток, аортопульмональные коллатеральные артерии, персистирование левой подключичной вены).

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Этот метод редко используется для постановки предоперационного диагноза. Использование МРТ и КТ с контрастной ангиографией и 3D-реконструкцией снизило необходимость проведения диагностической катетеризации сердца даже после первичных паллиативных вмешательств по созданию шунта между большим и малым кругом кровообращения. Гемодинамическая оценка иногда требуется при решении вопроса о наличии легочной гипертензии, в случаях с "несливающимися" ветвями легочных артерий, а также у пациентов, у которых были выявлены аортопульмональные коллатеральные артерии. Выявление даже маленькой центральной ЛА оказывает большое влияние на ведение этой группы пациентов, поэтому вопрос о проведении ангиографии с введением контраста в венозный клин необходимо решить в раннем возрасте. Также показанием к катетеризации является необходимость оценки расположения венечных артерий, когда это невозможно определить с помощью ЭхоКГ.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Лечение тетрады Фалло хирургическое и в развитых странах редко встретишь естественное течение этого порока. Обструкция выходного тракта ПЖ прогрессирует, в результате чего усиливается цианоз. Учащаются эпизоды цианотических приступов, один из которых может стать фатальным. Без хирургического вмешательства только 10% пациентов доживают до 25 лет, хотя возможна большая продолжительность жизни. Естественное течение также осложняется такими состояниями, как инфекционный эндокардит и абсцессы мозга, а также системными последствиями цианоза с полицитемией (см. "Клинические проявления").

ЛЕЧЕНИЕ

При приступе цианоза нужно поместить ребенка в коленно-локтевое положение, что обеспечивает венозный доступ, и назначить кислород. Помогает сульфат морфина^P (0,1 мг/кг), но основным средством выступают β -адреноблокаторы (пропранолол по 0,1 мг/кг). Ацидоз корректируется путем введения соды. Пропранолол назначается профилактически для предотвращения приступов до проведения хирургического лечения. Эпоха кардиохирургического лечения врожденных пороков сердца началась с паллиативной операции по созданию шунта между системным и легочным кровообращением [132]. Тетрада Фалло корректируется с 1950-х годов (закрытие ДМЖП и облегчение обструкции выходного тракта ПЖ). Важным в каждом конкретном случае является решение вопроса о необходимости выполнения первого паллиативного этапа по созданию шунта. С улучшением результатов хирургического лечения новорожденных и детей раннего возраста появилась тенденция к выполнению раннего полного исправления порока, а паллиативные операции используют в тех случаях, когда имеются какие-либо дополнительные сложности. К ним относятся гипоплазии ЛА, аномалии венечных артерий и другие сопутствующие пороки. В различных отделениях приняты различные подходы [135]. Многие рутинно выполняют полную коррекцию у детей в возрасте старше 3 мес. Операционная смертность в настоящее время очень низкая и долгосрочная выживаемость отличная, сопоставимая с таковой у общего населения, наиболее благополучных его подгрупп [135].

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

В настоящее время признано, что наиболее важной проблемой, влияющей на долгосрочные результаты, является пульмональная регургитация [136, 137]. Она отмечается достаточно часто и десятилетиями хорошо переносится большинством пациентов. Однако у некоторых она приводит к прогрессированию дилатации ПЖ, СН, трикуспидальной регургитации и наджелудочковой аритмии [138]. В таких случаях необходима замена легочного клапана, что у большинства пациентов приводит к значительному клиническому улучшению [139]. Однако, представляется, что функция ПЖ улучшается у не всех пациентов, следовательно, ключевым вопросом постоянных исследований является определение оптимального времени для имплантации легочного клапана в целях сохранения сердечной функции. Накапливаются доказательства положительного влияния раннего выполнения данного вмешательства, однако положительное влияние замены легочного клапана следует оценить относительно опасности повторной операции [141]. На ведение данных пациентов в ближайшем будущем может повлиять новый метод чрескожной имплантации клапана ЛА (рис. 10.12) [142]. У пациентов с тетрадой Фалло нередко отмечается стенозирование периферических ветвей ЛА, в данном случае может быть выполнено стентирование в ходе выполнения замены легочного клапана.

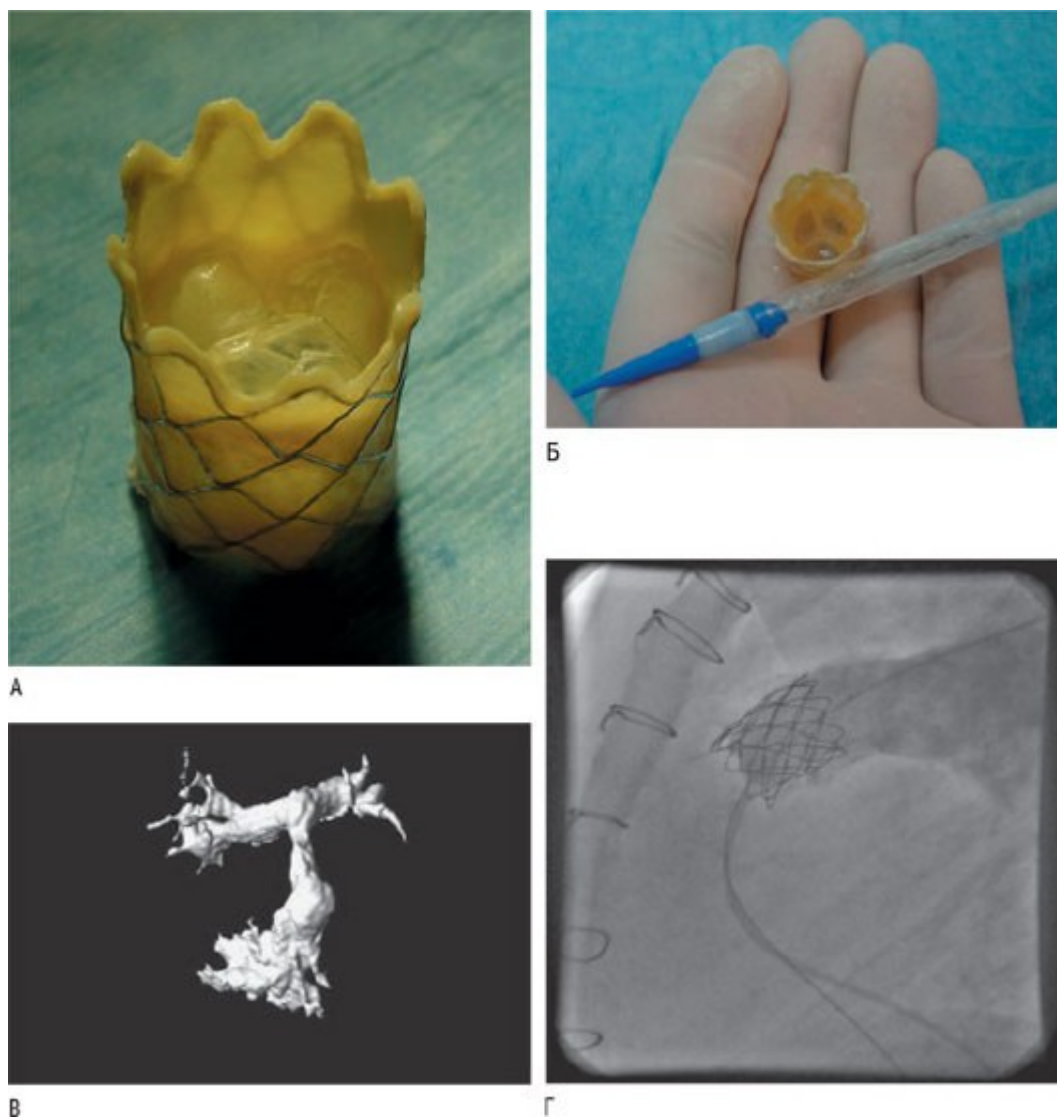


Рис. 10.12. А - вставленный в стент тканевый клапан, используемый при чрескожном вживлении легочного клапана. Б - транспортный катетер, покрытый баллоном, разработанный для чрескожной имплантации легочного клапана. В - 3D-MPT-реконструкция выходного тракта ПЖ и ветвей легочных артерий, используется для выбора идеального места установки вставленного в стент клапана. Г - латеральная ангиограмма, выполненная сразу после установки клапана, подтверждающая успешное устранение обструкции и работоспособность клапана.

Внезапная смерть случается нечасто, примерно у 0,5-0,6% пациентов старше 30 лет, что составляет приблизительно одну треть поздних смертей [143]. Непродолжительная желудочковая аритмия встречается часто, но не является показателем риска, поэтому нет необходимости в рутинном назначении пациенту антиаритмической терапии в случае отсутствия симптомов [144]. Обычно аритмогенное место находится в выходном тракте ПЖ в области инфундибулоэктомии или в месте закрытия ДМЖП. Фактором риска считается сочетание пульмональной регургитации, дилатации ПЖ и поздняя желудочковая аритмия с длительностью комплекса *QRS* на ЭКГ более 180 мс (рис. 10.13) [145, 146]. Лучшим способом лечения желудочковой аритмии часто является повторная операция, в случае операбельности повреждения. Предсердная тахикардия является ощутимым фактором в формировании поздней заболеваемости и даже смертности. Наджелудочковая аритмия (ТП или ФП) случается относительно часто и отмечается у 1/3 пациентов, перенесших операцию [147]. Это может быть одним из первых признаков гемодинамической декомпенсации, поэтому в таких случаях оправдано проведение полного кардиологического обследования. Улучшение гемодинамики в ходе повторной операции у большинства пациентов приводит к исчезновению аритмии.

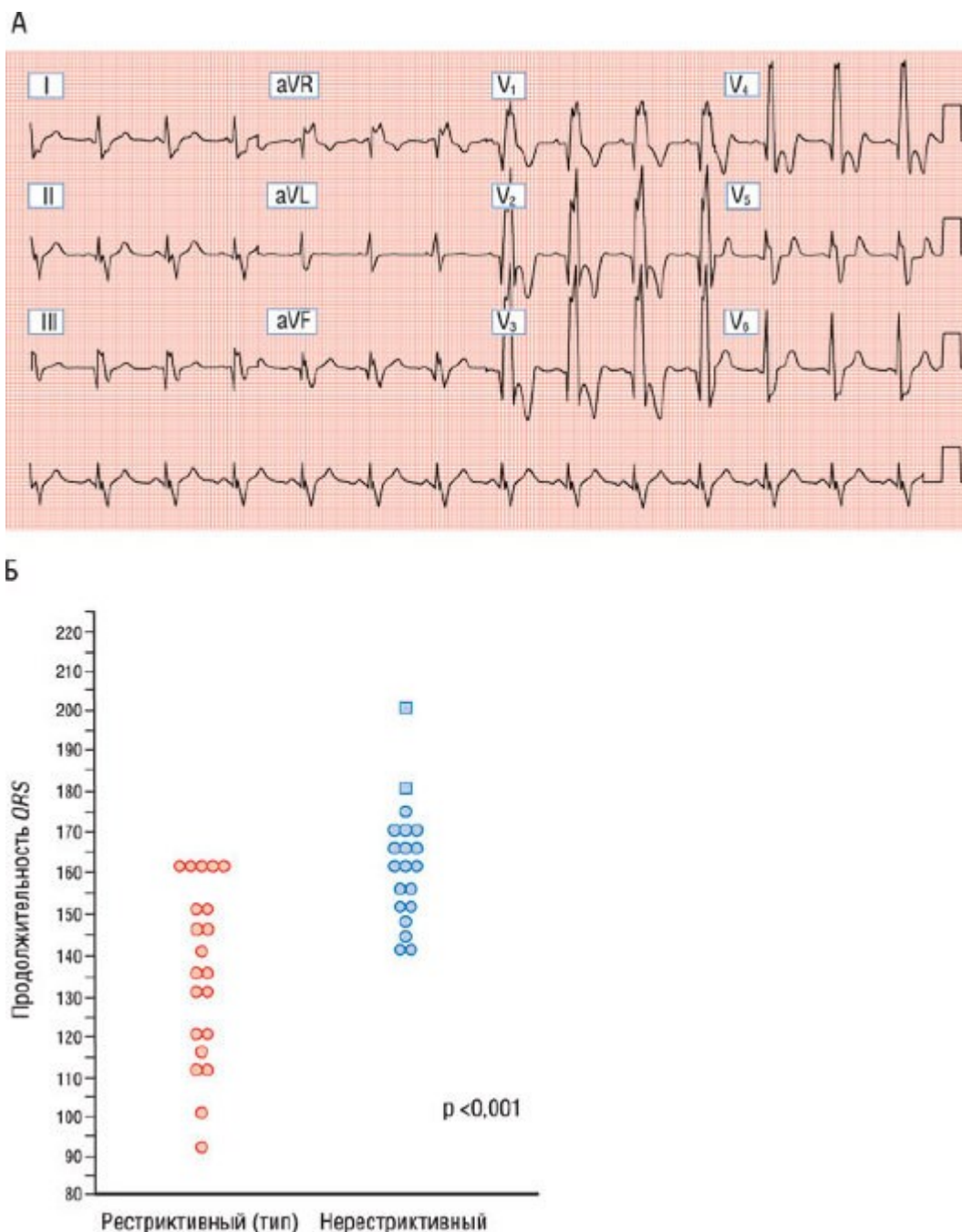


Рис. 10.13. А - при проведении ЭКГ на 12 отведениях у взрослого пациента после хирургической коррекции тетрады Фалло обнаружены паттерн блокады правой ножки пучка и удлинение комплекса QRS >180 мс. Б - сравнение длительности комплекса QRS у пациентов с рестриктивными и нерестриктивными механизмами после хирургической коррекции тетрады Фалло. Длительность комплекса QRS >180 мс выступает фактором риска возникновения внезапной желудочковой тахикардии. Источник (с разрешения): Gatzoulis M.A., Till J.A., Somerville J. et al. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 231-237.

При развитии сердцебиений или обмороков необходимо немедленно обращать на это внимание и проводить полное гемодинамическое и электрофизиологическое обследование. Если по данным неинвазивных мониторингов не отмечается длительной аритмии, то в большинстве центров останавливаются на электрофизиологическом наблюдении. При лечении пациентов с длительной желудочковой тахикардией (встречается редко) необходимо решить вопрос о необходимости коррекции имеющихся место гемодинамических нарушений, выполнимости радиочастотной деструкции и ИКД.

У женщин, прошедших успешное хирургическое лечение и имеющих нормальное функциональное гемодинамическое состояние, беременность переносится хорошо даже при наличии пульмональной регургитации. После успешного исправления тетрады Фалло у пациентов, не имеющих аритмии, нет необходимости в ограничении физической активности.

Все чаще отмечается появление поздней дилатации аорты и аортальной регургитации [150, 151]. Отмечаются также признаки срединной дегенерации стенки аорты, как при синдроме Марфана. При увеличении диаметра корня аорты более 55 мм может быть показана "замена" корня аорты.

Сопровождение больных с тетрадой Фалло и атрезией ЛА является одной из самых сложных проблем, связанных с врожденными заболеваниями сердца. Поступление крови к легким очень вариабельно и определяет клинические проявления, естественное течение, ведение и исходы (см. рис. 10.5). Для выживания новорожденных с атрезией ЛА и протокзависимым кровоснабжением легких необходимо проведение инфузии простагландинов, с последующим urgentным хирургическим вмешательством. У других пациентов может наблюдаться усиление снабжения легких кровью в результате функции множественных больших аортопульмональных коллатеральных артерий, что проявится в виде СН. Пациенты третьей группы со "сбалансированным" кровоснабжением легких могут чувствовать себя хорошо на протяжении многих лет без всякого лечения [152]. У них развивается обструктивное заболевание сосудов в незащищенном сегменте легких, питающемся от сосуда, отходящего от аорты.

Стратегии ведения значительно различаются в различных учреждениях и очень быстро развиваются в течение последних нескольких лет. Поэтому сложно сделать какие-либо обобщения. В случае когда единственный источник легочного кровотока адекватно снабжает кровью легочные артерии, идущие ко всем бронхолегочным сегментам, можно провести полную коррекцию за один этап. Выбор времени будет зависеть от необходимости формирования соустья между ПЖ и ЛА для обеспечения антеградного тока крови в ЛА (часто имеет место). Если центральные ЛА крохотные или отсутствуют, многие рассматривают таких пациентов как не поддающихся коррекции, и в таких случаях перед лечением стоит задача оптимизировать легочное кровообращение с помощью хирургических методов или интервенционной катетеризации, в зависимости от состояния больного. У других пациентов имеется маленькая центральная ЛА, снабжающая ту или иную часть легочных сегментов, остальные кровоснабжаются практически неопределенным числом больших аортопульмональных коллатеральных артерий. Перспективы коррекции зависят от возможности создания единого источника легочного кровотока ("унифокализация"), который уже можно соединить с ПЖ одновременно с закрытием ДМЖП. Для достижения такого результата могут потребоваться многостадийные паллиативные операции, а у некоторых это сделать невозможно. В настоящее время только начинают появляться долгосрочные результаты таких операций [153]. Несмотря на сдержанный оптимизм, пациентов можно не оперировать и оставить с правожелудочковой гипертензией, которая, скорее всего, будет ограничивать продолжительность и качество жизни. Анастомоз между ПЖ и ЛА будет "изнашиваться" со временем и потребовать дальнейшей хирургической коррекции или чрескожной имплантации легочного клапана.

АНОМАЛИЯ ЭБШТЕЙНА

Аномалия Эбштейна характеризуется смещением трикуспидального клапана вниз, в ПЖ. Это нечастое заболевание составляет лишь 0,5% всех врожденных пороков сердца у живорожденных, и несоразмерно чаще обнаруживается во взрослом возрасте. Описанная связь между развитием данного порока и приемом матерью препаратов лития не подтвердилась в большинстве исследований.

МОРФОЛОГИЯ

В большинстве случаев при типичной аномалии Эбштейна отмечаются *leavocardia* и конкордантные атриовентрикулярные и вентрикулоартериальные соединения. Аномалия трикуспидального клапана Эбштейна также может сочетаться с врожденно исправленной ТМА. Степень смещения ТК в полость ПЖ варьирует от минимальной до очень тяжелой. Такая ситуация еще больше осложняется дисплазией клапана и аномальным прикреплением створок. Из-за аномального расположения отверстия клапана часть ПЖ, лежащая между истинным кольцом трикуспидального клапана и началом самого клапана, продолжается из ПП. Такая проксимальная часть ПЖ, описываемая как "атриализованная", оставляет лишь маленький дистальный функциональный ПЖ. Наиболее часто сочетается с такими аномалиями, как обструкция выхода из ПЖ различной степени, ДМПП и, гораздо реже, ДМЖП.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Аномалия Эбштейна имеет крайне вариабельное течение в зависимости от степени изменения аппарата ТК и сочетанных пороков сердца (рис. 10.14) [154]. В случаях сильной деформации трикуспидального клапана может произойти внутриутробная смерть плода или у новорожденного будут признаки тяжелой СН и цианоз. Порок сердца может сочетаться с дыхательными нарушениями, связанными с гипоплазией легких, возникшей в результате массивной кардиомегалии. Выживаемость особенно низка при сочетании порока со стенозом или атрезией ЛА. Манифестация клинических проявлений в детстве, в виде сердцебиения, сердечного шума или цианоза, предполагает лучший исход, выживаемость при этом составляет 85% к 10 годам. При проявлении симптомов в подростковом или взрослом возрасте они, как правило, нетяжелые, не отмечается цианоза и прогноз у таких пациентов благоприятный. Аритмия (ТП и ФП) является наиболее частым клиническим признаком и часто, но не всегда, ассоциируется с синдромом раннего возбуждения. Такая аритмия может плохо корригироваться в ходе медикаментозного лечения или абляции и ускорять появление СН у пациентов, до этого чувствовавших себя хорошо. Часто бывает сложно провести дифференцировку между аномалией Эбштейна и другими формами дисплазии ТК.

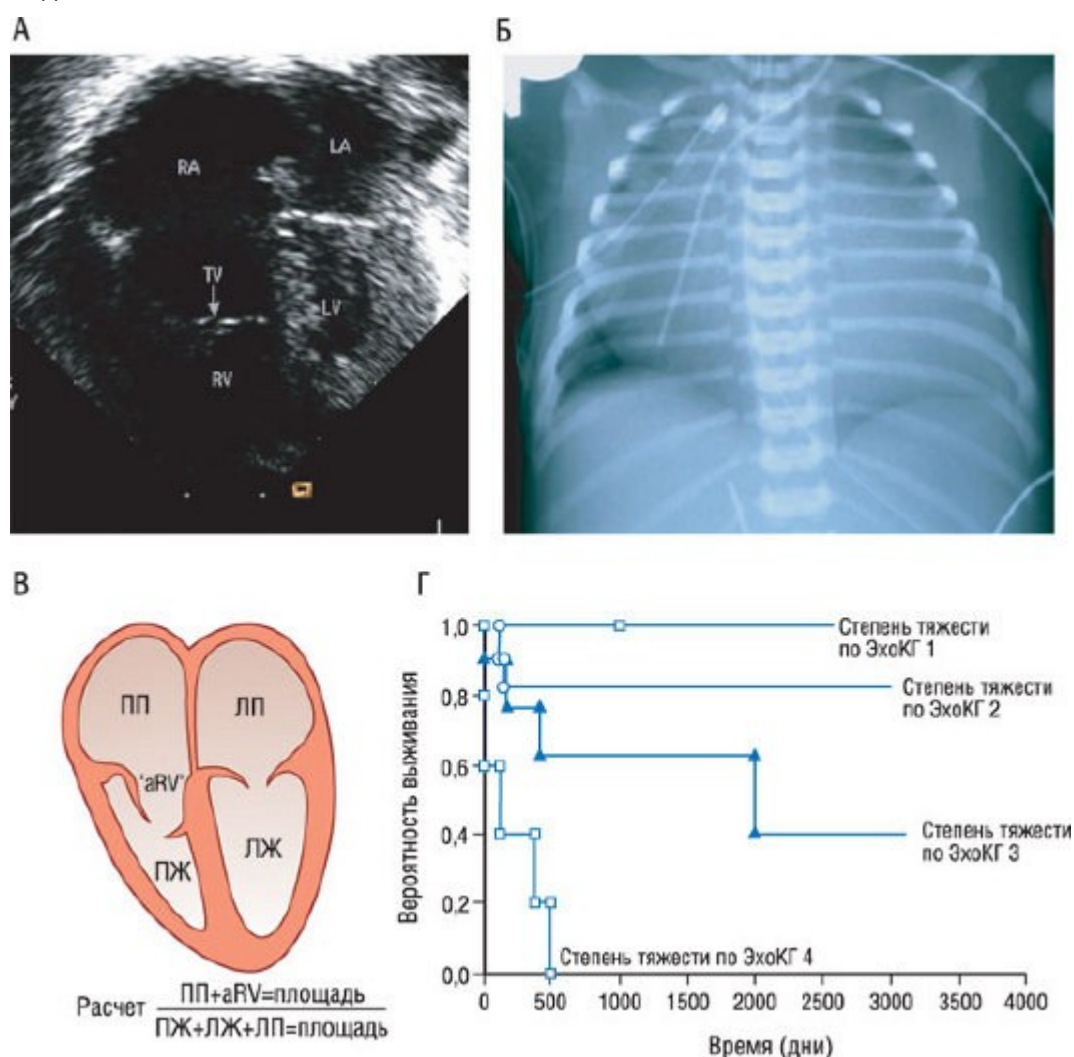


Рис. 10.14. Признаки аномалии Эбштейна. А - вид на верхушку на трансторакальной эхокардиограмме. Видно апикальное смещение ТК с большим ПП и "атриализированной" частью ПЖ. Функциональный ПЖ маленького размера. Умеренная дилатация правых отделов сердца. Б - тяжелая аномалия Эбштейна в неонатальном периоде. У пациента, находящегося на искусственной вентиляции легких, из-за тяжелой трикуспидальной регургитации и массивного расширения ПП отмечается массивная кардиомегалия. Это сочетается с тяжелой гипоплазией легких. В - градация тяжести аномалии, обуславливающая прогноз, определяется исходя из отношения размера ПП к размерам остальных камер сердца в конце диастолы. Шкала характеризует увеличение степени тяжести. I степень - <0,5; II степень - 0,5-0,99; III степень - 1,0-1,49; IV степень - >1,5. Г - вероятность выживаемости в зависимости от показателей представленной шкалы. ЛЖ -

левый желудочек; ЛП - левое предсердие; ПЖ - правый желудочек; ПП - правое предсердие; ТК - трикуспидальный клапан; aRV - артериализованная часть ПЖ. Источник (с разрешения): Celemajer D.S., Cullen S., Sullivan I.D. et al. Outcomes in neonates with Ebstein's anomaly // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 104-106.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

В тяжелых случаях у новорожденных отмечается СН, часто с выраженным цианозом. При объективном осмотре отмечаются:

- цианоз с тахикардией и тахипноэ;
- гиперактивность прекардиальной области;
- I и II тоны сердца обычно нормальные, но часто выслушиваются III и IV;
- пансистолический шум с эпицентром по нижнему левому краю грудины вследствие трикуспидальной регургитации;
- может выслушиваться шум изгнания из-за обструкции выхода из ПЖ.

В более легких случаях в детском возрасте могут отмечаться лишь напряженная одышка разной степени, утомляемость и цианоз. В таких случаях физикальными признаками являются расщепление I и II тонов с яркими III и IV тонами (т.е. данные аускультации характеризуются ритмичностью). Часто отмечается пансистолический шум по левому нижнему краю грудины.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Обычно отмечается:

- у новорожденных почти всегда выявляется кардиомегалия, которая может быть массивной;
- легочная гипоплазия и олигемия;
- в легких случаях единственным признаком может быть легкая или умеренная кардиомегалия.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Наиболее часто отмечаются низкий вольтаж комплекса QRS, признаки БПНПГ и удлинённый интервалом P-R. Увеличение ПП проявляется высоким зубцом T. Наджелудочковая аритмия может возникать и в неонатальный период, но чаще появляется в более позднем возрасте. Могут встречаться признаки вентрикулярного предвозбуждения.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Этот метод четко выявляет аномалию, однако существуют специфические черты, на которые следует обратить особое внимание:

- точная оценка створок трикуспидального клапана, их прикрепления и степени регургитации;
- целостность межпредсердной перегородки;
- целостность МЖП;
- оценка размера ПЖ;
- проходимость и размер выходного отдела ПЖ и ветвей ЛА;
- проходимость артериального протока;
- исключение аномалий левой половины сердца.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Показаний к проведению диагностической катетеризации сердца у пациентов с аномалией Эбштейна нет.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение новорожденных, находящихся в критическом состоянии, включает инфузию простагландинов, поддерживающих артериальный проток в открытом состоянии, и назначение легочных вазодилататоров, таких как простациклин и закись азота. Состояние многих детей

улучшается спонтанно, по мере снижения легочного сопротивления, однако им может потребоваться интенсивная терапия в первые несколько дней. Большинство старших детей, подростков и взрослых характеризуются бессимптомным течением и могут лечиться консервативно. Печально известно, что пациенты с нарушенной анатомией трикуспидального клапана, расширением ПП и зачастую множественными дополнительными проводящими путями плохо поддаются лечению антиаритмическими препаратами и методом радиочастотной абляции. Для лечения СН применяются диуретики или, при дисфункции ЛЖ, препараты, снижающие постнагрузку [155].

При наличии у новорожденных цианоза и обструкции выходного тракта ПЖ показано формирование системно-легочного шунта, при этом решение о необходимости более узкоспециализированной операции можно принять позже [156]. У старших детей и взрослых хирургическое лечение необходимо проводить при нарастании функциональных нарушений, усилении цианоза, СН правых отделов сердца или при парадоксальной эмболии. Однако в каждом конкретном случае выбор остается нелегким. У пациентов, прооперированных на поздних стадиях, результаты остаются плохими, и нет доказательств того, что хирургическое лечение снижает риск внезапной смерти. В результате этого в большинстве клиник если хирургическое лечение проводится, то симптоматическое.

В тех случаях, когда принимается решение о несостоятельности ПЖ обеспечивать сердечный выброс, показано выполнение верхнего кавопульмонального анастомоза и операции Фонтена. Иногда выполняется закрытие ДМПП с шунтом слева направо, в виде отдельной манипуляции. В большинстве случаев хирургическое лечение направлено на реконструкцию или замену аппарата ТК, часто с пликацией/резекцией стенки ПП. Существует множество подходов к реконструкции ТК, демонстрирующих хорошие результаты в условиях специализированных центров и правильного выбора пациентов.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Взрослые кардиологи сталкиваются с неоперированными пациентами с аномалией Эбштейна, так как пациенты могут чувствовать себя хорошо в течение десятилетий. При отсутствии признаков СН или аритмии нет необходимости в ограничении физической активности. Важно помнить о высокой частоте аритмии (как правило, наджелудочковой) и в таких случаях назначать противоаритмическую терапию или радиочастотную абляцию. Последнее бывает достаточно затруднительно из-за нарушенной анатомии и сложности электрофизиологического субстрата, который может характеризоваться множественными добавочными проводящими путями.

В условиях трудно определимых симптомов полезно проведение регулярного функционального тестирования. Хирургическое лечение следует рассматривать в случае нарастания цианоза, снижения функционального состояния сердца и наличия резистентной к лечению аритмии. По мере улучшения хирургических результатов в будущем возможно использование вмешательств на более ранних этапах.

У большинства пациентов после операции отмечается улучшение физического состояния и состоятельность трикуспидального клапана, однако проблема формирования поздней тахикардии все еще остается [159]. Долгосрочная судьба выживших остается неизвестной и они требуют сопровождения на протяжении всей жизни.

АНОМАЛЬНЫЙ ДРЕНАЖ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Полный аномальный дренаж легочных вен составляет 2% всего количества врожденных пороков сердца у живорожденных.

МОРФОЛОГИЯ

Чаще всего легочная вена присоединяется или к месту слияния, или к полости позади ЛП (рис. 10.15). Имеется один (или более) примитивный сосуд, который начинается из этого слияния и сливает легочную венозную кровь либо в системную вену, либо прямо в предсердие. Функционирующая левая кардинальная вена сливает кровь в безымянную вену. Слив крови из правой кардинальной вены происходит в верхнюю полую вену, непарную вену или прямо в ПП. Этот тип аномального легочного венозного оттока описывается как "супракардиальный" и может не содержать обструкцию. Поток также может направляться из места слияния в коронарный синус, приводя к "кардиальному" полному аномальному дренажу легочных вен. И наконец, возможно наличие персистирующего нисходящего канала, проходящего под диафрагмой и вливающегося в систему воротной вены ("инфрадиафрагмальный" полный аномальный дренаж легочных вен), и этот тип почти всегда обструктивный. Всегда присутствует атриальная коммуникация, которая, в

редких случаях, может становиться рестриктивной в постнатальном периоде. В случаях когда легочное венозное дренирование ассоциировано с изомерией ПП в условиях комбинированной сердечной патологии, паттерн легочного венозного оттока другой (см. рис. 10.1).

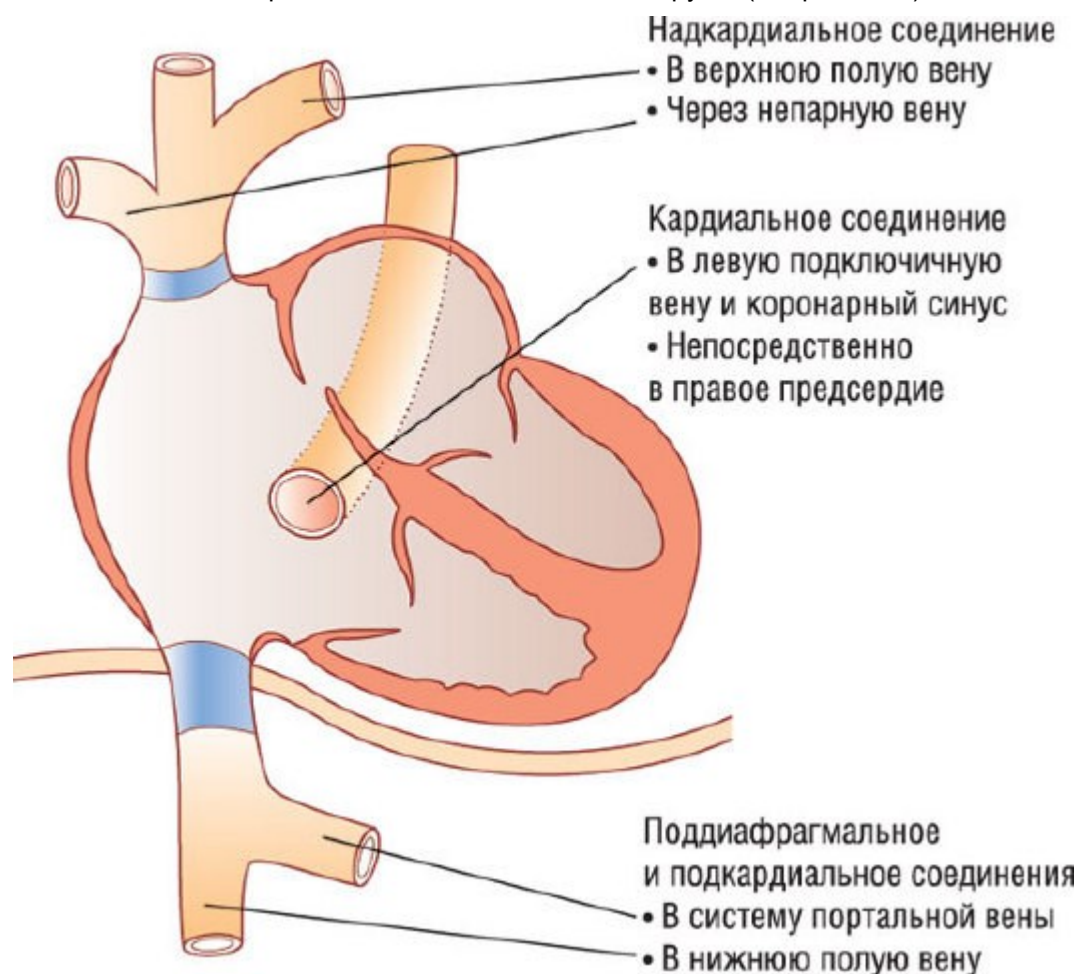


Рис. 10.15. Схематичное изображение потенциальных мест расположения аномального легочного венозного оттока в сердце.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

При полном аномальном дренаже легочных вен как системный, так и легочный венозный возврат осуществляется в ПП, и некоторое количество смешанной крови проходит через предсердное отверстие в левую часть сердца. При обструктивном полном аномальном дренаже легочных вен возрастающий поток легочной крови в постнатальный период приводит к выраженному легочному венозному застою и возрастанию легочного сосудистого сопротивления. При отсутствии артериального протока правожелудочковое систолическое давление становится выше системного, и возникает недостаточность ПЖ. Если проток остается открытым, то отмечается тотальный цианоз с течением крови справа налево через артериальный проток. Если нет препятствия легочному венозному оттоку, то образуется большой шунт справа налево с признаками, свойственными большому ДМПП, сопровождающийся цианозом от слабого до умеренного.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Обструктивный полный аномальный дренаж легочных вен проявляется в неонатальный период, является неотложным состоянием, характеризующимся глубокими дыхательными расстройствами в сочетании с тяжелой гипоксемией. Данные со стороны сердечно-сосудистой системы невыраженные - отмечается нормальный I тон, единственный громкий II тон, без шумов.

В случае необструктивного полного аномального дренажа легочных вен клинические данные наводят на мысль о большом ДМПП, сопровождающемся цианозом. У пациентов отмечаются учащенное дыхание, нормальный I тон, значительное расщепление II тона и систолический шум на

ЛА, наиболее громкий на левом верхнем краю грудины. Обычно отмечается выбухание в области ПЖ.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

При обструктивном полном аномальном дренаже легочных вен сердце имеет обычные или малые размеры, с диффузными затемнениями в обоих легочных полях, обусловленными легочным венозным застоем. Такое явление можно спутать с заболеваниями легких.

При необструктивном полном аномальном дренаже легочных вен наблюдается кардиомегалия с легочным полнокровием (плетора). При супракардиальном дренаже возможно наличие левосторонней тени вертикальной вены и выпуклой верхней полой вены, что создает вид "снежного человека".

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Отличительных признаков нет, однако имеется гипертрофия ПЖ с отклонением оси сердца вправо.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Полный аномальный дренаж легочных вен, как отдельная аномалия, может быть диагностирован при проведении поперечной ЭхоКГ при условии тщательного исследования с использованием множественных проекций, при этом практически во всех случаях имеется возможность установить место дренирования для всех четырех легочных вен. Обследуя новорожденных, находящихся в критическом состоянии, необходимо быть клинически настороженным, чтобы заподозрить и не пропустить этот диагноз. Обструктивный интракардиальный полный аномальный дренаж легочных вен может быть диагностирован по наличию выступающих и расширенных вен печеночной системы, а также при обнаружении нисходящего канала, идущего от сердца через диафрагму и входящего в портальную систему (часто рядом с нижней полой веной). При супракардиальном типе выявляется восходящий канал, соединяющийся с безымянной или верхней полой веной, что сопровождается дилатацией верхней полой вены и усиленным венозным возвратом в ПП из верхней полой вены. Ток на уровне предсердия направлен исключительно справа налево. В большинстве случаев имеется возможность определить наличие слияния легочных вен, места, куда вливаются легочные вены, отсутствие взаимосвязи с ЛП. Почти всегда наблюдается несоответствие правого желудочка левому. Однако ЛЖ обычно все же формирует верхушку сердца и, несмотря на свой внешний вид, способен поддерживать системный кровоток. Обструктивные типы могут сопровождаться признаками тяжелой легочной гипертензии. Необходим тщательный анализ для исключения сопутствующих пороков. Проведение ЭхоКГ может оказаться чрезвычайно затруднительным у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации, так как при этом сердечный выброс, а таким образом, и скорость потока возврата по легочным венам очень малы. В этой ситуации поможет применение цветной доплерографии, в настройках которой можно установить определение минимально возможных скоростей, что дает возможность определения скорости очень медленных потоков.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА

В последнее время ЭхоКГ вытеснила катетеризацию сердца как метод диагностики данного состояния. В некоторых случаях возможно проведение катетеризации сердца для определения схемы аномального легочного венозного дренирования смешанного типа, когда некоторые вены могут впадать в верхнюю полую вену, а остальные - в безымянную вену, через восходящую вертикальную вену. Достижения МРТ и КТ, возможно, исключают необходимость применения дооперационной катетеризации (см. рис. 10.4).

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Естественное течение зависит от степени обструкции легочного венозного возврата, что, в свою очередь, зависит от особенностей аномального соединения легочных вен. Обструктивный полный аномальный дренаж легочных вен, манифестирующий как критическое состояние новорожденного, без хирургического вмешательства приводит к летальному исходу. Течение болезни является неблагоприятным в отсутствие обструкции: без хирургического лечения 75-90% пациентов умирают в течение первого года жизни. В виде исключения встречаются сообщения, когда пациенты жили дольше.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с необструктивным полным аномальным дренажом легочных вен также нуждаются в раннем хирургическом лечении. Единственный способ нехирургической помощи - это реанимация новорожденного, находящегося в критическом состоянии, при этом предсердная баллонная септостомия бесполезна. Хирургическое вмешательство заключается в создании широкого сообщения между легочными венами и ЛП, прекращении аномальных сообщений между легочными венами и системным кровообращением и, обычно, закрытии межпредсердного сообщения в условиях искусственного кровообращения. Смешанные формы аномального легочного венозного оттока могут оказаться особенно трудными для оперативного лечения. Ранние результаты оперативного вмешательства кардинально улучшились, повторная легочная венозная обструкция встречается редко (кроме случаев врожденных пороков, затрагивающих собственно легочные вены [160]). При таких обстоятельствах повторная операция крайне рискованна, но и катетеризационные техники неэффективны.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Отдаленные результаты по полному аномальному дренажу легочных вен превосходные, легочная венозная обструкция и аритмии встречаются редко, при в целом нормальном качестве жизни [161]. При отсутствии гемодинамических проблем пациенты могут получать кардиологическую помощь в обычных клиниках, отделениях первичной помощи.

ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

При полной ТМА (4,4% всех врожденных пороков сердца) аорта выходит из ПЖ, а ЛА из ЛЖ (вентрикуло-артериальная дискордантность).

МОРФОЛОГИЯ

ТМА может быть осложнена смежными пороками (ДМЖП, обструкция выходного тракта ЛЖ или сразу оба этих порока). ТМА может встречаться как при обычном, так и при зеркальном расположении предсердий. В отличие от нормального сердца в сердце с ТМА присутствуют легкие аномалии взаимоотношения АВ-клапанов с формой МЖП. Однако наиболее очевидной внешней патологией является взаимоотношения аорты и легочным стволом. В большинстве случаев при ТМА с интактным желудочковым клапаном корень аорты расположен спереди и справа от ЛА. Однако могут иметь место и редкие вариации, и они становятся значимыми, когда рассматривается возможность операции по переключению артерий.

ДМЖП при ТМА имеют те же характеристики, что и при обычном сердце. Обструкция выходного отдела ЛЖ, наиболее часто наблюдаемая в сочетании с ДМЖП, обусловлена каудальным сдвигом инфундибулярной части перегородки, что приводит к субпульмональному и пульмональному стенозу. При интактной МЖП обструкция выходного тракта ЛЖ может вызываться аномальным легочным клапаном, динамической субпульмональной обструкцией тракта или, в некоторых случаях, аномальными прикреплениями МК. Анатомия венечных артерий имеет огромное значение с момента начала операций по переносу артерий. Венечные артерии обычно берут начало из передних или задних синусов АК. Наиболее нежелательная патология - наличие интрамурального сегмента в правой или левой проксимальной венечной артерии, что значительно затрудняет перемещение венечной артерии во время операции по переключению артерий [162].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

При ТМА два круга кровообращения работают параллельно, при этом системный кровоток с низким насыщением крови кислородом направляется обратно в тело, а легочный венозный возврат с высоким насыщением крови кислородом направляется назад в легкие. При замыкании нормальных, характерных для плода шунтов смешивание в пределах кровообращения не наблюдается, и без раннего вмешательства происходит быстрое развитие глубокой гипоксемии с ацидозом. Если овальное окно остается открытым, то смешение крови на уровне предсердий может обуславливать в значительной степени "эффективный" ток легочной крови.

У пациентов с ТМА и интактной МЖП цианоз проявляется вскоре после рождения и развивается очень быстро. Может проявляться дифференцированный цианоз, при котором нижние конечности имеют более розовую окраску, чем верхние конечности, что обусловлено током крови из ЛА в аорту через артериальный проток.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Симптомы заключаются в цианозе, значительном импульсе ПЖ, слабых среднесистолических шумах и одинарном II тоне. У пациентов с сопутствующим ДМЖП или большим открытым артериальным протоком цианоз проявляется не так быстро и не в такой степени.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Классические признаки - *levocardia* (при декстрокардии) с нормальным или слегка повышенным кардиоторакальным отношением, с "яйцом сбоку", обусловленным переднезадним взаимоотношением магистральных артерий. Легочные сосудистые точки слегка акцентированы.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Этот вид исследования не поможет в диагностике, но покажет синусовый ритм, смещение электрической оси сердца вправо и гипертрофию ПЖ.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Поперечная ЭхоКГ дала возможность определять ТМА напрямую. Применение множества проекций и серийных исследований обуславливает тот факт, что при первичном обследовании ангиография не играет никакой роли или ее значение очень мало. Важные признаки, определяемые при помощи эхокардиографии:

- подтверждение АВ-конкордантности и ВА-дискордантности;
- оценка адекватности межпредсердного сообщения;
- оценка любых ДМЖП;
- исключение обструкции выхода ЛЖ;
- подтверждение нормальной структуры полулунных клапанов;
- оценка пространственных взаимоотношений магистральных артерий;
- оценка проходимости артериального протока;
- исключение коарктации аорты;
- детальная оценка анатомии венечных артерий.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Без быстрого лечения ТМА является смертельным состоянием, и 90% пациентов умирают в течение первого года жизни. Ассоциированные пороки развития обуславливают клинические проявления и лечение.

ЛЕЧЕНИЕ И ОТДАЛЕННЫЙ ИСХОД

Раннее лечение направлено на улучшение смешивания двух кругов кровообращения для повышения насыщения артериальной крови кислородом по большому кругу. Это достигается путем поддержания проходимости артериального протока с помощью инфузии простагландина и/или путем увеличения межпредсердного сообщения с помощью баллонной артериальной септостомии. Вмешательство можно выполнить под управлением эхо, которое также позволит оценить адекватность получившихся ДМПП.

В течение многих лет производились операции Мустарда или Сеннинга. В обоих случаях необходимо создание интраатриального отвода, чтобы перенаправить системный и легочный венозный отток в ЛА и аорту соответственно [162]. Таким образом, специалист по врожденным заболеваниям сердца у взрослых должен понимать суть интраатриальной пластики и ее последствий, несмотря на то что данное хирургическое вмешательство сейчас замещается операцией по переключению артерий.

В процессе длительного постоперационного наблюдения после процедур Мустарда и Сеннинга обнаружилось некоторые осложнения, а отдаленные результаты оказались неутешительными [73, 163]. Проблемы венозной проходимости (включая стеноз и несостоятельность отвода) могут потребовать вмешательства и интервенционной катетеризации (например, установки стента).

Оказалась неизбежной прогрессирующая потеря устойчивого синусового ритма, что проявляется одинаково часто как после операций Мустарда, так и Сеннинга [164].

Характерен перекрестный ритм с брадикардиями и тахикардиями. Часто применяли вживление пейсмейкера, но улучшения по выживаемости зафиксировано не было. Пейсмейкер следует применять в редких случаях у пациентов с симптомной брадикардией или у тех, кому нужна антиаритмическая терапия при тахикардии (совместно с брадикардией). Вопрос, вызывающий наибольшие опасения, это судьба ПЖ, обеспечивающего системный кровоток. У многих отмечалось развитие правожелудочковой дисфункции одновременно с трикуспидальной регургитацией [166]. Сочетание предсердной тахикардии, рестрикции венозных путей и правожелудочковой дисфункции является фактором риска внезапной смерти на поздних сроках, которая может случиться во время или после физической нагрузки [167].

Остается сложным вопрос о стратификации риска и лечении. С сомнительными результатами использовались иАПФ, поэтому, возможно, лучше использовать β -блокаторы. Таким пациентам требуется постоянное наблюдение в специализированных отделениях для взрослых с врожденными заболеваниями сердца [168].

Для некоторых пациентов можно рассматривать вариант трансплантации или проведение артериального переключения. Однако неочевидна польза такого лечения, и ЛЖ необходимо "переобучать" с помощью перевязки ЛА, чтобы он мог справиться с системным кровообращением. Растущее количество отсроченных проблем после операций по артериальному перенаправлению привело к повсеместному распространению артериального переключения в неонатальном периоде (анатомическая репарация) [169].

У пациентов с интактной МЖП такую процедуру нужно выполнить в течение первых нескольких недель (в идеальном случае <4 нед жизни) до того, как упадет давление в ЛЖ и произойдет "разгрузка". Ранняя смертность сейчас находится на очень низком уровне. Среднесрочные данные говорят о прекрасной выживаемости, с более низкой частотой появления аритмии и сохранением желудочковой функции [170]. Изменение в хирургическом подходе от интраатриального к артериальному переключению представляет собой важный аргумент в пользу пожизненного наблюдения пациентов с врожденными заболеваниями сердца при тесном сотрудничестве педиатрических и взрослых кардиологов, занимающихся врожденными пороками. Потенциальные долгосрочные проблемы после артериального переключения, особенно связанные с регургитацией из "неоаорты" и проходимости венечных артерий, требуют отдельной оценки [171].

Детям с ТМА и большим ДМЖП или большим артериальным протоком операция по артериальному переключению с закрытием ДМЖП/открытого артериального протока в идеале должна быть выполнена в течение первых двух месяцев жизни. При наличии ДМЖП и пульмонального стеноза в младенчестве может потребоваться установка паллиативного системно-легочного шунта с последующей репарацией, что обычно влечет за собой внедрение ПЖ в канал ЛА (операция Растелли) [171].

ВРОЖДЕННО СКОРРЕКТИРОВАННАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Врожденно скорректированная ТМА, или АВ- и ВА-дискордантность, нетипична и составляет менее 1% всех врожденных сердечно-сосудистых мальформаций. Существует широкий спектр морфологических признаков и ассоциированных пороков развития, а использовавшаяся ранее номенклатура приводит в замешательство [172].

МОРФОЛОГИЯ

Наличие неправильных соединений при "двойной" дискордантности может присутствовать в сердце с обычным или зеркальным расположением предсердий. Само сердце может располагаться слева, справа или посередине. По сравнению с нормой желудочки инвертированы, при этом аорта выходит спереди из ПЖ, а ЛА - сзади из ЛЖ. Аорта отходит от свободно расположенной инфундибулярной части, которая отделяет АК от ТК. В противоположность этому легочный клапан находится в фиброзной взаимосвязи с МК. Обычно присутствуют ассоциированные повреждения (в 80-90%), ДМЖП (75% случаев), часто находится в перимембранной части субпульмонально; однако ДМЖП могут наблюдаться в любом месте и часто бывают множественными. Расположенный слева трикуспидальный клапан может иметь признаки мальформации Эбштейна, также часто отмечается расширение одного из АВ-клапанов. Пульмональный стеноз или атрезия имеются почти в половине случаев (обычно совместно с ДМЖП).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изолированная врожденно скорректированная ТМА может не иметь гемодинамических последствий в детстве и раннем подростковом возрасте. Патофизиология определяется ассоциированными поражениями.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Внутриутробный диагноз может быть поставлен при выявлении пренатальной аритмии. У пациентов с изолированной всТМА в детском и среднем возрасте часто не наблюдается симптоматики. Они могут быть выявлены по патологической рентгенограмме грудной клетки или ЭКГ (очень часто при обычном медицинском обследовании). Физические признаки зависят от характера ассоциированных пороков. У пациентов с большим ДМЖП ХСН может развиваться еще в младенчестве. При наличии ДМЖП и пульмонального стеноза может развиваться растущий цианоз, а состояние пациента может резко ухудшиться, если присутствует пульмональная атрезия.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

При изолированной врожденно скорректированной ТМА с *leavocardia* сердца имеется нормальное кардиоторакальное отношение с патологическим выпрямлением левого края сердца, что обусловлено левым передним расположением восходящей аорты. При наличии ассоциированного ДМЖП или регургитации АВ-клапана кардиоторакальное отношение может быть несколько увеличено и наблюдается пульмональная плетора.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

На ЭКГ будет видна АВ-блокада различной степени, аномалия оси зубца *P*, патология активации комплекса *QRS*, при этом волна *Q* будет иметь обратное строение в грудных отведениях.

ПОПЕРЕЧНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Этот вид исследования может определить морфологические признаки врожденно скорректированной ТМА. Инвертированное положение желудочков можно определить по фундаментальным различиям двух желудочков. Анатомический ЛЖ характеризуется повышенной трабекуляризацией, замедляющей (моделирующей) связкой, при этом трикуспидальный клапан расположен ближе к верхушке. Имеет место расстояние между АВ- и полулунными клапанами. В ЛЖ МК имеет более высокое расположение, мышечная стенка более гладкая и существует целостная взаимосвязь митрального и артериального клапанов. Крайне важно определить ассоциированные пороки, особенно расширенный АВ-клапан, ДМЖП, обструкцию выходного тракта ЛЖ, регургитацию через АВ-клапан. Обычно имеется возможность спланировать лечение без применения инвазивного исследования.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

Эти процедуры редко используются в диагностических целях.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Естественное течение и лечение обычно определяются ассоциированными пороками сердца. Без ассоциированных повреждений у пациента с врожденно скорректированной транспозицией не наблюдается никаких симптомов до позднего взрослого периода [173, 174]. Обычно к четвертому или пятому десятилетию проявляются диспноэ и недостаточность правого системного желудочка, а также значительная регургитация через левый АВ-клапан (особенно через диспластичный, наподобие аномалии Эбштейна, трикуспидальный клапан). На пятом или шестом десятке может появиться учащенное сердцебиение вследствие наджелудочковой аритмии, а также тенденция к прогрессивному развитию проблем АВ-проводимости (2% в год от общего количества полных блокад сердца) [175]. Может также развиваться тахиаритмия, ассоциированная с предвозбуждением.

ЛЕЧЕНИЕ

У пациентов с ДМЖП и/или обструкцией выходного отдела ЛЖ оперативное вмешательство затруднено из-за расположения проводящей ткани и как следствие возникновения риска полной блокады [176]. Лечение легочного стеноза часто требует внедрения ЛЖ в канал ЛА. Метод "двойного переключения" (перенаправление предсердий посредством операции Мустарда или

Сеннинга с переключением артерий или соединением ЛЖ с аортой через ДМЖП, если он имеет место) это новый метод, с помощью которого можно вернуть ЛЖ в системный кровоток [177]. Однако результаты остаются неопределенными. Пациентам с изолированной врожденно скорректированной ТМА без симптомов вмешательство не требуется, кроме установки пейсмейкера в случае развития полной блокады сердца.

Пациенты со значительной трикуспидальной регургитацией нуждаются в оперативном вмешательстве, так как прогрессирующая регургитация ассоциируется с правожелудочковой недостаточностью. Самой часто применяемой процедурой является замена клапана, при этом результаты лучше, когда операция проводится до того, как функция желудочка серьезно пострадает [178]. Трикуспидальная регургитация может улучшиться при возникновении остаточной обструкции левого желудочкового оттока, что может привести к смещению МЖП в сторону расширенного правого системного желудочка.

В последнее время делают перевязку ЛА для достижения схожего результата при дилатации правого системного желудочка и трикуспидальной регургитации. Возможно рассматривать вариант двойного переключения у пациентов после такой "тренировки" ЛЖ. Слишком мало пациентов достигло взрослого возраста после различных видов хирургического вмешательства, чтобы была возможность сравнить методы между собой.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Длительное наблюдение за всеми оперированными и неоперированными пациентами с врожденно скорректированной ТМА следует проводить в специализированных центрах для взрослых с врожденными заболеваниями сердца. При этом следует обращать внимание на функцию системного желудочка, системного АВ-клапана, на развитие и прогрессирование аортальной регургитации, а также на сердечный ритм [179].

Консультации беременных должны осуществляться специалистами, так как нагрузка объемом во время беременности может повлиять на системную нагрузку ПЖ. Рекомендации также должны давать специалисты центров для взрослых с врожденными заболеваниями сердца [180].

УНИВЕНТРИКУЛЯРНОЕ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ (ЕДИНСТВЕННЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК)

Сердца с унивентрикулярным АВ-соединением (включая атрезию митрального и трикуспидального клапана, двухприточный желудочек) характеризуются тем, что выходы из обоих предсердий направляются в единственную желудочковую камеру. Эта неоднородная группа пороков насчитывает 1,5-2% общего числа врожденных пороков сердца. Основной принцип оказания помощи пациентам, у которых невозможно создать 2 желудочка, направлен на достижение кровообращения по Фонтену. Даже после успешных операций пациенты сталкиваются с серьезными проблемами во время длительного сопровождения и являются, возможно, наиболее сложными случаями в практике специалистов центров для взрослых с врожденными заболеваниями сердца.

МОРФОЛОГИЯ

Описание морфологических патологий в этой группе долгое время являлось предметом споров из-за недостатка согласованности по поводу определения желудочка. Наиболее часто имеется правый и левый доминирующий желудочек, а также дополнительная вторая желудочковая камера, являющаяся рудиментарной. "Способ" соединения (см. "Номенклатура") может включать отсутствие АВ-соединения (правого или левого) или двухприточный желудочек с двумя отдельными или одним общим АВ-клапаном. Артериальные соединения могут быть конкордантными, дискордантными, с двумя выходами или с единственным выходом при атрезии ЛА или аорты. На практике обычно имеются два артериальных ствола со стенозом одной или другой артерии. Последовательный сегментарный анализ и описание ассоциированных пороков облегчают классификацию таких сложных сердец.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология в основном зависит от легочного и системного кровотока, а также от сопутствующих пороков. Во всех случаях наблюдается некоторая степень цианоза, обусловленного смешением на вентрикулярном уровне.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Большинство пациентов манифестируют в неонатальном периоде разной клинической картиной, если диагноз не был поставлен еще внутриутробно. При легочном стенозе наблюдаются цианоз, выбухание желудочка, нормальный I тон и одинарный II тон. Обычно имеется систолический шум изгнания, вызванный обструкцией пульмонального тока. Напротив, у пациентов без пульмональной обструкции цианоз проявляется не так сильно, но могут проявляться симптомы СН. Физикальные данные заключаются в гиперактивности перикардимальной области, при нормальном I тоне и разном II тоне с громким легочным компонентом. Обычно присутствует мягкий систолический шум. У других пациентов может развиваться критическое состояние, связанное с обструкцией системного кровотока (вызванного субаортальным стенозом, коарктацией или перерывом дуги аорты) или последствиями сопутствующих пороков (например, полный аномальный дренаж легочных вен с предсердной изомерией).

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Патология положения сердца встречается часто, может наблюдаться несоответствие между стороной желудка и сердца в сочетании с предсердной изомерией. Почти всегда присутствует кардиомегалия. При пульмональной обструкции появляется легочная олигемия, в то время как пульмональная плетора обычно встречается у пациентов без пульмональной обструкции.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Данные от ЭКГ носят разнонаправленный характер. Следует обращать внимание на патологию ритма, в особенности у пациентов с подозрением на предсердную изомерию. Верхняя ось зубца *P* указывает на присутствие левой изомерии в сочетании с прерыванием нижней полой вены.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Выявление сердечных соединений, а также интра- и экстракардиальных мальформаций возможно, но занимает много времени. В частности, определение системных и легочных венозных соединений определяет как срочное, так и долгосрочное лечение. Следует также оценить функцию АВ-клапана и наличие обструкции легочного или аортального клапана.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИЯ

В некоторых сложных случаях у пациентов с комплексными пороками системных и легочных венозных соединений, которые нельзя достоверно определить с помощью ЭхоКГ, для диагностики все еще могут использоваться катетеризация сердца и ангиография. Однако часто при помощи МРТ и КТ такую информацию можно получить менее инвазивным способом.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Естественное развитие может иметь множество вариантов и зависит от степени обструкции системных и легочных выходных отверстий и, в меньшей степени, от желудочковой морфологии и АВ-соединений. Большинство пациентов, манифестирующих в неонатальном периоде, нуждаются в срочном или раннем паллиативном оперативном вмешательстве, чтобы выжить. Если кровообращение "хорошо сбалансировано", то у пациента есть возможность дожить до зрелого возраста со сравнительно небольшим количеством симптомов. Можно составить графики выживаемости для пациентов с различными комбинациями пороков (выживаемость лучше у пациентов с двойным входным отверстием ЛЖ, двумя АВ-клапанами с вентрикулярно-артериальной дискордантностью и пульмональным стенозом). Адекватное насыщение артериальной крови кислородом в условиях полного смешивания кровотока требует высокого легочного кровотока и, следовательно, сильно возросшей нагрузки на желудочек. В результате на втором или третьем десятке жизни наблюдается прогрессирующее ухудшение состояния с желудочковой недостаточностью.

ЛЕЧЕНИЕ

Новорожденным и грудным детям часто необходимо паллиативное оперативное вмешательство, например системно-легочный шунт, перевязка ЛА, комплексная операция при субаортальном стенозе совместно с лечением любых ассоциированных мальформаций, таких как полный аномальный дренаж легочных вен или коарктация. Операция Фонтена с момента ее появления в

1971 г. стала методом выбора для соответствующих пациентов [181]. Операция подразумевает разделение системного и легочного венозного возврата без вовлечения субпульмонального желудочка. С момента появления первых описаний операции появились различные ее варианты, направленные на упрощение системного венозного возврата в ЛА. Кардиопульмональные соединения убрали в пользу полного кавапульмонального соединения, которое может быть либо в виде интракардиального канала, либо дополнительного экстракардиальным канала, созданного между нижней поллой веной и ЛА, а также соединения верхней поллой вены с ЛА (двунаправленный анастомоз по Гленну) [182]. Часто это кавопульмональное кровообращение формируется в два этапа, с наложением первоначального двунаправленного анастомоза по Гленну. Конец полного кавапульмонального соединения иногда фенестрирован, создавая небольшую коммуникацию между кавапульмональным соединением и предсердием, что дает возможность контролируемого сброса крови справа налево [183].

Уже установлено, что и смертность во время операции, и исход операции формирования полного кавапульмонального соединения зависят от адекватности интраоперационного кровообращения и необходимости учитывать определенные факторы, связанные с размером и анатомией ЛА, легочного сосудистого сопротивления, АВ-клапаном и функцией желудочка. В наиболее благоприятных случаях операционный риск составляет <5% [184, 185].

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

За время продленного наблюдения возникли некоторые важные проблемы. В кровообращение по Фонтену "встроено" преждевременное снижение функции, что снижает выживаемость [186-188]. Ключевые вопросы относительно "недостаточности Фонтена" заключаются в функции системного желудочка (который лишен преднагрузки), повышении легочного сосудистого сопротивления, АВ-регургитации, развитии легочных артериовенозных мальформаций и последствиях хронической венозной гипертензии [189]. Такая ситуация приводит к формированию сильной дилатации ПП, легочной венозной обструкции, энтеропатии с потерей белка и, в частности, наджелудочковой аритмии. Примерно у 20% пациентов наблюдалась клинически значимая аритмия, и (включая интраатриальную тахикардию и ТП) через 10 лет после операции Фонтена этот процент возрастает при более длительном наблюдении [190]. Такие варианты хирургического вмешательства, как формирование полного кавапульмонального соединения, при котором гипертензивное ПП исключается из субпульмонального кровообращения, могут иметь сниженный процент длительной аритмии, однако это еще не доказано [190]. Энтеропатия с потерей белка приводит к периферийным отекам, плевральному выпоту и асциту. Ее можно диагностировать по желудочно-кишечному клиренсу α_1 -антитрипсина, что и имеет важное прогностическое значение - <50% выживаемости в течение 5 лет [191].

Пациентам с любыми из этих признаков недостаточности комплекса Фонтена необходимо проводить всеобъемлющее обследование. В частности, крайне важно исключить обструкцию системного венозного возврата, поскольку даже малая степень может иметь клинические последствия. Адекватное исследование должно включать трансэзофагеальную ЭхоКГ, МРТ и/или катетеризацию сердца. Возможно, возникнет необходимость в интервенционной установке стента или в оперативном лечении. Стаз кровотока ПП, нарушение коагуляции, развитие тромбов ПП и вероятность рецидивирующей бессимптомной легочной эмболии обуславливают рекомендацию проведения пожизненной антикоагуляционной терапии, хотя ее назначение еще не подтверждено четкими длительными исследованиями. Аритмию надо активно лечить, так как потеря синусового ритма ведет к ускоренному ухудшению гемодинамики. Антиаритмические препараты, кроме амиодарона, не приносили хороших результатов. Улучшились результаты применения высокочастотной абляции для предотвращения множественных предсердных циркулярных реполяризаций, однако эти методы остаются сложными [192]. Лечение энтеропатии с потерей белка включает ограничение натрия, высокобелковую диету, назначение диуретиков, иАПФ, стероидов, инфузию альбумина, постоянные п/к инъекции гепарина и создание фенестраций (с помощью интервенционного катетера) [193].

У пациентов с развивающейся недостаточностью кровообращения Фонтена следует думать о хирургической реструктуризации или трансплантации. Реструктурирование атриопульмонального соединения в более эффективное полное кавопульмональное соединение, в сочетании с противоаритмическими операциями, у некоторых пациентов дали хорошие результаты, но также имели место летальные исходы и сохранение послеоперационной заболеваемости [194].

Пациенты, оперированные по методу Фонтена, имеют наиболее жесткие ограничения физической активности среди всех пациентов с врожденными заболеваниями сердца. Через 25 лет после операции количество пациентов без серьезных осложнений (повторная операция, аритмии, тромбоэмболические осложнения) может составить менее 10%. Длительный прогноз для пациентов даже с "превосходным" кровообращением по Фонтену неизвестен, однако можно

ожидать, что предположительная продолжительность жизни будет значительно снижена. Взрослым кардиологам следует понимать, что операция по Фонтену и ее различные варианты считаются лучшим паллиативным вмешательством для пациентов с такими комбинированными сердечными пороками, и необходимо организовать пожизненное наблюдение специалистами для решения многих все еще неразрешенных вопросов, связанных с лечением.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Лечение врожденных пороков сердца - это один из самых больших успехов в современной медицине. В результате усовершенствования медицинских и хирургических методов лечения большинство детей, родившихся с пороками сердца, доживают до взрослого возраста, и взрослые численно превосходят детей с врожденными пороками сердца. Таким образом, взрослые кардиологи все в большей степени должны принимать участие в пожизненном наблюдении этой новой категории пациентов, и в своей практике им, вероятно, придется встретиться с пациентами, имеющими целый ряд сложных пороков. Для эффективного лечения таких пациентов взрослый практикующий врач должен иметь представление о педиатрических проявлениях, истории естественного течения и вмешательств, предпринятых в детстве. В то же время педиатры должны быть в курсе отдаленных исходов их лечебных стратегий, чтобы улучшать помощь на ранних стадиях. Лечение ТМА - прекрасный пример такого рода "обратной связи", в результате которой произошел уход от внутрисердечного перенаправления к переключению артерий.

Проявляются важные тенденции в сопровождении врожденных заболеваний сердца на протяжении всей жизни. Исследования от инвазивной катетеризации сердца перешли к бесконтактным, таким как ЭхоКГ, а в последнее время МРТ и КТ, которые позволяют точно определять анатомию и физиологию. Параллельно со снижением диагностической катетеризации сердца произошло значительное увеличение видов и количества терапевтических кардиальных катетеризаций. Эти методы обычно включаются в стратегию длительного лечения наряду с оперативным вмешательством и в некоторых случаях позволяют полностью избежать его. Результаты таких новых методов требуют строгого тестирования в процессе структурированных исследований.

Усовершенствование диагностики, интенсивной терапии новорожденных, экстракорпорального кровообращения, и хирургического мастерства привели к явному переходу от паллиативных методов к направленному лечению, которое внесло свой вклад в снижение заболеваемости и смертности во время операции, улучшило гемодинамические результаты. С получением более хороших результатов цели лечения изменились от простого выживания на ранних этапах к пожизненному сопровождению, направленному на улучшение продолжительности и качества жизни. Детскую и взрослую кардиологию необходимо реинтегрировать, чтобы обеспечить наилучший уход за растущим количеством выживших при лечении врожденных пороков сердца, и именно это будет являться самой главной задачей профессионалов на ближайшие несколько лет.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Лондонская медицинская база данных по дисморфологии <http://www.lmdatabases.com>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1.Chessa M., Arciprete P., Bossone E. et al. A multicentre approach for the management of adults with congenital heart disease // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). - 2006. - Vol. 7. - P. 701-705.
- 2.Deanfield J., Thaulow E., Warnes C. et al. Management of grown up congenital heart disease // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1035-1084.
- 3.Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK // Heart. - 2002. - Vol. 88. (Suppl. 1). - i1-i14.
- 4.Therrien J., Webb G. Clinical update on adults with congenital heart disease // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 1305-1313.
- 5.Therrien J., Dore A, Gersony W, et al. Canadian Cardiovascular Society. CCS Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I // Can. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 17. - P. 940-959.
- 6.Therrien J., Gatzoulis M., Graham T. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part II // Can. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 17. - P. 1029-1050.

7. Therrien J., Warnes C., D'Alto L. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part III // Can. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 17. - P. 1135-1158.

8. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M. et al. ACC/AHA 2008. Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease) // Circulation. - 2008. - Vol. 118: e714-833.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson R.H., Baker E.J., Macartney F.J. (eds.). Paediatric Cardiology, 2nd edn. - 2002. - London: Churchill Livingstone.

2. Deanfield J., Thaulow E., Warnes C. et al. Management of grown up congenital heart disease // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1035-1084.

3. Wren C., Oslizlok P., Bull C. Natural history of supraaortic aortic stenosis and pulmonary artery stenosis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1990. - Vol. 15. - P. 1625-1630.

4. Engelfriet P., Boersma E., Oechslin E. et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 2325-2333.

5. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R. et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 163-172.

6. Sievert H., Qureshi S.A., Wilson N. et al. Percutaneous Interventions for Congenital Heart Disease. London: Informa Healthcare. - 2007.

7. Bonhoeffer P., Boudjemline Y., Qureshi S.A. et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1664-1669.

8. Galantowicz M.E., Cheatham J.P., Phillips A. et al. Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol. 85. - P. 2063-2067.

9. Hudsmith L.E., Thorne S.A. Transition of care from paediatric to adult services in cardiology // Arch. Dis. Child. - 2007. - Vol. 92. - P. 927-930.

10. van Praagh R., Bergsma D. Birth Defects: original article series // The National Foundation - March of Dimes. - 1972. - Vol. 8. - P. 4-23.

11. Anderson R.H., Yen Ho S. Sequential segmental analysis: description and categorization for the millennium // Cardiol. Young. - 1997. - Vol. 7. - P. 98-116.

12. Mitchell S.C., Korones S.B., Berendes H.W. Congenital heart disease in 56,109. births. Incidence and natural history // Circulation. - 1971. - Vol. 43. - P. 323-332.

13. Meberg A., Otterstad J.E., Froland G. et al. Outcome of congenital heart defects--a population-based study // Acta Paediatr. - 2000. - Vol. 89. - P. 1344-1351.

14. Nieminen H.P., Jokinen E.V., Sairanen H.I. Late results of pediatric cardiac surgery in Finland: a population-based study with 96% follow-up // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 570-575.

15. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M. et al. ACC/AHA 2008. Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease) // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 2395-2451.

16. Benson D.W. The genetics of congenital heart disease: a point in the revolution // Cardiol. Clin. - 2002. - Vol. 20. - P. 385-394, vi.

17. Elliott D.A., Kirk E.P., Yeoh T. et al. Cardiac homeobox gene NKX2-5. mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 2072-2076.

18. Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease // Nature. - 2008. - Vol. 451. - P. 943-948.

19. Cohen L.S., Friedman J.M., Jefferson J.W. et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium // JAMA. - 1994. - Vol. 271. - P. 146-150.

- 20.Mone S.M., Gillman M.W., Miller T.L. et al. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence // *Pediatrics*. - 2004. - Vol. 113. (Suppl. 4). - P. 1058-1069.
- 21.Ropke A., Kujat A., Graber M. et al. Identification of 36. novel Jagged1. (JAG1) mutations in patients with Alagille syndrome // *Hum. Mutat.* - 2003. - Vol. 21. - P. 100.
- 22.Andelfinger G. Genetic factors in congenital heart malformation // *Clinical. Genetics*. - 2008. - Vol. 73. - P. 516-527.
- 23.Piacentini G., Digilio M.C., Sarkosy A. et al. Genetics of congenital heart diseases in syndromic and non-syndromic patients: new advances and clinical implications // *J. Cardiovasc. Med.* - 2007. - Vol. 8. - P. 7-11.
- 24.Burn J., Brennan P., Little J. et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study // *Lancet*. - 1998. - Vol. 351. - P. 311-316.
- 25.Carvalho J.S. Fetal heart scanning in the first trimester // *Prenat. Diagn.* - 2004. - Vol. 24. - P. 1060-1067.
- 26.Fulton D.R., Freed M.D., Fuster V. et al. Hurst's The Heart, 11th edn - 2004. - New York: McGraw-Hill.
- 27.Kiserud T., Acharya G. The fetal circulation // *Prenat. Diagn.* - 2004. - Vol. 24. - P. 1049-1059.
- 28.Rasanen J., Wood D.C., Debbs R.H. et al. Reactivity of the human fetal pulmonary Circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 257-262.
- 29.Marijjanowski M.M., van der Loos C.M., Mohrschladt M.F. et al. The neonatal heart has a relatively high content of total collagen and type I collagen, a condition that may explain the less compliant state // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 1204-1208.
- 30.Romero T., Covell J., Friedman W.F. A comparison of pressure-volume relations of the fetal, newborn, and adult heart // *Am. J. Physiol.* - 1972. - Vol. 222. - P. 1285-1290.
- 31.Lloyd T.R., Marvin W.J., Jr. Sympathetic innervation improves the contractile performance of neonatal cardiac ventricular myocytes in culture // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1990. - Vol. 22. - P. 333-342.
- 32.Grant D.A. Ventricular constraint in the fetus and newborn // *Can. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 15. - P. 95-104.
- 33.Fulton D.R., Freed M.D., Fuster V. et al. Hurst's The Heart, 11th edn. - 2004. - New York: McGraw-Hill.
- 34.Rudolph A.M. Congenital Diseases of the // Heart. - 1974. - Chicago: Yearbook Medical Publishers.
- 35.Redington A. Progress in Paediatric Cardiology: The Physiology of the Fontan // *Circulation*. - 2006. - Vol. 144. - P. 179-186.
- 36.Perloff J. Systematic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease, haematologic derangements, renal function and urate metabolism // *Cardiol. Clin.* - 1993. - Vol. 11. - P. 689-699.
- 37.Territo M.C., Rosov M.H. Cyanotic congenital heart disease: Haematologic management // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 18. - P. 320-32.
- 38.Ainsworth S., Wyllie J.P., Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* - 1999. - Vol. 80: F43-F45.
- 39.Hager A., Kanz S., Caemmerer H. et al. Coarctation Long-term Assessment (COALA): Significance of arterial hypertension in a cohort of 404. patients up to 27. years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 134. - P. 738-745.
- 40.Brown J.W., Ruzmetov M., Vijay P. et al. Surgical treatment of absent pulmonary valve syndrome associated with bronchial obstruction // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 82. - P. 2221-2226.
- 41.Ou P., Celermajer D., Marini D. Safety and accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in children after the arterial switch operation for transposition of the great arteries // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* - 2008. - Vol. 1. - P. 331-339
- 42.Muthurangu V., Lurz P., Critchely J.D. et al. Real-time assessment of right and left ventricular volumes and function in patients with congenital heart disease by using high spatiotemporal resolution radial k-t SENSE // *Radiology*. - 2008. - Vol. 248. - P. 782-791.

43. van den Bosch A.E., Ten Harkel D.J., McGhie J.S. et al. Surgical validation of real-time transthoracic 3D echocardiographic assessment of atrioventricular septal defects // *Int. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 112. - P. 213-218.
44. Mor-Avi V., Lang R.M. Recent advances in echocardiographic evaluation of left ventricular anatomy, perfusion, and function // *Cardiol. Rev.* - 2001. - Vol. 9. - P. 146-159.
45. De Boeck B.W., Cramer M.J., Oh J.K. et al. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 146. - P. 411-419.
46. Firschke C., Lindner J.R., Wei K. et al. Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of a second-generation echocardiographic contrast agent // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 959-967.
47. Hui L., Chau A.K., Leung M.P. et al. Assessment of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries by dobutamine stress echocardiography // *Heart.* - 2005. - Vol. 91. - P. 68-72.
48. Bartel T., Konorza T., Neudorf U. et al. Intracardiac echo cardiography: An ideal guiding tool for device closure of inter atrial communications // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2005. - Vol. 6. - P. 92-96.
49. Haramati L.B., Glickstein J.S., Issenberg H.J. et al. MR imaging and CT of vascular anomalies and connections in patients with congenital heart disease: significance in surgical planning // *Radiographics.* - 2002. - Vol. 22. - P. 337-347.
50. Winter M.M., Bernink F.J., Groenink M. et al. Evaluating the systemic right ventricle by CMR: the importance of consistent and reproducible delineation of the cavity // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* - 2008. - Vol. 10. - P. 40.
51. Kouatli A.A., Garcia J.A., Zellers T.M. et al. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 1507-1512.
52. Hechter S.J., Fredriksen P.M., Liu P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 87. - P. 660-3, A11.
53. Goldman A.P., Delius R.E., Deanfield J.E. et al. Nitric oxide might reduce the need for extracorporeal support in children with critical postoperative pulmonary hypertension // *Ann. Thorac. Surg.* - 1996. - Vol. 62. - P. 750-755.
54. Gatzoulis M.A., Walters J., McLaughlin P.R. et al. Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? // *Heart.* - 2000. - Vol. 84. - P. 409-415.
55. Betts T.R., Roberts P.R., Allen S.A. et al. Electrophysiological mapping and ablation of intra-atrial reentry tachycardia after Fontan surgery with the use of a noncontact mapping system // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 419-425.
56. Janousek J., Tomek V., Chaloupecky V.A. et al. Cardiac resynchronisation therapy: A novel adjunct to the treatment and prevention of systematic right ventricular failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 1927-1931.
57. Walker F., Siu S.C., Woods S. et al. Long-term outcomes of cardiac pacing in adults with congenital heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1685-1691.
58. Chung R., Sutton R., Henein M.Y. Beyond dyssynchrony in cardiac resynchronisation therapy // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 991-94.
59. Cecchin F., Frangini P.A., Brown D.W. et al. Cardiac resynchronisation therapy (and multisite pacing in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* - 2009. - Vol. 20. - P. 58-65.
60. Berul C.I., Van Hare G.F., Kertesz N.J. et al. Results of a multicentre retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatrics and congenital heart disease patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1685-1691.
61. Tomaske M., Bauersfeld U. Experience with an implantable cardioverter-defibrillator therapy in grown-ups with congenital heart disease // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2009. - Vol. 1. (Suppl. 2). - P. 35-37.
62. Walsh E.P. Practical aspects of implantable defibrillator therapy in patients with congenital heart disease // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31: S38-S40.

63. Wernovsky G., Ghanayem N., Ohye R.G. et al. Hypoplastic left heart syndrome: consensus and controversies in 2007 // *Cardiol. Young.* - 2007. - Vol. 17. (Suppl. 2). - P. 75-68.
64. British Cardiac Society Working Party. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK // *Heart.* - 2002. - Vol. 88. (Suppl. 1). - i1-i14.
65. Mahle W.T., Wernovsky G. Neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* - 2004. - Vol. 7. - P. 39-47.
66. Ammash N.M., Connelly H.M., Abel M.D. et al. Non-cardiac surgery in Eisenmenger syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 222-227.
67. Lamour J.M., Addonizio L.J., Galantowicz M.E. et al. Outcome after orthotopic cardiac transplantation in adults with congenital heart disease // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. (Suppl. 19) - II200-II205.
68. McGregor C.G., Teotia S.S., Byrne G.W. et al. Cardiac xenotransplantation: progress toward the clinic // *Transplantation.* - 2004. - Vol. 78. - P. 1569-1575.
69. Khambadkone S., Bonhoeffer P. Percutaneous implantation of pulmonary valves // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2003. - Vol. 1. - P. 541-548.
70. Pass R.H., Hijazi Z., Hsu D.T. et al. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 513-519.
71. Holzer R., Balzer D., Cao Q.L. et al. Device closure of muscular ventricular septal defects using the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder: immediate and mid-term results of a U.S. registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1257-1263.
72. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S. et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 1836-1844.
73. Moons P., Gewillig M., Sluysmans T. et al. Long term outcome up to 30. years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium // *Heart.* - 2004. - Vol. 90. - P. 307-313.
74. Kennedy F. The role of the ACHD specialist nurse // *Br. J. Cardiac Nurs.* - 2008. - Vol. 3. - P. 2-5.
75. Sullivan I.D. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect: is the risk of heart block too high a price? // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 284-286.
76. Butera G., Carminati M., Chessa M. et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1189-1195.
77. Szkutnik M., Qureshi S.A., Kusa J. et al. Use of the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder for closure of perimembranous ventricular septal defects // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 355-358.
78. Therrien J., Warnes C., D'Alto L. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III // *Can. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 17. - P. 1135-58.
79. D'Alto L., Somerville J., Presbitero P. et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 1845-1855.
80. Butter A., Duncan W., Weatherdon D. et al. Aortic cusp prolapse in ventricular septal defect and its association with aortic regurgitation-appropriate timing of surgical repair and outcomes // *Can. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 14. - P. 833-840.
81. Hijazi Z.M., Hakim F., Haweleh A.A. et al. Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: initial clinical experience // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2002. - Vol. 56. - P. 508-515.
82. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C. et al. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 839-846.
83. Thorne S.A., McGregor A., Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease // *Heart.* - 2006. - Vol. 92. - P. 1520-1525.
84. Rahman A., Burma O., Felek S. et al. Atrial septal defect presenting with Brucella endocarditis // *Scand. J. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 33. - P. 776-777.
85. Attie F., Rosas M., Granados N. et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40. years old. A randomized clinical trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 2035-2042.

- 86.Rastelli G., Kirklin J.W., Titus J.L. Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves // Mayo. Clin. Proc. - 1966. - Vol. 41. - P. 296-308.
- 87.Sigfusson G., Etedgui J.A., Silverman N.H. et al. Is a cleft in the anterior leaflet of an otherwise normal mitral valve an atrioventricular canal malformation? // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 26. - P. 508-515.
- 88.Yamaki S., Yasui H., Kado H. et al. Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal defect in early infancy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1993. - Vol. 106. - P. 398-405.
- 89.Simpson J.M., Sharland G.K. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally // Heart. - 1997. - Vol. 77. - P. 205-210.
- 90.Sullivan I.D. Patent arterial duct: when should it be closed? // Arch. Dis. Child. - 1998. - Vol. 78. - P. 285-287.
- 91.Raaijmakers B., Nijveld A., van Oort A. et al. Difficulties generated by the small, persistently patent, arterial duct // Cardiol. Young. - 1999. - Vol. 9. - P. 392-395.
- 92.Lago P., Bettiol T., Salvadori S. et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial // Eur. J. Pediatr. - 2002. - Vol. 161. - P. 202-207.
- 93.Schmidt B., Davis P., Moddemann D. et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1966-1972.
- 94.Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, et al. A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants // Pediatrics. - 2003. - Vol. 112. (6. Pt 1). - P. 1298-1301.
- 95.Jacobs J.P., Giroud J.M., Quintessenza J.A. et al. The modern approach to patent ductus arteriosus treatment: complementary roles of video-assisted thoracoscopic surgery and interventional cardiology coil occlusion // Ann. Thorac. Surg. - 2003. - Vol. 76. - P. 1421-1427.
- 96.Collett R.W., Edwards J.E. Persistent truncus arteriosus; a classification according to anatomic types // Surg. Clin. North Am. - 1949. - Vol. 29. - P. 1245-1270.
- 97.Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta // Br. Heart J. - 1970. - Vol. 32. - P. 633-640.
- 98.Backer C.L., Mavroudis C., Zias E.A. et al. Repair of coarctation with resection and extended end to end anastomosis // Ann. Thorac. Surg. - 1998. - Vol. 66. - P. 1365-1370.
- 99.Jahangiri M., Shinebourne E.A., Zurkowski D. et al. Subclavian flap angioplasty: does the arch look after itself? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2000. - Vol. 120. - P. 224-229.
- 100.Wood A.E., Javadpour H., Duff D. et al. Is extended arch aortoplasty the operation of choice for infant aortic coarctation? Results of 15. years' experience in 181. patients // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 77. - P. 1353-1357.
- 101.Christenson J.T., Sierra J., Didier D. et al. Repair of aortic coarctation using temporary ascending to descending aortic bypass in children with poor collateral Circulation // Cardiol. Young. - 2004. - Vol. 14. - P. 39-45.
- 102.Kostelka M., Walther T., Geerdts I. et al. Primary repair for aortic arch obstruction associated with ventricular septal defect // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 78. - P. 1989-1993.
- 103.McElhinney D.B., Yang S.G., Hogarty A.N. et al. Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2001. - Vol. 122. - P. 883-890.
- 104.Rao P.S., Galal O., Smith P.A. et al. Five- to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 462-470.
- 105.Zabal C., Attie F., Rosas M. et al. The adult patient with native coarctation of the aorta: balloon angioplasty or primary stenting? // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 77-83.
- 106.de Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 2259-2265.
- 107.McElhinney D.B., Petrossian E., Tworetzky W. et al. Issues and outcomes in the management of supraaortic aortic stenosis // Ann. Thorac. Surg. - 2000. - Vol. 69. - P. 562-567.

- 108.Francke U. Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms // Hum. Mol. Genet. - 1999. - Vol. 8. - P. 1947-1954.
- 109.Tworetzky W., Wilkins-Haug L., Jennings R.W. et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 2125-2131.
- 110.McCrindle B.W., Blackstone E.H., Williams W.G. et al. Are outcomes of surgical versus transcatheter balloon valvotomy equivalent in neonatal critical aortic stenosis? // Circulation. - 2001. - Vol. 104. (12. Suppl.1). - P. 1152-1158.
- 111.McCrindle B.W. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in children. Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 286-293.
- 112.Fratz S., Gildein H.P., Balling G. et al. Aortic valvuloplasty in pediatric patients substantially postpones the need for aortic valve surgery: a single-center experience of 188. patients after up to 17.5. years of follow-up // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1201-1206.
- 113.Thomson J.D. Management of valvar aortic stenosis in children // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 5-6.
- 114.Hraska V., Krajci M., Haun C. et al. Ross and Ross-Konno procedure in children and adolescents: mid-term results // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2004. - Vol. 25. - P. 742-747.
- 115.Kouchoukos N.T., Masetti P., Nickerson N.J. et al. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 78. - P. 773-781.
- 116.Nemoto S., Sudarshan C., Brizard C.P. Successful aortic root remodeling for repair of a dilated pulmonary autograft after a Ross-Konno procedure in early childhood // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 78: e45-e47.
- 117.Gersony W.M. Natural history of discrete subvalvar aortic stenosis: management implications // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 843-845.
- 118.Oliver J.M., Gonzalez A., Gallego P. et al. Discrete subaortic stenosis in adults: increased prevalence and slow rate of progression of the obstruction and aortic regurgitation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 835-842.
- 119.Suarez de L.J., Pan M., Medina A. et al. Immediate and follow-up results of transluminal balloon dilation for discrete subaortic stenosis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1991. - Vol. 18. - P. 1309-1315.
- 120.Rayburn S.T., Netherland D.E., Heath B.J. Discrete membranous subaortic stenosis: improved results after resection and myectomy // Ann. Thorac. Surg. - 1997. - Vol. 64. - P. 105-109.
- 121.Cullen S., Deanfield J., Celermajer D. Exercise in Congenital Heart Diseases // Cardiol. Young. - 1991. - Vol. 1. - P. 129-135.
- 122.Andrews R.E., Yates R.W., Sullivan I.D. et al. Early fetal diagnosis of monozygotic twins concordant for hypoplastic left heart syndrome // Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 24. - P. 101-102.
- 123.Glauser T.A., Rorke L.B., Weinberg P.M. et al. Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome // Pediatrics. - 1990. - Vol. 85. - P. 984-990.
- 124.Jacobs M.L. The Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome // Cardiol. Young. - 2004. - Vol. 14. (Suppl. 1). - P. 34-40.
- 125.Sano S., Ishino K., Kado H. et al. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: a multi-institutional study // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 78. - P. 1951-1957.
- 126.Burch M., Sharland M., Shinebourne E. et al. Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118. patients // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 22. - P. 1189-1192.
- 127.Hayes C.J., Gersony W.M., Driscoll D.J. et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis // Circulation. - 1993. - Vol. 87. (Suppl. 2). - P. 128-137.
- 128.McCrindle B.W. Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators // Circulation. - 1994. - Vol. 89. - P. 1751-1759.

129. Ashburn D.A., Blackstone E.H., Wells W.J. et al. Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2004. - Vol. 127. - P. 1000-1007.
130. Bull C., de Leval M.R., Mercanti C. et al. Pulmonary atresia and intact ventricular septum: a revised classification // *Circulation.* - 1982. - Vol. 66. - P. 266-272.
131. de Leval M., Bull C., Hopkins R. et al. Decision making in the definitive repair of the heart with a small right ventricle // *Circulation.* - 1985. - Vol. 72. (3. Pt 2). - P. 1152-1160.
132. Blalock A., Taussig H.B. Landmark article May 19, 1945: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig // *JAMA.* - 1984. - Vol. 251. - P. 2123-2138.
133. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Doty D.B. et al. (eds.). *Kirklin/Barratt-Boes Cardiac Surgery*, 3rd edn. - 2003. - Philadelphia, PA: Churchill Livingstone.
134. Mulder T.J., Pyles L.A., Stolfi A. et al. A multicenter analysis of the choice of initial surgical procedure in tetralogy of Fallot // *Pediatr. Cardiol.* - 2002. - Vol. 23. - P. 580-586.
135. Atik F.A., Atik E., da Cunha C.R. et al. Long-term results of correction of tetralogy of Fallot in adulthood // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 25. - P. 250-255.
136. Gatzoulis M.A., Balaji S., Webber S.A. et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. (9234). - P. 975-981.
137. Nath J., Foster E., Heidenreich P.A. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 405-409.
138. Therrien J., Siu S.C., Harris L. et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2489-2494.
139. Eyskens B., Reybrouck T., Bogaert J. et al. Homograft insertion for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of fallot improves cardiorespiratory exercise performance // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 221-225.
140. Oosterhof T., van Straten A., Vliegen H.W. et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 545-551.
141. Oosterhof T., Meijboom F.J., Vliegen H.W. et al. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1478-1484.
142. Lurz P., Coats L., Khambadkone S. et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 1964-1972.
143. Therrien J., Siu S.C., McLaughlin P.R. et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1670-1675.
144. Nollert G.D., Dabritz S.H., Schmoeckel M. et al. Risk factors for sudden death after repair of tetralogy of Fallot // *Ann. Thorac. Surg.* - 2003. - Vol. 76. - P. 1901-1905.
145. Gatzoulis M.A., Balaji S., Webber S.A. et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. (9234). - P. 975-981.
146. Gatzoulis M.A., Till J.A., Somerville J. et al. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 231-237.
147. Gatzoulis M.A., Walters J., McLaughlin P.R. et al. Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? // *Heart.* - 2000. - Vol. 84. - P. 409-415.
148. Meijboom F.J., Roos-Hesselink J.W., McGhie J.S. et al. Consequences of a selective approach toward pulmonary valve replacement in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 135. - P. 50-55.
149. Khairy P., Harris L., Landzberg M.J. et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 363-370.

150. Ishizaka T., Ichikawa H., Sawa Y. et al. Prevalence and optimal management strategy for aortic regurgitation in tetralogy of Fallot // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 26. - P. 1080-1086.
151. Chong W.Y., Wong W.H., Chiu C.S. et al. Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetralogy of Fallot // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 905-909.
152. Thierrien J., Gerlis L.M., Kilner P. et al. Complex pulmonary atresia in an adult: natural history, unusual pathology and mode of death // *Cardiol. Young.* - 1999. - Vol. 9. - P. 249-256.
153. Rodefeld M.D., Reddy V.M., Thompson L.D. et al. Surgical creation of aortopulmonary window in selected patients with pulmonary atresia with poorly developed aortopulmonary collaterals and hypoplastic pulmonary arteries // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2002. - Vol. 123. - P. 1147-1154.
154. Celermajer D.S., Bull C., Till J.A. et al. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 170-176.
155. Inai K., Nakanishi T., Mori Y. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in Ebstein's anomaly // *Am. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 93. - P. 255-258.
156. Knott-Craig C.J., Overholt E.D., Ward K.E. et al. Neonatal repair of Ebstein's anomaly: indications, surgical technique, and medium-term follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - Vol. 69. - P. 1505-1510.
157. Knott-Craig C.J., Overholt E.D., Ward K.E. et al. Repair of Ebstein's anomaly in the symptomatic neonate: an evolution of technique with 7-year follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 73. - P. 1786-1792.
158. Brown M.L., Dearani J.A., Danielson G.K. et al. The outcomes of operations for 539. patients with Ebstein anomaly // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 135. - P. 1120-1136.
159. Karamlou T., Gurofsky R., Al Sukhni E. et al. Factors associated with mortality and reoperation in 377. children with total anomalous pulmonary venous connection // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1591-1598.
160. Michielon G., Di Donato R.M., Pasquini L. et al. Total anomalous pulmonary venous connection: long-term appraisal with evolving technical solutions // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2002. - Vol. 22. - P. 184-191.
161. Pasquali S.K., Hasselblad V., Li J.S. et al. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: a meta-analysis // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2575-2580.
162. Konstantinov I.E., Alexi-Meskishvili V.V., Williams W.G. et al. Atrial switch operation: past, present, and future // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. - Vol. 77. - P. 2250-2258.
163. Sarkar D., Bull C., Yates R. et al. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. (Suppl. 19) - II176-II181.
164. Deanfield J., Camm J., Macartney F. et al. Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries. An eight-year prospective study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1988. - Vol. 96. - P. 569-576.
165. Flinn C.J., Wolff G.S., Dick M. et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - Vol. 310. - P. 1635-1638.
166. Kramer H.H., Scheewe J., Fischer G. et al. Long term follow-up of left ventricular performance and size of the great arteries before and after one- and two-stage arterial switch operation of simple transposition // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2003. - Vol. 24. - P. 898-905.
167. Gewillig M., Cullen S., Mertens B. et al. Risk factors for arrhythmia and death after Mustard operation for simple transposition of the great arteries // *Circulation.* - 1991. - Vol. 84. (Suppl. 5) - III187-III192.
168. Legendre A., Losay J., Touchot-Kone A. et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. (Suppl. 1) - II186-II190.
169. Schwartz M.L., Gauvreau K., del Nido P. et al. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. (11. Suppl.1). - II128-II132.
170. Lee J.R., Lim H.G., Kim Y.J. et al. Repair of transposition of the great arteries, ventricular septal defect and left ventricular outflow tract obstruction // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 25. - P. 735-741.
171. Cohen M.S., Wernovsky G. Is the arterial switch operation as good over the long term as we thought it would be? // *Cardiol. Young.* - 2006. - Vol. 16. (Suppl. 3). - P. 117-124.

- 172.Melero-Pita A., Alfonso-Pardo F., Bardaji-Mayor J.L. et al. Corrected transposition of the great arteries // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 866-867.
- 173.Dodge-Khatami A., Tulevski I.I., Bennink G.B. et al. Comparable systemic ventricular function in healthy adults and patients with unoperated congenitally corrected transposition using MRI dobutamine stress testing // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 73. - P. 1759-1764.
- 174.Tulevski I.I., Zijta F.M., Smeijers A.S. et al. Regional and global right ventricular dysfunction in asymptomatic or minimally symptomatic patients with congenitally corrected transposition // *Cardiol. Young.* - 2004. - Vol. 14. - P. 168-173.
- 175.Devaney E.J., Charpie J.R., Ohye R.G. et al. Combined arterial switch and Senning operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: patient selection and intermediate results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2003. - Vol. 125. - P. 500-507.
- 176.Voskuil M., Hazekamp M.G., Kroft L.J. et al. Postsurgical course of patients with congenitally corrected transposition of the great arteries // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 83. - P. 558-562.
- 177.Son J.A., Danielson G.K., Huhta J.C. Late results of systemic atrioventricular valve replacement in corrected transposition // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1995. - Vol. 109. - P. 642-652.
- 178.Franklin R.C., Sullivan I.D., Anderson R.H. et al. Is banding of the pulmonary trunk obsolete for infants with tricuspid atresia and double inlet ventricle with a discordant ventriculoarterial connection? Role of aortic arch obstruction and subaortic stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 16. - P. 1455-1464.
- 179.Graham T.P., Jr., Bernard Y.D., Mellen B.G. et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 255-261.
- 180.Winter M.M., Bouma B.J., van Dijk A.P. et al. Relation of physical activity, cardiac function, exercise capacity, and quality of life in patients with a systemic right ventricle // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 102. - P. 1258-1262.
- 181.Fontan F., Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia // *Thorax.* - 1971. - Vol. 26. - P. 240-248.
- 182.de Leval M.R., Kilner P., Gewillig M. et al. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1988. - Vol. 96. - P. 682-695.
- 183.Lemler M.S., Scott W.A., Leonard S.R. et al. Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: a prospective, randomized study // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 207-212.
- 184.Tokunaga S., Kado H., Imoto Y. et al. Total cavopulmonary connection with an extracardiac conduit: experience with 100. patients // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 73. - P. 76-80.
- 185.d'Udekem Y., Iyengar A.J., Cochrane A.D. et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. (Suppl. 11) - P. 1157-1164.
- 186.Giannico S., Hammad F., Amodio A. et al. Clinical outcome of 193. extracardiac Fontan patients: the first 15. years // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 2065-2073.
- 187.Khairi P., Fernandes S.M., Mayer J.E., Jr. et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 85-92.
- 188.Giardini A., Hager A., Napoleone C.P. et al. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 85. - P. 818-821.
- 189.Hosein R.B., Clarke A.J., McGuirk S.P. et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2007. - Vol. 31. - P. 344-352.
- 190.Alphonso N., Baghai M., Sundar P. et al. Intermediate-term outcome following the fontan operation: a survival, functional and risk-factor analysis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2005. - Vol. 28. - P. 529-535.
- 191.Mertens L., Hagler D.J., Sauer U. et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998. - Vol. 115. - P. 1063-1073.
- 192.Abrams D.J., Earley M.J., Sporton S.C. et al. Comparison of noncontact and electroanatomic mapping to identify scar and arrhythmia late after the Fontan procedure // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1738-1746.

193.Rychik J., Spray T.L. Strategies to treat protein-losing enteropathy // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg.Annu. - 2002. - Vol. 5. - P. 3-11.

194.Mavroudis C., Deal B.J., Backer C.L. The beneficial effects of total cavopulmonary conversion and arrhythmia surgery for the failed Fontan // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu. - 2002. - Vol. 5. - P. 12-24.

ГЛАВА 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ

Faiez Zannad, Pascal Bousquet и Laurent Monassier

РЕЗЮМЕ

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) часто требует назначения нескольких препаратов на длительный период времени. Основная группа пациентов - люди пожилого возраста, имеющие многочисленные сопутствующие заболевания. Если врач стремится правильно подобрать препараты по доступной стоимости, ему необходимо руководствоваться клинико-фармакологическими характеристиками лекарственных средств (ЛС). Это требует знания ключевых принципов клинической фармакологии и специфических свойств конкретных препаратов. Важнейшим компонентом служит понимание принципов полифармакотерапии и лекарственных взаимодействий, а также необходимости преодоления проблем пожилого возраста и коморбидности. В настоящее время все чаще объектом изучения становится вариабельность ответа на лечение, обусловленная влиянием внешних факторов и генетических детерминант. Открытие новых биологических маркеров и фармакогенетических методов закладывает основы для возникновения такого направления, как персонализированная медицина. Назначение продолжительного превентивного лечения заставляет уделять внимание вопросам безопасности, стоимости и приверженности лечению. В связи с этим определенное значение для практикующих врачей имеет понимание основ фармакологического надзора, фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики.

Ни одно направление не развивается так быстро, как кардиология. Высокая частота обнаружения и широкое распространение ССЗ создали, с одной стороны, огромную эпидемиологическую проблему, с другой - обширный потенциальный рынок для фармацевтической индустрии, что продолжает играть чрезвычайно важную роль в определении направлений научных исследований и развитии фармакологии в целом. Цель лечения ССЗ - максимальное улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Эффективность лечения, как правило, оценивают с использованием истинных конечных точек, таких как заболеваемость и смертность, что требует проведения сложных и продолжительных клинических исследований. Вследствие этого лечение ССЗ в большей степени основано на принципах доказательной медицины, чем это возможно в других отраслях медицинской науки, а результаты крупных исследований формируют повседневную практику. Таким образом, для специалиста в области кардиологии и сердечно-сосудистой медицины чрезвычайно важным считают умение оценивать представленные в литературе доказательства и использовать их для принятия обоснованных индивидуальных решений в повседневной практике.

Глава содержит изложение основных принципов клинической фармакологии применительно к медикаментозному лечению ССЗ и определяет фундаментальные концепции, необходимые для критической оценки результатов исследований. Кроме того, представлен обзор важнейших характеристик ЛС, обычно применяемых для лечения ССЗ.

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика изучает биохимические и физиологические эффекты воздействия ЛС на организм человека, механизм их действия и зависимость между концентрацией препарата и его эффектом.

Активность большинства сердечно-сосудистых средств главным образом обусловлена взаимодействием с ферментами, структурными или транспортными белками, ионными каналами, лигандами рецепторов к гормонам, нейромодуляторами и нейротрансмиттерами, а также

разрывом клеточной мембраны (общие анестетики) или химическими реакциями (колестирамин, связывающие ХС вещества, действующие как хелатные соединения). Связывание ферментов изменяет продукцию или метаболизм ключевых эндогенных субстанций: ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует фермент простагландинсинтазу (циклооксигеназу), благодаря чему предотвращает развитие воспалительного ответа; иАПФ препятствуют продукции ангиотензина II и одновременно подавляют деградацию брадикинина, в связи с чем повышается его концентрация и усиливается вазодилатирующий эффект; сердечные гликозиды подавляют активность H^+ , K^+ -АТФазы.

АГОНИЗМ И АНТАГОНИЗМ

Большинство препаратов выступают в качестве лигандов, которые связываются с рецепторами, ответственными за клеточные эффекты. Связывание с рецептором может вызывать его нормальную активацию (агонист, частичный агонист), блокаду (антагонист) или даже обратное действие (обратный или реверсивный агонист). Связывание лиганда (ЛС) с рецептором происходит по закону действия масс, а соотношение связывания и диссоциации можно использовать для определения равновесной концентрации связанных рецепторов. Ответ на применение препарата зависит от количества связанных рецепторов (оккупации). Зависимость между числом оккупированных рецепторов и фармакологическим эффектом обычно нелинейная.

Основные принципы взаимодействия "ЛС-рецептор" основаны на предположении, что агонист обратимо взаимодействует с рецептором и, следовательно, индуцирует его эффект. Антагонисты связываются с теми же рецепторами, что и агонисты, но обычно не обладают иными эффектами, кроме создания препятствия связыванию молекул агониста с рецептором и соответственно подавления эффектов, опосредуемых последним. Конкурентные антагонисты обратимо связываются с рецепторами. Если антагонисты способны ослабить максимальные эффекты агонистов, то антагонизм рассматривают как неконкурентный или необратимый. По данным экспериментальной фармакологии, некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА) демонстрируют необратимые эффекты, но клиническая значимость этой находки дискуссионна, так как в интервале доз, рекомендуемых для клинического применения, необратимость эффектов БРА мала или незначима [1]. Концентрации агонистов и антагонистов у человека никогда не бывают столь высоки, как в эксперименте, и эффекты всех антагонистов по своему характеру в основном конкурентные, т.е. обратимые.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ (СЕЛЕКТИВНОСТЬ) СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ

Специфичность молекулы определяется ее активностью в отношении одного рецептора, подтипа рецептора или фермента. В зависимости от терапевтической мишени можно достичь специфичности действия препарата в пределах сердечно-сосудистой системы. Например, поскольку потенциалзависимые кальциевые каналы лишь в незначительной степени влияют на тонус гладкомышечных клеток вен, блокаторы медленных кальциевых каналов служат селективными артериальными дилататорами [2]. Аналогично этому агонисты вазопрессина оказывают вазоконстрикторный эффект преимущественно на сосуды внутренних органов, поэтому их используют при лечении портальной гипертензии [3]. Силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы V типа) оказывает дилатирующий эффект на сосудистое русло полового члена и легких, что может отражать экспрессию этого фермента в указанных сосудистых бассейнах [4]. Наряду с присутствием в органах-мишенях схожие по структуре рецепторы обнаружены и в других клетках и тканях. Будучи активированными, они приводят к развитию известных побочных эффектов: агонисты 5-HT₁-рецепторов и вазопрессина вызывают коронарный спазм, ингибиторы фосфодиэстеразы V типа - системную гипотензию. Более того, при повышении дозы обычно происходит потеря специфичности. На рис. 11.1 представлена кривая "доза-ответ" для препарата, действующего на два рецептора, но с различной силой. Под действием малых доз ЛС рецептор А специфически активируется, но на фоне применения высоких доз (место схождения кривых) рецепторы А и В активируются в равной степени. Селективность препаратов относительна, а не абсолютна. Предполагают, что кардиоселективные антагонисты β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы) должны влиять только на β_1 -адренорецепторы сердца, но в высоких дозах они также могут влиять на β_2 -адренорецепторы в бронхах и кровеносных сосудах, стимулируя, таким образом, бронхо- и вазоконстрикцию. Селективность препарата может быть представлена как соотношение относительной силы связывания различных антагонистов. Очевидно, что для направленной (таргетной) терапии необходимы препараты с высокой степенью селективности.

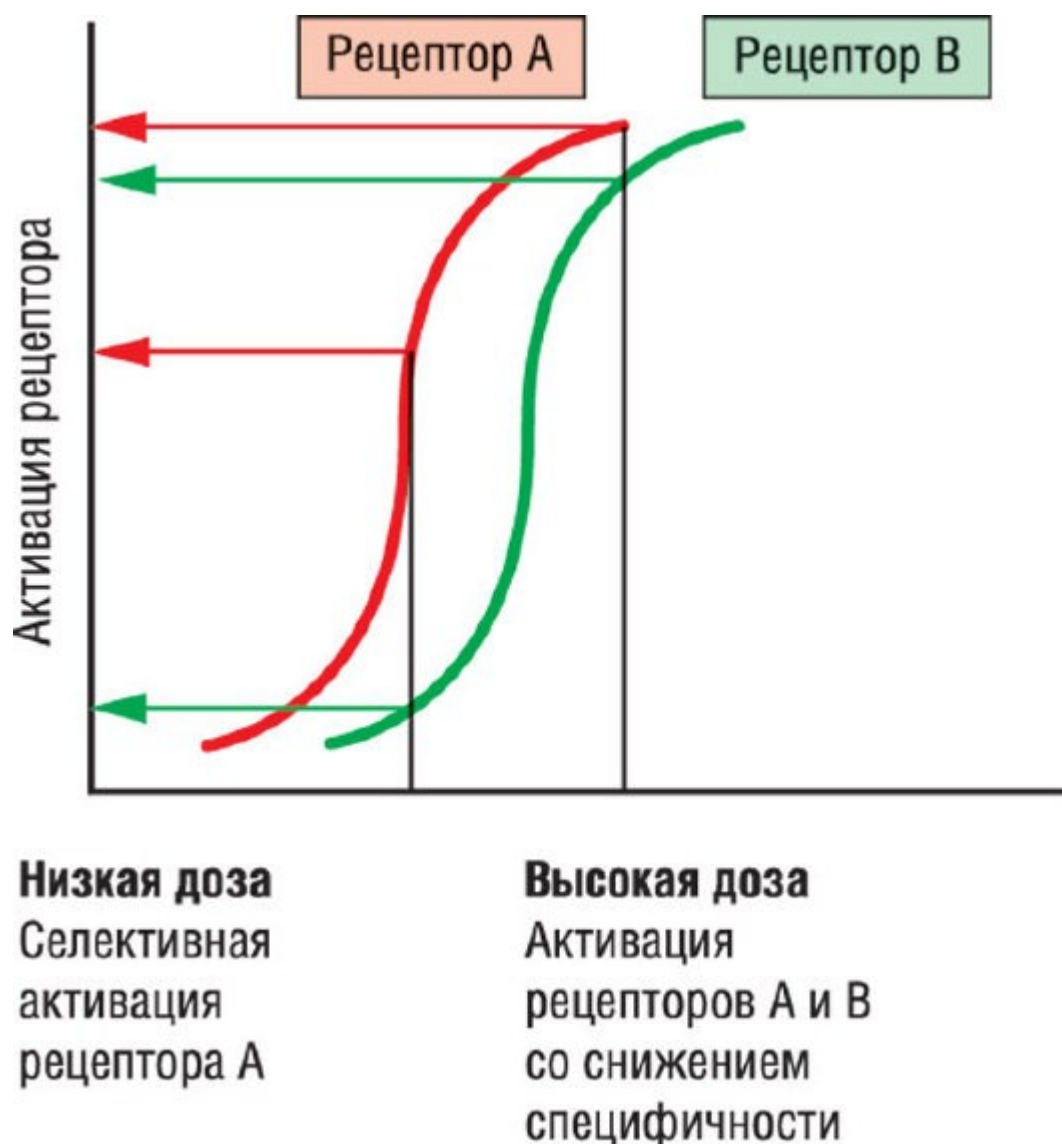


Рис. 11.1. Кривая дозозависимого эффекта воздействия на два рецептора: рецептор А специфически активируется низкими дозами, а при высоких дозах (место соединения кривых) эффективность активации рецепторов одинакова.

СИЛА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Являясь нелинейной, сила эффекта агонистов или антагонистов зависит от количества связанных рецепторов, и, теоретически, максимального эффекта можно достичь, когда все рецепторы связаны.

Наблюдаемые взаимосвязи "доза-эффект" и "концентрация-эффект" условно представлены полулогарифмически: линейные эффекты нанесены на оси ординат, концентрации — на оси абсцисс. Они имеют типичную сигмоидную форму: эффективность определяется концентрацией (дозой) препарата, требуемой для достижения эффекта. По мере увеличения концентрации агониста молекулы антагониста вытесняются, ингибирование ослабляется, и достигаются те же максимальные эффекты, как и при отсутствии антагониста, но при более высокой концентрации агониста. На графике результирующая кривая агониста в результате влияния антагониста будет сдвинута вправо. Степень этого параллельного сдвига на полулогарифмическом графике зависит от дозы антагониста и активности антагониста. Сдвиг рассчитывают как коэффициент концентраций (доз) агониста, вызывающий одинаковый ответ, как в присутствии, так и в отсутствии антагониста, и называют коэффициентом дозы. Он служит производным концентрации агониста, вызывающей половину максимального эффекта (E_{50}). E_{50} препаратов с аналогичным механизмом действия показывает их относительную силу. Для средств-антагонистов E_{50} сравним с IC_{50} — коэффициентом, представляющим концентрацию, требуемую для ингибирования *in vitro* на 50%.

На рис. 11.2 продемонстрирована относительная эффективность двух препаратов, ингибирующих один и тот же гипотетический фермент. Препарат А сильнее, чем препарат В, так как для достижения заданного ответа его применяют в меньшей концентрации: кривая "доза-эффект" сдвинута влево по оси Х. Эффект увеличивается до того момента, пока концентрация не достигает максимума, при превышении которого не происходит увеличение эффекта. Это плато определяет эффективность ЛС. Препарат С обладает меньшей силой и эффективностью, чем препараты А и В, а оба этих препарата достигли максимального эффекта и, следовательно, имеют равноценную эффективность, несмотря на разницу в силе. Очевидно, что одновременное назначение препаратов А и В в максимальных дозах не будет более эффективным, чем изолированное применение препарата А или препарата В, что обуславливает тенденцию к использованию средств с различными механизмами действия и молекулярными мишенями в комбинированном лечении ССЗ.

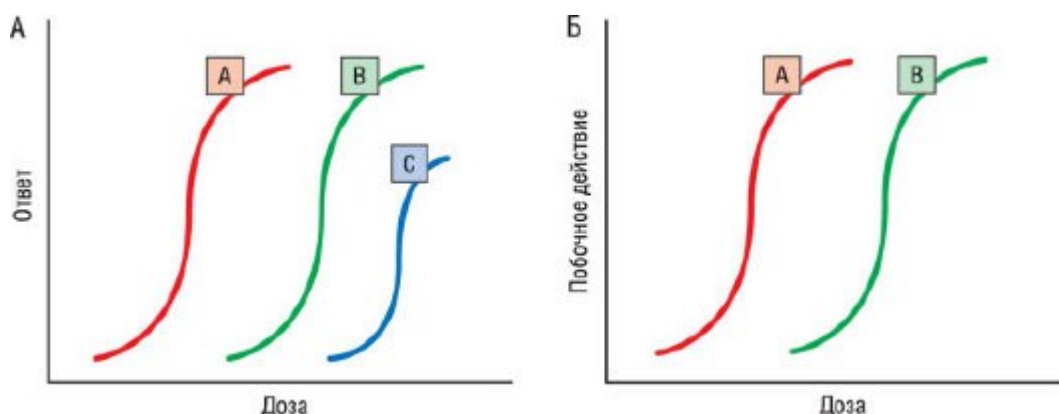


Рис. 11.2. Отношение потенциалов двух ЛС, предположительно ингибирующих один фермент: препарат А имеет большее сродство к ферменту, чем препарат В, так как для достижения эффекта необходима его меньшая концентрация. Препарат С имеет меньшее сродство и менее эффективен, чем препараты А и В.

Умеренные различия в силе между препаратами с одинаковым механизмом действия редко имеют клиническое значение. Во-первых, большинство врачей не учитывают молекулярную массу назначаемых препаратов, без чего невозможно точно сравнить их силу. Например, при сопоставлении по массе амлодипин приблизительно в 6 раз сильнее нифедипина: нифедипин в дозе 60 мг снижает АД в той же степени, что и амлодипин в дозе 10 мг, но при сравнении по молярности амлодипин сильнее почти в 10 раз, что связано с его большей молекулярной массой. Во-вторых, различия в силе редко представляют материальный интерес для врача или пациента до тех пор, пока препараты имеют один и тот же вазодилатирующий эффект: аторвастатин приблизительно в 4 раза сильнее симвастатина (по массе), но большинство дозозависимых эффектов аторвастатина можно воспроизвести с помощью назначения большей дозы симвастатина [5]. Иногда вопрос силы препарата может стать проблемой, если связь его побочных эффектов с концентрацией отличается от терапевтического эффекта. Установлено, что 90% всех нежелательных реакций на препараты служат результатом их основного механизма действия [6]: кривые "доза-ответ" и "доза-нежелательный эффект" будут сдвинуты влево для более сильного препарата (см. рис. 11.2). Есть данные, что это справедливо в отношении статинов: у наиболее сильного препарата этой группы - церивастатина[®] - лицензия на продажу была отозвана из-за токсичности [7]. С увеличением дозы токсичность аторвастатина становится большей, чем у симвастатина [8].

Нежелательные реакции на препараты не всегда служат следствием их основного механизма действия, а могут быть связаны с их вторичной активностью. В этом случае необходимо подобрать дозу, способную быть эффективной при лечении заболевания и при этом оставаться безопасной. Диапазон между минимальной эффективной дозой препарата и дозой, приводящей к возникновению серьезных побочных эффектов, называют терапевтическим окном. Препараты с узким терапевтическим окном (например, дигоксин) необходимо назначать с осторожностью и контролировать их эффект посредством, например, регулярного измерения концентрации ЛС в крови для предотвращения развития такого побочного эффекта, как аритмия.

ЗАВИСИМОСТЬ "ДОЗА-ЭФФЕКТ"

Клиническая молекулярная фармакология изучает взаимодействие препаратов с их рецепторами. На молекулярном уровне зависимость между концентрацией препарата (на логарифмической шкале) и ответом на него типично сигмоидальная. Клинически ее можно наблюдать при

назначении дозы и получении физиологического ответа (рис. 11.3), хотя зависимость "доза-эффект" *in vivo* также будет определяться фармакокинетическими параметрами, которые детерминируют концентрацию препарата, фактически достигающую рецептора.

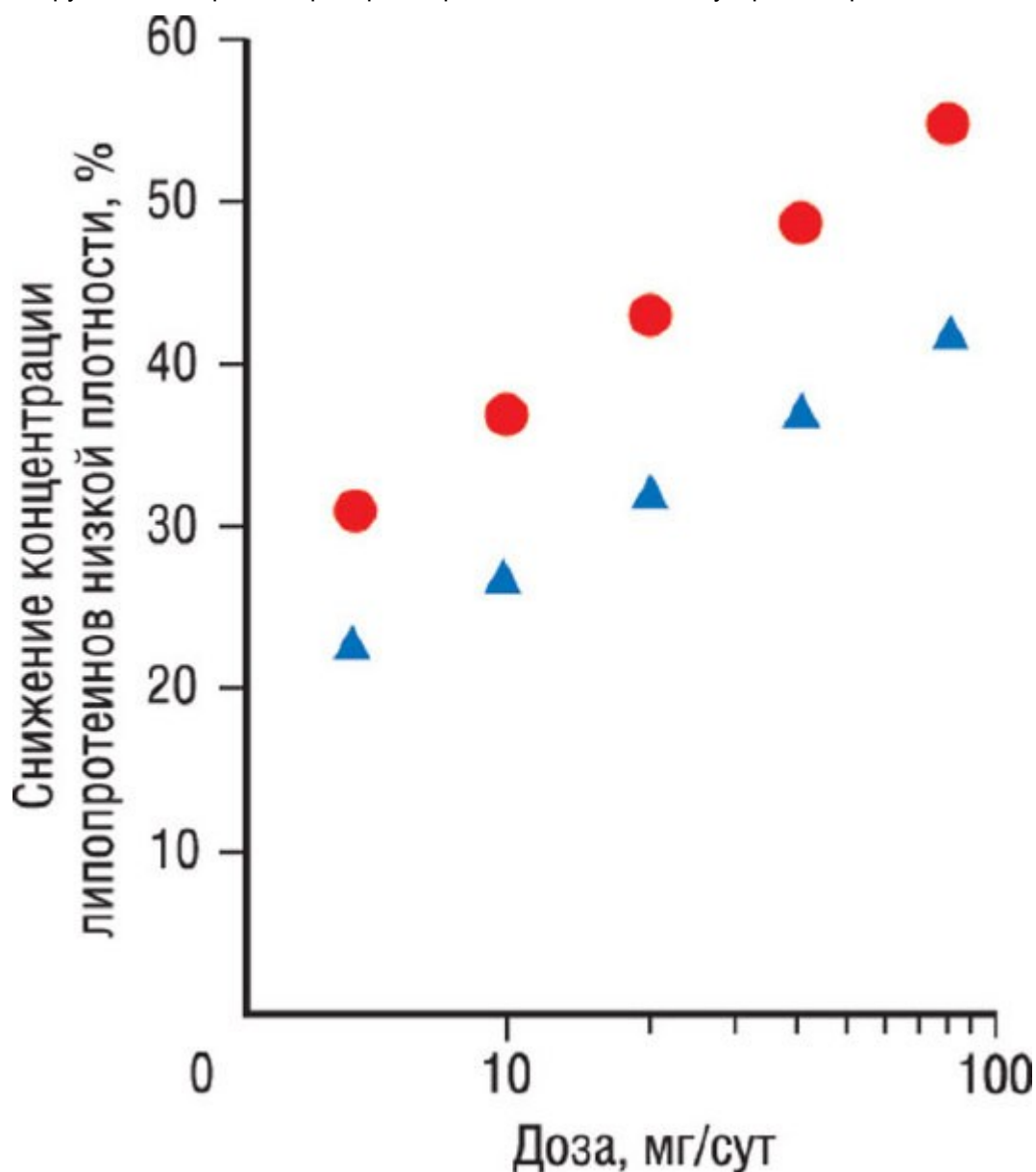


Рис. 11.3. Кривая дозозависимого влияния статинов на концентрацию ХС ЛПНП: аторвастатин обозначен красными кружками, симвастатин - голубыми треугольниками.

В ходе клинического испытания для препарата следует установить зависимость "доза-эффект". Это позволяет определить диапазон пригодных для использования доз и оптимальную дозу, часто определяемую как наименьшую, обладающую максимальной эффективностью. В дальнейшем максимальную эффективность определяют как наибольшее действие препарата, достигнутое на плато зависимости "доза-эффект". При внедрении ЛС в клиническую практику с целью облегчения подбора дозы, необходимой больному, разрешенный диапазон доз следует сужать за счет крутой части кривой. Тем не менее чаще всего препараты вводят в практику в дозах, близких к максимально эффективным. Так, например, обстоит дело с большинством антигипертензивных средств, что не оставляет возможности для увеличения их дозы.

Максимальные эффективные дозы антигипертензивных препаратов близки к вершине дозозависимого диапазона, вне которого дальнейшее увеличение дозы принесет лишь незначительный дополнительный эффект.

Реальные отношения "эффект-доза" в широком диапазоне доз не всегда известны. Установление дозы во II фазе клинических испытаний - одна из самых непростых задач в разработке ЛС. Первоначально каптоприл вводили ежедневно в начальных дозах, превышающих 600 мг, что приводило к существенной гипотензии [9]. В дальнейшем было установлено, что применение

препарата в дозе 150 мг/сут позволило достичь максимального снижения АД при значительно большей безопасности. Тиазидные диуретики много лет использовали в супрамаксимальных гипотензивных дозах до тех пор, пока не было установлено, что пятидесятикратное снижение дозы приводит к тому же эффекту при меньшем числе побочных эффектов [10]. Возможно, для сопоставления эффективности препаратов одного класса в рамках клинического исследования полезным было бы сравнение их зависимости "доза-эффект" (рис. 11.4) [11].

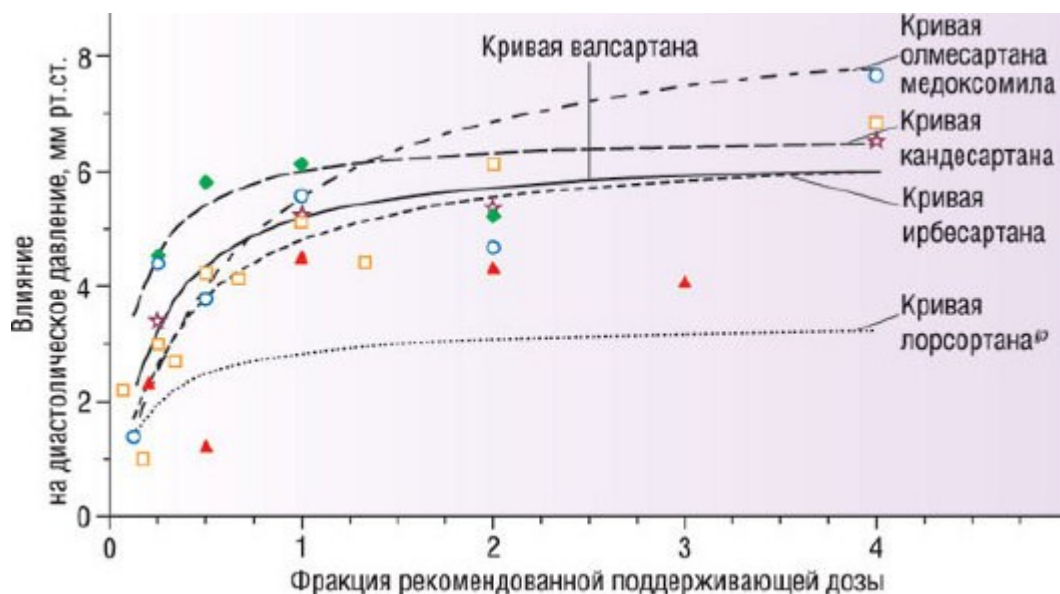


Рис. 11.4. Зависимость "доза-эффект", продемонстрированная на примере БРА [11]: кандесартан обозначен зелеными ромбами, ирбесартан - оранжевыми квадратами, олмесартан медоксомил - синими кружками, валсартан - пурпурными звездами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика описывает процессы, происходящие с ЛС, введенными пациенту. В отличие от фармакодинамики, изучающей воздействие препарата на организм, фармакокинетика изучает влияние последнего на ЛС. Область изучения фармакокинетике включает пути и механизмы абсорбции и экскреции, время начала и продолжительность действия препарата, биотрансформацию его молекул в организме и пути экскреции, а также эффекты метаболитов.

АБСОРБЦИЯ

Большинство сердечно-сосудистых препаратов назначают внутрь, что удобно для пациентов, получающих лечение по поводу состояний, приведенных на рис. 11.5. В/в вводят препараты, не абсорбирующиеся из ЖКТ (гепарин натрия) или разрушающиеся в нем (например, белковые средства, такие как тромболитические препараты, неситрид^Р). В/в введение ЛС рекомендовано в том случае, когда необходимо добиться быстрого начала действия (нитраты, инотропные препараты), важна управляемость дозой препарата в зависимости от эффекта (гепарин натрия для в/в введения у пациентов с высоким риском кровотечений), при недоступности приема внутрь (пациент без сознания) или нарушении функций ЖКТ (например, применение диуретиков при тяжелой СН, когда нет уверенности в их успешной абсорбции в связи с отеком кишечника). Сублингвально применяют препараты, подверженные выраженному и быстрому метаболизму в печени: сублингвальный прием нитроглицерина позволяет избежать его полной инактивации при первом прохождении через печень. Режим дозирования препаратов определяется их метаболизмом и экскрецией (см. пункты "Метаболизм" и "Экскреция"), а также скоростью абсорбции. Крайне важен интервал дозирования ЛС, поскольку пациенты более привержены лечению, если препарат назначают однократно или два раза в день (указанные режимы имеют схожую комплаентность), чем если его применяют чаще [12].

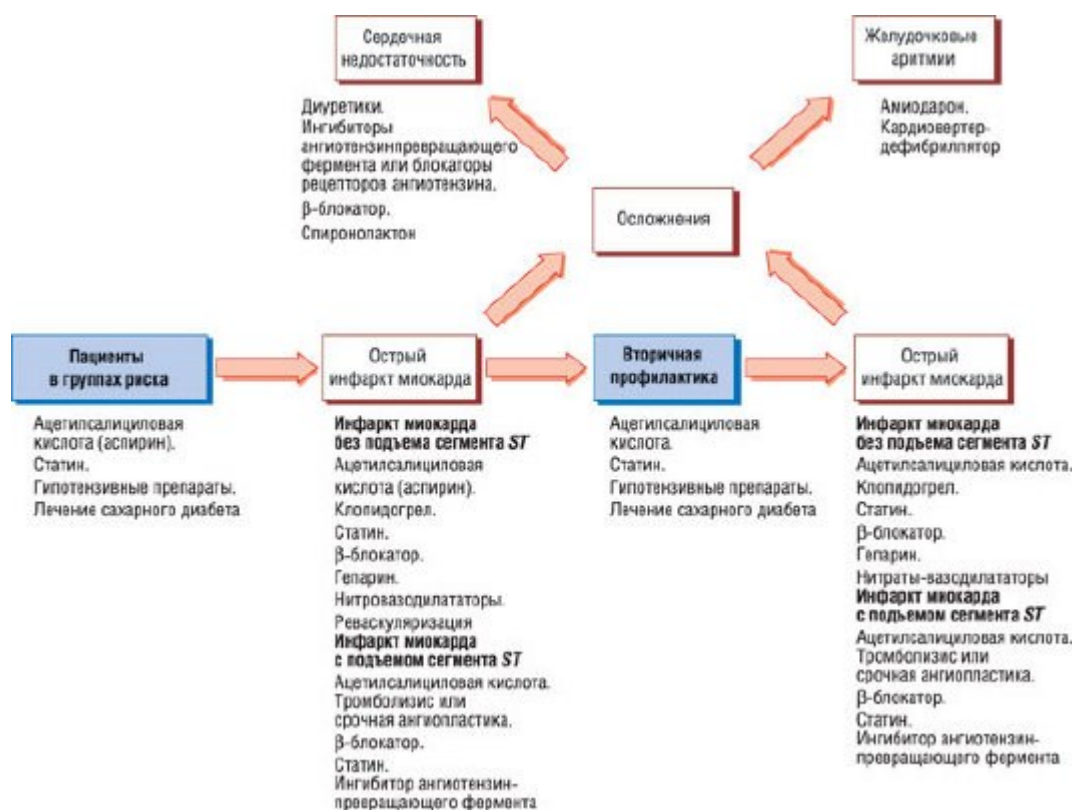


Рис. 11.5. Место препаратов в лечении ССЗ атеросклеротической и тромботической этиологии.

Одно из основных фармакокинетических свойств каждого препарата - биодоступность - описывает долю назначенной дозы препарата, достигающую системного кровотока. По определению, биодоступность препарата, вводимого в/в, достигает 100%, но при другом способе приема (например, внутрь) его биодоступность снижается вследствие неполной абсорбции и метаболизма при первом прохождении через печень.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Большинство сердечно-сосудистых препаратов свободно распределяются в сердечно-сосудистой системе и обладают генерализованными эффектами во всех сосудистых бассейнах, где расположены рецепторы и ферменты-мишени. Распределение этих средств за пределами сердечно-сосудистой системы также широкое, хотя и различается для водо- и жирорастворимых веществ. Для жирорастворимых молекул характерен большой объем распределения. Последний, так же известный как видимый объем распределения, - фармакологическая мера распределения препарата в плазме и организме. Объем распределения определяют как объем, необходимый для распределения некоему количеству препарата для достижения определенной концентрации в плазме крови. Почечная недостаточность, в силу задержки жидкости, и печеночная недостаточность, ввиду изменения связывания белков плазмы, могут привести к увеличению объема распределения. Напротив, дегидратация может вызывать снижение объема распределения. Препараты наперстянки и, в большей степени, амиодарон, могут откладываться в жировой ткани в силу крайне высокой жирорастворимости, что приводит к большему объему распределения, необходимости приема нагрузочных доз в начале лечения и длительному периоду выведения при его окончании. Проникновение через гематоэнцефалический барьер жирорастворимого β-адреноблокатора пропранолола может приводить к некоторым побочным эффектам (заметные расстройства сна, ночные кошмары), облегчаемым при переходе на прием водорастворимых препаратов этого же класса (например, атенолола).

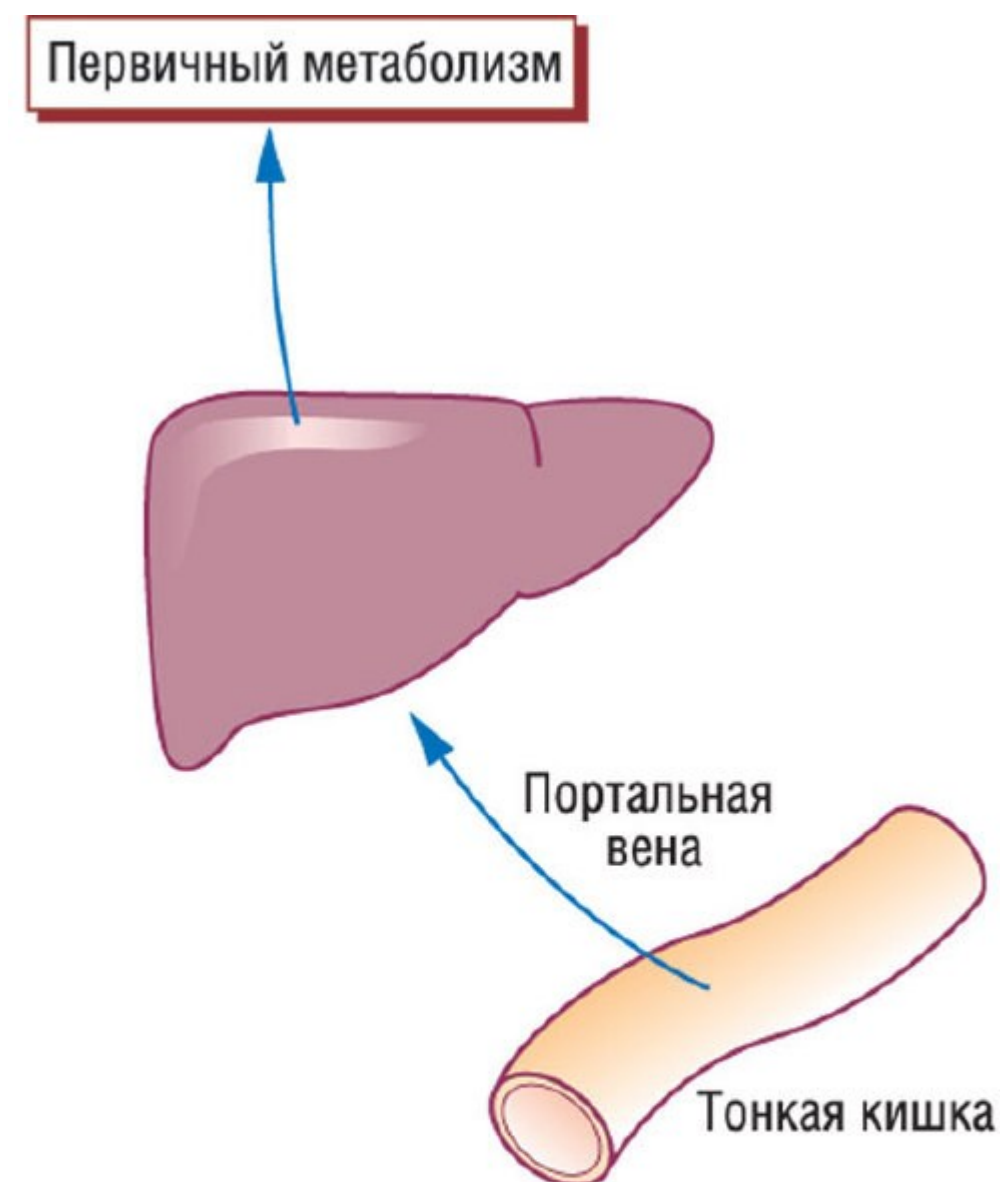
МЕТАБОЛИЗМ

Многие сердечно-сосудистые препараты для обретения активности должны подвергнуться метаболизму. К так называемым пролекарствам относят нитраты и большинство иАПФ (например, эналаприл метаболизируется в энаприлат). Метаболизм большинства ЛС приводит к увеличению их водорастворимости, что позволяет препаратам экскретироваться с мочой. Первая фаза реакций приводит к окислению и уменьшению молекулы ЛС, что приводит к потере его активности.

Вторая фаза реакций (конъюгация с глюкуронидом, сульфатами или ацетатами) приводит к обретению водорастворимости и экскреции с мочой. Наиболее интересна первая фаза реакций, протекающая с участием CYP-ферментов - семейством молекул, ответственных за метаболизм большинства антиаритмических препаратов. Генетические вариации CYP-ферментов обнаружены у 10% европейцев, что может приводить к недостаточному метаболизму этих препаратов, их аккумуляции и токсичности [13]. Один из CYP-ферментов, ингибируемый компонентом грейпфрутового сока, ассоциируется с усилением эффекта блокаторов медленных кальциевых каналов [14].

CYP-ферменты обладают распространенным и потенциально важным полиморфизмом. Некоторые из них влияют на метаболизм сердечно-сосудистых препаратов. В числе наиболее важных - вариация фермента CYP2C9, который принимает участие в метаболизме варфарина. Идентифицированы два наиболее часто встречающихся варианта - CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Около 20% людей имеют, по крайней мере, один из них. Носительство этих вариантов фермента ассоциируется со сниженной потребностью в варфарине и в 1,5-2 раза более высоким риском возникновения кровотечений. Вопрос о том, будут ли влиять данные о CYP2C9-генотипе на частоту кровотечений в клинической практике, требует проведения проспективных клинических исследований [15].

Эффект первого прохождения - феномен метаболизма препарата, посредством которого его концентрация значительно снижается прежде, чем он достигает системного кровотока (рис. 11.6). После приема внутрь ЛС абсорбируется пищеварительной системой и проникает в портальную систему печени. В печени метаболизм множества агентов происходит подчас до такой степени, что лишь небольшая часть активного препарата выходит из органа и достигает циркуляции. Именно поэтому первое прохождение через печень значительно снижает биодоступность. Альтернативой считают в/в введение и сублингвальный прием, позволяющий избежать эффекта первого прохождения через печень для нитратов. Верапамил в значительной степени метаболизируется в печени и уязвим для первого прохождения. β -Адреноблокаторы также подвержены выраженному метаболизму при первом прохождении через печень, поэтому доза атенолола для в/в введения в 10 раз ниже, чем для приема внутрь.



Лекарственный препарат	Прием внутрь, мг	Внутривенное введение, мг
Метопролол	50–100	5–15
Атенолол	50–100	2,5–10

Рис. 11.6. Метаболизм препарата в печени снижает биодоступность β -адреноблокаторов и ацетилсалициловой кислоты при приеме внутрь. При в/в введении препаратов доза должна быть меньше.

Более высокая концентрация ацетилсалициловой кислоты в портальной системе печени, чем в системном кровотоке (в силу метаболизма при первом прохождении), может быть важной в отношении влияния на функцию тромбоцитов. Пока препарат абсорбируется из ЖКТ, большинство циркулирующих тромбоцитов проходят портальную циркуляцию и подвергаются воздействию концентраций ацетилсалициловой кислоты, достаточных для максимального блокирования циклооксигеназы (ЦОГ). В то же время концентрация средства в системном кровотоке, будучи существенно более низкой, может оказывать меньший эффект на эндотелиальную ЦОГ [16].

ЭКСКРЕЦИЯ

Почки, экскретирующие водорастворимые субстанции, - основной экскреторный орган. Билиарная система вносит вклад в экскрецию, когда препарат не реабсорбируется из ЖКТ. Обычно экскреция через кишечник, слюну, пот, грудное молоко и выдыхаемый воздух незначительна (за исключением испарения летучих анестетиков). Выделение ЛС через грудное молоко, незначимое для матери, может оказывать влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Метаболизм в печени часто вызывает поляризацию препаратов, увеличивая их водорастворимость и облегчая экскрецию образующихся метаболитов.

ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

Почечная фильтрация ответственна за экскрецию большинства ЛС. С возрастом почечная экскреция препаратов снижается, и к достижению возраста 80 лет клиренс обычно снижается в два раза по сравнению с таковым в возрасте 30 лет. ЛС, связанные с протеинами плазмы, продолжают циркуляцию. Гломерулярный фильтрат содержит только несвязанные ЛС. Закисление мочи увеличивает реабсорбцию, уменьшает экскрецию слабых кислот и реабсорбцию слабых оснований. Ощелачивание мочи приводит к противоположному эффекту. Препараты конкурируют друг с другом за интенсивность секреции. Так, например, секрецию дофетилида[®] почечными канальцами могут ингибировать циметидин, триметоприм и кетоконазол.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

Некоторые препараты и их метаболиты интенсивно экскретируются в желчь. Вещества с молекулярной массой более 300 и имеющие как полярные, так и липофильные группы, с большей вероятностью экскретируются в желчь. Меньшие молекулы обычно экскретируются в незначительном количестве. Конъюгация, в частности, с глюкуроновой кислотой облегчает экскрецию с желчью. Препараты, секретирующиеся в желчь, реабсорбируются из кишечника. Они выводятся из организма с желчью только в том случае, если печеночно-кишечный цикл неполный, т.е. какое-либо из секретированных средств не реабсорбируется из кишечника.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ И ВРЕМЯ ВЫВЕДЕНИЯ (РАЗРУШЕНИЯ)

Продолжительность действия препарата зависит от периода его полужизни - времени, необходимого для потери половины фармакологической активности ЛС. Биологическая полужизнь определяется полувыведением, но у некоторых препаратов эти характеристики существенно различаются. Полувыведение главным образом определяется метаболизмом ЛС, его распределением и экскрецией, но по концентрации введенного вещества в плазме не всегда можно прогнозировать продолжительность его действия. Многие препараты могут покидать кровоток и не определяться в крови или оставаться в тканях и специфически связываться с селективными рецепторами.

Необходимо иметь представление о константе равновесной диссоциации (K_d). Молекулы, прочно связанные с рецепторами (низкая константа равновесной диссоциации), и несокрушимые антагонисты имеют тенденцию к большей длительности действия, чем можно было бы ожидать на основании периода полувыведения. Поскольку оценка биологической полужизни иногда затруднительна, рассмотрение зависимости "эффективность-время" может быть информативнее, чем оценка профилей концентрации в зависимости от времени.

Определение соотношения "впадина-пик" - метод оценки зависимости "эффект-время" для антигипертензивных препаратов. Рекомендации по его правильному применению предписывают проведение повторных традиционных измерений АД, проводимых в стандартизованных условиях, как на пике, так и при максимально низкой концентрации препарата. Соотношение между средними значениями этих многократных измерений на пике и во впадине должно обеспечить надежный и воспроизводимый индекс распределения эффективности препарата в зависимости от времени.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Для получения желаемого ответа на препарат необходимо получить его целевую концентрацию в плазме крови. Существует ряд факторов, определяющих достижение этой цели, в том числе межиндивидуальные различия в дозозависимом ответе на медикаментозное лечение, возникающие вследствие отличий в метаболизме или выведении препарата (фармакокинетике) или физиологических различий рецепторов либо систем-мишеней (фармакодинамике).

Фармакокинетические факторы определяют концентрацию препарата на пике и в устойчивой стадии кривой, и в результате индивидуальных различий в абсорбции, распределении, метаболизме и экскреторном клиренсе они не могут поддерживаться на одном уровне. Причины вариабельности концентрации препаратов у целевой популяции пациентов, получающей клинически значимые дозы ЛС, исследует один из разделов фармакокинетики - популяционная фармакокинетика. Демографические, патофизиологические и терапевтические особенности пациента (например, масса тела, экскреторная и метаболическая функция, сопутствующее лечение) могут влиять на зависимость дозы от концентрации. Так, например, на стадии плато концентрации препаратов, экскретирующихся преимущественно почками, обычно выше у больных с почечной недостаточностью, чем у пациентов с нормальной почечной функцией, получающих ЛС в тех же дозах. Популяционная фармакокинетика определяет и идентифицирует измеряемые патофизиологические факторы, приводящие к изменению зависимости дозы от концентрации препарата, исследует степень этих изменений и, если они ассоциируются с клинически значимыми сдвигами в терапевтическом индексе, модифицирует дозирование препарата. Например, поскольку ответ на п/к введение нефракционированного гепарина натрия вариабелен в силу непрогнозируемой абсорбции и связывания с белками, лечение контролируют с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Низкомолекулярные гепарины обладают значительно более надежной абсорбцией и прогнозируемо взаимодействуют с белками, следовательно, их можно назначать в дозе, зависящей исключительно от массы тела, а не от времени свертывания крови.

Еще одним примером вариабельности эффекта лечения служит низкорениновая гипертензия, часто возникающая у пациентов афрокарибского происхождения. Она отличается развитием слабого ответа на препараты, блокирующие РАС (β -адреноблокаторы, иАПФ, БРА), когда их назначают в монотерапии [17].

В качестве факторов, способных изменять метаболизм ЛС, выделяют и генетические причины. Примером того, как дефект одного гена существенно влияет на терапевтическую эффективность, служат пациенты с дефектом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, склонные к развитию гемолитических анемий в ответ на применение окисляющих препаратов (например, противомаларийных средств) [18]. Последующие части этой главы будут посвящены исключительно фармакогенетике сердечно-сосудистых препаратов (см. "Фармакогеномика, фармакогенетика и сердечно-сосудистые препараты").

Наконец, вариации ответа на лечение могут быть вызваны искусственно: пациент может не быть привержен лечению в связи с отсутствием очевидных изменений в своем состоянии. Такая ситуация нередка и при лечении ССЗ.

В случае лечения варфарином значение могут иметь все вышеописанные механизмы вариабельности дозы: фармакокинетику препарата могут изменять бытовые причины (например, прием пищи), антагонизм с эндогенным витамином К или отличия в метаболизме вследствие генетических влияний (вариации в гене фермента цитохрома CYP2C9, определяющего метаболизм варфарины, ответственны за различия в эффективности препарата и, как следствие, склонности к кровотечениям) [15]. Наконец, отсутствие приверженности лечению - одна из ведущих причин отсутствия ответа или его неадекватности при использовании антикоагулянтов. Биохимический мониторинг действия препарата - один из путей достижения целевой дозы. В случае приема внутрь антагонистов витамина К доказанным надежным биологическим маркером их эффективности считают показатель международного нормализованного отношения (МНО).

Среднее значение зависимости "доза-эффект" препарата определяют, исходя из совокупности индивидуальных кривых отдельных пациентов, поэтому во избежание передозировки у конкретного больного общепринятой практикой служит титрование дозы в начале лечения. Например, пожилые пациенты часто более чувствительны к эффекту вазодилататоров, чем молодые, и поэтому лечение у них начинают с назначения меньших доз.

КЛАССОВЫЙ ЭФФЕКТ

Большинство достижений в лечении ССЗ связаны с обнаружением новых молекулярных мишеней и новых молекул, модулирующих их функции. Тем не менее на сегодняшний день для новых химических веществ более характерно копирование действия известных препаратов.

Практикующий врач имеет возможность выбирать из множества представителей иАПФ, БРА, β -адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов и пяти представителей статинов. Основная причина быстрого увеличения числа похожих ЛС состоит в том, что коммерческие фармацевтические компании стремятся занять свой сегмент рынка, особенно если он велик, как в случае сердечно-сосудистых препаратов.

Важной предпосылкой к разработке новых агентов известного класса считают то обстоятельство, что их эффективность служит результатом класс-эффекта. Маркетинговые исследования подчеркивают, что различия между препаратами, принадлежащими к одному классу, минимальны, поэтому трудно ожидать, что ЛС со схожим механизмом действия будут иметь существенно отличный эффект. История изъятия цериастатина² демонстрирует, что не все статины одинаковы. Следует учитывать, что регулирующие и компенсационные организации могут использовать класс-эффект для того, чтобы назначить использование наиболее дешевого препарата какого-либо класса, но его выбор должен быть основан на результатах соответствующих клинических исследований. Только они представляют точные доказательства относительно соотношения "риск-польза" и эффективности применения ЛС в конкретной дозе. Среди препаратов одного класса необходимо выбирать средство с наивысшим уровнем доказательности по результатам исследований.

ПЛЕОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ

Отдельные классы сердечно-сосудистых препаратов обладают несколькими механизмами действия. Такая множественность эффектов известна как плеотропность. Она свойственна иАПФ (сосудорасширяющее, антипролиферативное, антиоксидантное действие и др.) и статинам (снижение концентрации ХС ЛПНП, противовоспалительное действие). Часто дополнительные эффекты обнаруживают исключительно *in vivo* в экспериментах на животных, и их клиническая значимость не ясна. Сердечно-сосудистые эффекты иАПФ можно объяснить их сосудорасширяющим и гипотензивным эффектом [19], а протективное действие статинов - снижением концентрации ХС в крови [20]. Недавние исследования свидетельствуют о возможной диссоциации между клинической пользой антагонистов РААС и их воздействием на АД (HOPE - Исходы поражения сердца и оценка профилактики, ASCOT - Англо-скандинавское исследование сердечных исходов, ONTARGET - Продолжающееся исследование конечных исходов при использовании телмисартана и его комбинации с рамиприлом), так же как между клинической выгодой статинов и снижением концентрации ЛПНП (JUPITER - Обоснование профилактического использования статинов: интервенционное исследование розувастатина).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пациенты с ССЗ, как правило, принимают несколько препаратов, что предполагает их взаимодействие. Этому вопросу было посвящено множество публикаций, но их точного запоминания обычно не требуется (особенно учитывая то, что результаты многих исследований клинически незначимы). Достаточно понимания нескольких фундаментальных концепций и учета возможности взаимодействия препаратов у конкретного пациента. Существует ряд Интернет-сайтов, предлагающих врачу обновленный справочник по взаимодействиям между препаратами.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Взаимодействия вазодилататоров приводят к повышению частоты возникновения гипотензивных реакций - желательному эффекту в рамках гипертензии и нежелательному, если пациенты принимают органические нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (например, силденафил), что усиливает симптоматическую гипотензию и риск падений у пожилых (более склонны к гипотензии вследствие возрастного физиологического ослабления барорефлексов). Наоборот, ЛС, вызывающие задержку натрия и воды (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды), обычно блокируют эффекты мочегонных средств. Антиагреганты и антикоагулянты увеличивают риск возникновения кровотечения у пациентов, принимающих одновременно препараты обеих групп. Все классы антиаритмических препаратов становятся более проаритмогенными при одновременном приеме (например, амиодарон и флекаид) или приводят к брадикардии в случае совместного использования с β -адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов или дигоксином. Сочетанное назначение иАПФ, БРА, антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков приводит к развитию гиперкалиемии.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетические взаимодействия возможны при изменении метаболизма или выделении ЛС. Примером может служить индукция (противоэпилептические средства) или ингибирование (определенные антибиотики, амиодарон) ферментов CYP, приводящее к ослаблению или усилению антикоагулянтных эффектов варфарина. Другие клинически важные взаимодействия включают уменьшение почечной экскреции дигоксина амиодароном, блокаторами медленных кальциевых каналов или рядом ЛС (фибраты, противогрибковые и противовирусные препараты),

ослабляющих метаболизм статинов и увеличивающих риск развития миозита и рабдомиолиза. Практикующие врачи должны знать о таких важных и распространенных проблемах.

Препараты с низким терапевтическим диапазоном заслуживают специального рассмотрения. Для таких средств эффективная терапевтическая концентрация в плазме близка к диапазону концентраций, приводящих к развитию побочных эффектов, поэтому даже незначительные изменения плазменной концентрации могут вызвать отрицательные воздействия. Это, например, касается варфарина, дигоксина, противосудорожных средств и циклоспорина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ

Высокая распространенность ССЗ может свидетельствовать о том, что применяемые препараты назначают крайне широко, на длительный срок и их использование сопровождается высоким риском развития нежелательных эффектов. Главная причина возникновения абсолютного большинства неблагоприятных воздействий, относящихся к использованию сердечно-сосудистых средств, состоит не в том, что они опасны, а скорее в том, что к рутинному применению допущены лишь некоторые из них.

За прошедшие десять лет такие ЛС, как гомотерол^Р (β-адреномиметик), мибефрадил^П (блокатор медленных кальциевых каналов), флосекинан^Р (вазодилатор), церивастатин^П (статины), ксимелаготран^Р (антикоагулянт) и римонабан^Р (агонист каннабиноидной системы) лишились лицензии или были исключены из использования в связи с токсичностью. Для других препаратов, таких как сибутрамин (антагонист рецептора 5НТ), по соображениям безопасности были изменены инструкции к применению.

Наиболее распространены побочные действия первого типа - последствия механизма действия препарата (например, бронхиальная астма, усиленная применением β-адреноблокаторов). Побочные эффекты второго типа не связаны с механизмом действия препарата, поэтому непредсказуемы, часто довольно серьезны, но редки. Ко времени поступления на рынок новый препарат обычно испытывают на 5 тыс. добровольцах. Если серьезные неблагоприятные воздействия встречаются с частотой одно на 5 тыс. или реже, то маловероятно, что они возникнут до тех пор, пока препарат не станет широкодоступным. Побочные эффекты второго типа можно обнаружить лишь при наблюдении после начала продажи ЛС, что служит компонентом оценки любого нового препарата. Национальная комиссия регулирования лекарственных средств европейских стран разработала систему контроля над побочными эффектами лекарственных препаратов с глобальной координацией через Всемирную организацию здравоохранения (Межведомственный центр международного лекарственного мониторинга - Collaborating Centre for International Drug Monitoring, <http://www.who-umc.org>). Примером действенности этой системы среди сердечно-сосудистых препаратов служит изъятие энкаина и флосекина (высокая смертность), мибефрадила^П (множественные взаимодействия с другими ЛС) и терфенадина^П (фатальные сердечные аритмии).

Следует отметить, что серьезные, но непредсказуемые побочные эффекты могут возникать только у одного конкретного представителя класса ЛС, имеющих одну точку приложения. Один из примеров - практолол^П - β-адреноблокатор, изъятый из применения в связи с высоким риском развития ретроперитонеального фиброза. Это осложнение не было обнаружено у других представителей данного класса препаратов. Позднее в связи с неприемлемо высоким риском развития рабдомиолиза по сравнению с другими статинами было прекращено использование церивастатина^П. Ограниченная информация о безопасности препарата во время лицензирования остается убедительной причиной от применения новых ЛС того же класса до возникновения необходимости в них.

ВЛИЯНИЕ НЕКАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

По последним данным, сердечно-сосудистая токсичность рофекоксиба^П (нестероидное противовоспалительное средство) привела к его временному изъятию из продажи и решению вопроса о применении других ингибиторов ЦОГ₂ [21]. Нестероидные противовоспалительные средства - не первые препараты, не предназначенные для лечения ССЗ, способствующие увеличению риска поражения сердечно-сосудистой системы. В 1997 г. после получения данных о неблагоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему были изъаты из продажи фенфлурамин^П и дексфенфлурамин^П (аноректические средства для лечения избыточной массы тела). В 1998 г. в связи с риском развития фатальных аритмий было прекращено применение терфенадина^П (антигистаминное средство). Была показана его связь с системой ингибиторов цитохрома р450. Два года спустя после сообщений о случаях сердечной аритмии и смерти был

изъят из продажи цизаприд[®] (агонист рецептора серотонина 5-HT₄ для лечения гастроэзофагеального рефлюкса).

Благоприятное влияние на другие системы органов может быть ассоциировано с нежелательным воздействием на сердечно-сосудистую систему. Такое направление, как изучение влияния несердечно-сосудистых ЛС на сердце, не является ведущим, поэтому соотношение между сердечно-сосудистым риском и пользой не может быть определено. В пределах существующих регуляторных алгоритмов нелегко обнаружить недостатки препаратов на долицензионном этапе, что создает барьеры к обнаружению относительно необычных побочных эффектов. Существующие законы запрещают регулирующим агентствам вести исследования по безопасности препаратов на этапе постлицензирования. Таким образом, необходимы новые подходы к регистрации сердечно-сосудистых эффектов новых фармакологических средств, не направленных на лечение ССЗ. С целью предсказания сердечно-сосудистого риска можно использовать суррогаты. Американское управление по контролю над продуктами и ЛС (FDA) и Европейское агентство ЛС (EMA) во время разработки ЛС требуют измерения интервала Q-T. Это связано с тем, что существенное увеличение указанного интервала считают предиктором смертельной аритмии. Международная конференция гармонизации (документы E14 и S7B) подчеркивает необходимость определения интервала Q-T во время проведения доклинического и клинического этапов тестирования для оценки состояния сердечно-сосудистой системы в условиях *in vivo* в дополнение к проведению ЭКГ и его оценкой *in vitro*. Оценка также должна включать специализированное исследование состояния реполяризации миокарда [22, 23]. Выводы относительно неблагоприятных эффектов можно сделать только при изучении полученной информации и клинических данных [24].

Неточность может быть минимизирована только при применении фармакогеномики и других новейших технологий. Тем не менее в настоящее время необходимо повысить эффективность определения сердечного риска. Это возможно только с помощью увеличения числа пациентов и продолжительности исследования на стадиях пре- и постлицензирования до значений, позволяющих с уверенностью говорить об отсутствии поражения сердечно-сосудистой системы. Механизмы достижения этой цели вполне доступны [25].

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Сердце - мишень неблагоприятного воздействия многих препаратов. Потенциальные кардиотоксические агенты наиболее ярко представлены среди ЛС, применяемых для лечения рака. Поскольку выживаемость больных раком продолжает увеличиваться, кардиологи все чаще сталкиваются с сердечно-сосудистыми нарушениями, связанными с лекарственной кардиотоксичностью.

Наиболее частые сердечно-сосудистые осложнения при применении антрациклинов и родственных им препаратов (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин[®] и митоксантрон) - СН, дисфункция ЛЖ и, очень редко, потенциально фатальный миокардиально-перикардиальный синдром. Риск развития СН увеличивается с ростом кумулятивной дозы и возраста, после грудной радиотерапии или при ССЗ в анамнезе. Непрерывная инфузия или параллельное назначение дексразоксана могут уменьшить риск возникновения СН. Перед назначением любого потенциально кардиотоксичного препарата требуется базовая оценка функции ЛЖ по данным ЭхоКГ. Доклиническая стадия ССЗ может служить противопоказанием к назначению антрациклинов, поэтому после достижения совокупной дозы 360 мг/м² вплоть до завершения лечения и после него ЭхоКГ следует выполнять повторно. На сегодняшний день не существует стандартных подходов к частоте проведения ЭхоКГ или долгосрочному наблюдению. Острую кардиотоксичность (неспецифические изменения ЭКГ и аритмия) регистрируют редко и обычно считают клинически незначимой.

- Алкилирующие агенты (например, циклофосфамид) могут вызывать миокардит и остановку сердца. Риск увеличивается с ростом совокупной дозы и после проведения грудной радиотерапии или назначения антрациклинов. Острая кардиотоксичность проходит преимущественно спустя 1-10 дней после лечения. Есть сообщения о редких случаях развития геморрагического миокардита.
- Среди моноклональных антител трастузумаб может вызвать остановку сердца и дисфункцию ЛЖ (особенно при сочетании с антрациклинами, циклофосфамидом или паклитакселом). Начальную и последующую оценку функции ЛЖ рекомендовано проводить во время и после лечения. Оптимальный подход к долгосрочному наблюдению не разработан. Ритуксимаб может вызвать острую гипотензию, сосудистый отек или аритмию.
- Интерлейкины могут вызвать гипотензию, связанную с повышением проницаемости сосудов, и преходящую дисфункцию ЛЖ (во время введения). Пациенты, получающие ритуксимаб или интерлейкины, с целью контроля гемодинамики должны подвергаться клиническому мониторингу.

- Антиметаболиты капецитабин и фторурацил могут вызвать ишемию, связанную, вероятно, с сосудистым спазмом или тромбозом (особенно у пациентов с ССЗ в анамнезе). Во время лечения рекомендовано проведение клинического и телеметрического контроля. Цитарабин может вызвать перикардит и, реже, СН.
- Алкалоиды барвинка также могут вызывать ишемию, поэтому требуется наблюдение за состоянием пациентов. Больные с ССЗ могут нуждаться в дополнительном антиангинальном лечении. Паклитаксел может вызывать гипотензию или аритмию, развивающуюся по механизму гиперчувствительности (наджелудочковые или желудочковые тахикардии, АВ-блок).
- Ингибиторы тирозинкиназы - синутиниб^Р и иматиниб - также вызывают остановку сердца и дисфункцию ЛЖ, в связи с чем необходим постоянный мониторинг за состоянием пациентов. Риск развития СН практически исчезает после прекращения лечения.

ФАРМАКОГЕНОМИКА, ФАРМАКОГЕНЕТИКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Фармакогеномика - направление фармакологии, изучающее влияние генетических изменений на чувствительность к препаратам и связь экспрессии гена или нуклеотидного полиморфизма (SNPs) с эффективностью ЛС или его токсичностью. Цель фармакогеномики - развитие рационального подхода к медикаментозному лечению с учетом генотипа пациента, что позволяет гарантировать максимальную эффективность при минимальных отрицательных последствиях. Такие подходы открывают новые горизонты "персонализированной" медицины, в рамках которой назначение ЛС и их сочетаний подбирают в соответствии с уникальной генетикой человека.

Фармакогеномика изучает весь генотип человека, в то время как фармакогенетика - взаимодействие единичных генов с ЛС. Данные по фармакогеномике доступны на Интернет-сайте Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (База данных по фармакогенетике и фармакогеномике; <http://www.pharmgkb.org>).

Вопрос об использовании генетической информации в клинической практике все еще обсуждается. Одна из проблем применения фармакогенетики - отсутствие алгоритма назначения и технической базы для проведения генетического анализа. До настоящего времени не идентифицирован полиморфный вариант, дающий объективную оценку эффективности тех или иных сердечно-сосудистых препаратов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Существует около 60 различных генов *CYP*. Современный список генетических вариаций *CYP* представлен в Интернете (<http://www.imm.ki.se>). Наиболее изученный *CYP*-обусловленный лекарственный метаболизм реализуется ферментами подклассов *CYP2D6*, *CYP3A* и *CYP2C*. Людей с генетически детерминированной низкой активностью *CYP2D6* или полным отсутствием таковой называют медленными метаболизаторами, тогда как лиц с полностью сохранной функцией этого фермента - быстрыми метаболизаторами. Медленные метаболизаторы входят в группу повышенного риска развития пролонгированного терапевтического эффекта препарата или его высокой токсичности. У быстрых метаболизаторов, в свою очередь, не всегда возможно достижение терапевтических доз. Например, инактивация β-адреноблокатора метопролола у медленных метаболизаторов снижена, что приводит к риску развития гипотензии или брадикардии. Блокаторы медленных кальциевых каналов и статины метаболизируются группой *CYP3A*, антикоагулянты группы антагонистов витамина К - *CYP2C*.

Ферментативный метаболизм - не единственный детерминанта фармакокинетики. Лекарственным переносчикам, разделяемым на системы захвата и выведения, отводят особую роль в установлении распределения препарата, его всасывания в кишечнике и экскреции почками. Так, полиморфизм *ABCB1* (Р-гликопротеин) связан с более высоким риском развития токсичности дигоксина.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Существует ряд фармакологических мишеней, таких как рецепторы, ферменты, ионные каналы, липопротеины, факторы коагуляции, и пути сигнальной трансдукции. Они могут иметь различную последовательность генов, что влияет на эффект применяемого ЛС. Можно привести несколько примеров такого полиморфизма: α-аддукцин (*Gly460Trp*), ангиотензиноген (*Met235Thr*), рецептор ангиотензина II 1-го типа (*A1166C*), АПФ (вставка или делеция ACE I/D), переносчик ХС (*CETP*; B1/B2), аполипопротеин Е (АРОЕ; E2/E4), V фактор Лейдена (*Arg506Gln*) и ген гликопротеина IIIa (*GPIIIa*; P₁A₁/A₂ polymorphism). Проведено множество исследований, направленных на обнаружение генов, влияющих на эффекты действия статинов. Был установлен незначительный

вклад полиморфизма ГМГ-КоА-редуктазы и генов АРОЕ, но эти результаты требуют ратификации в более крупных исследованиях. Даже в случае подтверждения этой теории эффекты, вероятно, будут незначительными и не приведут к изменениям в применении этой группы препаратов.

ВАРФАРИН

В отношении варфарина подобрана самая богатая база генетических исследований. Генетические вариации объясняют различия в дозах, назначаемых пациентам: генетика объясняет две трети из 30-60% всех вариаций требуемой дозы, зависящих от генетических, демографических и клинических факторов. Была установлена четкая зависимость между дозозависимым эффектом варфарина и двумя генами белков *CYP2C9* и *VKORC1*. Первый из них отвечает за метаболизм варфарина, а посредством другого препарат реализует свое действие. Существуют два варианта белка *CYP2C9*, не способных полностью метаболизировать варфарин, - *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Установлено, что вариант *CYP2C9*3* обладает значительно меньшей активностью по сравнению с *CYP2C9*2*, поэтому носители этих аллелей нуждаются в меньших дозах препарата, что повышает риск развития передозировки и кровотечения (особенно на начальных этапах лечения). Таким образом, генотип *CYP2C9* связан с кровотечениями [29]. Варфарин реализует свой антикоагулянтный эффект посредством ингибирования фермента витамин К-редуктазы (*VKOR*) и приводит к уменьшению восстановления витамина К. Оказалось, что кинетика и метаболизм варфарина у лиц-носителей генотипа *VKORC1AA* существенно изменяется. Им требуются значительно более высокие ежедневные дозы препарата, чем носителям генотипов *GA* или *GG*. Вариации генов белков *CYP2C9* и *VKORC1* реализуют около 55% изменчивости ежедневной потребности в антикоагулянте. Потребность в ежедневной дозе варфарина у пациентов с полиморфизмом *VKORC1*, *GA*, и *GG* составляет 75% таковой у пациентов с генотипом *AA*. Средняя доза, необходимая пациентам, гомозиготным по *GG*, выше, чем у носителей аллели *GA* и ниже всего у лиц, гомозиготных по аллели *AA*. Была обнаружена корреляция между этнической принадлежностью и активностью *CYP*: у 10% лиц кавказского и афроамериканского происхождения она снижена.

Вопрос о том, когда и как использовать данные генетического анализа в отношении варфарина, все еще обсуждается. Одна из основных проблем - отсутствие четкого алгоритма исследования.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте рассматривают в качестве возможной причины отсутствия эффекта от ее применения, высокого риска развития тромбоза, ИМ, инсульта и увеличения сердечно-сосудистой смертности. Реакция тромбоцита на применение ацетилсалициловой кислоты зависит от комплекса фенотипических особенностей, обусловленных целым рядом генов и молекулярных механизмов. Зависимость эффекта коррелирует с активностью фермента ЦОГ₁, чем отчасти можно объяснить вариабельность активности препарата, но специфический ген, ответственный за эти механизмы, не идентифицирован [30].

Клопидогрел - пролекарство, требующее для перехода в активную форму - 2-оксиклопидогрел - участия ферментов-оксигеназ (*CYP3A4* и другие ферменты семейства *CYP*). Активная форма препарата ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов посредством блокирования рецептора *P2Y12*. По данным авторов, ответ на прием клопидогрела в 4-30% случаев развивается в течение 24 ч. В качестве причины подобного изменения чувствительности к препарату рассматривают его взаимодействие с субстратами и ингибиторами *CYP3A4*, а также полиморфизм путей фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела [31].

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Установлен множественный полиморфизм β-адрено-рецепторов, что объясняет различную выраженность антигипертензивного и кардиопротективного действия β-адреноблокаторов, но генетическое тестирование каждого пациента, получающего препараты этой группы, в широкой клинической практике нецелесообразно.

И β₁- и β₂-подтипы адренорецепторов полиморфны. Выделяют два основных варианта гена β₁-адрено-рецепторов (*Ser49Gly* и *Arg389Gly*) и три варианта гена β₂-адренорецепторов (*Arg16Gly*, *Gln27Glu* и *Thr164Ile*). Они не играют существенной роли при таких ССЗ, как гипертензия, коронаропатия и хроническая СН. Тем не менее пациенты, гомозиготные по аллели *Arg389*, вероятно, обладают высокой чувствительностью рецепторов, в то время как носители гомозиготного полиморфизма *Gly389* - низкой или отсутствием таковой. Наконец, полиморфизм β₂-адренорецепторов типа *Arg16Gln27*, вероятно, обуславливает чувствительность к агонистиндуцированной десенситизации и коррелирует с низкой частотой распространенности СН.

Для подтверждения этих данных и оценки их клинической значимости требуется проведение крупных исследований.

Пациенты с повышенной экспрессией гена β -адрено-рецепторов могут иметь высокие базальные значения ЧСС и АД и при этом демонстрировать большую чувствительность к β -адреноблокаторам.

Фармакокинетика некоторых β -адреноблокаторов (метопролол, карведилол, тимолол, пропранолол) может зависеть от полиморфизма гена белка *CYP2D6*. Так, у пациентов с низким метаболизмом карведилола (5-10% лиц кавказского происхождения) обнаруживают более высокую концентрацию препарата в крови. Фармакодинамические факторы в большей степени, чем фармакокинетические, определяют эффективность лечения β -адреноблокаторами, поэтому оптимальную дозу любого препарата следует подбирать строго индивидуально.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ

Полиморфизмом гена ангиотензиногена (ACE I/D) и рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT₁R), а точнее частотой и степенью его экспрессии, как предполагают, можно объяснить различие реактивности этих рецепторов у представителей белой и черной рас, но исследования по этой теме еще не завершены. Различие аллелей, вероятно, объясняет степень токсичности иАПФ, которая выражается в ухудшении функций почек и возникновении кашля. Специфические признаки, определяющие характер ответа пациента на прием иАПФ в начале лечения, в настоящее время неизвестны, поэтому результаты исследования полиморфизма вышеперечисленных генов, возможно, откроют новые перспективы для применения этих препаратов в клинической практике.

ПОЛЬЗА И РИСК НАЗНАЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТДЕЛЬНЫМ БОЛЬНЫМ

ПОЖИЛЫЕ ЛЮДИ

Пожилые люди составляют самую большую группу пациентов, требующих особого подхода, так как очень часто они страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями и внесердечными нарушениями. Кроме того, пожилые пациенты чаще всего принимают множество различных ЛС, экскрецию которых осуществляют почки и печень. Именно поэтому следует учитывать возможность нарушения функций этих органов у лиц пожилого возраста. Ослабление метаболизма чаще свойственно препаратам, которые выводятся преимущественно печенью, и наиболее часто его обнаруживают у истощенных субъектов. С возрастом уменьшается содержание воды в организме и увеличивается объем жировой ткани, следовательно, количество гидрофильных субстратов уменьшается, а липофильных - растет, что служит основанием для назначения в этой группе больных препаратов в более низких дозах [35]. Так, высокий риск токсичности дигоксина отмечен у пациентов со сниженным почечным клиренсом, что обуславливает его назначение в более низких дозах. В связи с низким содержанием жидкости у пожилых пациентов, изменениями механизма диуретического и натрийуретического эффектов назначение диуретиков в неадекватной дозе приводит к развитию тяжелой гиповолемии, что вызывает ухудшение перфузии жизненно важных органов. Сниженный почечный клиренс петлевых и тиазидных диуретиков приводит к нарастанию их концентрации в плазме крови и, как следствие, к усилению побочных эффектов при нарушении функций почек.

Фармакодинамический эффект сердечно-сосудистых препаратов у пожилых пациентов может быть снижен: наибольшая разница в соотношении "эффективность-возраст" выражается в виде уменьшения эффективности β -адреноблокаторов и слабой реакции сосудов, тканей сердца и легких на их прием. Предполагают, что этот факт обусловлен снижением активности белка G. По данным большинства исследований, с возрастом чувствительность α -адренорецепторов не уменьшается, как и восприимчивость к иАПФ. Что касается блокаторов медленных кальциевых каналов, то отмечено незначительно усиление эффекта ЛС из группы дигидропиридинов, в то время как негидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов не показали изменений у пожилых больных (кроме снижения частоты обнаружения удлинения интервала *P-R*). Одно из изменений, развивающееся у лиц пожилого возраста, - прогрессирующее ослабление регуляции гомеостаза, поэтому эффекты ряда препаратов выражены намного сильнее: в результате приема антигипертензивных средств развивается ортостатическая гипотензия, диуретиков - дегидратация, гиповолемия и электролитные нарушения, при приеме антикоагулянтов - кровотечения, сахароснижающих препаратов - гипогликемия, при применении нестероидных противовоспалительных средств - дисфункция ЖКТ. Ортостаз, обуславливающий

обморочные состояния и падения, у пожилых пациентов регистрируют с частотой 5-33%. Как было упомянуто ранее, нежелательные эффекты приема ЛС у пожилых больных обусловлены не только возрастом, но и сочетанным приемом множества препаратов в связи с большим количеством соматических заболеваний. [36, 37].

Не существует общих правил назначения ЛС для всех пожилых пациентов. Титрование дозы следует проводить строго индивидуально, с учетом массы тела и функции почек. В случае назначения дигоксина полезным считают мониторинг его концентрации в плазме крови, снижение начальной дозы до половины значений, обычных для более молодых пациентов, и ее дальнейшее осторожное повышение до достижения терапевтического эффекта. Кроме того, пациенты старшего возраста редко участвуют в клинических испытаниях, поэтому четкие рекомендации по целевым плазменным концентрациям препаратов не разработаны.

ДЕТИ

Особые трудности возникают при лечении детей, так как большинство препаратов, которых назначают взрослым, не лицензированы к применению в этой группе больных. Наиболее существенная проблема - отсутствие определенной для детей дозы, так как законодательно им запрещено участвовать в клинических испытаниях. Сегодня Европейский союз рекомендует фармакологической индустрии включать детей в процесс испытания ЛС и, предположительно, в скором времени начнутся исследования в области педиатрии. Пока же сердечно-сосудистые препараты детям назначают эмпирически, а расчет дозы выполняют исключительно на основании массы и площади поверхности тела.

ЖЕНЩИНЫ ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Риск назначения ЛС в группе молодых женщин детородного возраста состоит в опасности тератогенного воздействия препарата на плод в случае наступления незапланированной беременности. Так как органогенез происходит в первые 8 нед беременности, существует реальная опасность возникновения пороков развития у плода еще до установления факта беременности. Именно поэтому во время беременности рекомендовано прибегать к применению препаратов с доказанной безопасностью - тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторов. В связи с тем что исследование тератогенности препаратов на беременных провести невозможно, лучше, избегая риска развития опасных побочных эффектов, ограничиться назначением известных ЛС. В случае назначения заведомо тератогенных препаратов (например, иАПФ, БРА, вызывающих пороки развития почек и органа слуха, или статинов) врач обязан предупредить пациентку о побочных эффектах и настоять на эффективной контрацепции. При планировании беременности необходимо отменить прием всех тератогенных агентов и в случае необходимости заменить их безопасными препаратами. Отдельная проблема - назначение варфарина, который обладает тератогенным эффектом в I триместре и вызывает фетальные кровотечения в III триместре. Альтернативой может служить гепарин натрия, так как он не проникает через плацентарный барьер [38].

ПАЦИЕНТЫ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

У пациентов с патологическими изменениями печени требуется снижение дозы препаратов из группы блокаторов медленных кальциевых каналов и антагонистов рецепторов ангиотензина, так как они метаболизируются печенью. Особое внимание следует уделить применению антикоагулянтов, так как они имеют более длительный период полувыведения. Кроме того, дисфункция печени способствует уменьшению активации пролекарств, например большинства иАПФ (включая эналаприл и рамиприл). Предпочтение отдают лизиноприлу, так как он не является пролекарством. Статины, как известно, увеличивают активность печеночных трансаминаз, что требует более тщательного мониторинга состояния печени в случае назначения этих препаратов больным с нарушением ее функции.

ПАЦИЕНТЫ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пациенты с нарушением функций почек (концентрация креатинина в крови более 133 ммоль/л у мужчин и более 124 ммоль/л у женщин либо протеинурия, превышающая 300 мг в течение 24 ч) входят в группу высокого риска развития ССЗ. Известно, что функциональную способность почек можно рассчитать более точно с использованием формул MDRD или Кокрофта-Голта по клиренсу креатинина: если он не превышает 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ в течение 3 мес или более, функцию почек считают сниженной. Доказано, что преимущественное применение препаратов групп иАПФ и БРА замедляет прогрессирование почечной недостаточности и протеинурии, что, в свою очередь, снижает степень сердечно-сосудистого риска. Возможное нарушение функций почек в результате

приема препаратов этих групп считают клинически незначимым, за исключением случаев развития угрожающей гиперкалиемии. Сопутствующее назначение антагонистов рецепторов минералокортикоидов повышает риск возникновения гиперкалиемии, что обуславливает нерациональность его применения. По последним сообщениям Европейского общества кардиологов, повышение концентрации креатинина в крови более чем на 50% по сравнению с исходными значениями либо ее увеличение до 265 ммоль/л приводит к развитию СН. Содержание креатинина около 265-310 ммоль/л - показание к снижению дозы иАПФ на 50% и мониторингу концентрации электролитов в крови. Если содержание креатинина превышает 310 ммоль/л, необходимы немедленная отмена приема иАПФ, контроль электролитного состава плазмы и прекращение применения других ЛС, способствующих увеличению концентрации калия в крови, особенно если она превышает 5,5 ммоль/л. Среди последних можно выделить препараты калия и калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон[®], амилорид[®]). При увеличении концентрации калия в крови до 6 ммоль/л и более необходим мониторинг ЭКГ.

В целях достижения целевых значений АД часто прибегают к использованию диуретиков. Пациенты с нарушением функций почек часто склонны к резистентному типу артериальной гипертензии, поэтому им целесообразнее назначать петлевые диуретики, особенно в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м² - V стадия болезни почек по критериям K/DOKI), когда тиазидные диуретики уже неэффективны.

Метаанализ последних лет показал, что риск возникновения сердечных событий и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хроническими заболеваниями почек (на стадиях преддиализа, диализа и после трансплантации почки) снижается при назначении статинов. Сердечно-сосудистые эффекты статинов у пациентов с почечной патологией или без нее достоверно не отличаются. Эти ЛС одинаково эффективно снижают концентрацию липидов в крови и обладают антипротеинурическим действием, что доказывает безопасность их применения у таких больных (с учетом риска развития рабдомиолиза и гепатотоксичности).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА КАК ОСНОВА ФАРМАКОТЕРАПИИ

Доказательная медицина предполагает назначение только тех ЛС, для которых доказано положительное отношение пользы к риску применения. Внедрение ее принципов привело к впечатляющему улучшению состояния здоровья и результатов лечения пациентов с ССЗ и заложило основы апробации новых ЛС.

Доказательства могут быть получены из результатов различных клинических исследований, включая обсервационные, построенные по принципу "случай-контроль", а также рандомизированные контролируемые клинические исследования. Данные последних исследований наиболее надежны, поскольку только их результаты позволяют установить причинность, т.е. служит ли вмешательство действительной причиной наблюдаемого ответа. Рандомизированные контролируемые клинические исследования разрабатывают для проверки фармакологических гипотез. Любые фармакологические гипотезы, основанные на механизме действия препарата, следует проверять в клиническом исследовании.

Ряд многообещающих фармакологических эффектов не подтвердился при тестировании в клинических исследованиях, и множество фармакологических субстанций так и не стали лицензированными ЛС. Иногда результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, основанных на чрезвычайно надежных фармакологических концепциях, были отрицательными и демонстрировали увеличение риска, включая, в ряде случаев, и увеличение смертности. Медицина, основанная на знании только механизмов действия ЛС, не позволяет оценивать риск, связанный с фармакотерапией. Далеко не все нежелательные эффекты связаны с основным фармакологическим действием препарата, некоторые из них неожиданны. Частоту возникновения и последствия ожидаемых и непредвиденных побочных эффектов можно оценить только в ходе проспективных исследований, включающих рандомизированные контролируемые клинические исследования и фармакоэпидемиологические исследования типа "случай-контроль". Помимо оценки пользы и риска, на принятие новых методов лечения врачами, руководствующимися принципами доказательной медицины, также влияет стоимость или соотношение пользы и стоимости лечения. Определение последнего также требует проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований, так как его нельзя установить методами медицины, основанной только на знании механизмов действия препаратов. Доказательная медицина - наиболее безопасный и эффективный способ лечения пациентов. Фармакологические механизмы лежат в основе гипотез, проверяемых в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

Принцип равновесия - этическая концепция, используемая при планировании и проведении клинических исследований и определяющая возможность их выполнения исключительно в области неопределенности. Вместе с тем исследователи и наблюдательные советы учреждений не всегда совпадают во мнении, что считать неопределенностью, представления о которой могут варьировать в зависимости от индивидуальных, местных, национальных и международных концепций.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Традиционный подход к оценке потенциально большей эффективности нового вида лечения по сравнению с плацебо или лучшим из существующих методов лечения состоит в разработке нулевой гипотезы, предполагающей отсутствие терапевтических преимуществ у экспериментального метода лечения.

Когда в хорошо спланированном исследовании (рандомизированном, без какой-либо предвзятости) сравнивают два вида лечения, любые изменения, скорее всего, можно объяснить различием между препаратами. Оценку достоверности изменений используют для ответа на вопросы: насколько надежны доказательства реальности различий? Могут ли они быть случайными? Тесты на значимость различий позволяют определить величину p (*probability* - вероятность). Чем меньше значение p , тем надежнее доказательства. В качестве условной границы установлено значение p менее 0,05, определяющее статистическую значимость на уровне 5%. Вместе с тем это не доказывает, есть или отсутствует разница между видами лечения. Реальные различия могут быть не идентифицированы, например, из-за того, что число наблюдений слишком мало, чтобы быть достоверным. Оценка эффекта, полученного от лечения, иногда называемая точечной оценкой, окружена некоторой степенью неопределенности. Один из способов выражения неопределенности заключается в определении 95% доверительного интервала (95% ДИ). Например, обнаруженный относительный риск 0,33 с 95% ДИ 0,15-0,53 означает, что с вероятностью 95% значение истинного относительного риска находится в указанных пределах, и есть 5% шансов, что величина относительного риска лежит вне них. Величина доверительных пределов зависит от числа обследованных, частоты наступления исходов, выбранных в качестве маркеров для оценки эффективности лечения (например, смерть, ИМ или инсульт), и выраженности эффекта лечения. Таким образом, оценка различий между видами лечения более точна в крупных исследованиях, и чем больше группа обследованных, тем уже доверительный интервал. Увеличение размеров выборки в четыре раза приводит к уменьшению 95% ДИ вдвое: $p < 0,05$ означает, что 95% ДИ для относительного риска не включает значение 1, а $p > 0,05$ значит, что 95% ДИ содержит значение 1.

Размер популяции (число пациентов), включенной в исследование, устанавливают на этапе планирования и исходных предположений. Это называют подсчетом мощности. Он основан на установлении значения коэффициента α (риск ошибки I порядка, ложноположительный результат) - риска обнаружения различий при их отсутствии. Обычно при $p < 0,05$ его считают равным 0,05. При риске ошибки II порядка (где β - ложноотрицательный результат; риск необнаружения достоверных отличий при их существовании) β обычно считают равным 0,1 или 0,2, при этом мощность соответствует $100(1-\beta)=80-90\%$. Подсчет мощности также включает оценку уровня четкости подбора контрольной группы и степень значимости исследования препарата. Оба оцениваемых показателя должны быть реалистичны и клинически значимы, что часто предопределено доступностью данных прошлых исследований.

СТАНДАРТЫ ОТЧЕТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Цель доказательной медицины - изменение клинической практики. Так как отчеты основаны на данных клинических испытаний, необходимо крайне осторожно подходить к их интерпретации. По ряду причин даже крупные исследования, результаты которых публикуют уважаемые журналы, ставят своей целью только положительную оценку эффекта препарата. Именно поэтому читателю не следует терять бдительность, чтобы не попасть под влияние приукрашенных результатов исследований заведомо низкого качества. Рекомендации CONSORT для авторов и читателей [44] были приняты большинством крупных журналов. Их критерии представлены в табл. 11.1. Основные и наиболее существенные ошибки: чрезмерное акцентирование на положительности результатов, расчет на комплексность результатов, доверие к подгрупповому анализу, стремление к достижению значения $p < 0,05$, несоответствие косвенных и абсолютных значений, неправильный учет и оценка эффектов лечения, неправильные построение и трактовка графических данных.

Таблица 11.1. Обобщенные стандарты доклада результатов исследований (CONSORT)

	Номер по порядку	Описание	Номер страницы
Название и краткий экскурс	1	Принцип, по которому отбирали участников (например, случайный выбор)	
Вступление			
Предпосылки к исследованию	2	Научное обоснование и доказательство рациональности исследования	
Методы			
Участники	3	Критерии отбора участников и места сбора данных	
Введение	4	Точная детализация условий включения в каждую группу с указанием даты и места проведения исследования	
Цели	5	Цели и гипотезы	
Исходы	6	Четко сформулированные первичные и вторичные исходы и, если возможно, методы, способствующие улучшению качества исследования (например, множественность наблюдений, тренировки исполнителей)	
Размер выборки	7	Способ определения размера выборки и, если возможно, указание промежутков между контролями и критериев исключения из исследования	
Рандомизация			
Создание последовательности	8	Используемый для проведения рандомизации метод (например, блокировка, стратификация)	
Методика назначения лечения	9	Метод распределения в случайном порядке (например, пронумерованные контейнеры или центральный телефон) с пояснением, была ли последовательность ослеплена до начала лечения	
Распределение	10	Информация о том, кто проводил распределение, регистрировал участников и распределял их по группам	
Ослепление	11	Знали ли лица, руководящие исследованием и оценкой результатов, о назначении группы. В противном случае, как была оценена успешность маскировки	
Методы	12	Статистические методы, использованные для	

стратификации		сравнения первичного погруппового результата; методы для дополнительных исследований, таких как подгрупповой	
Результаты			
Поток пациентов	13	Поток участников через каждую стадию (настоятельно рекомендовано построение диаграммы). Специально для каждой группы - число рандомизированных участников, пациентов, получающих запланированное лечение, завершающих участие в протоколе и прошедших первичную статистическую обработку	
Набор пациентов	14	Даты, определяющие периоды набора и дальнейшего наблюдения	
Базовые данные	15	Базовая демографическая и клиническая характеристика каждой группы	
Число проанализированных пациентов	16	Число участников в каждой группе, включенных в конкретные протоколы, и степень их эффективности (дробью, например 10/20)	
Исходы	17	Для каждого первичного и вторичного вывода, суммарного результата по группам - эффективность и степень ее доказанности (например, 95% ДИ)	
Групповой анализ	18	Подчеркните разнообразие подходов, описав подгрупповой анализ и уточняющие анализы с указанием их эффективности	
Побочные эффекты	19	Все значимые побочные эффекты препаратов в каждой группе	
Обсуждение			
Интерпретация	20	Интерпретация результатов, принимая во внимание гипотезы исследования, источники потенциальной неточности результатов и опасностей приема препарата	
Потенциальная обобщаемость	21	Внешняя валидность результатов исследования	
Окончательный итог	22	Окончательная трактовка результатов с учетом доказательной базы	

Примечание. В таблице перечислены основные моменты, на которые следует обратить внимание при докладе результатов рандомизированного исследования. Источник: Moher D., Schulz K.F., Altman D.G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials // Lancet. - 2001. - N. 357. - P. 1191-1194.

ЧТО ЕСТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ?

Цель исследований, касающихся сравнения эффективности, состоит в определении существования или отсутствия различий между несколькими вариантами лечения. Различия считают достоверными при $p < 0,05$.

Эквивалентные исследования нацелены на обнаружение сопоставимости по эффектам двух вариантов лечения. Чаще всего их проводят для доказательства большей целесообразности более дешевого или нового лечения, обладающего меньшим количеством побочных эффектов [45]. Результаты эквивалентных испытаний никогда не предъявляют абсолютного совпадения эффектов, так как это требует проведения чрезвычайно широких исследований. Их цель состоит в том, чтобы показать, что статистические различия близки к нулю. Этого, безусловно, недостаточно для создания доказательной базы, поэтому чистые эквивалентные исследования проводят редко. Более распространены исследования, показывающие, что один вариант лечения не хуже альтернативного, и в этом случае отсутствие статистических различий [Δ - граница *non-inferiority* (не хуже) - процентное соотношение двух величин], достигающее 95%, считают достаточным для доказательства. Эквивалентные исследования становятся все более популярными и, так как они должны быть крупными, желательно выбирать наибольшее значение Δ .

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основной результат исследования должен быть схож с предполагавшимся в его начале. Если предполагаемый и реальный результаты не совпадают, возникают искаженные и преувеличенные выводы, попытки прогнозирования положительных результатов на последующих этапах, выделение подгрупп пациентов с положительными результатами из общей массы обследованных или выделение отдельных факторов из первично многофакторных исследований. Именно поэтому выбор конечной точки клинического исследования следует проводить очень взвешенно, а дизайн исследования и его мощность составлять, исходя из нее. Все побочные данные могут лишь дополнять основной результат, подтверждающий или опровергающий начальную теорию, либо служить базой для создания новых гипотез. В исследовании ELITE I проводили сравнение каптоприла и лозартана у пациентов с СН. Первоначально конечной точкой было изучение толерантности пациентов с концентрацией креатинина в крови 26,5 ммоль/л или более во время лечения. В разделе "Интерпретация полученных данных" было заявлено следующее: "В данном исследовании у пожилых пациентов с признаками СН был обнаружен неожиданно низкий уровень смертности при применении лозартана по сравнению с назначением каптоприла". Хотя различия во влиянии на функцию почек отсутствовали, лозартан в целом пациенты переносили лучше, и число больных, отказавшихся продолжать лечение лозартаном, было меньше. Таким образом, снижение смертности было заявлено авторами в качестве конечного результата исследования, хотя оценку различия влияния лозартана и каптоприла на показатели смертности при большей выборке пациентов с явлениями СН планировалось провести на следующей стадии исследования - ELITE II. К настоящему времени известно, что в последнем случае различия отсутствовали. Это наглядно иллюстрирует, что нельзя доверять данным, внезапно полученным в результате исследования, не имевшего своей целью их получение.

Многие исследования первоначально ставят не одну, а несколько конечных целей. Авторы заявляют, что "рассматриваемая ими теория считается обоснованной, если справедливо хотя бы одно из ряда утверждений" [48]. Постановка множества целей - обычный метод решения проблемы множественных результатов, который не требует большой выборки пациентов для подтверждения и поэтому не заявляется в качестве главной цели исследования. Считают, что лечение одинаково влияет на все рассматриваемые факторы, но иногда это утверждение несправедливо, что обуславливает сложность оценки результатов таких исследований. В результате многокомпонентного исследования ValHeFT, сравнивавшего эффекты валсартана и плацебо у пациентов с СН, было установлено, что "валсартан существенно снижает многофакторный риск прогрессирования заболевания и смертности", в то время как на самом деле снижение смертности было обусловлено не использованием валсартана, а госпитализацией больных. Общая смертность была одинаковой в двух группах больных. В рамках исследованных факторов показатели у пациентов, получавших валсартан, были на 13,2% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо (относительный риск 0,87; 97,5% ДИ 0,77-0,97; $p=0,009$), преимущественно в связи с низким числом пациентов, госпитализированных из-за СН: 455 (18,2%) в группе плацебо, 346 (13,8%) - в группе валсартана ($p < 0,001$) [49].

Еще один неверный путь изложения результатов многокомпонентных исследований - предположение о том, что результат в большей степени зависит от отдельных компонентов, чем от суммы факторов. Подходящий пример - исследование CURE, изучавшее влияние клопидогрела на компоненты ОКС, где конечными точками были острый ИМ, определяемый по концентрации

тропонины Т, инфаркт и сердечно-сосудистая смерть [50]. Было показано, что применение клопидогрела приводило к снижению риска возникновения ИМ, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти на 18%. Оказалось, что препарат оказывал эффект только на риск развития ИМ (абсолютное снижение риска - 1,5, количество больных, которых необходимо пролечить, - 67 человек в год), не влияя на инфаркт и сердечно-сосудистую смертность. Соединение всех трех конечных точек в один вывод повлекло за собой неверную трактовку результатов, выражающуюся в том, что клопидогрел снижает риск возникновения ИМ, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти, хотя на самом деле - ИМ, инфаркта **или** сердечно-сосудистой смерти. Возможно, клопидогрел также снижает эти риски, но данных об этом предоставлено не было. Также считают нецелесообразным соединять в одном выводе безопасность и эффективность действия (например, признаки тромбоза и кровотечения при исследовании антитромботических препаратов). Такие данные следует оценивать отдельно, что позволяет подчеркнуть риск и положительные эффекты.

В представленных выше примерах цель исследований состояла в оценке так называемых реальных конечных точек, таких как смерть или серьезные сердечно-сосудистые катастрофы, но не во всех испытаниях используют именно эти показатели. Суррогатные цели проще измерить. Они, предположительно, имеют большее прогностическое значение для реальной клинической практики (например, АД, концентрация ХС в крови, толщина комплекса "интима-медиа" сонных артерий, число ЭС или снижение сегмента ST по данным ХМ). Так как корреляция между суррогатными факторами и действительными конечными точками не всегда однозначна, к оценке результатов таких исследований следует подходить с особым вниманием. В исследовании CAST [52] был изучен эффект применения антиаритмических препаратов I класса у больных с ИМ. Хотя предыдущие исследования показали, что прием этих ЛС снижает риск возникновения ЖЭС после перенесенного ИМ, а другие исследования показали связь между ЖЭС и неблагоприятным исходом, до исследования CAST четких данных о корреляции между приемом указанных средств и показателями смертности не было. Исследование CAST показало, что, вопреки подавлению аритмии, показатель смертности при наблюдении в течение 10 мес составил 8,3% у больных, получавших антиаритмические препараты, и 3,5% - у получавших плацебо, что кардинально противоречило результатам ранее проведенных исследований. Таким образом, на основании суррогатных показателей нельзя проводить лицензирование ЛС и изменять клинические подходы. Единственным исключением из правила служат показатели АД и концентрация ХС в крови.

ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ

Практикующим врачам и кураторам исследований крайне важно знать о существовании пациентов, более или менее чувствительных к эффектам исследуемого препарата (в том числе и побочным). Подавляющее большинство исследований включает погрупповой анализ, что одобряет их руководство. Это связано с возможностью определения группы риска среди обследуемых. Например, по данным исследования BARI (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation, Исследование эффективности реваскуляризации при шунтировании и ангиопластики), у пациентов, страдающих сахарным диабетом, смертность после ангиопластики была практически в два раза выше таковой после шунтирующих операций ($p=0,003$) [53].

Групповой анализ позволяет обнаружить гетерогенность ответа на проводимое лечение среди клинически важных групп больных, но оценка полученных результатов ограничена множественностью данных и низкой статистической доказуемостью. Например, при общем отрицательном результате обнаружен положительный результат в одной группе больных [54], как получилось в исследовании BEAUTIFUL, опубликованном в журнале "The Lancet". Авторы пытались выяснить, насколько ивабрадин снижает заболеваемость ССЗ и смертность у пациентов с коронарными патологиями и дисфункцией ЛЖ. В разделе "Оценка полученных данных" было указано: "Урежение сердечного ритма под влиянием препарата ивабрадин не ведет к доказанным положительным результатам течения заболевания у пациентов со стабильным течением ИБС и дисфункцией ЛЖ, но это ЛС может быть применено у лиц с ЧСС 70 в минуту и выше". Хотя оборот "может быть применено" и не означает точность этого утверждения, читатель может неверно интерпретировать его как доказанный факт [55].

Крайне важно делать акцент на общий результат, так как подгрупповые данные могут быть переменными. Истинна только оценка начальной общей гипотезы. Это положение хорошо проиллюстрировано на примере исследования ISIS-2. Групповой анализ данных применения ацетилсалициловой кислоты показывает зависимость ее эффективности от даты рождения пациентов: наибольший эффект отмечен у больных, рожденных под знаками Весы и Близнецы.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ: АБСОЛЮТНОЕ И ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ РИСКА

Если исследование признано положительным, это значит, что проводимое лечение доказало свое преимущество, но возникает вопрос: насколько это преимущество значимо? Степень оценки статистической достоверности (величина p) не показывает, насколько проводимое лечение эффективно. Крупные исследования позволяют обнаружить крайне малую эффективность лечения, в то время как его значимая эффективность может быть показана в пограничных по доказательной ценности исследованиях. Так каков же лучший способ оценки терапевтической эффективности, способный внести изменения в клиническую практику?

Рассмотрим гипотетическое клиническое исследование эффективности антиагрегантной терапии у 2 тыс. мужчин и женщин с высоким риском развития ИБС. Предположим, что 1 тыс. лиц получали лечение и 1 тыс. - плацебо. Наблюдение проводили в течение пяти лет. Его результаты представлены в табл. 11.2 (исследование А). У 200 из 1 тыс. лиц, получавших плацебо, зарегистрированы признаки ИБС, среди получавших лечение - у 100 человек. Эта разница статистически достоверна ($p < 0,0001$), но важно ли это для практики?

Таблица 11.2. Оценка преимуществ лечения в трех гипотетических исследованиях

Профиль исследования	Количество случаев в группе плацебо, $n=1000$	Количество случаев в группе, получавшей лечение, $n=1000$	АСР, 95% ДИ	ОСР, 95% ДИ	Значение χ^2 , величина p	Число больных, которых необходимо пролечить, 95% ДИ
Исследование А	200	100	10 (6,9, 13,1)	50 (37,5, 60)	$\chi^2=38,5$	10 (8, 14)
Высокий риск					$p < 0,0001$	
Исследование В	100	50	5 (2,7, 7,3)	50 (30,6, 64)	$\chi^2=17,3$	20 (14, 37)
Средний риск					$p < 0,0001$	
Исследование С	20	10	1 (-0,1, 2,1)	50 (-6,3, 76,5)	$\chi^2=2,74$	100 (48, 1000)
Низкий риск					$p=0,098$	

Примечание: АСР (абсолютное снижение риска) - разность частоты встречаемости событий в контрольной группе и группе лечения; ОСР (относительное снижение риска) - АСР/частота встречаемости событий в контрольной группе; число больных, которых необходимо пролечить, = $100/\text{АСР}$.

Как уже было сказано, у 200 из 1 тыс. лиц, получавших плацебо, возникли признаки ИБС, т.е. пятилетний абсолютный риск развития ИБС составил 20% (высокий риск). В результате лечения он снизился на 10% в течение пяти лет. Можно провести расчет абсолютного и относительно снижения риска (формула для расчета представлена в сноске к табл. 11.2). Абсолютное снижение риска (АСР) - простая разница рисков в группах, относительное снижение риска (ОСР) - процентное соотношение между риском в обследуемой и контрольной группах. Ясно, что в нашем гипотетическом исследовании АСР составит 10% (20-10%), а ОСР - 50% ($10/20 \times 100\%$). Приведены также доверительные интервалы для этих величин.

По аналогии с вышеприведенным исследованием применения ацетилсалициловой кислоты 10% АСР соответствует снижению риска у 10 из 100 пролеченных пациентов в течение пяти лет. ОСР показывает, что это лечение уменьшает распространенность коронарных событий в два раза. Какой же из показателей наиболее точно показывает степень эффективности? Для ответа на этот

вопрос рассмотрим другое исследование того же препарата, но у пациентов с меньшим риском (см. табл. 11.2, исследование В). В этом исследовании частота встречаемости в контрольной группе в течение пяти лет ниже, и составляет 10%. Она также уменьшается в два раза благодаря лечению. Таким образом, ОСР по-прежнему составляет 50%, но уменьшилось АСР (5%). В третьем исследовании (см. табл. 11.2, исследование С) участвовали лица с еще меньшей степенью риска. Признаки ИБС зарегистрированы у 2% пациентов в группе плацебо и у 1% лиц исследуемой группы. Соответственно ОСР вновь составляет 50%, а АСР снова ниже (1%). Из приведенных примеров следуют следующие выводы.

Во всех трех исследованиях отмечено одинаковое значение ОСР при абсолютно различных показателях АСР, значит, ОСР не отражает степень лечебной эффективности, поэтому более точным можно считать показатель АСР.

В представленных исследованиях происходит пропорциональное снижение риска развития ИБС, и из двух показателей более зависим от него АСР. Другими словами, АСР можно представить как произведение ОСР и частоты встречаемости ИБС в контрольной группе. Таким образом, чем выше риск развития заболевания, тем более обосновано таргетное лечение. Эту стратегию сегодня применяют при назначении статинов и антикоагулянтов для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, из результатов исследования заметно, насколько показатель риска в контрольной группе определяет степень объективности лечебного эффекта. При сравнении значений p и χ^2 в исследованиях А и С (см. табл. 11.2) видно, что степень доказательности исследования, включающего 2 тыс. человек, снижается при использовании критерия ОСР.

РАЗМЕР ВЫБОРКИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хотя АСР - хороший показатель эффективности лечения, его нелегко концептуализировать. В исследовании А АСР, равное 10%, показывает, что 10 случаев развития ИБС из 100 удалось предупредить благодаря лечению, т.е. из в одном из десяти случаев удастся избежать возникновения осложнений ИБС. Количество больных, которых необходимо подвергнуть лечению, чтобы спасти одного, называют числом больных, которых необходимо пролечить. Его рассчитывают как $100/АСР$ (если АСР выражено в процентах) либо как $1/АСР$ (если АСР - абсолютная величина).

Несмотря на показательность АСР и числа больных, которых необходимо пролечить, обзор рекламных показателей клинических испытаний указывает на следующее: эффективность лечения обычно выражают с помощью ОСР (собственно значение этого показателя - более крупное число, чем АСР, что соответствует рекламным целям), в то время как побочные эффекты - показателем АСР, что позволяет скрыть действительную токсичность препарата.

Идеальное число больных, которых необходимо пролечить, равно 1, т.е. эффективным было лечение каждого пациента, но случаи такой эффективности довольно редки. В качестве примеров можно привести лечение инсулином с целью профилактики кетоацидоза при сахарном диабете 1-го типа, назначение левотироксина натрия для профилактики гипотиреоза. Число больных, которых необходимо пролечить, менее 10 регистрируют при лечении инфекционного процесса некоторыми антибактериальными препаратами, но в случае ССЗ его значения много выше (рис. 11.7). Данные клинической эффективности обычно не предоставляют пациентам, хотя многие из них желают с ними ознакомиться. Исследования показали, что такая информация повышает приверженность больных лечению даже препаратами с числом больных, которых необходимо пролечить, более 30 [56].

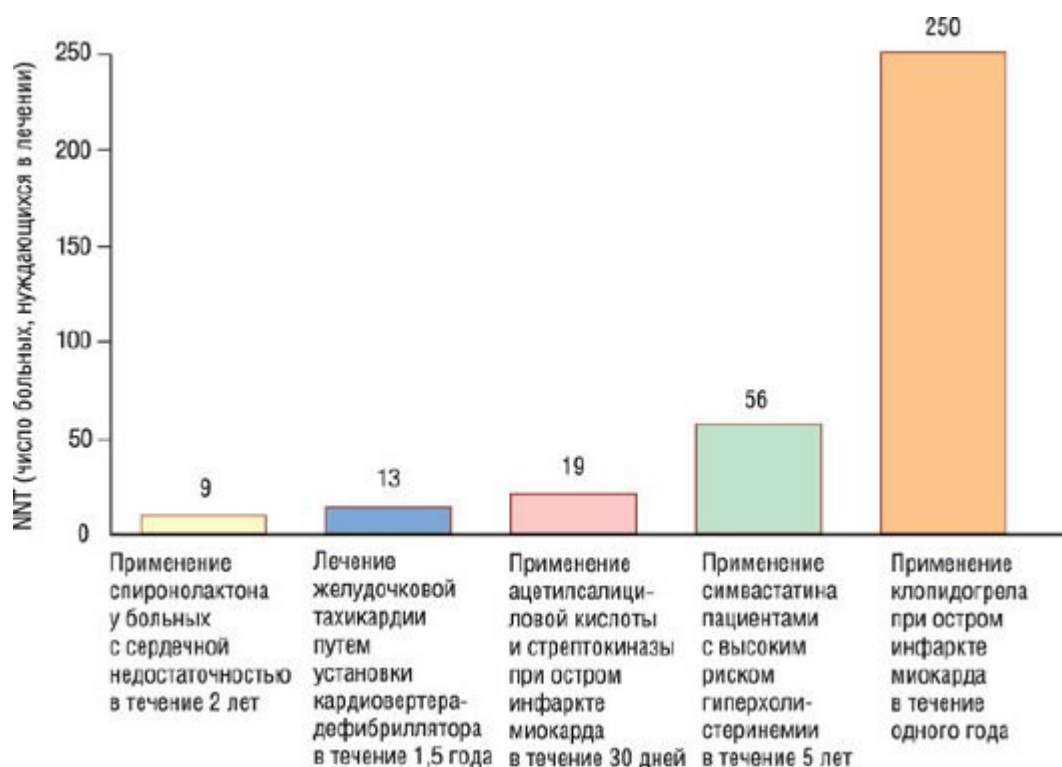


Рис. 11.7. Применение общего показателя числа больных, которых необходимо пролечить, для сердечно-сосудистых препаратов в целях снижения смертности: чем ниже показатель, тем выше эффективность профилактики смертности. Следует обратить внимание, что некоторые препараты для в/в введения назначают короткими циклами (тромболизис и применение ацетилсалициловой кислоты при остром ИМ), другие - на более длительный срок (статины), а некоторые - неэффективны (клопидогрел неэффективен в отношении снижения риска смерти).

Показатель, родственный числу больных, которых необходимо пролечить, - количество больных, которое необходимо пролечить для возникновения побочных эффектов. Исследование CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression) может служить хорошим примером: у пациентов, перенесших ИМ, при приеме антиаритмических препаратов I класса ОСР составил 60%, АСР - 4,8% [45].

Количество больных, которых необходимо пролечить для возникновения побочных эффектов, в этом случае составило $100/4,8=21$. Из 21 пролеченного пациента один умер. Еще один пример: число больных, которых необходимо пролечить, при использовании ингибиторов ЦОГ₂ с целью предотвращения развития пептической язвы составило 100 при увеличении риска сердечно-сосудистых событий, при этом количество больных, которое необходимо пролечить для возникновения побочных эффектов, составило около 100.

ОСР в большинстве базовых исследований рисков при ССЗ схож для ряда терапевтических схем. По данным табл. 11.3, пропорциональное снижение риска совпадает для антигипертензивной терапии при первичной профилактике инсульта или коронарных событий и для ацетилсалициловой кислоты и статинов - при лечении ИБС [57]. Таким образом, независимо от обследуемой группы, решающим фактором для определения абсолютной эффективности лечения служит степень начального риска.

Таблица 11.3. Относительное снижение риска в некоторых исследованиях

Вмешательство	Исход	Относительное снижение риска, %	Ссылка
Использование тиазидных диуретиков для первичной профилактики гипертензии	ИМ	22	61
	Инсульт	31	
Использование статинов для вторичной профилактики	Смертность от ССЗ или ИМ без фатального	25	62

	исхода		
Использование ацетилсалициловой кислоты для длительной вторичной профилактики	Любое серьезное сосудистое нарушение	25	63
Использование иАПФ в условиях СН	Смерть	20	48
Использование β -адреноблокаторов в условиях СН	Смерть	37	64

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КРИВОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Так как графическое отображение полученных результатов крайне удобно и показательно как для авторов, так и для читателей, необходимо уметь проводить его объективную оценку. Пококк (Рососк) и соавт. издали прекрасное руководство по подготовке доклада результатов исследования и использованию в нем графиков [63]. Эффективные сердечно-сосудистые препараты уменьшают риск прогрессирования заболеваний, но не исключают его полностью. И в случае приема пациентом плацебо, и в случае терапевтического воздействия кривая выживаемости будет снижаться (рис. 11.8), и чем дольше проводится исследование или выше смертность (например, в случае исследований в области онкологии), тем больше будет снижаться кривая до тех пор, пока не исчезнет со смертью последнего пациента. Расстояние по вертикали между двумя кривыми в любой момент времени - показатель АСР (см. рис. 11.8). Следует обратить внимание, что величина АСР (следовательно, и число больных, которых необходимо пролечить) будет изменяться в зависимости от выбранного момента времени, и АСР, заявленное в конце исследования, будет соответствовать именно этой временной точке.

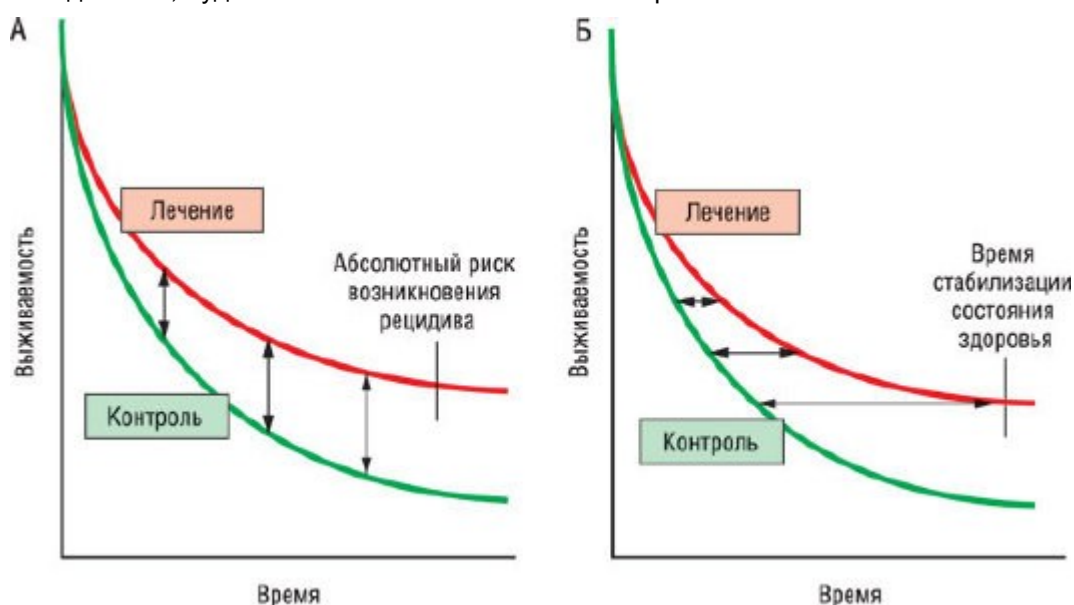


Рис. 11.8. Кривые выживаемости, отражающие сравнение эффекта лечения сердечно-сосудистыми препаратами и плацебо: в начале кривой выживаемость составила 100% в обеих группах, но со временем часть пациентов из группы плацебо достигли конечной точки, т.е. смерти. А - абсолютное снижение смертности (расстояние между кривыми по вертикали) зависит от временной точки. Б - длительность периода здоровья (расстояние между кривыми по горизонтали) также зависит от выбранной временной точки.

Если исследование сопровождается низким риском, как в случае большинства ССЗ, то кривая выживаемости будет неглубокой, и исследование покажет лишь данные ее начальной части. Выводы в рамках доступных данных в зависимости от характера кривой будут подразделяться на три категории.

- Первый тип - кривая продолжает отклоняться, т.е. эффективность со временем вырастет. Примеры исследований: HPS (Heart Protection Study, Исследование защиты сердца), RALES (The

Randomized Aldactone Evaluation Study, Исследование эффективности спиронолактона у больных СН).

- Второй тип - кривая рано разделяется и затем идет параллельно, т.е. эффективность лечения останется постоянной. Это возможно в случае, когда лечение проводили однократно, например лечение стрептокиназой в ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival cohort, Второе международное исследование выживаемости при ИМ; [65]).
- Третий тип - кривые сходятся в одной точке после окончания лечения, т.е. эффективность лечения со временем уменьшается, например определение концентрации активированного протеина С у больных бактериальным сепсисом в исследовании PROWESS (The Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis, Всемирное исследование роли С-белка при тяжелом сепсисе).

Второй показатель кривой выживаемости - горизонтальное разделение - время, свободное от осложнений (см. рис. 11.8). В исследовании ISIS-2, изучавшем одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и пролонгированной формы стрептокиназы в течение одного года, эффективность лечения оказалась сопоставима с таковой при применении иАПФ в случае лечения СН [67]. Относительно доказанности снижения риска время, прошедшее без осложнений, по данным кривой будет зависеть от выбранного временного промежутка и не может быть точно оценено в рамках завершеного исследования.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интерпретируя полученные данные, необходимо отразить следующие положения:

- внутренняя валидность - доказанность данных исследования;
- достаточность выборки пациентов, т.е. достаточно ли пациентов было обследовано;
- сопоставимость результатов с данными других исследований;
- внешняя валидность - применимость данных исследования в клинической практике.

ВНУТРЕННЯЯ ВАЛИДНОСТЬ

Доказанное специфическое сравнение двух групп пациентов определяется сопоставимостью этих групп по всем показателям, кроме тех, на которые направлено лечение. Лучший способ достижения такого баланса групп - рандомизация. В этом случае метод лечения определяют случайно. Рандомизация дает уверенность в том, что ни врач, ни больной не знают, какой вариант лечения использован, что устраняет влияние сознательных и подсознательных факторов. Рандомизация также гарантирует идентичность оценки полученных данных. Не гарантируя сбалансированность групп, рандомизация обеспечивает их среднюю сопоставимость. Так как сбалансированность также определяют случайно, необходимо согласовывать базовые характеристики и, при необходимости, вносить поправки. Стратификация рандомизации обеспечивает некоторую защиту от несбалансированности групп: на основе одного или двух факторов риска пациентов распределяют по группам и рандомизацию проводят отдельно для каждой из них.

Изучая отчет о клиническом испытании, необходимо обращать внимание на факт существования рандомизации и правильность ее проведения. Существует несколько методов рандомизации и не все они объективны. Центральная рандомизация с использованием специфического программного обеспечения для проведения случайного распределения - стандартный и единственный приемлемый способ в условиях открытого (не слепого) исследования. Все данные рандомизированных пациентов, независимо от их судьбы и того, получали ли они препарат, были исключены из исследования, переведены на другое лечение или показали плохую приверженность лечению, должны быть включены в итоговый погрупповой анализ, который называют анализом намерений к лечению. Это обеспечивает несмещенную сравнительную оценку различных стратегий.

Другие показатели внутренней ценности включают оценку степени деперсонализации исследования (например, двойное слепое исследование). Также оценивают качество и объем ухода за больными, неприверженными к лечению, полноценное решение проблем, связанных с выходом из исследования, соответствие между выводами и первичными целями, оптимальное изложение материала по степеням риска и ограничениям в рамках исследования.

ВНЕШНЯЯ ВАЛИДНОСТЬ

Внешняя ценность результатов исследования зависит от их применимости в рутинной клинической практике [68]. Такие исследования, как, например GISSI-1 [69] и HPS [70] имеют очень высокий уровень ценности. В исследовании GISSI-1 была изучена эффективность проведения тромболиза у больных с острым ИМ в первые 12 ч с момента его развития, с подтвержденным диагнозом и не имеющих противопоказаний. Результат этого исследования имел большую клиническую ценность, а полученные данные до настоящего времени широко применяют в практической деятельности.

Определение параметров крупных исследований крайне важно для стран с различными системами здравоохранения. Четкие критерии подбора пациентов позволяют избежать гетерогенности групп, определить уровни риска и снизить необходимый объем выборки, что позволит создать группу больных, соответствующую жизненным реалиям. Одним из способов подсчета внешней ценности служит оценка соотношения рандомизированных и нерандомизированных пациентов и соотношение пациентов внутри рандомизированной группы. Практикующий врач также может сравнить базовые характеристики рандомизированных пациентов и пациентов из его личной практики.

Тактика лечения должна быть подвержена стандартизации с учетом показателей доказанности, актуальности, адекватности контроля и мер безопасности по сравнению с другими методами терапии. Клиническую значимость полученных данных окончательно определяют уже практические врачи: необходимо оценить, соответствует ли ведение больных (частота контрольных обследований, длительность наблюдения) в рамках исследования общепринятым стандартам. Внешнюю ценность результатов исследования безопасности применения препарата определяет полнота изложения всех побочных эффектов. В исследовании HOPE [71] и ONTARGET [72] авторы не включили пациентов, не переносивших рамиприл, поэтому полученные данные риска развития рамиприлобусловленного кашля нельзя использовать в клинической практике.

МЕТААНАЛИЗ

Метаанализ - объективный количественный подход к соотношению результатов различных, но сопоставимых исследований. Ясно, что любое отдельно взятое исследование слишком мало, и суммирование данных даст более полное представление о проблеме, поэтому цель мета-анализа состоит в сопоставлении данных всех доступных исследований, предоставлении сводных данных, оценке предложенных гипотез и средней терапевтической эффективности, а также формировании общих выводов.

Важно, что метаанализу должны подвергаться только рандомизированные исследования, включающие одинаковое лечение у схожих групп пациентов, имеющие идентичные конечные цели, дизайн и характеристики ведения больных. Объединение всех исследований - нелегкая задача, так как данные некоторых из них могут быть не опубликованы и, следовательно, недоступны. Большинство опубликованных метаанализов имеет недостаточно высокое качество, и их изучение наводит на мысль о статистической неполноценности метода. Кроме того, метаанализ - расчетный, а не прямой метод измерения, что ограничивает его применение.

Достойный пример полноценного метаанализа - метаанализ исследований эффективности тромболиза у больных с острым ИМ [73], применения иАПФ у лиц с СН [67] и эндартерэктомии из общей сонной артерии у пациентов с транзиторными ишемическими атаками, малыми формами инсультов в сочетании со стенозом сонных артерий [74]. Было установлено, что тромболизис наиболее эффективен у пациентов с подъемом сегмента ST (по данным ЭКГ) либо впервые диагностированной БЛНПГ; применение иАПФ эффективно у пациентов с СН любой степени, а эндартерэктомия следует проводить у больных с сужением просвета сонной артерии более чем 70%.

Существуют такие примеры метаанализов, когда данные ряда малых исследований были опровергнуты результатами одного крупного испытания. Например, результаты метаанализа исследования в/в введения сульфата магния при лечении ИМ, опубликованные в 1993 г. [75], были кардинально изменены в 1995 г. под влиянием более крупного испытания ISIS-4 [76]. К таким же случаям можно отнести исследование применения ацетилсалициловой кислоты для профилактики презклампсии [77]. Наиболее вероятное объяснение в каждом случае замены данных метаанализов более мелких исследований результатами более крупных испытаний - их лучший конечный результат. Проблема склонения данных метаанализов в ложноположительную сторону остается одной из самых важных, но имеет простое решение - поиск неопубликованных данных.

ОТДЕЛЬНЫЕ КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ

В табл. 11.4-11.13 представлены данные об эффективности большинства сердечно-сосудистых препаратов. ЛС распределены в зависимости от фармакологических классов.

Таблица 11.4. Инотропные препараты [78, 79]

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика [80, 81]	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Дигоксин (экстракт наперстянки) [82]				
СН [83-86]	Ингибитор Na^+/K^+ -АТФазы (периферический). Стимуляция блуждающего нерва (центральная)	Биодоступность - 75%. Связывание белками плазмы - 20%. Почечный клиренс - 90%. Период полужизни в плазме крови - 36 ч	Низкий терапевтический индекс: рекомендован. Сердечные: желудочковые аритмии, изменения ЭКГ. Внесердечные: тошнота, нарушение цветового зрения, психопатии [87]	Большое количество: петлевые диуретики, антиаритмические препараты, β -адреноблокаторы (АВ-блокада II-III степени, в отсутствие пейсмейкера - ЖЭС, предсердная тахикардия с синдромом WPW, ЖТ, гипокалиемия)
Эноксимон ^Р [88], милринон ^Р [89]				
Острая СН	Ингибитор фосфодиэстеразы 3. Усиление сократимости миокарда, вазодилатация	Только в/в введение. Быстрое повышение сердечной сократимости (5-15 мин), стабильное в течение всего периода инфузии, быстрое выведение	Сердечные аритмии. Головная боль	Не выражены (обструктивная кардиомиопатия, тяжелый аортальный стеноз, ФП, гиповолемия, аневризма ЛЖ)
Симпатомиметики [90]				
Эпинефрин: острая СН, анафилактический шок	Агонист α - и β -адрено-рецепторов, спазм сосудов, положительный инотропный и хронотропный эффект	В/в и п/к введение	Аллергические реакции на дисульфид натрия	α - и β -Адреноблокаторы (желудочковая аритмия, обструктивная кардиомиопатия, стенокардия)
Изопреналин (изотеренол ^Р): АВ-блокады,	Неселективный β -агонист: повышение	Период полужизни в плазме крови - 3-	Тахикардия, аритмии, стенокардия,	Галогеновые анестетики (усиливают

"сердечный арест" или остановка сердца	сердечного выброса, вазо- и бронходилатация	7 ч. Выводится почками	головные боли. Аллергические реакции на дисульфид натрия	аритмию). β-Адреноблокаторы (снижение эффекта, тахикардия более 130 в минуту, интоксикация диоксином, ИМ)
Допамин [91, 92]: низкий сердечный выброс после операций на сердце; кардиогенный шок	Агонист допаминовых рецепторов (в низких дозах): диуретический, положительный инотропный эффект. β-Агонист (в средней дозе): положительный инотропный эффект, вазодилатация. α-Агонист (в высоких дозах), вазоспазм	Только в/в введение. Период полужизни в плазме крови - 2 мин	Аритмии, тошнота. Аллергические реакции на дисульфид натрия	Не разводить растворами. Галогены, ингибиторы моноаминоксидазы (обструктивная кардиомиопатия, тяжелый аортальный стеноз)
Добутамин [93, 94]: острая СН	β ₁ -Агонист: усиливает сократимость миокарда и сердечный выброс	Только в/в введение. Период полужизни в плазме крови - 2 мин	Тахикардия, повышение АД, аритмии, ишемия миокарда	β-Адреноблокаторы - ослабление эффекта (обструктивная кардиомиопатия, тяжелый аортальный стеноз)
Допексамин ^P : острая СН	β ₂ -Агонист (ингибитор обратного захвата адреналина) и агонист допаминовых рецепторов: усиление сердечного выброса, вазодилатация	Только в/в введение. Период полужизни в плазме крови - 6-7 мин	Тахикардия, аритмии, стенокардия, тошнота	Адреноблокаторы - ослабление эффекта. Ингибиторы моноаминоксидазы (обструктивная кардиомиопатия, тяжелый аортальный стеноз, феохромоцитома)
Левозимендан ^P [95, 96]	Усиливает чувствительность к кальцию, положительный инотропный эффект, вазодилатация	Только в/в введение. Период полужизни в плазме крови - 1 ч. Период полужизни активного метаболита - 70-80 ч	Аритмии, тошнота, головная боль, ощущение сердцебиения, головокружение, гипотензия	-

Таблица 11.5. Антиаритмические препараты [97]

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Класс I [98]				
Цибензолин ^P [99, 100]: профилактика повторной ЖТ при отсутствии СН	Отрицательный инотропный эффект, увеличение времени сокращения, блокада дополнительных сокращений	Биодоступность - 90%, не связывается с белками плазмы, период полужизни в плазме крови - 7 ч (увеличивается у пожилых). Выводится почками (60% в неизменном виде)	СН, блокады, аритмии, тремор, головокружение, тошнота	β-Адреноблокаторы, антиаритмические препараты II класса (ИМ, СН, АВ-блокада при наличии пейсмейкера)
Дизопирамид ^а [101]: желудочковые аритмии, НЖТ, профилактика электрошока у пациентов с автоматическим водителем ритма	Уменьшение амплитуды потенциала автоматизма, увеличение рефрактерного периода, замедление проведения, отрицательный инотропный эффект	Внутрь и в/в. Биодоступность - 90-100%. Период полужизни в плазме крови variabelen. Метаболизируется с антихолинергическими субстанциями	СН, блокады, аритмии. Ассоциированы с эффектами атропина: острая задержка мочи, сухость во рту, нарушения зрения	β-Адреноблокаторы, антиаритмические препараты I класса, эритромицин ^P (ИМ, СН, АВ-блокада при наличии пейсмейкера, удлинение интервала Q-T, глаукома, миастения)
Флекаинид ^P [102]: желудочковые аритмии, НЖТ, профилактика электрошока у пациентов с автоматическим водителем ритма	Увеличение рефрактерного периода, замедление проведения, отрицательный инотропный эффект	Биодоступность - 90-100%, период полужизни в плазме крови - 14 ч. Выводится почками	СН, АВ-блокада, аритмии, неврологические нарушения	β-Адреноблокаторы, антиаритмические препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИМ, СН, АВ-блокада при наличии пейсмейкера)
Лидокаин: профилактика желудочковых аритмий у пациентов с острым ИМ	Действие на уровне желудочков - уменьшение аритмии. Не влияет на проводимость и сократимость	Только в/в введение. Метаболизируется в печени (CYP1A2, 3A4). Выводится почками	Влияние на ЦНС (++) , дыхательную систему, снижение АД, аритмии, "сердечный арест"	Антиаритмические препараты I класса, циметидин, амиодарон, β-адреноблокаторы (АВ-блокада, эпилепсия)
Фенитоин: аритмии, вызванные приемом препаратов	Антиэпилептическое средство	Только в/в введение	Фибрилляция желудочков, нарушение проведения, нарушения со	Аллергические реакции

наперстянки			стороны ЦНС	
Пропафенон [103]	Предсердия: увеличение времени проведения и рефрактерного периода, замедление предсердно- желудочковой проводимости. Желудочки: увеличение времени проведения и рефрактерного периода. Блокада β-адрено- рецепторов и отрицательный инотропный эффект	Биодоступность - 100%. Период полужизни в плазме крови - 4 ч. Выводится печенью	СН, АВ-блокада, аритмии, тремор, головные боли, тошнота, извращение вкуса, редко - гепатит	β- Адреноблокаторы, антиаритмические препараты I класса (ИМ, СН АВ- блокада, цирроз печени)
Гидрокинидин P [104]: желудочковые аритмии, НЖТ, профилактика электрошока у пациентов с автоматическ им водителем ритма	Снижение автоматизма, скорости проведения, возбудимости. Отрицательный инотропный, антихолинергическ ий, вазодилатирующий эффект	Биодоступность - 80%. Высокое сродство к тканям. Период полужизни в плазме крови - 7-9 ч. Выводится почками	Аритмии, нарушения проведения, анемия, нарушения со стороны ЖКТ	β- Адреноблокаторы, антиаритмические препараты, некоторые антипсихотические средства (СН, АВ- блокада при наличии пейсмейкера, удлинение интервала Q-T, дигоксиновая интоксикация, двунаправленная ЖТ)
Класс II: β-адреноблокаторы (см. табл. 11.9)				
Класс III				
Амиодарон [105]: профилактика ЖТ и НЖТ и фибрилляции, замедление и устранение ФП и ТП [106]	Влияет преимущественно на третью фазу потенциала действия. Брадикардия, уменьшение адренергических влияний, увеличение рефрактерного периода, замедление проведения по	Биодоступность - 30-80%. Действует медленно. Рекомендован длительный прием. Период полужизни в плазме крови долог и вариабелен - от 20 до 100 дней. Выводится преимущественно печенью. Действует на протяжении 10- 30 дней после	Отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, фотосенсилизац ия, гипо- и гипертиреоз, интерстициальна я пневмопатия, тремор, гепатит, брадикардия	Все ЛС, замедляющие реполяризацию (риск развития двунаправленной ЖТ). Антипсихотические препараты, антиаритмические средства, усиливающие брадикардию. Циклоспорин

	дополнительным путям. Усиление коронарного кровотока. Отрицательный инотропный эффект отсутствует	отмены [107]. В/в введение [108]		(редукция его метаболизма амиодароном). Необходим контроль концентрации калия в крови (брадикардия, нарушение автоматизма синусового узла, АВ-блокада, гипертиреоз, аллергическая реакция на йод, беременность, кормление грудью)
Дронедорон ^Р [109, 110]: профилактика ЖТ и НЖТ и фибрилляции, замедление и устранение ФП и ТП	См. амиодарон	Хорошо всасывается (70-94%) при приеме с пищей. Биодоступность зависит от пресистемного метаболизма и в случае приема натошак составляет 15%. Связь с белками плазмы крови - более 98%. Преимущественно метаболизируется (более 84%) в 3-10 раз менее активный N-дебутил. 84% дозы выводится с калом. Период полужизни - 30 ч	Нет йодзависимых эффектов	См. амиодарон
Ибутилид ^а [111, 112]: устранение ФП и ТП	Увеличивает длительность потенциала действия	Только в/в введение. Низкий захват белками плазмы. Период полужизни в плазме крови - 6 ч. Метаболизируется в печени. Выводится почками	Двунаправленная ЖТ, ЛЖ-тахикардия (в основном у пациентов с дисфункцией ЛЖ), внутрисердечная блокада	Все ЛС, замедляющие реполяризацию (риск развития двунаправленной ЖТ). Необходим контроль концентрации калия в крови (ЛЖ-тахикардия, нарушение автоматизма синусового узла, АВ-блокада, СН, удлинение интервала Q-T, ИМ, гипокалиемия, гипомagneмия)

Класс IV: блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем; см. табл. 11.10)				
Аденозина фосфат, трифосаденин : ослабление узловой тахикардии	Пуринергический агонист: замедление предсердно-желудочкового проведения	Только в/в введение. Очень короткий период полужизни в плазме крови	Головная боль, чувство тревоги, головокружение, тошнота	Дипиридамоп (ингибитор обратного захвата аденозина), теofilлин, кофеин (антагонисты аденозина). Бронхиальная астма, АВ-блокада при наличии пейсмейкера, удлинение интервала Q-T, гипотензия, нестабильная стенокардия

Таблица 11.6. Гиполипидемические средства

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Никотиновая кислота [113, 114]: гиперхолестеринемия (высокое содержание ЛПНП и низкая концентрация ЛПВП) при использовании в комбинации со статинами	Снижение концентрации свободных жирных кислот, стимуляция липопротеинлипазы, снижение содержания ЛПНП (8-16%), триглицеридов (14-35%) и повышение концентрации ЛПВП (16-26%)	Резорбция подвергается 60-76% препарата. Эффект первого прохождения через печень variabelen. Метаболизируется в печени. Выводится почками	Кожные и аллергические реакции. Повышение активности АСТ и АЛТ в крови	Никотиновая кислота может усиливать токсическое влияние статинов на печень и мышцы посредством ингибирования ГМК-КоА-редуктазы (аллергические реакции, печеночная недостаточность, язвы желудка, артериальные кровотечения)
Фибраты [115, 116]				
Безафибрат ^а , ципрофибрат, фенофибрат: гиперхолестеринемия типа IIA, гипертриглицеридемия типа IIB, III и IV	Агонист рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR-α): ингибирование синтеза ХС и триглицеридов, снижение концентрации ЛПНП (15-25%) и	Высокая биодоступность. Высокое сродство к белкам плазмы. Период полужизни зависит от конкретного препарата. Выводится	Транзиторно увеличивает активность АСТ и АЛТ в крови (следует прекратить прием при тройном превышении нормы). Рабдомиолиз	Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (усиливают мышечную токсичность). Препараты, снижающие функцию почек. Антагонисты витамина К. Циклоспорин

	триглицеридов (30-50%), увеличение содержания ЛПВП (10-15%)	почками	(следует прекратить прием при пятикратном превышении активности КФК)	(печеночная, почечная недостаточность, фотосенсибилизация)
Гемфиброзил [117]: гиперхолестеринемия при невозможности приема статинов, гипертриглицеридемия	Усиливает периферический липолиз, метаболизм ХС печени, синтез ЛПОНП	Биодоступность - 100%. Высокое сродство к белкам плазмы. Метаболизируется в печени. Ингибирует ряд печеночных ферментов: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT A1 и UGT A3. Выводится почками	Рабдомиолиз (следует прекратить прием при пятикратном превышении активности КФК)	Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (усиливают мышечную токсичность). Репаглинид, розиглитазон, антагонисты витамина К (печеночная, почечная недостаточность, фотосенсибилизация, аллергические реакции, образование камней в желчных протоках)
Эзетимиб [118]: гиперхолестеринемия при приеме в сочетании со статинами	Ингибирование NPC ₁ L ₁ в тонкой кишке (уменьшение всасывания ХС и фитостеролов)	Высокое сродство к белкам плазмы. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью [119]	Редко головные боли, боли в животе, диарея	Холестирамин ^а , антагонисты витамина К (аллергические реакции, печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью)
Статины				
Аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин [120]: гиперхолестеринемия (тип IIa), гипертриглицеридемия (тип IIb, III), первичная (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа) и вторичная профилактика коронарных событий	Ингибитор ГМК-КоА-редуктазы. Снижает концентрацию ЛПНП (40-60%) и триглицеридов (20-40%). Повышает содержание ЛПВП (5-10%) [121, 122]	Высокий эффект первого прохождения. Путь выведения зависит от конкретного препарата	Мышечная боль, рабдомиолиз (следует прекратить прием при пятикратном превышении активности КФК) [123, 124]. Транзиторно увеличивает активность АСТ и АЛТ в крови (следует прекратить прием при трехкратном превышении нормы)	Фибраты (усиливают мышечную токсичность). Итраконазол, кетоконазол ^р , стирипентол ^р , делевирдин ^р , телитромицин ^а (аллергические реакции, печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью) [125]

Колестирамин: гиперхолестеринемия	Блокирует внутрипеченочный цикл желчных кислот, увеличивает частоту включения в них ХС	Не подвергается резорбции	Снижает всасывание витаминов А, D и Е. Аборт, диарея, боль в животе	Желчные кислоты, антагонисты витамина К, препараты наперстянки, тиреоидные гормоны (аллергические реакции, печеночная недостаточность, образование камней в желчных протоках)
--------------------------------------	--	------------------------------	--	---

Таблица 11.7. Мочегонные средства

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Калийсберегающие диуретики				
Спиронолактон (табл. 11.8): гипертензия [126], ХСН с низким сердечным выбросом III-IV стадии по NYHA [64], диуретикиндуцированная гипокалиемия, первичный альдостеронизм, вторичный альдостеронизм, ассоциированный с цирротическими, нефротическими отеками, отеками при застойной сердечной недостаточности [127]	В высоких дозах - калийсберегающий диуретик (ингибитор Na^+ - K^+ -АТФазы)	Пролечкарство, активируется в печени с образованием канреоната калия. Длительность действия - 48 ч	Гиперкалиемия, гинекомастия, дисменорея, импотенция, гипотензия, дегидратация (острая или тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность)	Соли калия или другие калийсберегающие диуретики
Амилорид, триамтерен: гипертензия, диуретикиндуцированная гипокалиемия, отеки при ХСН, циррозе	Na^+ - K^+ -АТФазы в дистальной части петли	-	Гиперкалиемия, гипотензия, дегидратация (острая или тяжелая почечная недостаточность)	При тяжелой почечной недостаточности - соли калия или другие калийсберегающие диуретики
Петлевые диуретики				
Фуросемид, буметанид: ХСН [128, 129], гипертензия	Обеспечение выведения натрия путем	Биодоступность - 65%. Связь с белками плазмы	Метаболические побочные эффекты:	Функциональная острая почечная недостаточность,

(если противопоказаны тиазидные диуретики, например, клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м ²), отеки сердечной или почечной этиологии, гиперкальциемия	блокирования K ⁺ -Na ⁺ -Cl ⁻ -котранспортера в восходящей части петли Генле. В/в введение вызывает дилатацию сосудов легких при острой СН	крови - 96-98%. Выводится почками. Период полужизни в плазме крови - 50 мин	повышение концентрации глюкозы, сахарный диабет, гипокалиемия, гипомagneмия, гипотензия, дегидратация, глухота, гиперурикемия, подагра, кожные аллергические реакции	печеночная энцефалопатия, тяжелая гипонатриемия, гипокалиемия, дегидратация, почечная обструкция
Тиазидные диуретики				
Бенфлюметиазид ^Р , гидрохлоротиазид, индапамид: гипертензия [130-132]	Обеспечение натрий-уреза путем блокирования работы K ⁺ -Na ⁺ -Cl ⁻ -котранспортера в дистальной части трубочек, открытие калиевых каналов	Гидрохлоротиазид: биодоступность - 60-80%; связывание с белками плазмы крови - 40%. Выводится почками на 90%. Период полужизни в плазме крови - 6-25 ч	Метаболические побочные эффекты: повышение концентрации глюкозы, сахарный диабет, гипокалиемия, гипонатриемия, гипотензия, дегидратация, гиперкальциемия, гиперурикемия, подагра, кожные аллергические реакции	Аллергическая реакция на сульфамиды; тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия
Антагонисты аргинин-вазопрессина				
Толваптан: острая и устранение симптомов некомпенсированной ХСН (не лицензирован) [133, 134], гипонатриемия	Антагонист рецепторов вазопрессина: несахарный диабет	Период полужизни в плазме крови - 6-8 ч	Жажда, сухость во рту, гипернатриемия	-

Таблица 11.8. Препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
Беназеприл ^а ,	Ингибирование АПФ	Зависит от	Гипотензия,	Ангинеувротическ

каптоприл, цилазаприл, эналаприл, фозиноприл, имидаприл ^Р , лизиноприл ^Р , моксиприл ^Р , периндоприл, квинаприл ^Р , рамиприл, трандолаприл, зофеноприл: гипертензия [135, 136], все степени СН с низкой ФВ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, [137, 138], вторичная профилактика последующих ИМ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл, квинаприл) [139], инсульта (периндоприл) [140], патологии почек (беназеприл, каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл) [41] и у пациентов с высоким сердечно- сосудистым риском (рамиприл) [50]	приводит к снижению образования ангиотензина II и разрушения брадикинина, вазодилатации и антипролиферативно му эффекту	препарата. Пролекарства, активирующиеся в печени: беназеприл ^Р , цилазаприл, эналаприл, фозиноприл, моксиприл ^Р , периндоприл, квинаприл ^Р , рамиприл, трандолаприл, зофеноприл (выводятся печенью). Накапливаются при печеночной недостаточности: цилазаприл, лизиноприл, рамиприл, зофеноприл. Выводятся почками и накапливаются при почечной недостаточности и все препараты	кашель (5- 10%), гиперкалиемия , поражение почек (особенно в условиях двустороннего стеноза), сосудистый отек	ий отек, II и III триместр беременности
---	--	---	---	---

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Кандесартан, цилекситил ^Р , эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартана медоксомил, телмисартан, валсартан: гипертензия (все) [135], все степени СН с низкой ФВ в качестве альтернативы иАПФ	Блокада рецепторов ангиотензина II, вазодилатация, антипролиферативн ый эффект	Зависит от препарата. Пролекарства, активирующиеся в печени: кандесартан, ирбесартан, олмесартана медоксомил, лозартан. Выводятся печенью, накапливаются при печеночной	Те же, что у иАПФ, за исключением кашля	II и III триместр беременности
--	--	--	--	-----------------------------------

(кандесартан, валсартан) или в дополнение к ним (кандесартан), СН с фиксированной ФВ (кандесартан), вторичная профилактика последующих ИМ (валсартан), патологии почек (кандесартан, ирбесартан, лозартан, телмисартан, валсартан) [141], у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (телмисартан) и артериальной гипертензией с гипертрофией ЛЖ (лозартан) [142]		недостаточность: лозартан, олмесартана медоксомил, телмисартан, валсартан. Выводятся почками, накапливаются при почечной недостаточности - все, кроме валсартана (не рекомендовано применять у пациентов с клиренсом креатинина меньше 20 мл/мин)		
Ингибиторы ренина				
Алискирен: гипертензия [143-145].	Прямое ингибирование эффектов ренина приводит к снижению образования ангиотензина II, вазодилатации и антипролиферативному эффекту	Биодоступность низкая. Связывание с белками плазмы крови - 50%. Выводится желчью. Период полужизни в плазме крови - 30 ч. Фармакокинетика не реализуется при поражении печени или почек	Гиперкалиемия, поражение почек, диарея	-
Антагонисты альдостерона				
Спиронолактон: гипертензия [126], ХСН с низким сердечным выбросом III-IV стадии по NYHA [64], диуретикиндуцированная гипокалиемия, первичный альдостеронизм, вторичный альдостеронизм, ассоциированный с	Антагонист рецепторов минералокортикоидов. В низких дозах оказывает противовоспалительный, антифиброзирующий, антире моделирующий эффект, в высоких дозах калийсберегающий	Пролекарство, активируется в печени с образованием канреоната калия. Длительность действия - 48 ч	Гиперкалиемия, гинекомастия, дисменорея, импотенция, гипотензия, дегидратация (острая или тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность)	Соли калия и другие калийсберегающие диуретики

цирротическими, нефротическими отеками, отеками при ХСН [127]	диуретик (ингибитор $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы)		ть)	
Эплеренон ^Р : ХСН с низким сердечным выбросом после ИМ [146-149]	Антагонист рецепторов минералокортикоида в: тот же эффект, что и у спиронолактона, но более специфичен в отношении рецепторов к половым гормонам	Связывание с белками плазмы крови - 50%. Выводится почками (67%). Период полужизни в плазме крови - 3-5 ч	Гиперкалиеми я, гипотензия, дегидратация	Соли калия и другие калийсберегающие диуретики, ингибиторы СYP3 A4 (острая или тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность)

Таблица 11.9. β -Адреноблокаторы [150-152]

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Стенокардия	Блокада β -адрено-рецепторов миокарда, отрицательный инотропный и хронотропный эффект, снижение потребности миокарда в кислороде	Липофильные препараты, такие как пропранолол, метаболизируются в печени, некоторые - активные метаболиты. Большая степень дистрибуции (включая мозг). Короткий период полужизни. Карведилол, пропранолол обладают низкой биодоступностью	Бронхоспазм (бронхиальная астма)	Препараты, урежающие ЧСС, верапамил, дилтиазем, пилокарпин, антигипертензивные средства центрального действия
Гипертензия	Отрицательный инотропный и хронотропный эффект, снижение сердечного выброса, снижение высвобождения ренина	Гидрофильные препараты, такие как атенолол и соталол, обладают противоположными свойствами	Брадикардия, АВ-блокада	Гипотензивные препараты, флоктафенин ^Р
Наджелудочковые аритмии (ФП)	Блокада β -адрено-рецепторов миокарда, отрицательный хронотропный эффект	-	Кошмарные сновидения, нарушения сна	Султопирин ^Р , бепридил ^Р , амиодарон, препараты, вызывающие желудочковые аритмии, двунаправленную

				ЖТ
ХСН	Посредством брадикардии увеличивают длительность диастолического наполнения	-	Слабость	Сахароснижающие препараты скрывают ранние признаки гипогликемии, инсулин, сульфамиды
Обструктивная кардиомиопатия	Отрицательный инотропный эффект	-	Импотенция	-
Вторичная профилактика ИМ	Снижение потребности миокарда в кислороде и антиаритмический эффект	-	Похолодание конечностей (синдром Рейно)	-

Примечания. Существует два типа β -адренорецепторов: β_1 и β_2 . β_1 -адренорецепторы расположены преимущественно в сердце, поэтому селективные β_1 -агонисты имеют меньше внесердечных эффектов.

Неселективный β -антагонист - пропранолол, частично селективный β_1 -антагонист - ацебутолол.

Третья генерация β -адреноблокаторов, например, с вазодилаторным эффектом: лабеталол^а - обладает дополнительным действием на α -адренорецепторы (особое указание - акросиндромы); карведилол - оказывает дополнительное антиоксидантное и α -блокирующее действие; небиволол - оказывает дополнительный эффект - служит донором NO (особое указание - ХСН).

Некоторые препараты обладают кинидиноподобным антиаритмическим эффектом (например, пропранолол).

Соталол обладает дополнительным антиаритмическим эффектом, связанным с удлинением потенциала действия (амиодароноподобный эффект).

Пиндолол - частичный агонист (агонист/антагонист). При его применении менее выражена брадикардия.

Таблица 11.10. Вазодилаторы (за исключением препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему)

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Блокаторы медленных кальциевых каналов				
Дигидропиридины [153-155]: амлодипин, фелодипин, исрадипин ^а , лацидипин, лерканидипин, манидипин ^р , никардипин ^а , нифедипин, нимодипин: стенокардия,	Селективная блокада медленных кальциевых каналов L-типа в стенке сосуда	Период полужизни амлодипина - 40 ч	Головные боли, отеки голеней, тахикардия, ощущение сердцебиения	Дантролен ^а (антиаритмическое средство)

гипертензия				
Средства, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем) [156, 157]				
Стенокардия, гипертензия, наджелудочковые аритмии. Верапамил: защита миокарда после инфаркта при непереносимости β-адреноблокаторов	Блокада медленных кальциевых каналов в миокарде и сосудах; ингибирование проведения через АВ-узел, замедление сокращений сердца, снижение потребности миокарда в кислороде	Верапамил: связь с белками плазмы крови - 90%. Дилтиазем метаболизируется практически полностью	Брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада	Другие препараты, уменьшающие ЧСС (β-адреноблокаторы)
α-Адреноблокаторы [158]				
Празозин, урапидин ^P				
Гипертензия (только в комбинации с другими антигипертензивным и препаратами при резистентном течении заболевания)	Блокада α-адренорецепторов	Празозин: связывание с белками плазмы крови - 97%	Ортостаз, гипотензия, головные боли, приливы	-
Доноры NO [159]: глицерил тринитрат ^P , изосорбида моонитрат, изосорбида динитрат				
Стенокардия, СН	Высвобождение NO, расслабление гладких миоцитов сосудов	Метаболизируются с образованием NO; разная длительность действия, важна функция печени	Головные боли, приливы, обморочные состояния	Ингибиторы фосфодиэстеразы (тяжелая гипотензия)

Таблица 11.11. Антиагреганты

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Ацетилсалициловая кислота [160]				
ОКС	Необратимое ингибирование ЦОГ ₁ тромбоцитов	Принимают внутрь один раз в день	Язвы желудка, желудочно-кишечное кровотечение	Другие нестероидные противовоспалительные средства

Стабильная и нестабильная стенокардия	Ингибирование синтеза тромбоксана	В связи с необратимостью ингибирования ЦОГ тромбоцитов эффект полностью исчезает через семь дней после отмены препарата	Аллергические реакции	Антикоагулянты
Инсульт	-	-	Провоцирует бронхоспазм	-
Транзиторная ишемическая атака	-	-	-	-
Первичная и вторичная профилактика сосудистых событий	-	-	-	-
Установка стента	-	-	-	-

Клопидогрел и его производные

Те же, что и для ацетилсалициловой кислоты (часто - в дополнение к ней), вторичная профилактика (при непереносимости ацетилсалициловой кислоты)	Антагонизм к рецепторам АДФ, блокада работы гликопротеинового рецептора IIb/IIIa, активируемого АДФ, ингибирование агрегации тромбоцитов	Принимают внутрь один раз в день. Пролекарство. Важна функция печени	Гастро-интестинальное кровотечение. Сыпь	Антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты
---	--	--	--	--

Блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [161]

Тирофибан ^Р , эптифибатид, абциксимаб ^В : ОКС, чрескожные манипуляции на венечных артериях	Блокада взаимодействия гликопротеинового рецептора IIb/IIIa с фибриногеном. Профилактика агрегации тромбоцитов	Восстановление функции тромбоцитов через 48 ч	Геморрагии, тромбоцитопения	Антикоагулянты
--	--	---	-----------------------------	----------------

Таблица 11.12. Антикоагулянты и фибринолитики [162]

Показания к	Механизм	Фармакокинетика	Побочные	Основные нерекомендуемые
-------------	----------	-----------------	----------	--------------------------

применению	действия		эффекты	комбинации (противопоказания)
Гепарины				
Нефракционированные				
Венозная тромбоэмболия	Общий для нефракционированных и фракционированных гепаринов: активация антитромбина III	П/к введение, различная степень всасывания	Геморрагии	-
Эмболизация глубоких вен и вен легких	Ингибирование тромбина IIa и Ха- фактора	Назначение проводят с учетом АЧТВ	Тромбоцитопения	-
Коронаропатии (острая стадия ИМ)	Только для нефракционированных гепаринов: прямое ингибирование фактора IIa	-	Остеопороз	-
Поражение клапанов	Эффективность анти-Ха = анти-IIa	-	-	-
Профилактика артериальной тромбоэмболии	-	-	-	-
Коагулопатии	-	-	-	-
Гепарины с низкой молекулярной массой				
Глубокий венозный тромбоз	Эффективность анти-Ха > анти-IIa	П/к введение	Те же, что у нефракционированных гепаринов	-
Профилактика венозной тромбоэмболии после хирургических операций	-	Доза зависит от массы тела	Некроз кожи в месте введения	-
Нестабильная стенокардия и ИМ	-	В случае необходимости - мониторинг Ха	-	-
Антикоагулянты для приема внутрь [163]				

Варфарин, аценокумарол, флюиндион ^P				
Венозная тромбоэмболия	Антагонист витамина К	Контроль МНО	Кровотечения	Нестероидные противовоспалительные препараты
ФП	Ингибирование синтеза активных форм II, VII, IX, X факторов	Метаболизируется в печени (CYP2C9): множество межлекарственных взаимодействий	Низкий терапевтический индекс	-
Профилактика тромбоэмболии у пациентов с искусственными клапанами	-	-	Гепатит	-
Осложненный ИМ	-	-	-	-
Фибринолитики [164]				
Алтеплаза, ретеплаза ^P , стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа: острая стадия ИМ с подъемом сегмента ST	Ускорение перехода плазминогена в плазмин. Алтеплаза - прямой механизм. Непрямой механизм - образование комплекса стрептокиназа-плазминоген	Капельное в/в введение после болюсной инфузии. Инфузия в течение 30-60 мин	Кровотечения (+++), гипотензия, аллергические реакции	Другие антикоагулянты

Таблица 11.13. Ивабрадин [165]

Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Побочные эффекты	Основные нерекомендуемые комбинации (противопоказания)
Стенокардия (когда невозможно назначить β-адреноблокаторы)	Замедление синусового ритма	-	Нарушения зрения, брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада III степени	Другие препараты, уменьшающие ЧСС, цитохром P450, ингибиторы 3A4 класса, макролиды, ингибиторы протеаз

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Дальнейшие исследования откроют еще большие перспективы в лечении больных, но новые препараты будут дороже, что может изменить соотношение "цена-качество". Более того, не все новые открытия приносят положительные изменения в терапевтическую практику, что в будущем станет решающим показателем, так как здоровье населения в целом не менее важно, чем здоровье отдельного пациента.

Терапия все больше становится наукой, чем искусством. Сегодня, в условиях усиления нормативных требований, увеличения проблем безопасности лечения, ограничения стоимости ЛС, целесообразно создание схем лечения основных ССЗ на основе фактических данных о механизмах действия ЛС. Такие современные методы диагностики, как фармакогенетика и другие высокотехнологичные методики, вероятно, приведут к созданию новых целей терапевтического воздействия. Генетические данные, полученные в рамках исследований ССЗ, находят применение в онкологии, в то время как применяемые в онкологии методы использования биологических маркеров могут получить распространение в кардиологии.

В гонке за созданием ЛС, способного стать лидером продаж, фармакологические компании забывают о таких необходимых целях воздействия, как острая СН, защита сердечно-сосудистой системы у пациентов с нарушением функций почек и др. Компании уделяют большое внимание созданию аналоговых препаратов, эффективность которых существенно не отличается от уже присутствующих на рынке представителей этого класса. Более того, политика создания ЛС, подходящих для больших групп пациентов, в скором времени может оказаться недействительной, хотя фармакогенетика и другие методы персонализационной медицины до настоящего времени не показали своей эффективности, а результаты исследования предикторов риска должны быть пересмотрены. В целях подбора индивидуальной дозы и доказательства целесообразности лечения в настоящее время испытывают методы использования биологических маркеров.

В связи с требованиями безопасности лечения и новых нормативных документов фармацевтические компании начинают избегать проведения дорогостоящих исследований. Необходимо стимулировать выполнение исследований, в которых эффективность нового препарата можно оценить комплексно, с повторной выдачей лицензии после завершения IV стадии клинических испытаний его безопасности. Таким образом, следует отойти от показателей смертности и заболеваемости как конечных точек исследования, а большее внимание уделить альтернативным показателям, таким как замедление прогрессирования заболевания. Нетрадиционные конечные точки исследований, включающие показатели смертности и заболеваемости в сочетании с качеством жизни, - перспектива дальнейшего развития. Безопасность ЛС, разработанных для применения короткими курсами, нельзя изучать в длительных исследованиях с большими выборками больных. Это касается лечения синдромов острой СН, которая имеет более высокие степени риска по сравнению с острыми коронарными патологиями, но пока не стала предметом исследований и создания новых препаратов.

Полифармакотерапия стала непреложным правилом отчасти из-за того, что исследуемый препарат обычно включают в уже существующую схему лечения. В некоторых случаях, например при СН, одновременное применение старых и новых препаратов естественно, так как не ясно, что более эффективно - назначение высоких доз малого числа препаратов или низкодозированная полифармакотерапия. Также многокомпонентная терапия находит применение в первичной и вторичной профилактике, так как риск развития ССЗ включает множество факторов. Например, эффект однокомпонентного лечения атеросклероза не считают достаточно полноценным, поэтому была высоко оценена роль полифармакотерапии. Следует разработать методологические и нормативные требования к многокомпонентной терапии, пока она не стала стандартом лечения.

Таким образом, оценка результатов клинических исследований - новая развивающаяся наука, которая охватывает как понимание внешней ценности проведенных исследований, так и препятствия к внедрению в практику новых методик, понятие приверженности и направленности лечения, стоимости исследований и индивидуальных техник (например, фармакогенетики) применения ЛС, т.е. всех областей фармакоэпидемиологических исследований.

Несмотря на то что кардиология - одна из первых в списке дисциплин, основывающихся на принципах доказательной медицины, ежедневное наблюдение показывает, что рекомендации с трудом находят применение в рутинной практике. Знания, особенно в области клинической фармакологии, и понимание методологии интерпретации результатов клинических испытаний должны быть распространены через образовательные инициативы. Целесообразно также тестирование и внедрение в практику рекомендаций, основанных на данных доказательной

медицины, но для их разработки требуется проведение большего числа исследований. Наука оценки данных клинических исследований и разработки стратегий лечения только зарождается, и в дальнейшем будет развиваться, как это произошло, собственно, с клиническими исследованиями за последние 30 лет.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

American College of Cardiology - Cardiosource: <http://www.cardiosource.com>.

ClinicalTrials.gov, a registry of federally and privately supported clinical trials conducted in the US and around the world: <http://www.clinicaltrials.gov>.

Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee:
<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base: <http://www.pharmgkb.org>.

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: <http://www.who-umc.org>.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Antman E.M. Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 3rd edn. - Philadelphia, PA: WB Saunders, 2006.

Douglas S.A., Ohlstein E.H., Johns D.G. Techniques: Cardiovascular pharmacology and drug discovery in the 21st century // Trends Pharmacol. Sci. - 2004. - N. 25. - P. 225-233.

Johnson G.D. Fundamentals of Cardiovascular Pharmacology. - Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 1999.

Kipshidze N.N., Fareed J., Moses J.W. et al. Textbook of Interventional Cardiovascular Pharmacology. - London: Informa Healthcare, 2007.

Machin D., Day S., Green S. Textbook of Clinical Trials, 2nd edn. - Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.

Pocock S.J. Clinical Trials: A Practical Approach. - Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 1984.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belz G.G. Angiotensin II dose-effect curves and Schild regression plots for characterization of different angiotensin II AT1 receptor antagonists in clinical pharmacology // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2003. - N. 56. - P. 3-10.

2. Benjamin N., Vallance P. Local control of human peripheral vascular tone: implications for drug therapy // Clin. Sci. - 1991. - N. 80. - P. 183-190.

3. Kam P.C., Williams S., Yoong F.F. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance // Anaesthesia. - 2004. - N. 59. - P. 993-1001.

4. Sastry B.K., Narasimhan C., Reddy N.K. et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - N. 43. - P. 1149-1153.

5. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis // BMJ. - 2003. - N. 326. - 1423 p.

6. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // Lancet. - 2000. - N. 356. - P. 1255-1259.

7. SoRelle R. Baycol withdrawn from market // Circulation. - 2001. - N. 104. - P. 9015-9016.

8. Abourjaily H.M., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Comparison of the frequency of adverse events in patients treated with atorvastatin or simvastatin // Am J Cardiol. - 2003. - N. 91. - P. 999-1002, 1007.

9. Parish R.C., Miller L.J. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update // Drug Saf. - 1992. - N. 7. - P. 14-31.

10. Shah S.U., Anjum S., Littler W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension // Postgrad. Med. J. - 2004. - N. 80. - P. 271-276.

- 11.Zannad F., Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies // *Fundam. Clin. Pharmacol.* - 2007. - N. 21. - P. 181-190.
- 12.Wetzels G.E., Nelemans P., Schouten J.S. et al. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review // *J. Hypertens.* - 2004. - N. 22. - P. 1849-1855.
- 13.Kirchheiner J., Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2005. - N. 77. - P. 1-16.
- 14.Bailey D.G., Dresser G.K. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* - 2004. - N. 4. - P. 281-297.
- 15.Hall A.M., Wilkins M.R. Warfarin: a case history in pharmacogenetics // *Heart.* - 2005. - N. 91. - P. 563-564.
- 16.Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - N. 311. - P. 1206-1211.
- 17.Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary // *BMJ.* - 2004. - N. 328. - P. 634-640.
- 18.Pirmohamed M., Park B.K. Genetic susceptibility to adverse drug reactions // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2001. - N. 22. - P. 298-305.
- 19.Staessen J.A., Wang J.G., Birkenhager W.H. Outcome beyond blood pressure control? // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 504-514.
- 20.Halcox J.P., Deanfield J.E. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy // *Circulation.* - 2004. - N. 109. - P. 1142-1148.
- 21.Safety concerns at the FDA // *Lancet.* - 2005. - N. 365. - P. 727-728.
- 22.European Medicines Agency. The clinical evaluation of QT/Q-T_c interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. ICH E14. Available at <http://www.emea.eu.int>
- 23.The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products. Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by noncardiovascular medicinal products. Available at <http://www.emea.eu.int>
- 24.Finlayson K., Witchel H.J., McCulloch J. et al. Acquired QT interval prolongation and HERG: implications for drug discovery and development // *Eur. J. Pharmacol.* - 2004. - N. 500. - P. 129-142.
- 25.Borer J.S., Pouleur H., Abadie E. et al. Cardiovascular safety of drugs not intended for cardiovascular use: need for a new conceptual basis for assessment and approval // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 1904-1909.
- 26.Wu A.H. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making // *Heart.* - 2008. - N. 94. - P. 1503-1509.
- 27.Roden D.M., Altman R.B., Benowitz N.L. et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities // *Ann. Intern. Med.* - 2006. - N. 145. - P. 749-757.
- 28.Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. U.S. Food and Drug Administration (March 2005). <http://www.fda.gov>.
- 29.Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges // *Pharmacogenomics J.* - 2007. - N. 7. - P. 99-111.
- 30.Faraday N., Becker D.M., Becker L.C. Pharmacogenomics of platelet responsiveness to aspirin // *Pharmacogenomics.* - 2007. - N. 8. - P. 1413-1425.
- 31.Beitelshees A.L., McLeod H.L. Clopidogrel pharmacogenetics: promising steps towards patient care? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. - N. 26. - P. 1681-1683.
- 32.Brodde O.E. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses // *Pharmacol. Ther.* - 2008. - N. 117. - P. 1-29.
- 33.Azuma J., Nonen S. Chronic heart failure: beta-blockers and pharmacogenetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2009. - N. 65. - P. 3-17.
- 34.Brugts J.J., Danser A.H., de Maat M.P. et al. Pharmacogenetics of ACE inhibition in stable coronary artery disease: steps towards tailored drug therapy // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2008. - N. 23. - P. 296-301.
- 35.McLean A.J., Le Couteur D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 2004. - N. 56. - P. 163-184.

36. Bowie M.W., Slattum P.W. Pharmacodynamics in older adults: a review // *Am J Geriatr Pharmacother.* - 2007. - N. 5. - P. 263-303.
37. Aronow W.S., Frishman W.H., Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly // *Cardiol. Rev.* - 2007. - N. 15. - P. 195-215.
38. Qasqas S.A., McPherson C., Frishman W.H. et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation // *Cardiol. Rev.* - 2004. - N. 12. - P. 240-261.
39. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* - 2005. - N. 67. - P. 2089-2100.
40. Levey A.S., Uhlig K. Which antihypertensive agents in chronic kidney disease? // *Ann. Intern. Med.* - 2006. - N. 144. - P. 213-215.
41. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - N. 139. - P. 244-252.
42. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* - 2008. - N. 29. - P. 2388-2442.
43. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W. et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials // *BMJ.* - 2008. - N. 336. - P. 645-651.
44. Moher D., Schulz K.F., Altman D.G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials // *Lancet.* - 2001. - N. 357. - P. 1191-1194.
45. Stanley K. Design of randomized controlled trials // *Circulation.* - 2007. - N. 115. - P. 1164-1169.
46. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* - 1997. - N. 349. - P. 747-752.
47. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet.* - 2000. - N. 355. - P. 1582-1587.
48. Meinert C.L. Clinical trials: the gold standard for evaluation of therapy // *Ophthalmology.* - 1996. - N. 103. - P. 869-870.
49. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - N. 345. - P. 1667-1675.
50. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - N. 342. - P. 145-153.
51. Hamm C.W., Bertrand M., Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines // *Lancet.* - 2001. - N. 358. - P. 1533-1538.
52. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B. et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - N. 324. - P. 781-788.
53. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - N. 335. - P. 217-225.
54. Maggioni A.P., Darne B., Atar D. et al. FDA and CPMP rulings on subgroup analyses // *Cardiology.* - 2007. - N. 107. - P. 97-102.
55. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2008. - N. 372. - P. 807-816.
56. Trewby P.N., Reddy A.V., Trewby C.S. et al. Are preventive drugs preventive enough? A study of patients' expectation of benefit from preventive drugs // *Clin. Med.* - 2002. - N. 2. - P. 527-533.

57. Glasziou P.P., Irwig L.M. An evidence based approach to individualising treatment // *BMJ*. - 1995. - N. 311. - P. 1356-1359.
58. Hypertension (persistently high blood pressure) in adults. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline No. 34. 2008. <http://www.nice.org.uk>
59. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - N. 164. - P. 1427-1436.
60. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. - 2002. - N. 324. - P. 71-86.
61. Topol E.J. GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial // *Lancet*. - 2001. - N. 357. - P. 1905-1914.
62. Shibata M.C., Flather M.D., Wang D. Systematic review of the impact of beta-blockers on mortality and hospital admissions in heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* - 2001. - N. 3. - P. 351-357.
63. Pocock S.J., Trason T.G., Wruck L.M. How to interpret figures in reports of clinical trials // *BMJ*. - 2008. - N. 336. - P. 1166-1169.
64. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - N. 341. - P. 709-717.
65. Baigent C., Collins R., Appleby P. et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *BMJ*. - 1998. - N. 316. - P. 1337-1343.
66. Angus D.C., Laterre P.F., Helterbrand J. et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis // *Crit. Care Med.* - 2004. - N. 32. - P. 2199-2206.
67. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Lancet*. - 2000. - N. 355. - P. 1575-1581.
68. Rothwell P.M. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" // *Lancet*. - 2005. - N. 365. - P. 82-93.
69. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) // *Lancet*. - 1986. - N. 1. - P. 397-402.
70. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2002. - N. 360. - P. 7-22.
71. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. - 2000. - N. 355. - P. 253-259.
72. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - N. 358. - P. 1547-1559.
73. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group // *Lancet*. - 1994. - N. 343. - P. 311-322.
74. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis // *Lancet*. - 2003. - N. 361. - P. 107-116.
75. Yusuf S., Teo K., Woods K. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. An effective, safe, simple, and inexpensive intervention // *Circulation*. - 1993. - N. 87. - P. 2043-2046.
76. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet*. - 1995. - N. 345. - P. 669-685.
77. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group // *Lancet*. - 1994. - N. 343. - P. 619-629.

78. Endoh M., Hori M. Acute heart failure: inotropic agents and their clinical uses // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2006. - N. 7. - P. 2179-2202.
79. Bayram M., De Luca L., Massie M.B. et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - N. 96. - P. 47-58.
80. Lehtonen L.A., Antila S., Pentikainen P.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents // *Clin. Pharmacokinet.* - 2004. - N. 43. - P. 187-203.
81. Kirsten R., Nelson K., Kirsten D. et al. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II // *Clin. Pharmacokinet.* - 1998. - N. 35. - P. 9-36.
82. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides and their mechanisms of action // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* - 2007. - N. 7. - P. 173-189.
83. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E. et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial // *Eur. Heart J.* - 2006. - N. 27. - P. 178-186.
84. Adams K.F. Jr., Patterson J.H., Gattis W.A. et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - N. 46. - P. 497-504.
85. Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure // *JAMA.* - 2003. - N. 289. - P. 871-878.
86. Van Veldhuisen D.J., de Graeff P.A., Remme W.J. et al. Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm: new features of an old drug? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - N. 28. - P. 813-819.
87. Bauman J.L., Didomenico R.J., Galanter W.L. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* - 2006. - N. 6. - P. 77-86.
88. Vernon M.W., Heel R.C., Brogden R.N. Enoximone. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // *Drugs.* - 1991. - N. 42. - P. 997-1017.
89. Shipley J.B., Tolman D., Hastillo A. et al. Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management // *Am. J. Med. Sci.* - 1996. - N. 311. - P. 286-291.
90. Thackray S., Easthaugh J., Freemantle N. et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis // *Eur. J. Heart Fail.* - 2002. - N. 4. - P. 515-529.
91. El Mokhtari N.E., Arlt A., Meissner A. et al. Inotropic therapy for cardiac low output syndrome: comparison of hemodynamic effects of dopamine/dobutamine versus dopamine/dopexamine // *Eur. J. Med. Res.* - 2007. - N. 12. - P. 563-567.
92. Dasta J.F., Bauman J.L., Danziger L.H. et al. Dobutamine vs dopamine: another look // *Pharmacotherapy.* - 1990. - N. 10. - P. 417-418.
93. Pickworth K.K. Long-term dobutamine therapy for refractory congestive heart failure // *Clin. Pharm.* - 1992. - N. 11. - P. 618-624.
94. Ruffolo R.R. Jr. The pharmacology of dobutamine // *Am. J. Med. Sci.* - 1987. - N. 294. - P. 244-248.
95. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2007. - N. 8. - P. 665-677.
96. Antila S., Sundberg S., Lehtonen L.A. Clinical pharmacology of levosimendan // *Clin. Pharmacokinet.* - 2007. - N. 46. - P. 535-552.
97. Rudo T., Kowey P. Atrial fibrillation: choosing an antiarrhythmic drug // *Curr. Cardiol. Rep.* - 2006. - N. 8. - P. 370-376.
98. Wijffels M.C., Dorland R., Allessie M.A. Pharmacologic cardioversion of chronic atrial fibrillation in the goat by class IA, IC, and III drugs: a comparison between hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, and d-sotalol // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1999. - N. 10. - P. 178-193.
99. Esato M., Shimizu A., Chun Y.H. et al. Electrophysiologic effects of a class I antiarrhythmic agent, cibenzoline, on the refractoriness and conduction of the human atrium in vivo // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1996. - N. 28. - P. 321-327.
100. Bru P., Cointe R., Paganelli F. et al. Intravenous cibenzoline in the management of acute supraventricular tachyarrhythmias // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1995. - N. 9. - P. 85-88.
101. Ishibashi K., Inoue D., Sakai R. et al. Effects of disopyramide on the atrial fibrillation threshold in the human atrium // *Int. J. Cardiol.* - 1995. - N. 52. - P. 177-184.

- 102.Tenneze L., Tarral E., Ducloux N. et al. Pharmacokinetics and electrocardiographic effects of a new controlled-release form of flecainide acetate: comparison with the standard form and influence of the CYP2D6 polymorphism // Clin. Pharmacol. Ther. - 2002. - N. 72. - P. 112-122.
- 103.Morike K., Kivisto K.T., Schaeffeler E. et al. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial // Clin. Pharmacol. Ther. - 2008. - N. 84. - P. 104-110.
- 104.Kirpizidis C., Stavratsi A., Geleris P. et al. Safety and effectiveness of oral quinidine in cardioversion of persistent atrial fibrillation // J. Cardiol. - 2001. - N. 38. - P. 351-354.
- 105.Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J. et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial // JAMA. - 2008. - N. 300. - P. 1784-1792.
- 106.Nattel S., Talajic M. Recent advances in understanding the pharmacology of amiodarone // Drugs. - 1988. - N. 36. - P. 121-131.
- 107.Freedman M.D., Somberg J.C. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone // J. Clin. Pharmacol. - 1991. - N. 31. - P. 1061-1069.
- 108.Chow M.S. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use // Ann. Pharmacother. - 1996. - N. 30. - P. 637-643.
- 109.Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // N. Engl. J. Med. - 2007. - N. 357. - P. 987-999.
- 110.Dronedarone: dronedarone, SR 33589, SR 33589B // Drugs. - 2007. - N. 8. - P. 171-175.
- 111.Foster R.H., Wilde M.I., Markham A. Ibutilide. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the acute management of atrial flutter and fibrillation // Drugs. - 1997. - N. 54. - P. 312-330.
- 112.Kafkas N.V., Patsilinos S.P., Mertzanos G.A. et al. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter // Int. J. Cardiol. - 2007. - N. 118. - P. 321-325.
- 113.Brown B.G., Zhao X.Q. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk // Am. J. Cardiol. - 2008. - N. 101. - P. 58-62.
- 114.Weiner M. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of nicotinic acid // Drug Metab. Rev. - 1997. - N. 9. - P. 99-106.
- 115.Filippatos T., Milionis H.J. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates // Expert. Opin. Investig. Drugs. - 2008. - N. 17. - P. 1599-1614.
- 116.May H.T., Anderson J.L., Pearson R.R. et al. Comparison of effects of simvastatin alone versus fenofibrate alone versus simvastatin plus fenofibrate on lipoprotein subparticle profiles in diabetic patients with mixed dyslipidemia (from the Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen study) // Am. J. Cardiol. - 2008. - N. 101. - P. 486-489.
- 117.Curtin P.O., Jones W.N. Therapeutic rationale of combining therapy with gemfibrozil and simvastatin // J. Am. Pharm. Assoc. - 2007. - N. 47. - P. 140-146.
- 118.Reyderman L., Kosoglou T., Statkevich P. et al. Assessment of a multiple-dose drug interaction between ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor and gemfibrozil // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. - 2004. - N. 42. - P. 512-518.
- 119.Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A.O. et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions // Clin. Pharmacokinet. - 2005. - N. 44. - P. 467-494.
- 120.Gottlieb I., Agarwal S., Gautam S. et al. Aortic plaque regression as determined by magnetic resonance imaging with high-dose and low-dose statin therapy // J. Cardiovasc. Med. - 2008. - N. 9. - P. 700-706.
- 121.Ballantyne C.M., Raichlen J.S., Cain V.A. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 52. - P. 626-632.
- 122.Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results // Trends Mol. Med. - 2008. - N. 14. - P. 37-44.
- 123.Kobayashi M., Chisaki I., Narumi K. et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins // Life Sci. - 2008. - N. 82. - P. 969-975.

- 124.Sathasivam S., Lecky B., Manohar R. et al. Neuralgic amyotrophy // Bone Joint Surg. Br. - 2008. - N. 90. - P. 550-553.
- 125.Frishman W.H., Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect // Cardiol. Rev. - 2008. - N. 16. - P. 205-212.
- 126.Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension // J. Hypertens. - 2007. - N. 25. - P. 747-750.
- 127.Teiwes J., Toto R.D. Epithelial sodium channel inhibition in cardiovascular disease. A potential role for amiloride // Am. J. Hypertens. - 2007. - N. 20. - P. 109-117.
- 128.Cleland J.G., Coletta A., Witte K. Practical applications of intravenous diuretic therapy in decompensated heart failure // Am. J. Med. - 2006. - N. 119. - P. 26-36.
- 129.Wang D.J., Gottlieb S.S. Diuretics: still the mainstay of treatment // Crit. Care Med. - 2008. - N. 36. - P. 89-94.
- 130.Kaplan N.M. The place of diuretics in preventing cardiovascular events // J. Hum. Hypertens. - 2004. - N. 18. - Vol. 2. - P. 29-32.
- 131.Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies // JAMA. - 2004. - N. 292. - P. 43-44.
- 132.Salvetti A., Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update // J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - N. 17. - P. 25-29.
- 133.Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C. Jr. et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial // JAMA. - 2007. - N. 297. - P. 1319-1331.
- 134.Gheorghiade M., Konstam M.A., Burnett J.C. Jr. et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials // JAMA. - 2007. - N. 297. - P. 1332-1343.
- 135.Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. - 2008. CD003823.
- 136.Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension // Ann. Intern. Med. - 2008. - N. 148. - P. 16-29.
- 137.McMurray J.J., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? // Circulation. - 2004. - N. 110. - P. 3281-3288.
- 138.Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // Lancet. - 2006. - N. 368. - P. 581-588.
- 139.Danchin N., Cucherat M., Thuiliez C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. - 2006. - N. 166. - P. 787-796.
- 140.Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. - N. 358. - P. 1033-1041.
- 141.Strippoli G.F., Bonifati C., Craig M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. - 2006. CD006257.
- 142.Lakhdar R., Al-Mallah M.H., Lanfear D.E. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Card. Fail. - 2008. - N. 14. - P. 181-188.
- 143.Staessen J.A., Li Y., Richart T. Oral renin inhibitors // Lancet. - 2006. - N. 368. - P. 1449-1456.
- 144.Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. - 2008. - N. 358. - P. 2433-2446.
- 145.Musini V.M., Fortin P.M., Bassett K. et al. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. - 2008. CD007066.
- 146.Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2003. - N. 348. - P. 1309-1321.

147. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation*. - 2003. - N. 108. - P. 1831-1838.
148. Zannad F., Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure // *Heart Fail Rev*. - 2005. - N. 10. - P. 71-78.
149. Pitt B. The role of aldosterone blockade in patients with heart failure // *Heart Fail Rev*. - 2005. - N. 10. - P. 79-83.
150. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers // *Prog. Cardiovasc. Dis*. - 2004. - N. 47. - P. 11-33.
151. Haeusler G. Pharmacology of beta-blockers: classical aspects and recent developments // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. - 1990. - N. 16. - Vol. 5. - P. 1-9.
152. Kendall M.J. Pharmacology of third-generation beta-blockers: greater benefits, fewer risks // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. - 1989. - N. 14. - Vol. 7. - P. 4-8.
153. Escobar C., Barrios V. Calcium channel blocker-based combination therapy. The best approach in the treatment of high-risk hypertension? // *Int. J. Clin. Pract*. - 2008. - N. 62. - P. 670-672.
154. Epstein B.J., Vogel K., Palmer B.F. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension // *Drugs*. - 2007. - N. 67. - P. 1309-1327.
155. Grossman E., Messerli F.H. Calcium antagonists // *Prog. Cardiovasc. Dis*. - 2004. - N. 47. - P. 34-57.
156. McInnes G.T. Clinical pharmacology of verapamil // *Br. J. Clin. Pract. Suppl*. - 1988. - N. 60. - P. 3-8.
157. Henry P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem // *Am. J. Cardiol*. - 1980. - N. 46. - P. 1047-1058.
158. Del Colle S., Morello F., Rabbia F. et al. Antihypertensive drugs and the sympathetic nervous system // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. - 2007. - N. 50. - P. 487-496.
159. Mayer B., Beretta M. The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: news, views and troubles // *Br. J. Pharmacol*. - 2008. - N. 155. - P. 170-184.
160. Zimmermann N., Hohlfield T. Clinical implications of aspirin resistance // *Thromb. Haemost.* - 2008. - N. 100. - P. 379-390.
161. De Luca G., Marino P. Advances in antithrombotic therapy as adjunct to reperfusion therapies for ST-segment elevation myocardial infarction // *Thromb. Haemost.* - 2008. - N. 100. - P. 184-195.
162. Bauer K.A. New anticoagulants // *Curr. Opin. Hematol*. - 2008. - N. 15. - P. 509-515.
163. Stehle S., Kirchheiner J., Lazar A. et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization // *Clin. Pharmacokinet*. - 2008. - N. 47. - P. 565-594.
164. Kashani A., Giugliano R.P. Management of ST-elevation myocardial infarction: an update on pharmacoinvasive recanalization // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. - 2008. - N. 8. - P. 187-197.
165. Borer J.S., Heuzey J.Y. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor // *Am. J. Ther*. - 2008. - N. 15. - P. 461-473.

ГЛАВА 12. ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Annika Rosengren, Joep Perk и Jean Dallongeville

РЕЗЮМЕ

Глобальный рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении XX века частично можно объяснить увеличением доли пожилых людей в структуре населения. Среди остальных причин следует отметить изменения в условиях труда, транспорте, питании и социальных сетях, непосредственно влияющие на факторы риска ССЗ. Несмотря на то что смертность в некоторых европейских странах снижается, в других областях она продолжает расти. Ожидается, что ССЗ останутся в Европе основной причиной преждевременной смерти на протяжении еще нескольких десятилетий.

ССЗ тесно связаны с образом жизни человека и соответствующими факторами риска. Основные цели профилактики ССЗ - снижение заболеваемости и смертности и увеличение вероятной продолжительности жизни при сохранении ее качества. Рисковое поведение можно успешно модифицировать через управление образом жизни. Одиночные факторы риска, например гиперлипидемию и артериальную гипертензию, можно контролировать с помощью медикаментозной терапии. Таким образом, существуют эффективные инструменты как для выявления, так и для снижения риска ССЗ.

В этой главе представлены стратегии и приоритетные направления профилактики, согласно последним рекомендациям Четвертой объединенной Европейской целевой группы по предотвращению ССЗ в клинической практике. Выявление и модификация факторов риска описаны в разделах, посвященных курению, физической активности, АД, питанию, ожирению и липидам. Данная глава также включает конкретные алгоритмы консультирования относительно образа жизни; описана показанная при необходимости медикаментозная терапия. И, наконец, в этой главе приведены новые доказательства важности психосоциальных факторов риска и влияния пола.

ВВЕДЕНИЕ

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для понимания смысла профилактики ССЗ кардиологи должны осознать, что факторы риска отражают не только личный выбор пациента и генетическую предрасположенность, но и состояние общества в целом. До Первой мировой войны летальные исходы от заболеваний сердца если и не были редкостью, то, по крайней мере, находились в списке причин смерти далеко позади детской смертности, инфекционных заболеваний и голода. Рост заболеваемости в XX веке обусловлен частично увеличением доли пожилого населения, а частично - экономическим развитием, в том числе урбанизацией и индустриализацией с сопутствующими изменениями в условиях труда, транспорте, питании и социальных сетях. Все эти изменения непосредственно влияют на факторы риска ССЗ. В 1970 году 37% населения проживало в городах. В данный момент в городах проживают около 50% людей, а к 2020 году, согласно прогнозам, этот показатель возрастет до 61% [1]. В странах с высоким уровнем дохода урбанизация уже широко распространена, а наиболее бурный ее рост характерен для стран со средним и низким доходом.

Экономический рост и изменения в производстве продовольствия привели к изменениям в структуре питания и, в сочетании со снижением физической активности, к избытку потребляемых калорий и всемирной эпидемии ожирения. Неблагоприятные изменения включают увеличение потребления высококалорийной пищи, продуктов с высоким содержанием жиров и низким содержанием клетчатки, мяса, рафинированных углеводов.

Питание, в свою очередь, служит основным фактором развития артериальной гипертензии, дислипидемии и других заболеваний, приводящих к ССЗ.

Низкая физическая активность ассоциирована с развитием ожирения (особенно абдоминального), сахарного диабета и синдрома инсулинорезистентности. Все перечисленные состояния служат факторами риска ССЗ. Рост механизации дома и на работе, появление "сидячих" хобби, таких как просмотр телевидения и работа на компьютере, изменения в транспортной системе также вносят свой вклад в снижение расхода энергии. Даже умеренная физическая активность защищает от болезней сердца! Однако на возможность использования езды на велосипеде или ходьбы как средств транспорта влияют и общественные факторы [2], например смешивание коммерческих и жилых площадей, соединенность улиц, наличие тротуаров и велосипедных дорожек, а также восприятие безопасности среды (как от преступности, так и от оживленного движения).

Употребление табака - еще один пример важности социальных факторов. Во многих странах с высоким уровнем дохода населения употребление табака снижается, в то время как в странах со средним и низким уровнем дохода компании-производители табака увеличивают свои маркетинговые усилия. Государственное регулирование (например, ограничение рекламы, запрет курения в общественных местах и ресторанах, распространение информации) способно повлиять на употребление табачной продукции и, следовательно, на риск возникновения ССЗ [3].

В Шотландии количество госпитализаций по поводу ОКС заметно уменьшилось после введения запрета на курение. При этом снизилось число госпитализаций как курящих, так и некурящих пациентов [4], что демонстрирует потенциальное влияние государственных ограничений. Употребление табака часто сочетается с другими неблагоприятными факторами - плохим питанием, сидячим образом жизни и низким социально-экономическим статусом.

СТАТИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕВРОПЕ

ССЗ в год становятся причиной более 4,3 млн смертей в Европейском регионе (48% всех смертей) и 2,0 млн смертей в 27 субъектах Европейского союза (42%) [5]. В настоящее время в Европе свыше 800 000 человек старше 65 лет ежегодно умирают от ССЗ, в том числе свыше 230 000 в странах Европейского союза.

ИБС - наиболее распространенная причина смерти в Европе (на нее приходится каждая пятая смерть). В странах Европейского союза от ИБС умирают 16% мужчин и 15% женщин (рис. 12.1, 12.2). Инсульт в Европе занимает второе место и чаще возникает у женщин: на его долю приходится 17% смертей среди женщин и 11% - среди мужчин (соответствующие для стран Европейского союза составляют соответственно 12 и 9%).

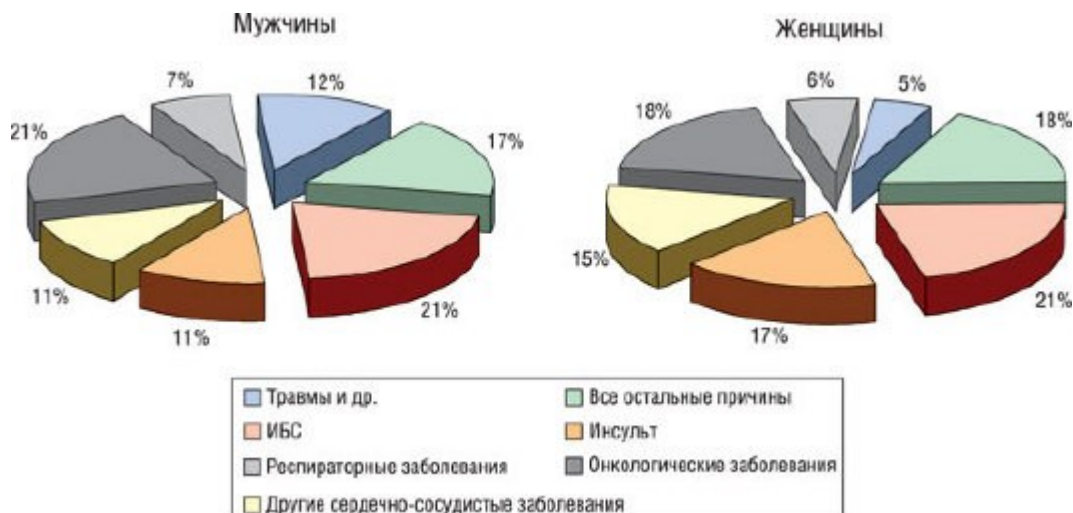


Рис. 12.1. Распределение причин смертности мужчин и женщин всех возрастов в Европейском союзе за последний доступный год. Адаптировано с разрешения Британской ассоциации сердца. Изменено (с разрешения): European Cardiovascular Disease Statistics, 2008. - London: British Heart Foundation.



Рис. 12.2. Распределение причин смертности мужчин и женщин всех возрастов в Европейском союзе за последний доступный год. Изменено (с разрешения): European Cardiovascular Disease Statistics, 2008. - London: British Heart Foundation.

В различных странах и регионах Европы статистика ССЗ варьирует. Наблюдается четкий градиент стандартизованного по возрасту показателя смертности с северо-востока на юго-запад Европы [6, 7], что представлено на рис. 12.3, 12.4. В частности, в странах Центральной и Восточной Европы смертность выше, чем в других европейских государствах. Самые низкие показатели смертности зафиксированы во Франции, Португалии, Италии, Испании, Швейцарии и Нидерландах. Заметная вариация по территории отмечена в Германии, Великобритании и Польше.

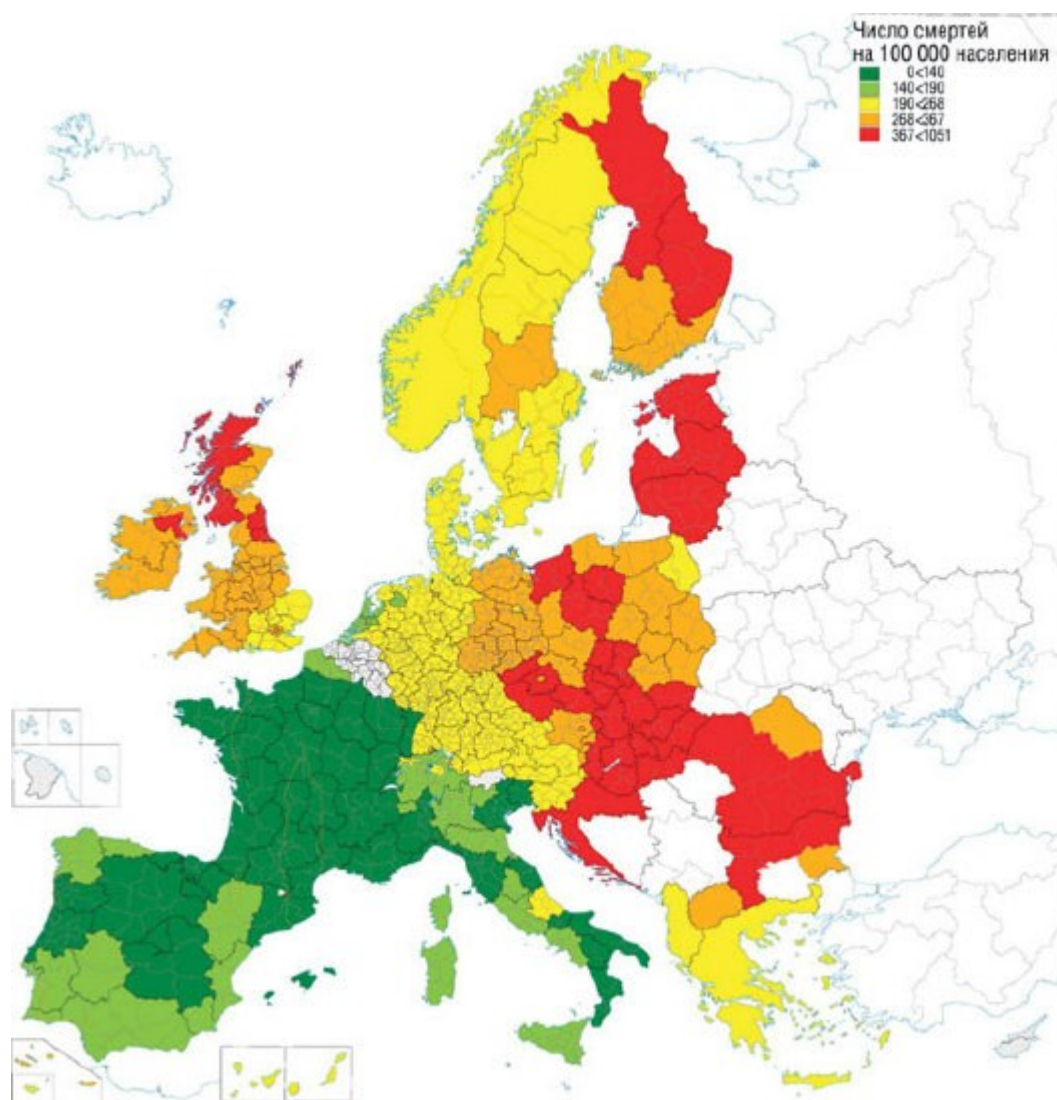


Рис. 12.3. Смертность от ИБС в регионах Европы, стандартизированная по возрасту (мужчины 45-74 лет, 2000 год). Источник (с разрешения): Müller-Nordhorn J., Binting S., Roll S. et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 1316-1326.

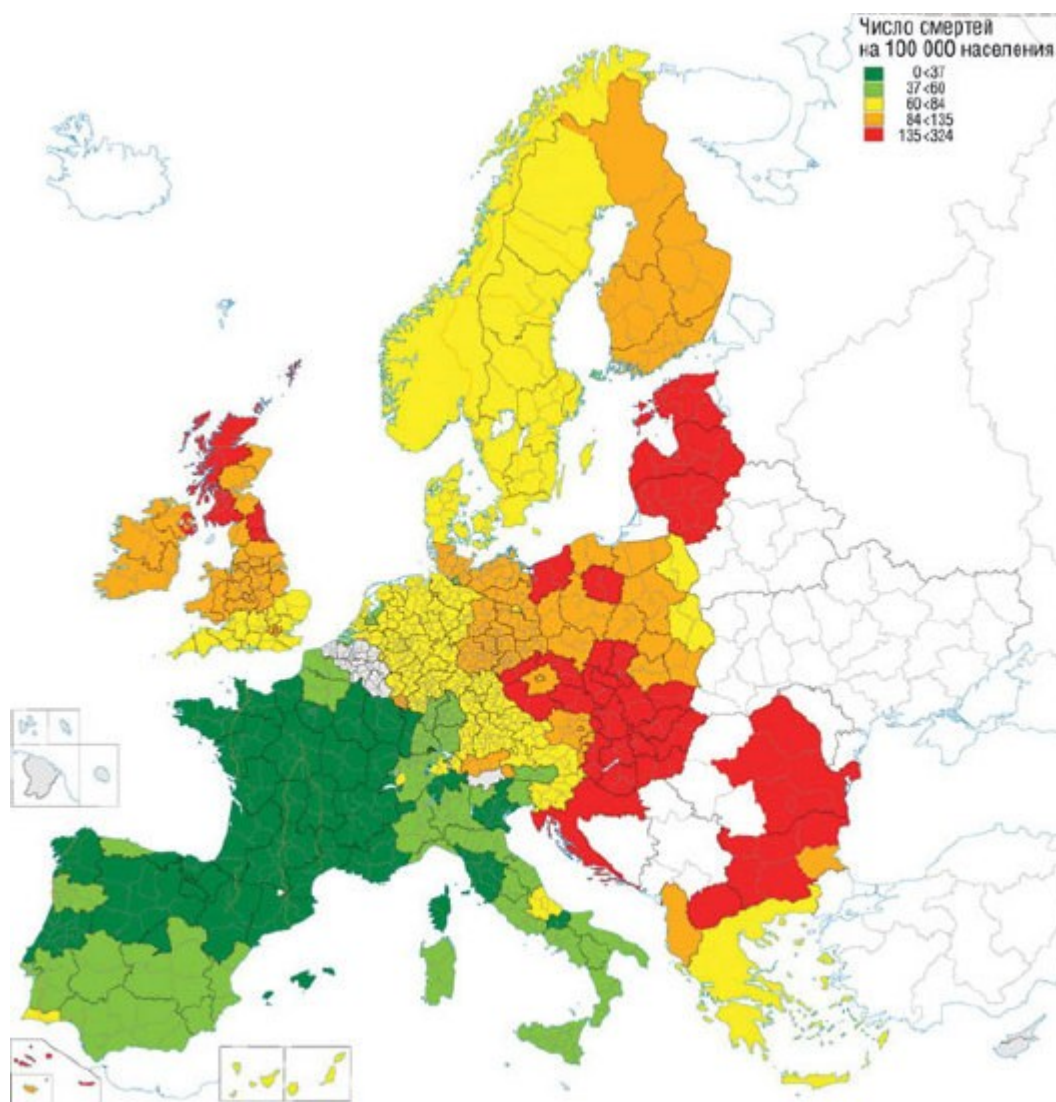


Рис. 12.4. Смертность от ИБС в регионах Европы, стандартизированная по возрасту (женщины 45-74 лет, 2000 год). Источник (с разрешения): Müller-Nordhorn J., Binting S., Roll S. et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 1316-1326.

Самая высокая смертность от ИБС среди мужчин старше 65 лет на данный момент наблюдается в Российской Федерации (242 на 100 000), самая низкая - во Франции (17 на 100 000), что представлено на рис. 12.5. Соответствующие значения для женщин старше 65 лет составляют 74 (Украина) и 3 (Франция) на 100 000 (рис. 12.6). Соотношение наибольшей и наименьшей смертности от ИБС в странах Европейского союза составляет 7,1 (95% ДИ 6,6-7,6) для мужчин (Латвия/Франция) и 9,9 (95% ДИ 8,5-11,5) для женщин (Эстония/Франция) [7].

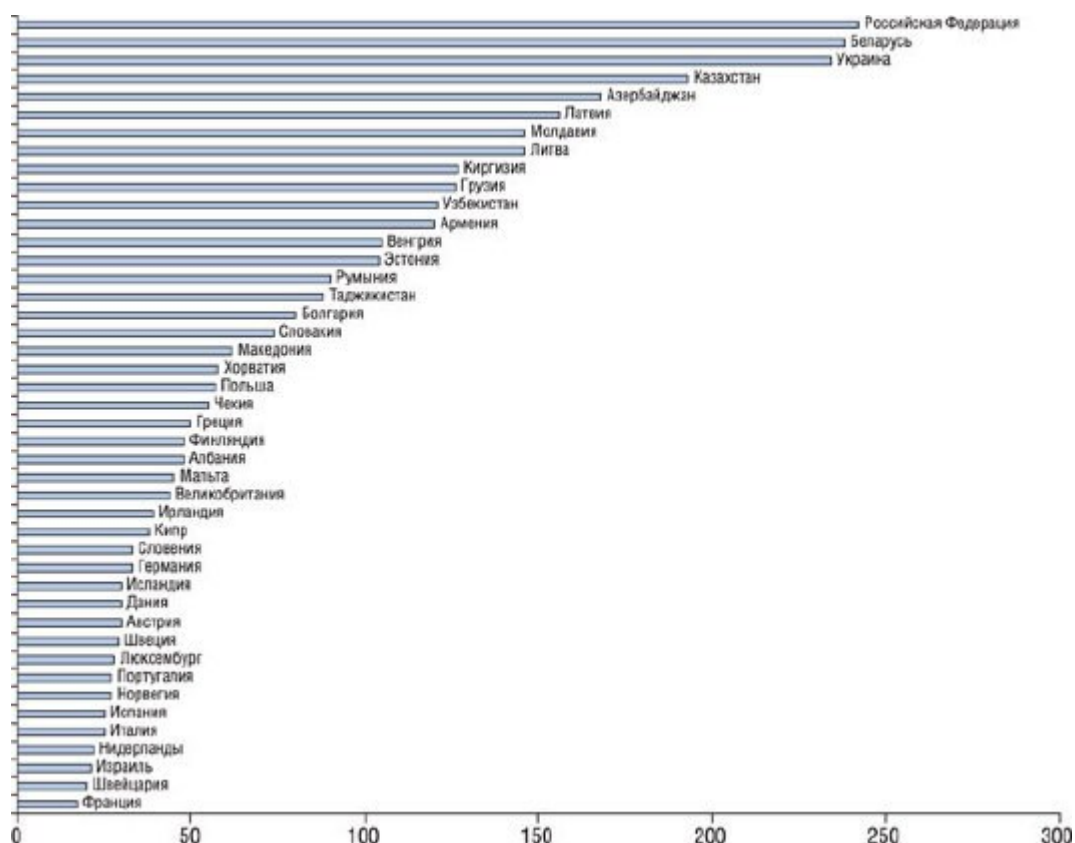


Рис. 12.5. Стандартизированная по возрасту смертность от ИБС в европейских странах среди мужчин моложе 65 лет. Изменено (с разрешения): European Cardiovascular Disease Statistics, 2008. - London: British Heart Foundation.

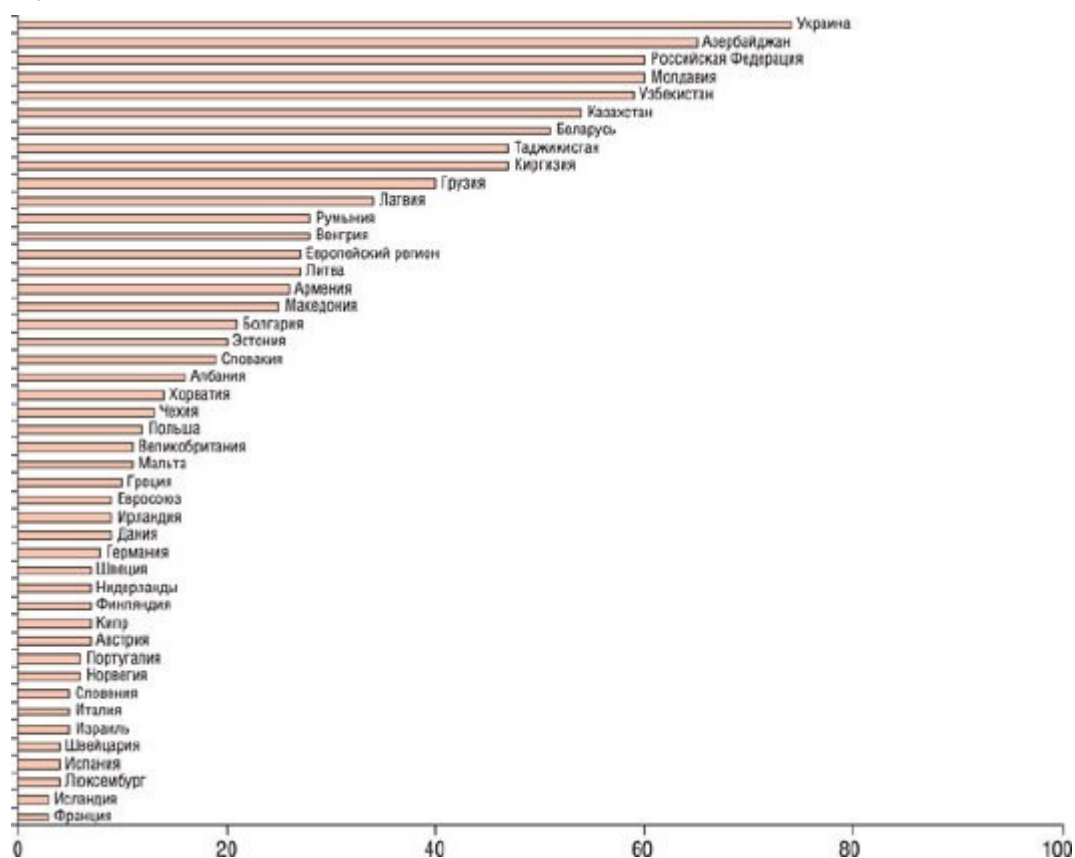


Рис. 12.6. Стандартизированная по возрасту смертность от ИБС в европейских странах среди женщин моложе 65 лет. Изменено (с разрешения): European Cardiovascular Disease Statistics, 2008. - London: British Heart Foundation.

Помимо обозначенных региональных различий, зафиксированы также быстрые и выраженные изменения с течением времени. Традиционно, риск для жителей стран Средиземноморского побережья был меньше, чем для жителей государств севера и запада Европы. Однако в результате снижения смертности от ИБС в последних различия между странами Европейского союза стали намного меньше (рис. 12.7, 12.8).

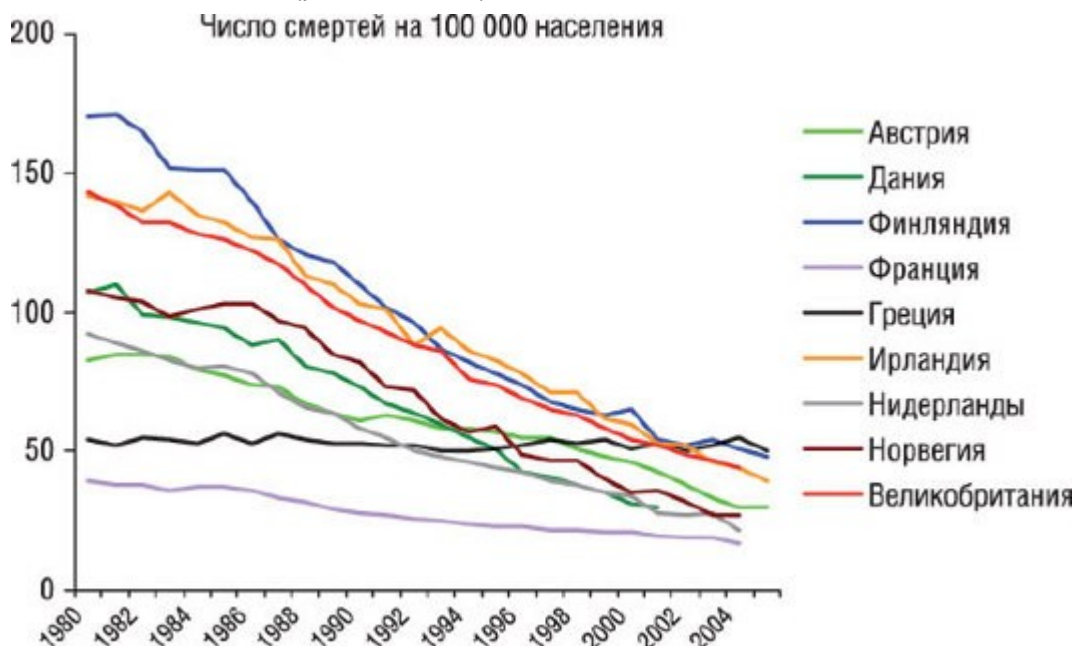


Рис. 12.7. Показатели смертности от ИБС в некоторых европейских странах для мужчин старше 65 лет. Изменено (с разрешения): European Cardiovascular Disease Statistics, 2008. - London: British Heart Foundation.

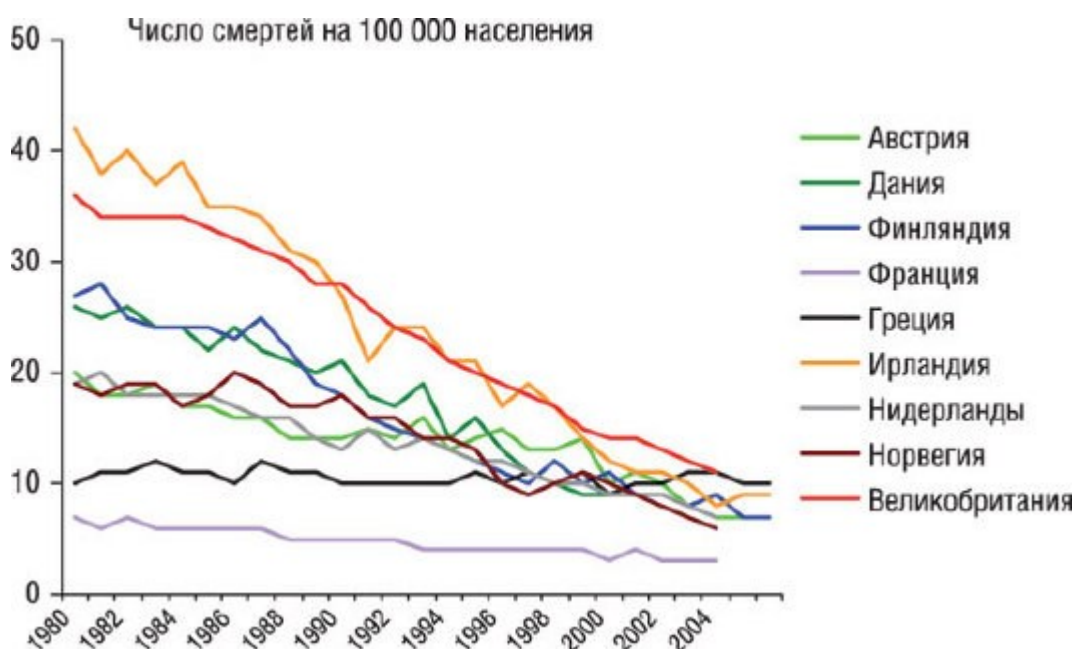


Рис. 12.8. Показатели смертности от ИБС в некоторых европейских странах для женщин старше 65 лет. Изменено (с разрешения): European Cardiovascular Disease Statistics, 2008. - London: British Heart Foundation.

Среди лиц моложе 65 лет различия между Велико-британией, ранее считавшейся страной высокого риска, и средиземноморской Грецией невелики. В Скандинавских странах, таких как Дания, Норвегия и Швеция, показатель смертности от ИБС в настоящее время ниже, чем в Греции, и приближается к исключительно низкому показателю Франции.

В попытке объяснить наблюдаемое снижение смертности от ИБС исследователи использовали модели разной степени сложности [8-13]. Главные достижения связаны с лечением ОКС, артериальной гипертензии и СН, а также с улучшением вторичной профилактики. В

эпидемиологических моделях для упрощения и объяснения сложной реальной ситуации обобщали данные об основных факторах риска в популяции (концентрация ХС в плазме крови, величина АД, диабет, ожирение, отсутствие физической активности) с данными о лечении и оперативных вмешательствах. Согласно большинству моделей, управление факторами риска играет большую роль в снижении смертности, чем лечение, варьируя от 44% в США до 72% в Финляндии (рис. 12.9). Однако неизмеренные факторы, такие как когортные эффекты питания в детском и подростковом возрасте или изменение психосоциальных условий, связанное с рабочим местом или социальной средой, также вносят свой вклад.

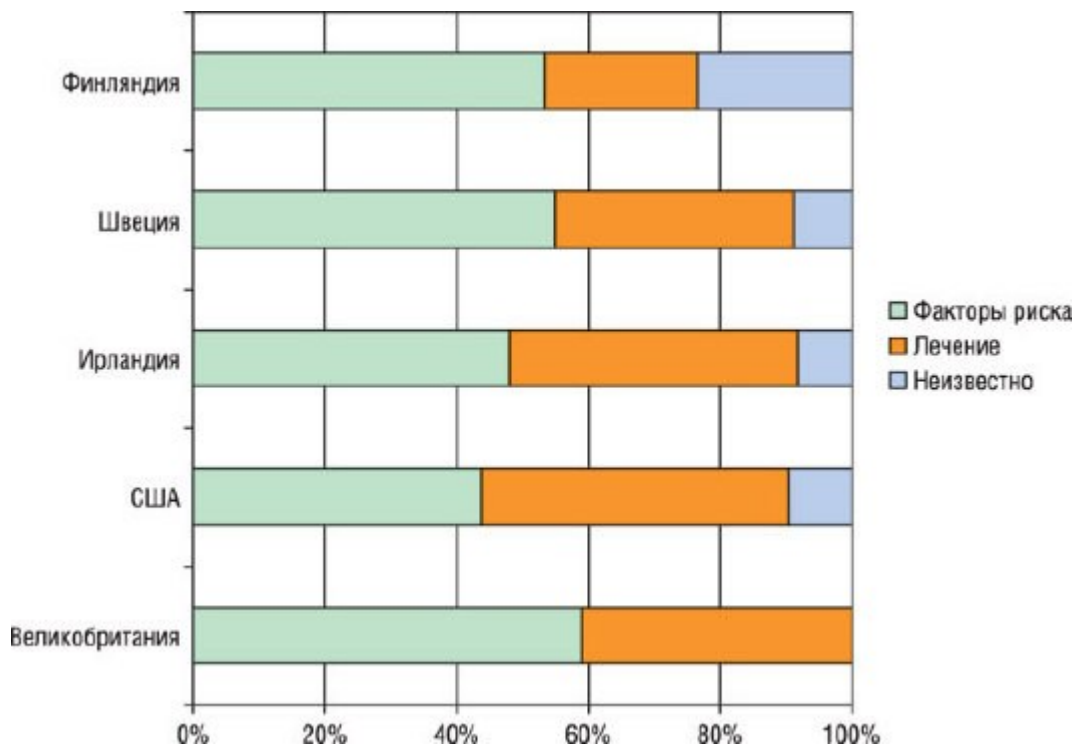


Рис. 12.9. Относительные последствия изменений в лечении и факторах риска для риска смерти от ССЗ в моделях IMPACT в различных странах.

Хотя в европейских странах смертность от ССЗ, особенно от ИБС и инсульта, значительно снизилась, нельзя говорить о снижении заболеваемости. Заболеваемость можно определить различными способами, например по числу госпитализаций (или, что более точно, по числу выписок), а также по общему числу лет (продолжительности) здоровой жизни, потерянных в результате ССЗ. Последний критерий применяют в проекте ВОЗ по оценке заболеваемости [14]. В 2002 году в Европе этот показатель для заболеваний сердца и сосудов составил 23%, в то время как для рака - лишь 11%, а для нервно-психических расстройств - 20%. В странах Европейского союза этот показатель оказался ниже - 19% (16% для рака и 25% для нервно-психических расстройств). Количество выписок после госпитализаций не может служить надежным индикатором заболеваемости, так как подвержено влиянию административных процедур, квот на количество пациентов и др. Однако даже с учетом этих факторов примечательно, что во многих странах, где смертность быстро снижается, количество госпитализаций по причине ССЗ не уменьшается пропорционально.

ССЗ приводят к инвалидизации и потере трудоспособности, а также значительному увеличению расходов на здравоохранение. Несмотря на снижение во многих европейских странах на протяжении последних десятилетий стандартизованного по возрасту показателя смертности от заболеваний сердца, распространенность их растет вследствие улучшения методов лечения, повышения выживаемости и увеличения доли пожилого населения в популяции. Растет и число пациентов с риском повторного обострения болезни (повторный ИМ, инсульт, остановка сердца, ВСС). Более того, ССЗ, с учетом наблюдаемой пандемии ожирения у детей и подростков, могут распространиться и на более молодые группы людей, а следовательно, они будут оставаться крупнейшей проблемой здравоохранения в Европе на протяжении ближайших десятилетий.

НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ

Основные задачи профилактики ССЗ у европейского населения - снижение заболеваемости и смертности и улучшение шансов на более долгий срок жизни с сохранением ее качества [15]. ССЗ

имеют непосредственное отношение к образу жизни и связанными с ним факторами риска. Существуют неопровержимые научные доказательства того, что изменение образа жизни и модификация факторов риска способны влиять на развитие и прогрессирование болезни как до, так и после ее клинической манифестации.

Традиционно профилактическая кардиология занималась отдельной оценкой факторов риска, например лечением артериальной гипертензии, гиперлипидемии или диабета. Результатом этого стало повышенное внимание к отдельным факторам высокого риска, а не к общему показателю риска, основанному на сочетании факторов. Однако концепция общего риска, служащая краеугольным камнем для европейских рекомендаций с момента их первого издания в 1994 году [16], признает мультифакторную этиологию ССЗ и наличие эффекта мультипликативности в факторах риска, т.е. способности одного фактора усиливать другой. Согласно этому положению, усилия по устранению риска должны быть направлены на общее его снижение, а не на лечение отдельных факторов. К примеру, наиболее эффективным мероприятием для курильщика со средней степенью гиперхолестеринемии будет отказ от курения, а не прием статинов.

Важность всестороннего регулирования факторов риска у пациентов с установленным ССЗ и у лиц из групп высокого риска подчеркивают несколько экспертных групп. Предыдущие рекомендации были основаны на отчетах Фремингемского исследования [17]. Поскольку эта оценка риска базируется на наблюдениях ограниченной выборки жителей Северной Америки, ее применимость к европейским популяциям оказалась под вопросом. Именно поэтому на основе европейских данных была начата разработка системы оценки риска SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation, Общая оценка коронарного риска) [18]. Дизайн этого проекта позволяет создавать карты оценки риска для национального или регионального уровня на основе опубликованных данных о смертности.

Таким образом, существует единство взглядов на клинические приоритеты предотвращения заболеваний системы кровообращения и необходимость влияния на людей с наибольшим риском на основе всесторонней многофакторной оценки последнего. Исследования обнаружили значительный потенциал для улучшения управления факторами риска [19-22].

Генетическая предрасположенность играет существенную роль в развитии ССЗ, поэтому детализированный семейный анамнез ИБС или других атеросклеротических заболеваний необходимо использовать при обследовании всех пациентов с ССЗ и группы высокого риска. Однако, за исключением редких случаев (например, наследственной гиперхолестеринемии), влияние семейного анамнеза не входит в число наиболее сильных факторов риска. Более того, генетическая предрасположенность не поддается лечению и служит (в сочетании с другими факторами) только для идентификации лиц с повышенным риском. Даже при четком семейном анамнезе ССЗ при отсутствии других факторов риска возникают редко.

Есть огромное число доказательств того, что курение, недостаток двигательной активности, пищевые привычки и психосоциальные факторы играют значительную роль как в качестве причин массового возникновения ССЗ, так и в качестве индивидуальных факторов риска развития заболеваний данной группы. В исследовании INTERHEART почти 70% случаев первичного ИМ могли быть связаны с курением или нарушением липидного обмена, а почти 90% - с девятью легко выявляемыми и модифицируемыми факторами риска (табл. 12.1). Это демонстрирует важность продолжения усилий по предотвращению ССЗ [23]. Кумулятивное влияние данных факторов на ИМ показано на рис. 12.10.

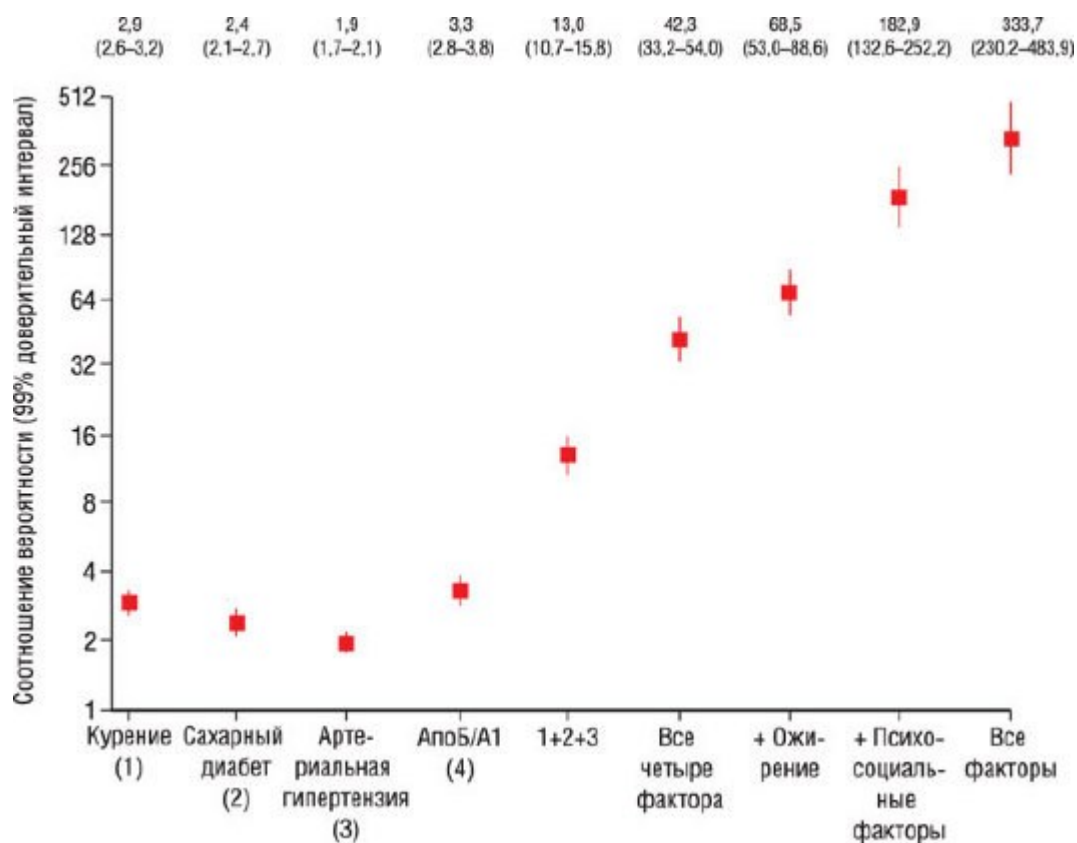


Рис. 12.10. Риск развития острого ИМ в связи с множественными факторами: курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, психосоциальные условия. Показатели основаны на отсутствии привычки курения на данный момент, верхнем наименьшем терциле для абдоминального ожирения, верхнем наименьшем квинтиле для апоБ/А1. Изменено (с разрешения): Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. - 2004. - Vol. 364. - P. 937-952.

Таблица 12.1. Девять факторов риска согласно исследованию INTERHEART [23]

Соотношение концентраций аполипопротеинов Б и А ₁
Курение
Артериальная гипертензия
Сахарный диабет
Абдоминальное ожирение
Психосоциальные факторы
Низкая физическая активность
Малое потребление фруктов и овощей
Малое потребление алкогольных напитков

Для точной оценки общего риска заболеваний сердца и сосудов необходимо учитывать каждый отдельный фактор, а влияние модифицируемых факторов риска следует оценивать на фоне риска, определяемого неизменяемыми факторами. Таким образом, концепция общей оценки риска ССЗ служит важным принципом разработки стратегий профилактики.

Отчет экспертного комитета ВОЗ по профилактике ИБС за 1982 год предполагает, что всеобъемлющие превентивные меры должны включать следующие компоненты.

- Популяционная стратегия - изменение образа жизни, факторов окружающей среды и их социально-экономических детерминант в масштабах всего населения, так как они служат основными причинами развития ИБС.
- Стратегия высокого риска - выявление людей с повышенным риском и принятие мер по устранению факторов риска.
- Вторичная профилактика - профилактика повторных событий и прогрессирования болезни у пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС.

Последние два компонента направлены на индивидуальную профилактику и должны быть частью повседневной клинической практики. Именно на них сосредоточена данная глава. Популяционную стратегию необходимо включить в политику государства относительно продуктов питания, транспорта, здравоохранения, трудоустройства и образования на европейском, национальном, региональном и местном уровне.

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ПОДХОД

Популяционный и клинический подходы дополняют друг друга, но первый служит основой снижения нагрузки от ССЗ в Европе путем изменения социальных и экономических причин заболевания через политические действия. Эта стратегия должна вести к изменению образа жизни людей: снижению числа курильщиков, росту физической активности населения, продвижению сбалансированного и правильного питания. Поставленных целей можно достичь различными способами, однако обязательны политическая воля, специальные программы и инвестиции на всех уровнях.

Социальное неравенство влияет на сердечно-сосудистое здоровье, поэтому популяционная стратегия должна включать действия по преодолению этого неравенства. Необходимо обеспечить равной доступности диагностических и лечебных вмешательств для снижения социальных различий в состоянии здоровья. Превентивная популяционная стратегия может быть успешной, как это продемонстрировано на примере Финляндии [24]. Однако она очень сильно зависит от участвующих сторон - правительства, страховых компаний, производителей продуктов питания и др. Тем не менее врачи, медицинские сестры и другие работники медицинской сферы не должны недооценивать свое влияние в общественной области.

МОДИФИКАЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Несмотря на существование обозначенных различий в распространенности ССЗ в разных странах, внутри каждого общества также существует большой разброс абсолютного риска между отдельными людьми. Абсолютный риск развития заболевания сердца и сосудов (стенокардии и ИМ) на протяжении всей жизни для белых американцев мужского пола равен почти 50%, для женщин - около 1/3 [25]. При систематическом сравнении людей с проявлениями ССЗ и без них были выявлены факторы риска, которые легко обнаружить и измерить. Наиболее важные из них - дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, неправильное питание, низкая физическая активность, ожирение, сахарный диабет и ментальный стресс. Большинство факторов риска отражает сложную этиологию, сочетающую личный выбор, социальные и генетические факторы. Факторы риска важны прежде всего потому, что они предоставляют информацию о причинах заболевания. Второе преимущество описанной концепции состоит в потенциальной возможности количественной оценки сложных факторов и определения индивидуального риска с использованием статистических моделей и алгоритмов.

Важно понимать, что к моменту выявления и устранения факторов риска атеросклероз уже может развиваться.

Вмешательство в факторы риска в среднем возрасте эффективно уменьшает их негативное влияние, но не устраняет его полностью. Несмотря на впечатляющее снижение смертности от ССЗ в некоторых европейских странах, значимость их все еще весьма существенна. Утверждают, что 90% сердечных приступов можно предотвратить, но только в том случае, если начинать коррекцию основных факторов риска еще в молодости [26].

ПРИОРИТЕТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Количество пациентов с установленным ССЗ и просто людей с высоким риском его возникновения велико. Это ставит непростую задачу для медицинского сообщества, поскольку сложно вести профилактику ССЗ в процессе повседневной работы. Именно поэтому полезно определить приоритетные направления профилактики. Четвертая Объединенная европейская целевая группа по профилактике заболеваний сердца и сосудов в клинической практике [15] разработала рекомендации, предлагающие порядок, в котором необходимо предпринимать профилактические меры, так как с учетом ограниченности ресурсов полномасштабные действия, направленные на все нуждающиеся в консультации группы населения, могут быть невозможны в рамках национальных программ здравоохранения. После достижения результатов в приоритетных группах можно предпринять меры по отношению к следующим в списке группам. В первую очередь внимание необходимо уделять пациентам с установленным диагнозом, в последнюю - здоровому населению.

Кардиологи и врачи других специальностей должны формировать общественное мнение и влиять на принятие решений в здравоохранении, нацеливая свои усилия на продвижение здорового образа жизни среди всей массы населения (табл. 12.2)

Ниже представлен список приоритетных групп населения в порядке проведения мероприятий по профилактике ССЗ.

- Пациенты с установленным диагнозом ИБС, заболеваниями периферических артерий и атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга.
- Пациенты группы высокого риска развития ССЗ атеросклеротического генеза при отсутствии симптомов.

Таблица 12.2. Характеристика людей, остающихся здоровыми

Некурящие
Здоровое питание
Физическая активность (физическая нагрузка средней интенсивности в течение 30 мин в день)
Индекс массы тела ниже 25 кг/м ² и избегание абдоминального ожирения
АД ниже 140/90 мм рт.ст.
Концентрация общего ХС ниже 5 ммоль/л (приблизительно 190 мг/дл)
Концентрация ХС ЛПНП ниже 3 ммоль/л (приблизительно 115 мг/дл)
Концентрация глюкозы ниже 6 ммоль/л (приблизительно 110 мг/дл)

Изменено (с разрешения): Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice - constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14. - Suppl. 2. - P. 1-113.

- Родственники первой линии пациентов с ранними (до 55 лет у мужчин, до 65 лет у женщин) проявлениями ССЗ.
- Родственники первой линии пациентов группы высокого риска при отсутствии симптомов.
- Остальные люди, встречающиеся с врачом в обычной клинической практике.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА И ВОЗРАСТА

Наиболее важный предвестник заболеваний сердца и сосудов - старение. Однако возраст сам по себе не вызывает ССЗ, он, скорее, отражает накопившийся груз факторов риска. Для молодых людей, несмотря на высокую рисковую нагрузку, в краткосрочной перспективе риск развития

клинического случая невелик. И наоборот, среди пожилых людей абсолютный риск высок даже при умеренной нагрузке факторами риска.

На протяжении жизни риск для мужчин и женщин различен. Это особенно очевидно для ИБС, при которой риск для молодых мужчин в 4-5 раз превышает таковой для женщин (рис. 12.11). Различия в смертности и заболеваемости уменьшаются с возрастом, но даже среди лиц 75-85 лет болезнь встречается у мужчин почти в 2 раза чаще, чем у женщин. Однако количество мужчин и женщин, умерших от заболеваний сердца и сосудов, почти одинаково во многих странах мира, а ИБС является наиболее распространенной изолированной причиной смерти и у мужчин, и у женщин. Относительно инсульта различия по полу не так заметны, однако в возрасте до 65 лет инсульт у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин (рис. 12.12). Тем не менее в связи с большей продолжительностью жизни абсолютное число смертей от инсульта и доля их в структуре общей смертности выше у женщин. На данный момент в год в Европейском союзе от инсульта умирают около 200 000 мужчин, что в структуре общей смертности составляет 9% [5]. Среди женщин этот показатель равен 300 000 в год, или 12%.



Рис. 12.11. Частота возникновения острого ИМ в расчете на 100 000 человек среди шведского населения 50-84 лет, стандартизированная по возрасту. Данные приведены на 2005 год (Шведский регистр острого ИМ).

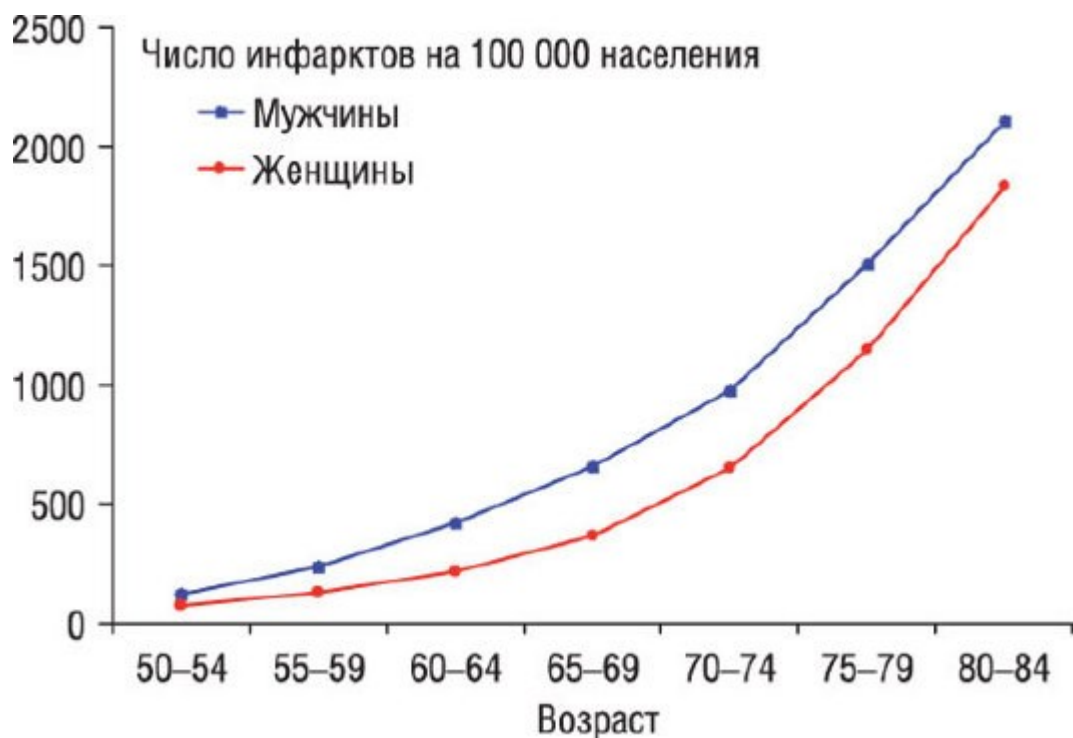


Рис. 12.12. Заболеваемость инфарктом на 100 000 населения в Швеции среди мужчин и женщин 50-84 лет. Данные приведены на 2004 год. Материал взят из сопоставленных записей о смерти и выписок из больниц.

Причиной более низкого риска ССЗ для женщин обычно считают защитный эффект эстрогена. Доказательством этого служат наблюдения заболеваемости среди мужчин и женщин [27], влияние ранней менопаузы или удаления яичников на риск возникновения заболеваний данной группы, изучение факторов риска [28] и наблюдения за женщинами, принимающими эстрогены, у которых вероятность заболеть ИБС на 35-50% меньше [29]. Масштабные рандомизированные исследования влияния гормональной терапии на возникновение и течение ССЗ, однако, не подтвердили существования защитного эффекта [30, 31]. Возможно, причина этого заключается в том, что эстрогены обладают несколькими противоположными действиями, с одной стороны, замедляя прогрессирование атеросклероза на ранних стадиях через положительное влияние на липидный профиль и эндотелиальную функцию, но, с другой стороны, потенциально провоцируя острые ишемические состояния через тромботические и воспалительные механизмы при уже развившейся болезни [32]. Следует отметить, что гендерное соотношение в заболеваемости ССЗ значительно варьирует в странах в разные периоды времени, что указывает на важность других факторов. Альтернативные объяснения включают изменения в распространенности факторов риска, например курения, и потенциально различную половую восприимчивость к другим факторам риска [33].

ОЦЕНКА ОБЩЕГО РИСКА

Принятие решения по управлению риском не должно быть основано на рассмотрении какого-либо одного фактора. Общий риск означает вероятность развития у человека смертельного сердечно-сосудистого события на протяжении определенного периода времени. В табл. 12.3 показано, как у 60-летней женщины с концентрацией ХС в сыворотке 8 ммоль/л риск смерти от заболевания сердца может быть в 9 раз ниже, чем у мужчины с уровнем ХС 5 ммоль/л в том случае, если он курит и страдает артериальной гипертензией. Оценивать комбинированное влияние нескольких основных факторов на смертность от ССЗ сложнее, чем оценивать влияние одиночных факторов. Для принятия терапевтических решений, основанных на данных доказательной медицины, врач должен уметь оценивать риск быстро и точно. С этой целью были опубликованы диаграммы риска [17, 18]. Они основаны на возрасте, поле, статусе курения, концентрации общего ХС в сыворотке крови и показателях систолического АД. Эти диаграммы позволяют оценить риск возникновения коронарного или иного сердечно-сосудистого события в течение последующих 10 лет. В широко используемой Фремингемской шкале уровень риска 20% в течение 10 лет рассматривают в качестве порогового значения, при котором необходимо вмешательство. Данная шкала имеет несколько недостатков: она основана на данных, полученных в Северной Америке, поэтому применять ее к европейскому населению не вполне правильно. Кроме того, исследуемая выборка

была невелика, а определение нефатальных конечных точек отличалось от используемого в других исследованиях.

Таблица 12.3. Пример того, как факторы риска сводят на нет положительное влияние низкой концентрации холестерина (риск определен как вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет)

Пол	Возраст, годы	Концентрация холестерина в сыворотке крови, ммоль/л	Артериальное давление, мм рт.ст.	Курение	Риск, %
Женщины	60	8	120	-	2
Женщины	60	7	140	+	5
Мужчины	60	6	160	-	8
Мужчины	60	5	180	+	19

Диаграмма SCORE, применяемая в настоящее время Целевой группой, была разработана в рамках Согласованного проекта европейского союза [18]. Она представлена на рис. 12.13, 12.14. Система предсказания риска SCORE основана на результатах 12 европейских когортных исследований, включавших более 200 000 человек, 3 млн человеко-лет наблюдения и свыше 7000 фатальных сердечно-сосудистых событий. Основные отличия SCORE от Фремингемских шкал состоят в следующем.

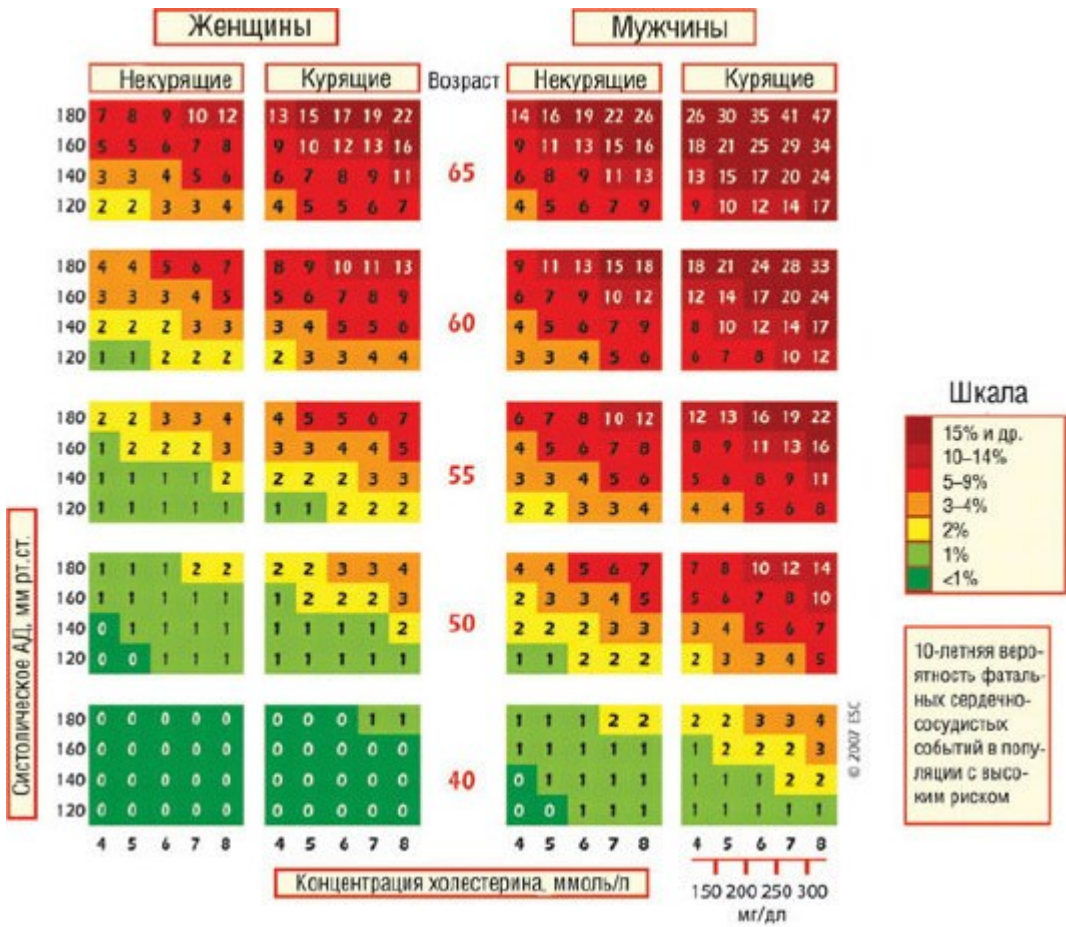


Рис. 12.13. Диаграмма SCORE. Риск фатальных случаев ССЗ в 10-летней перспективе в популяциях с высоким риском этих заболеваний на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и концентрация общего ХС. Источник (с разрешения): Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular

disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14. - Suppl. 2. - P. 1-113.

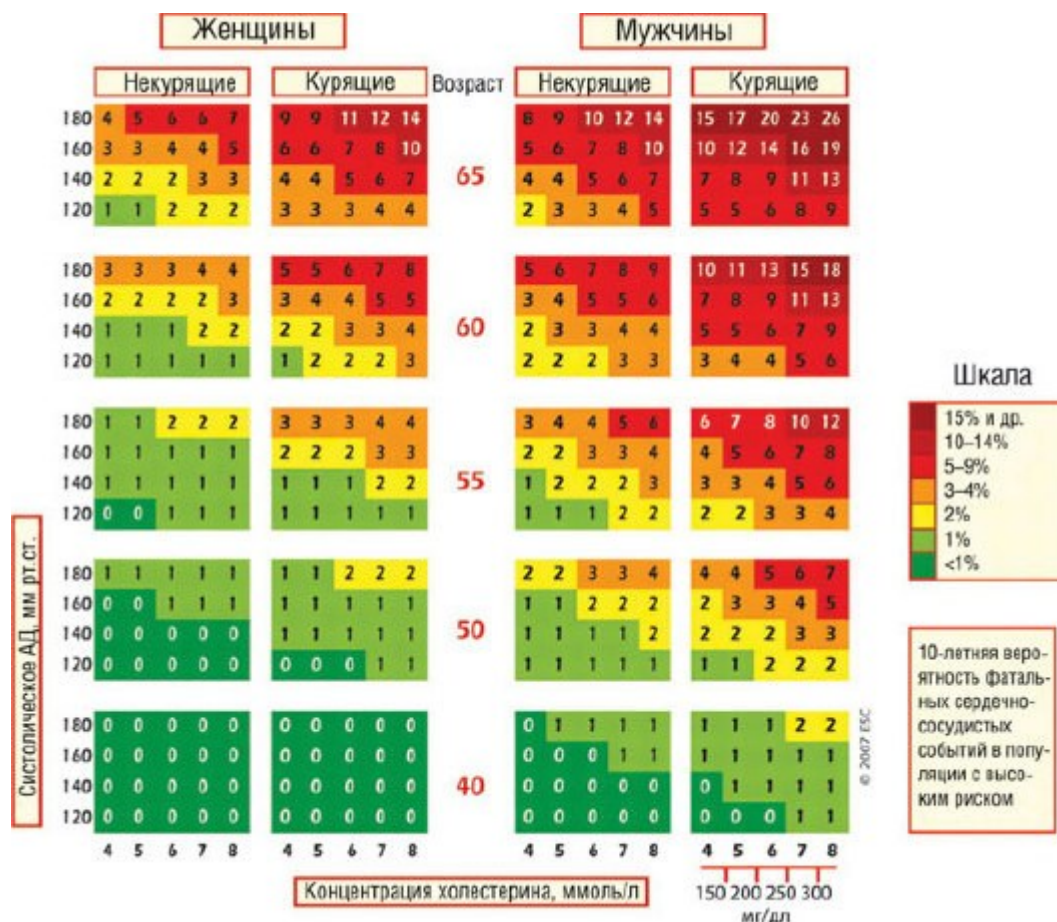


Рис. 12.14. Диаграмма SCORE. Риск фатальных случаев ССЗ в 10-летней перспективе в популяциях с низким риском этих заболеваний на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и концентрация общего ХС. Источник (с разрешения): Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14. - Suppl. 2. - P. 1-113.

- В качестве первичной конечной точки использована смертность от ССЗ, а не общее число сердечно-сосудистых событий. Это позволяет рассчитывать риск для стран или регионов, в которых доступны только данные о смертности.
- Все смерти от атеросклероза (а не только от ИБС) включены в модель риска с использованием метода вычисления, позволяющего при необходимости рассматривать смерть от инсульта отдельно от смерти от ИБС. Этот показатель может быть более важен для популяций с низким уровнем риска.
- Карта риска изменена таким образом, чтобы давать более детализированную информацию для субъектов среднего возраста, у которых риск с возрастом быстро меняется.
- Отдельные карты риска были подготовлены для стран Европы с более высоким и более низким риском. В будущем возможна разработка индивидуальных шкал риска для каждой страны при наличии точных данных о смертности.

Следует обратить особое внимание на то, что шкала SCORE предназначена для использования только при оценке риска у людей моложе 65 лет, не имеющих ССЗ. Пациенты с атеросклеротическими заболеваниями сосудов заведомо находятся в группе высокого риска и должны получать соответствующее лечение.

Шкала SCORE дает следующие возможности:

- индивидуальный общий риск смерти от ССЗ в течение последующих 10 лет можно определить без вычислений;
- относительный риск можно получить при сравнении риска в одной ячейке с риском в любой другой ячейке этой же возрастной группы;
- диаграмму можно использовать для индикации эффекта от изменения одной категории риска на другую, т.е. когда субъект бросает курить или снижает воздействие других факторов;
- хотя молодые люди чаще всего находятся в группе низкого риска, риск повышается с возрастом, поэтому при следовании по таблице вверх можно наблюдать эффект увеличения риска на протяжении жизни.

Лиц из группы низкого риска следует консультировать с целью сохранения его на низком уровне. В предыдущей диаграмме, основанной на результатах Фремингемского исследования, высокий риск заболеваемости и смертности от ИБС определялся показателем в 20% и выше. Это приблизительно эквивалентно 5% риску смерти от ССЗ в диаграмме SCORE. Интенсивная коррекция факторов риска под врачебным контролем показана всем, кто находится на это уровне или выше.

HEARTSCORE®

Поскольку диаграмма имеет несколько практических ограничений, Европейское общество кардиологов разработало интерактивный компьютерный инструмент оценки общего риска - HeartScore® - модификацию программы PRECARD®, работающую с данными SCORE. Эта образовательная программа коррекции риска создана в Дании [34], она служит электронным аналогом диаграммы риска и направлена на поддержку как врача, так и пациента при оптимизации управления сердечно-сосудистым риском.

Программа работает с теми же факторами, конечными точками и цветовыми обозначениями, что и диаграмма риска. Ожидаемый эффект от вмешательства рассчитывают на основе крупных клинических исследований артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии; он показан в столбчатой диаграмме. По окончании консультации можно распечатать индивидуальный список рекомендаций, основанный на профиле риска.

Программа достаточно гибка и интерактивна. Ее можно обновить при появлении новых доступных исследований, включить в нее новые языки, новые факторы риска и новые критерии оценки. Несколько стран уже используют ее вместе с обновленными данными по смертности, что позволяет врачам получить мгновенный интерактивный доступ к необходимым в данной местности рекомендациям.

HeartScore® можно загрузить с сайта Европейского общества кардиологов в версиях для стран высокого и низкого риска (см. on-line источники в конце главы). Постепенно на этом сайте станут доступны и национальные версии. Однако с учетом быстро меняющейся ситуации (когда страны, ранее имевшие высокий уровень риска, по показателю смертности теперь приближаются к государствам с низким риском) эти диаграммы следует использовать с осторожностью. Даже при отсутствии формальных тестов врачи в бывших странах высокого риска могут использовать диаграммы для низкого риска.

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДИАГРАММАМИ

Чтобы оценить риск смерти от ССЗ в 10-летней перспективе, необходимо найти таблицу, соответствующую полу, возрасту и статусу курения пациента. В таблице следует найти ячейку со значением, наиболее близким к значению систолического АД (мм рт.ст.) пациента и концентрации ХС в сыворотке его крови (ммоль/л или мг/дл).

Эффект пожизненной подверженности влиянию факторов риска можно наблюдать, двигаясь по таблице вверх. Это можно использовать при консультировании лиц молодого возраста.

Людям с низким риском нужно предложить меры по сохранению его на низком уровне. Наибольшее внимание следует уделить тем, у кого риск равен или превышает 5%, или же достигнет этого значения в среднем возрасте.

Для определения относительного риска необходимо сравнить категорию риска пациента с соседними категориями того же пола и возраста.

Эффект от изменения концентрации ХС, показателя АД или отказа от курения также можно оценить по таблице.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Общий сердечно-сосудистый риск может быть выше, чем определяемый по таблице, в следующих случаях:

- при приближении к следующей возрастной категории;
- при отсутствии симптомов и наличии диагностически подтвержденного атеросклероза (по результатам томографии, УЗИ);
- у людей с амнестическими указаниями на ранние проявления ССЗ;
- у людей с низкой концентрацией в сыворотке крови ЛПВП (α), повышенной концентрацией триглицеридов, С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, аполипопротеина Б и нарушением толерантности к глюкозе;
- у людей с ожирением, а также у ведущих сидячий образ жизни.

СТРАТЕГИИ ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ

Стратегии профилактики, направленные на людей с высоким риском и отсутствием симптомов, должны быть неотъемлемой частью клинической практики. Полезность скрининга оспаривали: считалось, что скрининг лиц с высоким риском - дорогой и относительно неэффективный способ, который отвлекает медицинских работников от более дешевых мероприятий, приносящих пользу всему населению [15]. Однако даже при отсутствии скринингового обследования всего населения существенное количество пациентов выявляют ежедневно, а их необходимо лечить с применением всех доступных клинических средств из арсенала доказательной медицины, включая обязательное изменение образа жизни и медикаментозную терапию по показаниям. Некоторые пациенты попадают в поле зрения медицинских работников из-за своего образа жизни, например курения или ожирения, другие - из-за семейного анамнеза раннего развития ССЗ. Их также можно выделить при обнаружении артериальной гипертензии, гиперлипидемии, диабета или комбинации факторов риска, как в случае метаболического синдрома. Оправданность затрат на первичную профилактику ССЗ с помощью медикаментозной коррекции АД и дислипидемии у пациентов с высоким риском достаточно высока, но зависит, очевидно, от стоимости ЛС, а также от абсолютного риска и оценочной продолжительности лечения [35].

В европейских рекомендациях 2003 года риск развития заболеваний сердца и сосудов, в 10-летней перспективе равный или превышающий 5%, принято считать высоким. Однако многие могут счесть вероятность выживания в 95% достаточной, поэтому с 2007 года в рекомендациях применяют новую номенклатуру и риск в 5% и выше классифицируют как *повышенный*.

Диаграмма SCORE использует только фатальные события, так как количество нефатальных событий зависит от определений и методов их подсчета. С момента разработки этой системы произошли существенные изменения в диагностических тестах и терминологии, особенно касательно ИМ. Кроме того, снизилась смертность, особенно среди госпитализированных пациентов, равно как и число случаев внегоспитальной летальности. Естественно, что врачам необходимы значения общего риска и фатальных, и нефатальных событий. Однако многие фатальные события происходят вне медицинских учреждений, поэтому получить полные значения достаточно трудно. Тем не менее недавний анализ выписок из больниц и регистров смерти, проведенный в Швеции, позволяет предположить, что при первичных проявлениях ИБС общий риск первого фатального или нефатального события в 5 раз выше для людей до 55 лет, в 4 раза больше для 55-64-летних и в 3 раза - для людей 65-74 лет [36].

В группу повышенного риска следует относить пациентов следующих категорий:

- с множественными факторами риска, определяющими по шкале SCORE риск смертельного сердечно-сосудистого события на данный момент в 10-летней перспективе, как равный или превышающий 5%;
- с заметно выраженными отдельными факторами риска, например АД 180/110 мм рт.ст. и выше (в таких случаях вне зависимости от остальных факторов следует проводить медикаментозное лечение артериальной гипертензии);
- с концентрацией ХС в сыворотке, равной или превышающей 8 ммоль/л (320 мг/дл);
- с концентрацией липопротеидов низкой плотности в сыворотке, равной или превышающей 6 ммоль/л (240 мг/дл);
- больные сахарным диабетом.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Наиболее эффективная стратегия профилактики ССЗ начинается с выявления пациентов, уже имевших сердечно-сосудистые события. Они входят в группу наивысшего риска. Их число невелико и они легче мотивируемы, нежели пациенты, не имеющие симптомов [37]. Долгосрочный прогноз для пациентов с ИМ в анамнезе значительно улучшился, скорее всего, за счет доступности эффективных мер вторичной профилактики, изменений в клиническом ведении больных и снижения порога диагностики [38]. Тем не менее 10-летний риск значительно варьирует - от менее 10% у молодых пациентов с предшествующим ИМ до более 40% у пациентов 65-74 лет. Пациенты, обратившиеся к врачу по поводу ССЗ, заведомо находятся в группе риска, и степень риска у них необходимо снижать. Стратегия снижения степени риска включает базовые элементы изменения стиля жизни (отказ от курения, изменение пищевого поведения и физической активности, меры против психосоциального стресса и депрессии) и медикаментозное лечение. Эта стратегия служит частью программы реабилитации после кардиологических заболеваний и инсульта.

Цели терапии пациентов с установленным ССЗ или повышенным риском:

- отказ от курения;
- здоровое питание;
- физическая активность (минимум 30 мин умеренной нагрузки в день);
- уменьшение индекса массы тела ниже 25 кг/м^2 и избегание абдоминального ожирения;
- концентрация общего ХС в сыворотке крови менее $4,5 \text{ ммоль/л}$ (175 мг/дл), при возможности - менее 4 ммоль/л (155 мг/дл);
- концентрация ХС ЛПНП ниже $2,5 \text{ ммоль/л}$ (100 мг/дл), при возможности - ниже 2 ммоль/л (80 мг/дл);
- при возможности - поддержание АД на уровне ниже $130/80 \text{ мм рт.ст.}$

КУРЕНИЕ

КУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Употребление табака - одна из важнейших причин развития ИМ и ССЗ во всем мире. Все формы использования табака, включая различные способы курения и жевания, а также пассивное курение, увеличивают риск заболевания [39]. Свыше 1 000 000 мужчин и 200 000 женщин в Европе ежегодно умирают от курения, из них 375 000 мужчин и 78 000 женщин - от ССЗ [5]. Курение остается единственным важнейшим модифицируемым фактором риска заболеваний и преждевременной смерти; приблизительно 30% всех случаев ИБС вызваны курением [23].

Курение - заразная привычка. В тесно взаимосвязанной социальной сети размером более 12 000 человек в ходе Фремингемского исследования было обнаружено, что курение распространяется через ближние и дальние социальные связи, а связанные группы людей бросают курить вместе [40]. Это открытие предполагает, что решение об отказе от курения отражает выбор, сделанный группой людей, связанных друг с другом.

Вредный эффект курения ассоциирован с количеством табака, употребляемого ежедневно [39], что представлено на рис. 12.15. Риск развития заболевания сердца и сосудов особенно высок, если курение начинается в возрасте 15 лет и раньше [41]. Как активное, так и пассивное курение приводит к развитию атеросклероза [42]. При наличии других факторов (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и избыточная масса тела) риск, связанный с курением, возрастает.

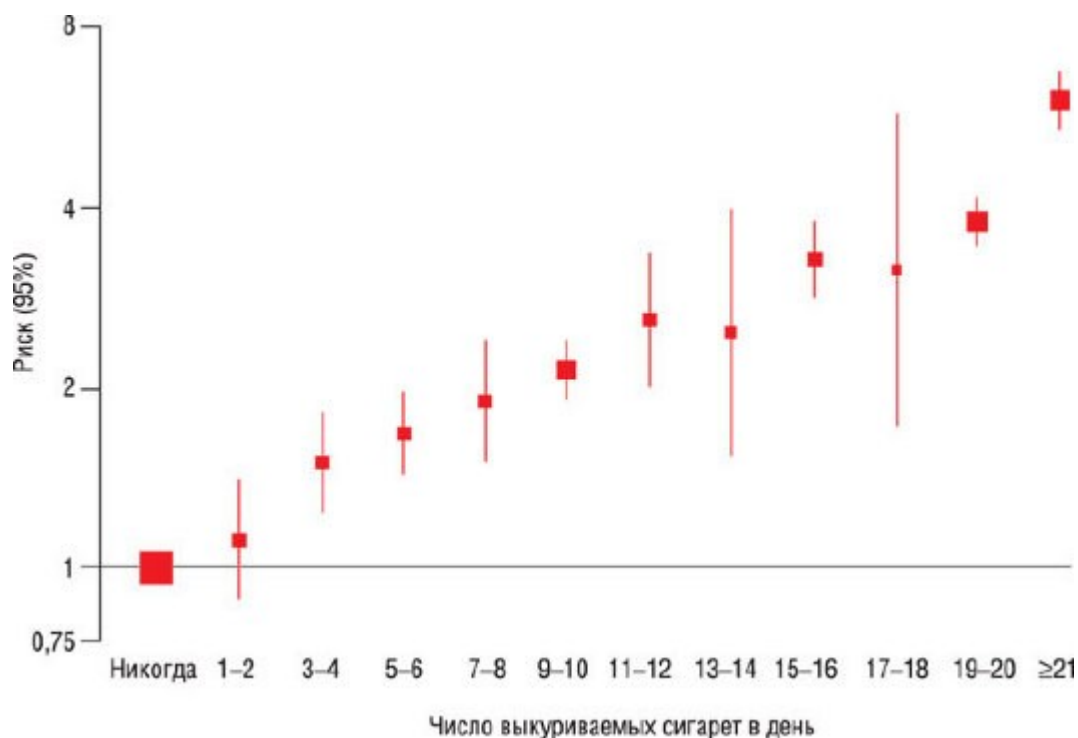


Рис. 12.15. Изменение риска острого инфаркта при увеличении количества выкуриваемых сигарет, по сравнению с уровнем риска у некурящих. Количество сигарет более 21 составляет приблизительно 1,5 пачки в день, что ассоциировано с общим риском 6,00-7,00. Источник (с разрешения): Teo K.K., Ounpuu S., Hawken S. et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study // Lancet. - 2006. - Vol. 368. - P. 647-658.

Отказ от курения - наиболее эффективная мера профилактики. Эффект особенно заметен у пациентов с ИБС. Недавний обзор показал, что отказ от курения приводит к значительному снижению риска смерти от всех причин - суммарный относительный риск составил 0,64 при 95% ДИ 0,58-0,71 [43]. Кроме того, наблюдали уменьшение риска нефатального ИМ - риск составил 0,68 (при 95% ДИ 0,57-0,82).

ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ

Полная оценка статуса курения у пациента обязательна. Она включает: исследование мотивации к прекращению курения, количества и типа выкуриваемого, оценку социальных и семейных условий, осведомленности о влиянии никотина на здоровье, оценку признаков никотиновой зависимости и предыдущего опыта попыток бросить курить, а также диагностику ассоциированных заболеваний, особенно ХОБЛ. Полезен может быть и простой тест оценки функции внешнего дыхания.

Дополнительно исследуют степень зависимости и изменения статуса курения, что также имеет очень большое значение. Можно использовать тест Фагерстрема на никотиновую зависимость, представленный в табл. 12.4 [44, 45].

Таблица 12.4. Тест Фагерстрема на никотиновую зависимость

Вопрос	Ответ	Пункты
Как скоро после пробуждения с утра вы выкуриваете свою первую сигарету?	В течение 5 мин	3
	6-30 мин	2
	31-60 мин	1
	После 60 мин	0

Сложно ли вам воздерживаться от курения там, где это запрещено?	Да	1
	Нет	0
От какой сигареты вам сложнее всего отказаться?	От первой с утра	1
	От любой другой	0
Сколько сигарет вы выкуриваете за день?	10 и менее	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 и более	3
Вы чаще курите в первые часы после пробуждения, нежели на протяжении всего остального дня?	Да	1
	Нет	0
Курите ли вы, когда настолько больны, что вынуждены оставаться в постели?	Да	1
	Нет	0

Примечание. Средняя оценка по группе курильщиков - 3-4 пункта. Вопросы 1 и 4 имеют наибольшую информационную ценность.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАБАКА, ПРОГРАММЫ ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ

Четкие и строгие рекомендации для пациентов с ССЗ имеют решающее значение в процессе прекращения курения. Во время обострения кардиологического заболевания или во время медицинского вмешательства мотивация пациентов на изменение стиля жизни высока, и эту возможность для рекомендации о прекращении курения не следует упускать. Важны также поддержка мотивации и поощрение.

Существует широкий выбор методов лечения никотиновой зависимости - от простых способов самоконтроля до медикаментозной терапии.

- Методы самоконтроля: курильщики могут отказаться от этой пагубной привычки сами, однако листовки с советами и информацией способны принести дополнительную пользу. Стандартные материалы могут увеличить число бросивших курить, однако их эффект ограничен. Более эффективны индивидуально подготовленные материалы [46].
- Индивидуальная терапия: по сравнению с контролем или минимальным вмешательством индивидуальная терапия более эффективна и помогает увеличить долю бросивших курить до 40% в течение 6 мес с момента начала программы [47].
- Программы групповой терапии: эти программы предоставляют курильщикам возможность изучать поведенческие техники в сочетании с поддержкой внутри группы, хотя далеко не все пациенты соглашаются на участие в них. Групповые программы эффективнее индивидуальных мер самоконтроля и прочих менее интенсивных вмешательств, однако свидетельств их преимущества перед индивидуальными методами той же интенсивности пока недостаточно. Добавление групповой терапии к консультациям врача и заменителям никотина повышает эффективность лечения незначительно [48].
- Никотиновая заместительная терапия. Ее цель - замещение никотина, получаемого из сигарет и, следовательно, снижение абстинентных симптомов, связанных с курением. Этот способ лечения доступен в различных формах: жевательные резинки, пластыри, назальные спреи, ингаляторы и

таблетки. Никотиновая заместительная терапия увеличивает вероятность успеха на 50-70% вне зависимости от окружающей среды [49]. В более интенсивной поддержке при этом нет необходимости. Пациенты с ССЗ хорошо переносят никотиновые пластыри. Их безопасность доказана даже при обострении ИБС [50].

- Антидепрессанты: отказ от курения и прекращение потребления никотина способны спровоцировать развитие депрессии. Такие антидепрессанты, как бупропион^Р и нортриптилин^Р, помогают при длительном отказе от курения, однако селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например флуоксетин, неэффективны [51]. Есть свидетельства, что действие двух вышеупомянутых препаратов не связано с их антидепрессантной активностью и более схоже с заместительной терапией. Побочные эффекты этих ЛС редко бывают достаточно серьезны и не требуют прекращения терапии.

Несмотря на существование указанных способов терапии, многие пациенты успешно бросают курить без применения специальных программ и лечения. При отказе от курения очень важна поддержка супруга и семьи.

Важной частью продвижения здорового образа жизни остается общественный подход. Во многих европейских странах были созданы свободные от курения зоны, введен запрет на курение на рабочих местах, в общественных местах, ресторанах и др. Перечисленные изменения - важные меры общественного здравоохранения, помогающие отдельным людям бросить курить.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

НИЗКАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Снижение физической активности - важный компонент проблемы хронических заболеваний, значение которого постоянно возрастает. Около 60% населения не получают рекомендуемый минимум в виде 30-минутной нагрузки средней интенсивности в день, а доля лиц, не проявляющих в течение недели вообще никакой физической активности, может достигать 25%.

Риск развития заболеваний сердца и сосудов увеличивается почти в полтора раза у людей, ведущих неактивный образ жизни. Снижение физической активности молодого поколения с большой вероятностью приведет к росту заболеваемости ССЗ в будущем. В группах младшего возраста физическая активность значительно снижается в возрасте от 12 лет до 21 года. В молодом возрасте (18-29 лет) снижение активности продолжается, стабилизируется оно в среднем возрасте (30-64 года); у людей 65 лет и старше отмечена тенденция к улучшению, т.е. к увеличению физической активности [52]. Сочетание избыточного потребления энергии и недостатка нагрузки приводит к развитию метаболического синдрома, распространенность которого достигла почти эпидемического уровня как в Европе, так и по всему миру.

Регулярные физические упражнения обладают широким спектром положительных эффектов, каждый из которых способствует снижению заболеваемости и смертности от ССЗ. Физическая активность помогает поддерживать оптимальную массу тела, положительно влияет на обмен жиров (преимущественно через повышение содержания ХС ЛПВП и снижение сывороточной концентрации триглицеридов), увеличивает восприимчивость к инсулину и снижает АД. Ее отсутствие, будучи для человека неестественным состоянием, оказывает противоположное действие. Таким образом, продвижение регулярных упражнений и поддержания физической формы в школе, на работе и в общении, а также в свободное время и после выхода на пенсию, - важная задача профилактической кардиологии. Однако, несмотря на то что советы специалиста могут увеличить физическую нагрузку, обзор попыток вмешательства для распространения физической активности выявил ограниченный эффект, производимый ими на достижение необходимых уровней физической активности и кардиореспираторной функциональной способности [53].

ДЕТИ И ПОДРОСТКИ

Риск преждевременного развития атеросклероза увеличивается со снижением детской активности. В настоящее время дети тратят на 600 ккал/сут меньше, чем 50 лет назад [54]. Школьники редко упражняются на протяжении рекомендованных 60-90 мин в день. Более половины подростков не проявляют физической активности после школы.

Атеросклероз начинает развиваться с детского возраста - первую стадию, обратимые жировые полосы, наблюдают у большинства детей. Более опасная следующая стадия - атеросклеротические бляшки - у мальчиков проявляется лишь в пубертатном периоде, а у

девочек - значительно позже [55]. Традиционные факторы риска, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия и курение, действуют на ранних стадиях процесса. В настоящее время показатель АД у детей растет, как растет и распространенность ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета типа 2 [56].

ЗДОРОВЫЕ ВЗРОСЛЫЕ

Изменения в социальной и индивидуальной адаптации способствуют сидячему образу жизни. Физические требования к труду снизились, лишь малая часть трудящихся во время работы могут испытывать одышку. Общение также требует меньше физических усилий. Меньше энергии тратится дома и во время отдыха.

С момента опубликования исследований групп Морриса (Morris) и Паффенбаргера (Paffenbarger) связь между физической активностью и ССЗ считают подтвержденной [57, 58]. Сохранение физической формы напрямую влияет на риск возникновения ССЗ, вне зависимости от количества упражнений и остальных факторов риска [59-61]. Регулярные упражнения снижают риск развития ИМ под влиянием нагрузки [62].

ВЗРОСЛЫЕ, СТРАДАЮЩИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Пациенты с ССЗ часто ограничивают свою физическую активность из-за страха перед симптомами. Чрезмерная защита со стороны семьи также вносит свой вклад. Однако восстановление и поддержание физической формы полезно и необходимо.

Многие из наблюдаемых у здорового населения эффектов активного образа жизни применимы и к пациентам с ССЗ. Физическая активность снижает риск развития атеросклероза, противодействуя эндотелиальной дисфункции. Она влияет на образование свободных радикалов, защищая пациентов от оксидативного стресса, улучшает чувствительность к инсулину и снижает концентрацию гомоцистеина в плазме крови. Защита от злокачественных аритмий и снижение нагрузки на стенку миокарда достигаются через изменение баланса симпатических и парасимпатических влияний [63-65]. В ходе метаанализа, включавшего 8440 пациентов, было выявлено снижение смертности в результате упражнений на 27%, а смертность от кардиологических причин снизилась на 31% [66]. Несмотря на это, только малую часть пациентов направляют на тренировочные программы. Отсутствие физической активности часто встречается и у пациентов с ХСН, хотя преимущества улучшения физической формы для этой категории больных наглядно продемонстрированы [67].

ПОЖИЛЫЕ ЛЮДИ

Физиологические возрастные изменения (снижение максимальной ЧСС, систолического объема сердца, сердечного выброса и уменьшение плотности β -адренергических рецепторов) могут повлечь за собой отсутствие физической активности. Периферические изменения влияют на снижение силы и координации, усвоение кислорода, состав костной ткани и функцию легких. С увеличением возраста ежедневная деятельность требует больших усилий. Регулярные упражнения способны предотвратить или замедлить возрастные изменения, улучшить качество и увеличить продолжительность здоровой жизни. Поскольку большая часть ИМ и коронарных операций приходится на пожилых пациентов, кардиологам следует использовать терапевтический потенциал физических упражнений. Упражнения помогают даже ликвидировать упадок сил, вызванный часто наблюдаемыми у пожилых людей сопутствующими заболеваниями.

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

У молодых пациентов оценка уровня физической активности остается трудной задачей для исследователей из-за различий в стадиях роста, физической силе и общей физической форме, а также из-за сложностей валидации анкет и опросников. Формальное тестирование нагрузки, включающее измерения количества потребляемого кислорода или прямое наблюдение, требует большого количества ресурсов. Тем не менее для оценки программ физической активности необходимы соответствующие методы. Часто используют пульсометры, пedomетры и акселерометры, хотя они и не отражают всех аспектов физической активности у детей. Предпочтительны акселерометры [68]. При высоком риске, например при наследственной дислипидемии, тяжелом анамнезе ССЗ в семье или сахарном диабете, стандартные тесты могут служить основанием для проведения консультаций по образу жизни и последующей терапии.

У взрослых здоровых людей базой для рекомендаций врача может служить краткое интервью относительно физической активности на работе и во время отдыха в сочетании с анкетой, дневником или данными пedomетра. Для исследовательских целей рекомендована

международная анкета физической активности IPAQ (International physical activity questionnaire) [69]. Для получения объективной оценки объема упражнений ее можно использовать в комбинации с нагрузочной пробой на велотренажере или беговой дорожке.

Взрослым пациентам с заболеванием системы кровообращения обычно необходима объективная оценка с проведением нагрузочной пробы для выявления ишемии миокарда, определения риска повторного события, выбора операционного вмешательства или же для оценки эффекта медикаментозной терапии и шунтирования либо эффекта реваскуляризации или реакции на медикаменты. Данные рекомендации сформулированы Европейским обществом кардиологов [70] и Американской ассоциацией кардиологов [71].

У пожилых пациентов краеугольным камнем оценки физической активности остается интервью. Следует обратить внимание на специфические проблемы снижения физических возможностей, особенно ежедневной активности, и необходимость поддержки. Нужно учитывать сопутствующие заболевания. Нагрузочную пробу с использованием велотренажера или беговой дорожки можно назначать лицам с симптомами заболевания сердца. Однако и менее сложные методы, такие как тест с 6-минутной ходьбой, способны дать ценную информацию о физических возможностях пожилых людей.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

ДЕТИ И ПОДРОСТКИ

Следует поощрять каждого ребенка посвящать интенсивным физическим упражнениям, значительно увеличивающим пульс, не менее 60-90 мин ежедневно - и в школе, и во время отдыха. Особые усилия нужно приложить к сохранению уровня активности в подростковом периоде.

ЗДОРОВЫЕ ВЗРОСЛЫЕ

Людям с высоким риском семейный врач должен рекомендовать регулярные упражнения. Для всех взрослых, вне зависимости от риска, активный образ жизни должен включать рабочее время, домашний труд, общение и отдых. Согласно последним рекомендациям, здоровым людям в возрасте от 18 до 65 лет необходима аэробная нагрузка средней интенсивности минимум по 30 мин ежедневно 5 дней в неделю, либо нагрузка высокой интенсивности минимум 20 мин 3 раза в неделю [72]. Указанные типы нагрузок можно сочетать для достижения требуемого уровня.

Рекомендуемую интенсивность можно определить по пульсу во время упражнений. Его уровень должен достигать 60-70% максимального. Формула определения максимального пульса проста:

$$\text{ЧСС}_{\text{max}} = 220 - \text{возраст человека (годы)}.$$

Возможно применение шкалы Борга с использованием "умеренной нагрузки" в качестве целевой [73].

Практический метод расчета затрат энергии основан на метаболических эквивалентах - MET. 1 MET - затраты энергии человеком в состоянии покоя в течение 1 мин. Ходьба по ровной поверхности со скоростью 5 км/ч дает 3,3 MET, трусца или бег по той же поверхности - приблизительно 8 MET. Например, человек за 30 мин ходьбы со скоростью 5 км/ч накопит 99 MET активности (3,3 MET×30 мин). За 20 мин легкого бега он накопит 160 MET (8 MET×20 мин). Соответственно рекомендуемый минимум для средней нагрузки (ходьба в течение 30 мин 5 дней в неделю) составит 495 MET/нед (99×5), то есть ненамного больше рекомендуемой высокой нагрузки, составляющей 480 MET/нед (160×3). Следует отметить, что даже при соблюдении указанных рекомендаций затраты энергии будут намного меньше, чем зарегистрированные у лиц, относящихся к туземным кочевым народам [74].

Используя метод подсчета метаболических эквивалентов, можно рассчитать различные комбинации нагрузки для достижения необходимого минимума. При сочетании нагрузки средней и высокой интенсивности целевым минимумом должны быть 450-470 MET/нед. Нетренированным людям следует начинать с нижней границы этого интервала в начале тренировочной программы и продвигаться к верхней по мере улучшения физической формы. В табл. 12.5 приведены значения MET для распространенных видов физической активности.

Таблица 12.5. MET-эквиваленты для стандартной физической активности (см. также табл. 25.11 и 32.1)

Слабая (менее 3 MET)	Средняя (3-6 MET)	Тяжелая (более 6 MET)
----------------------	-------------------	-----------------------

Ходьба		
Медленная ходьба по дому, магазину или офису - 2,0*	Ходьба с скоростью 5 км/ч - 3,3*	Очень быстрая ходьба (8 км/ч) - 6,3*
	Быстрая ходьба (7 км/ч) - 5,0*	Ходьба в гору с легким рюкзаком (более 5 кг) или без рюкзака - 7,0
Дом и работа		
Сидячая работа за столом (ручные инструменты, компьютер) - 1,5	Работа плотника - 3,6	Ношение тяжестей (кирпичи) - 7,5
	Перенос дров - 5,5	
	Тяжелая уборка (мытьё окон, машины), уборка в гараже - 3,0	Тяжелый сельскохозяйственный труд (сбор сена) - 8,0
Стоячая работа, уборка кровати, мытьё посуды, глажение белья, приготовление еды, работа продавцом - 2,0-2,5	Стрижка газона (бензокосилка, ходьба) - 5,5	Работа лопатой, копание канав - 8,5
	Мытьё полов, работа с пылесосом - 3,0-3,5	Работа лопатой (песок, уголь) - 7,0
Спорт и отдых		
Рисование, рукоделие, игра в карты - 1,5	Бадминтон - 4,5	Баскетбольный матч - 8,0
Бильярд - 2,5	Баскетбол (броски в корзину) - 4,5	Езда на велосипеде по ровной поверхности (16-20 км/ч) - 8,0; быстрая езда (более 20 км/ч) - 10,0
Лодка - 2,5	Езда на велосипеде по ровной поверхности, легкая нагрузка (12-15 км/ч) - 6,0	Ходьба пешком в гору с рюкзаком 5-20 кг - 7,5-9,0
Крикет - 2,5	Танцы бальные: медленные - 3,0; быстрые - 4,5	Легкий бег со скоростью - 8,0*
Дартс - 2,5	Рыбалка с берега на ходу - 4,0	Легкий бег со скоростью 11 км/ч - 10,0*
Рыбалка сидя - 2,5	Гольф (ходьба с клюшкой) - 4,3	Бег со скоростью 13 км/ч - 11,5*
Игра на большинстве музыкальных инструментов - 2,0-2,5	Лодка, виндсерфинг - 3,0	Катание на лыжах по пересеченной местности: медленное (4 км/ч) - 7,0; быстрое (8-12 км/ч) - 9,0
	Плавание не спеша - 6,0**	Футбол: повседневный - 7,0; соревновательный - 10,0

	Настольный теннис - 4,0	Плавание со средней/высокой нагрузкой - 8-11**
	Большой теннис - 5,0	Теннис (одиночный) - 8,0
	Волейбол (не соревновательный) - 3,0-4,0	Волейбол (соревнование на пляже или в зале) - 8,0

* На твердой ровной поверхности.

** Значения МЕТ для плавания варьируют в зависимости от навыка пловца.

Несмотря на определяющую важность аэробной нагрузки для физической активности, анаэробная нагрузка также становится все более популярной. На данный момент ее можно считать ценным дополнением к традиционным тренировкам выносливости. Анаэробная нагрузка увеличивает мышечную силу и выносливость, функциональные возможности, независимость и качество жизни и снижает степень утраты трудоспособности как при наличии ССЗ, так и при их отсутствии [75].

Короткие периоды интенсивной нагрузки способны увеличить риск острого ИМ и ВСС у лиц из группы риска. Сохранение физической формы помогает снизить этот риск. Нужно сказать, что использование скрининга здоровых лиц перед участием в тяжелых тренировках не оценивалось систематически [76].

ВЗРОСЛЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Рекомендации для пациентов с ССЗ должны быть основаны на результатах клинического обследования с использованием нагрузочных проб. Пациентов со стабильной стенокардией, а также тех, кто восстанавливается после ИМ или операции, необходимо направлять на реабилитационную программу, осуществляемую мультидисциплинарной группой специалистов на амбулаторной основе или в специализированном реабилитационном учреждении.

Индивидуальные программы для домашних занятий (книги, диски, Интернет и др.) достаточно доступны и эффективны, хотя и требуют регулярных осмотров и поддержки врача. Могут быть полезны пульсометры и пedomетры. Подробнее вопросы реабилитации рассмотрены в главе 25.

Назначение тренировочных программ пациентам с врожденным пороком сердца должно оставаться прерогативой детских кардиологов и физиотерапевтов, имеющих специальную подготовку.

ПОЖИЛЫЕ ЛЮДИ

Для здоровых пожилых людей справедливы все те же рекомендации, что и для здоровых взрослых. Необходимо поддерживать средний уровень ежедневной нагрузки. Хорошим примером служит быстрая ходьба во время разговора. Пожилым людям также рекомендованы упражнения на гибкость и равновесие. Им следует составить план тренировок, помогающий достичь необходимого уровня нагрузки с учетом терапевтических и профилактических рекомендаций. План должен включать аэробную нагрузку средней интенсивности, упражнения по укреплению мышц, сокращение времени, проводимого сидя, и модификацию факторов риска [77].

Пожилым пациентам с ССЗ также полезны реабилитационные программы: тренировки безопасны, укрепляют мышцы, улучшают аэробную способность, выносливость и физическую функциональную активность. Кроме того, они положительно влияют на психическое состояние, факторы риска и качество жизни [78]. Тренировка с отягощением может быть неплохой альтернативой, поскольку ее можно выполнять дома (работа с весом, эспандер и др.). Цель упражнений - предотвращение неактивного образа жизни и, одновременно, получение полезных эффектов от тренировок.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Артериальная гипертензия, т.е. повышение систолического АД более 139 мм рт.ст. и/или диастолического давления более 89 мм рт.ст., - одна из основных модифицируемых причин

преждевременной смерти. На нее приходится почти половина всех случаев развития заболеваний системы кровообращения в мире (см. главу 13). Во многих странах артериальной гипертензией страдают до 30% взрослого населения, из них 50-60% могли бы улучшить свое состояние с помощью регулярных физических упражнений, поддержания оптимальной массы тела и употребления в пищу фруктов и овощей. Вероятность развития болезни сердца удваивается при повышении диастолического АД на каждые 10 мм рт.ст. или систолического АД на 20 мм рт.ст. [79].

Обычно АД повышается с возрастом, за исключением случаев малого потребления соли, высокой физической активности и отсутствия ожирения. Большинство натуральных продуктов питания содержат соль, консервированная еда может содержать много соли, а люди часто добавляют соль по вкусу. Все это способствует повышению АД у гипертоников и у четверти людей с нормальным давлением, особенно с возрастом. В дополнение к изменениям образа жизни для контроля артериальной гипертензии может потребоваться медикаментозная терапия.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

АД можно снизить при изменении образа жизни либо с помощью фармакотерапии. Эффективность первого способа была оценена при мягкой артериальной гипертензии [80]. АД умеренно снижалось у пациентов, которые ограничивали потребление соли, увеличивали употребление калия, снижали употребление алкогольных напитков, занимались уменьшением массы тела, основывали диету на жирах рыбы, увеличивали физическую активность и бросали курить [80, 81]. Изменение образа жизни может снизить риск развития ССЗ, предотвратить необходимость возобновления приема ЛС после окончания курса лечения или снизить их дозу. Терапия, основанная только на этих изменениях, может быть достаточна в случае мягкой артериальной гипертензии, однако рекомендовать ее следует всем пациентам, принимающим ЛС. Необходимо чаще повторять описанные рекомендации, поскольку пациенты не всегда следуют им в долгосрочной перспективе.

Рекомендации по изменению образа жизни включают:

- снижение массы тела (для пациентов с избыточной массой тела);
- снижение потребления соли (менее 6 г/сут);
- ограничение употребления этилового спирта (менее 10-30 г/сут для мужчин, менее 10-20 г/сут для женщин);
- регулярные упражнения для людей, ведущих сидячий образ жизни;
- отказ от курения;
- изменение диеты в случае гиперлипидемии.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 13)

Решение о начале лечения должно быть основано как на показателях АД, так и на общем уровне риска ССЗ. Поскольку факторы риска могут взаимодействовать, общий риск для пациентов с артериальной гипертензией может быть высок даже при умеренном повышении АД [82]. У пациентов с установленным ССЗ или поражением органов-мишеней, например гипертрофией ЛЖ или микроальбуминурией, выбор препарата зависит от нозологии.

Крупномасштабные контролируемые исследования показали, что фармакологическое снижение АД существенно уменьшает риск заболеваемости и смертности от ССЗ [15]. Медикаментозная терапия необходима при постоянном сохранении систолического АД на уровне 160 мм рт.ст. и более и/или диастолического АД на уровне 100 мм. рт.ст. и более, а также при вышеупомянутых поражениях органов-мишеней. Пациентам с систолическим АД 140-159 мм рт.ст. и/или диастолическим АД 90-99 мм рт.ст. лечение обычно назначают в соответствии с общим риском, что обычно также означает прием ЛС, за исключением тех случаев, когда риск ниже 1% [15]. Пациентам с более низким АД и отсутствием других факторов риска медикаментозная терапия, как правило, не требуется.

ПИТАНИЕ

ПИТАНИЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Связь между диетическими привычками и сердечно-сосудистым риском хорошо изучена. В нескольких эпидемиологических и клинических исследованиях была показана тесная ассоциация между факторами питания и факторами риска возникновения заболеваний сердца (например, диабетом и концентрацией ХС), а также развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Более того, многофакторные и направленные диетические меры

продemonстрировали положительный эффект и в качестве профилактических, и в качестве терапевтических подходов. В свете этой информации диетотерапию можно считать полноценной частью профилактики сердечно-сосудистого риска.

ДИЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Свойства продуктов питания и питательных веществ представлены в табл. 12.6.

Таблица 12.6. Общие рекомендации при высоком риске (необходима адаптация согласно географическим и культурным обстоятельствам)

Питательные вещества	Цель	Влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Влияние на состояние сердечно-сосудистой системы
Энергетическая ценность	Поддерживать ИМТ на уровне ниже 25 кг/м ² и окружность талии менее 102 см у мужчин и 88 см - у женщин	Триглицериды, ХС ЛПВП, инсулин, гликемия	Эффект от снижения ИМТ не определен
Общее количество жиров	30% общей энергетической ценности рациона	ХС ЛПНП и жировые отложения	Сведений недостаточно
Насыщенные жиры	10% общей энергетической ценности рациона	ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, жировые отложения, гликемия	Да
Транс-изомерные жирные кислоты	Менее 2% общей энергетической ценности рациона	ХС ЛПНП, ХС ЛПВП	Да
Полиненасыщенные жирные кислоты	10% общей энергетической ценности рациона и более	ХС ЛПНП, ХС ЛПВП	Да
Мононенасыщенные жирные кислоты	10% общей энергетической ценности рациона и более	-	Да
Омега-3-жирные кислоты	1 г/сут	Триглицериды, АД, гемостаз, ЧСС	Снижение вероятности фатальных проявлений ССЗ
ХС пищи	Менее 300 мг/сут	ХС ЛПНП	Сведений недостаточно
Фрукты и овощи	3-4 порции в день и более	АД	Да
Соль	Менее 6 г/сут	АД	Сведений недостаточно

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЖИРОВ, МОНОНЕНАСЫЩЕННЫЕ И ТРАНС-ИЗОМЕРНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Жиры играют важную роль в формировании атероматозных бляшек и развитии тромботических осложнений. В западных странах суточное потребление жира зачастую превышает 100 г. Употребляемые с пищей жирные кислоты влияют на концентрацию ХС и липопротеидов в

сыворотке крови [83], величину АД и состояние гемостаза. В когортных исследованиях связь между употреблением жиров и ССЗ была отнесена на счет содержания в пище насыщенных жирных кислот [84, 85]. Продукты животного происхождения, заводские полуфабрикаты и некоторые жиры, используемые в кулинарии, служат основными источниками насыщенных жирных кислот. Они повышают концентрацию ХС ЛПНП. Эпидемиологических данных по мононенасыщенным жирам меньше. Однако их употребление ассоциировано с менее высоким риском [84].

Транс-изомерные жирные кислоты образуются в процессе промышленной гидрогенизации растительных жиров, а также во время естественных процессов пищеварения у жвачных животных. Метаболические исследования и метаанализ показали связь между увеличением потребления транс-изомерных жирных кислот и злокачественными изменениями липидного профиля [86]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали корреляцию между употреблением этих кислот и заболеваемостью и смертностью от ССЗ. Именно поэтому включение транс-изомерных кислот в продукты питания в некоторых европейских странах было запрещено (рис. 12.16) [87].



Рис. 12.16. Действие транс-изомерных жирных кислот на биологические и метаболические переменные. СРБ - С-реактивный белок, ФНО - фактор некроза опухоли. Изменено (с разрешения): Mozaffarian D., Willett W.C. Trans fatty acids and cardiovascular risk: a unique cardiometabolic imprint? // Curr. Atheroscler. Rep. - 2007. - Vol. 9. - P. 486-493.

ОМЕГА-6 И ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Линолевая кислота - основной представитель группы омега-6-жирных кислот. Эти кислоты содержатся преимущественно в растительных маслах. Клинические испытания показали, что употребление омега-6-жирных кислот снижает концентрацию ХС ЛПНП. В групповых исследованиях обнаружено, что употребление полиненасыщенных кислот также связано с уменьшением риска развития ССЗ, по сравнению с насыщенными или транс-изомерными жирными кислотами. Продemonстрировано, что снижение влияния факторов риска в сочетании с увеличением потребления полиненасыщенных жирных кислот способствует уменьшению заболеваемости и смертности от заболеваний сердца и сосудов [88].

α -Линоленовая кислота служит предшественником кислот группы омега-3. Основные ее источники - соевые бобы, рапсовое, льняное и сафлоровое масло. В когортных исследованиях показано, что объем потребления α -линоленовой кислоты обратно пропорционален количеству случаев заболеваний системы кровообращения. Кроме того, при вторичной профилактике частота коронарной смерти была ниже у пациентов, которым после рандомизации назначили средиземноморскую диету, содержащую много α -линоленовой кислоты [88].

Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты - важные представители омега-3-группы, содержащиеся преимущественно в жирной рыбе. Их употребление снижает концентрацию триглицеридов, АД и уменьшает свертываемость крови. Проспективные исследования показывают снижение риска фатальных сердечно-сосудистых событий у людей, регулярно употребляющих в пищу рыбу [89]. У пациентов с ССЗ употребление рыбы и пищевых добавок, содержащих эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, способствует уменьшению смертности от коронарных событий [88].

Кардиопротективный эффект рыбьего жира связывают с антиаритмическим действием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Доклинические данные показывают, что эти вещества изменяют работу ионных каналов и предотвращают рост концентрации свободного кальция в кардиомиоцитах до токсичных пределов. В трех последних клинических исследованиях было изучено влияние омега-3-жирных кислот на подавление аритмий у пациентов с ИКД. Результаты этих исследований противоречивы и не позволяют сделать точный вывод о влиянии употребления в пищу рыбы на риск сердечно-сосудистых событий [90].

Следует сказать, что ответ на различные дозы этих кислот варьирует в зависимости от оцениваемых исходов [91]. Эта зависимость представлена на рис. 12.17. При увеличении дозы эффект от назначения эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, определяемый по уменьшению риска ВСС, быстро нарастает, достигая плато при дозе 750 мг/сут. Способность же данных кислот снижать концентрацию триглицеридов в плазме крови напрямую зависит от дозы.



Рис. 12.17. Потенциальные ответы на дозы и время распределения эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в зависимости от клинических событий и контроля факторов сердечно-сосудистого риска. Изменено (с разрешения): Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits // JAMA. - 2007. - Vol. 296. - P. 1885-1899.

ФРУКТЫ, ОВОЩИ, ВИТАМИНЫ И ВИТАМИННЫЕ ДОБАВКИ

Фрукты и овощи - важные источники витаминов и клетчатки. Клинические испытания показали, что регулярное соблюдение диеты с высоким содержанием овощей и фруктов и пониженным содержанием жирных молочных продуктов снижает и диастолическое, и систолическое АД [92]. В когортных обсервационных исследованиях риск коронарных событий (рис. 12.18) и инсульта снижился соответственно на 7 и 5% на каждую дополнительную порцию овощей и фруктов в день [93, 94].



Рис. 12.18. Объединенный относительный риск (95% ДИ) коронарных заболеваний при употреблении одной дополнительной порции фруктов и овощей в день. Изменено (с разрешения): Dauchet L., Amouyel P., Hercberg S. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies // J. Nutr. - 2007. - Vol. 136. - P. 2588-2593.

В лабораторных испытаниях продемонстрировано положительное влияние на факторы сердечно-сосудистого риска антиоксидантных витаминов. В большинстве эпидемиологических исследований показана отрицательная связь между потреблением витамина Е или каротиноидов и развитием ССЗ [95]. Доказано аналогичное влияние содержащихся в зелени витаминов на концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови, однако результаты клинических исследований разочаровывают - в лучшем случае употребление витаминов не оказывает никакого эффекта.

АЛКОГОЛЬ

Графическое выражение связи между употреблением этилового спирта и смертностью имеет форму гиперболы или параболы. Оптимальное потребление варьирует от 10 до 30 г этанола в день для мужчин; для женщин этот показатель ниже [96]. Снижение смертности от ИБС - основная причина общего уменьшения смертности, однако доказательств преимущества какого-либо определенного напитка не существует [97]. Напротив, "случайная выпивка" ассоциирована с более высоким риском ВСС и инсульта. Несмотря на распространенное убеждение в защитном действии небольших доз этанола, его нельзя рекомендовать в качестве средства предотвращения заболеваний сердца и сосудов. Рандомизированные исследования преимуществ этилового спирта

в профилактике развития ССЗ, в отличие от исследования защитных свойств фармакологических препаратов, не проводились. Однако употребление малых и умеренных доз, вероятно, может быть безопасным.

СОЛЬ

Количество потребляемого натрия влияет на уровень АД. Исследования вмешательств и метаанализ количественных испытаний показали, что уменьшение потребления соли снижает АД [98].

СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА

Для традиционной средиземноморской диеты характерно среднее потребление энергии, малое количество животных жиров, большое количество оливкового масла, злаков, орехов, овощей и небольшие порции вина. Потенциальные преимущества средиземноморской диеты поддерживаются данными клинических исследований, продемонстрировавших, что следование этой диете снижает влияние нескольких факторов сердечно-сосудистого риска у лиц с высоким риском. Недавнее сравнение средиземноморской, гипогликемической и гиполипидной диеты показало приблизительно одинаковое снижение массы тела у лиц, следовавших гипогликемической и средиземноморской диете. Однако эффекты были более благоприятными у тех, кто дополнительно придерживался диеты с низким содержанием углеводов [99]. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что соблюдение традиционной средиземноморской диеты полезно для здоровья и особенно хорошо защищает от развития ССЗ [100]. Результаты таких исследований представлены на рис. 12.19. Однако с целью подтверждения этих наблюдений среди пациентов с ИБС было проведено только ограниченное количество клинических испытаний.



Рис. 12.19. Обобщенный относительный риск ССЗ при следовании средиземноморской диете. Изменено (с разрешения): Sofi F., Cesari F., Rosanna A. et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis // BMJ. - 2008. - Vol. 337. - P. 1344.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Принципиальная цель диетотерапии - контроль факторов риска для профилактики образования и разрушения атероматозной бляшки. Рекомендации должны быть составлены индивидуально с учетом профиля риска пациента, его диетических привычек и культуральных характеристик.

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Диета должна быть разнообразной и сбалансированной, что необходимо для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы.
- Необходимо регулярное употребление рыбы, поскольку омега-3-жирные кислоты защищают от фатальных сердечно-сосудистых событий.
- В диету нужно включать фрукты и овощи (3-5 порций в день), злаки и крупы, обезжиренные молочные продукты, нежирное мясо.
- Для поддержания идеальной массы тела следует согласовать энергетическую ценность пищи и затрачиваемую энергию путем ограничения потребления жирных и высококалорийных продуктов.
- Общее содержание жира в пище не должно превышать 30% всей энергетической ценности. Доля насыщенных жирных кислот не должна быть выше 30%, остальную часть должны составлять мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры.
- Количество потребляемого ХС не должно превышать 300 мг/сут.

ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЯХ

- Снижение концентрации ХС ЛПНП - основная задача диетотерапии у пациентов с высоким риском. Терапия нацелена на уменьшение количества потребляемых транс-изомерных жирных кислот и насыщенных жиров, а также, в меньшей степени, ХС. Основными источниками этих веществ служат продукты животного происхождения - мясо и молочные продукты.

- Увеличение количества потребляемых омега-3-жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире и некоторых растительных маслах, для снижения концентрации триглицеридов и профилактики ВСС.
- Увеличение количества потребляемых полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон и фитостеролов для снижения концентрации ХС ЛПНП в плазме крови.
- Физические упражнения, снижение массы тела при ожирении и нормализация гликемии для пациентов с сахарным диабетом с целью повышения в плазме крови концентрации ХС ЛПВП.
- Снижение потребления рафинированных углеводов, поскольку оно связано со снижением концентрации ХС ЛПВП в плазме крови и увеличением концентрации триглицеридов у восприимчивых людей. Заменить рафинированные углеводы можно сложными сахарами из фруктов, овощей и круп.

КОНТРОЛЬ МАССЫ ТЕЛА

Снижение массы тела для страдающих ожирением пациентов ассоциировано с уменьшением риска.

- Снижение массы тела достигается уменьшением энергетической ценности питания и увеличением физических нагрузок.
- Желаемой энергетической ценности рациона можно добиться уменьшением потребления высококалорийной пищи (энергетическая ценность жиров составляет 9 ккал/г, этилового спирта - 7 ккал/г). Предпочтительно снижение количества потребляемых животных жиров из-за их влияния на липидный профиль.
- На жиры должно приходиться не более 30% всей энергетической ценности.
- До достижения оптимальной массы тела следует стремиться к снижению ее на 0,5-1 кг в неделю. Дальнейшая цель - поддержание массы тела и препятствование ее увеличению. Физические упражнения назначают согласно состоянию здоровья пациента.

В заключение следует отметить доказанность того факта, что диетотерапия служит эффективным методом снижения риска ССЗ. Всем лицам с установленным заболеванием системы кровообращения и лицам из группы высокого риска их развития необходимы консультации по правильному питанию.

ОЖИРЕНИЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМ ПРОБЛЕМЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение и связанные с ним заболевания - основная причина смертности от ССЗ в Европе и по всему миру. Ранее ожирение считали результатом индивидуального поведения пациента в сочетании с генетической предрасположенностью. Тем не менее становится очевидным, что в настоящее время эпидемия ожирения спровоцирована окружающей средой, влияющей на образ жизни в контексте общества. Быстрый рост количества людей, страдающих ожирением, за последние десятилетия, в течение которых окружающая среда сильно изменилась, не может быть объяснен генетическими изменениями. Известно, что ожирение вызвано превышением потребления энергии над ее расходом, но не ясно, почему этим недугом страдают не все люди. Распространенность ожирения больше в низких социальных слоях, однако этот показатель варьирует в рамках стран, социальных слоев, стадий развития и времени.

Количество курильщиков во многих странах сокращается, тогда как проблема ожирения растет во всем мире. Именно ожирение станет причиной многих случаев заболеваний системы кровообращения в будущем. Статистические данные, полученные в результате последнего общеевропейского исследования 1990-х годов, показывают, что ожирением (индекс массы тела равен или превышает 30 кг/м²) страдает каждый пятый житель Европы среднего возраста, а нормальный индекс массы тела (ниже 25 кг/м²) имеют менее половины людей [5]. Согласно недавней оценке ВОЗ, основанной на данных национальных исследований, распространение ожирения среди мужчин старше 15 лет варьирует от 5% в Узбекистане до 26% в Греции, а среди женщин старше 15 лет - от 6% в Норвегии до 30% в Турции [5]. Во всех штатах США (см. on-line источники), за исключением Колорадо, ожирением страдают 20% взрослого населения, а в трех штатах - более 30% (т.е. распространенность ожирения в Европе значительно меньше). Лишь в небольшой доле европейских стран, в которых доступны актуальные сведения, этот показатель сравним с США. В целом ситуация с ожирением в Европе сейчас аналогична ситуации в США в 1990-е годы. Поскольку ожирение распространяется через социальные связи, то же справедливо и

для поддержания нормальной массы тела [101]. Таким образом, дальнейшее развитие эпидемии ожирения в Европе будет связано не только с политическими причинами, но и с социально-культурными факторами. Некоторую надежду вселяет недавно обнаруженное снижение распространенности ожирения у детей [102-104].

Наблюдаемый в настоящее время рост числа людей с ожирением зависит от условий окружающей среды, но хорошо известно, что и генетические факторы играют свою роль. Наблюдения близнецов, приемных детей и семей показали, как велико значение генетической предрасположенности. Однако в отсутствие факторов среды ожирение не развивается.

Несмотря на очевидную связь ожирения и избыточной массы тела с артериальной гипертензией, дислипидемией, диабетом, тромботическими и фибринолитическими процессами, а также воспалением, устойчивых доказательств его ассоциации с ИБС и инсультом не было выявлено. В то время как роль гиперхолестеринемии, курения и артериальной гипертензии в развитии ССЗ установлена, результаты изучения ожирения неоднородны, многие из ранних исследований свидетельствуют о слабой его связи с болезнями сердца или даже о ее отсутствии [105]. Несколько крупных более поздних исследований, однако, продемонстрировали тесную связь между индексом массы тела, наиболее широко используемым маркером ожирения, и ССЗ [106, 107], но только при высоких его значениях, что ограничивает группы риска среди населения.

Неопределенность данных, касающихся индекса массы тела, связана в некоторой мере с методологическими проблемами, поскольку этот показатель не делает различий между мышечной массой и жиром, вследствие чего незначительно повышенный индекс массы тела не может быть эффективно ассоциирован с ССЗ. Индекс массы тела не учитывает и распределение лишнего жира на теле. Несколько исследований продемонстрировали, что абдоминальные жировые отложения, измеренные через соотношение окружностей талии и бедер, служат более важным фактором. В исследовании INTERHEART была выявлена тесная связь этого показателя с риском ИМ по всему миру (рис. 12.20). Новое определение ожирения, основанное на соотношении объема талии и бедер, а не на индексе массы тела, увеличивает оценочную вероятность связи ИМ и ожирения для большинства этнических групп [108]. Другая проблема - определение независимости эффекта ожирения от эффектов артериальной гипертензии и нарушения обмена липидов, возникающих вследствие избыточного потребления жира.

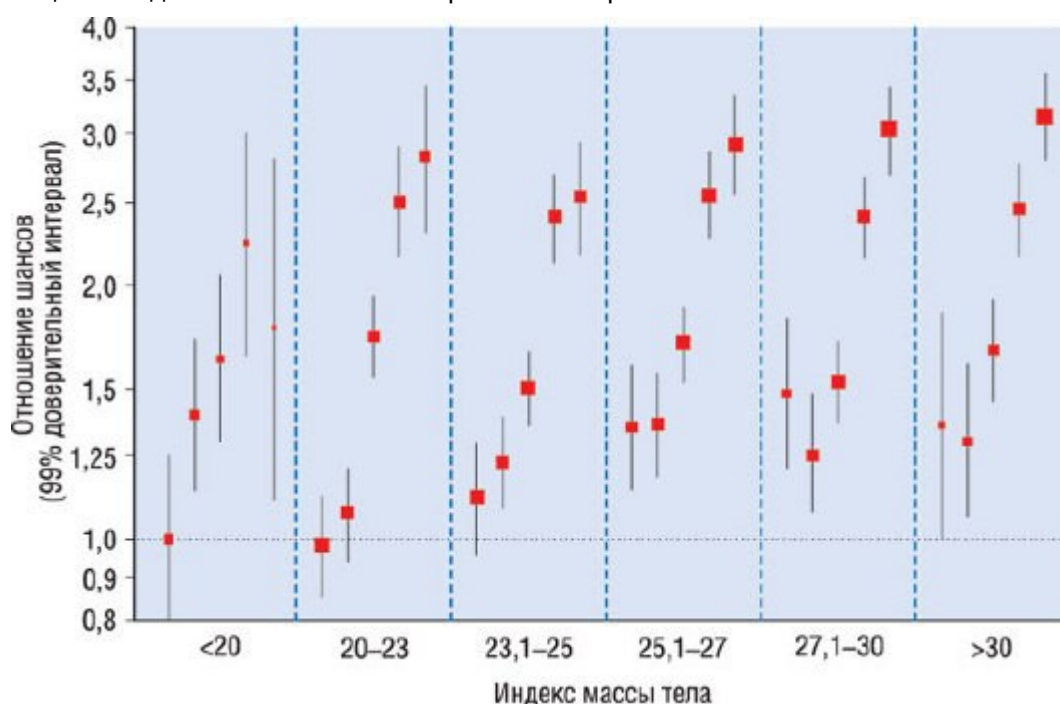


Рис. 12.20. Связь соотношения окружностей талии и бедер в рамках категорий индекса массы тела с риском развития острого ИМ в исследовании INTERHEART [108]. В рамках каждой категории риск при увеличении соотношения растет. Источник (с разрешения): Yusuf S., Hawken S., Öunpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1640-1649.

Хотя одного ожирения может быть и недостаточно для развития сердечно-сосудистых осложнений, следование этому положению приводит к недооценке влияния ожирения на риск.

В последние годы обнаружено более чем достаточно свидетельств прямой или опосредованной роли ожирения в патогенезе ССЗ. Многочисленные исследования выявили увеличение риска ИМ, ИБС и инсульта с увеличением индекса массы тела или развитием абдоминального ожирения. Недавний анализ результатов аутопсии молодых мужчин и женщин продемонстрировал связь ожирения с большим количеством и ранним возникновением атеросклеротических образований [109, 110].

Некоторые исследования показали, что оптимальное значение индекса массы тела, препятствующее развитию ИБС и инсульта, находится в нижней области нормы [111, 112]. Однако оценка ожирения до сих пор не включена в предсказание сердечно-сосудистого риска. Возможно, это связано с методологическими проблемами и несостоятельностью предыдущих исследований.

ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ

Избыточная масса тела и абдоминальное ожирение ассоциированы с несколькими неблагоприятными факторами, такими как низкая концентрация ХС ЛПВП, высокая концентрация триглицеридов и ЛПОНП, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Сочетание этих факторов называют метаболическим синдромом [113]. Согласно одному из определений, диагноз "метаболический синдром" может быть выставлен при наличии трех и более из следующих критериев [114]:

- увеличенная окружность талии - более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин;
- повышенная концентрация триглицеридов в сыворотке крови - 1,7 ммоль/л и более (150 мг/дл и более);
- пониженная концентрация ХС ЛПВП - менее 1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и менее 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин;
- повышенное АД (систолическое АД 130 мм рт.ст. и более и/или диастолическое АД 85 мм рт.ст. и более) или же лечение артериальной гипертензии;
- повышенная концентрация глюкозы в плазме крови (6,1 ммоль/л, или 110 мг/дл, и более) или ранее диагностированный сахарный диабет.

Недавно Международная федерация диабета предложила более строгое определение [115] метаболического синдрома.

• Центральное ожирение, критерием которого является увеличение окружности талии с поправкой на этническое происхождение (у представителей европейской расы - 94 см и более для мужчин и 80 см и более для женщин), в сочетании с любыми двумя из следующих признаков:

- ♦ повышенная концентрация триглицеридов в сыворотке крови (1,7 ммоль/л, или 150 мг/дл, и более) или лечение данного расстройства;
- ♦ пониженная концентрация ХС ЛПВП (ниже 1 ммоль/л, или 40 мг/дл, у мужчин и ниже 1,3 ммоль/л, или 50 мг/дл, у женщин) или специфическое лечение;
- ♦ повышенное АД (систолическое ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст.) или лечение артериальной гипертензии;
- ♦ повышенная концентрация глюкозы в сыворотке крови ($\geq 5,6$ ммоль/л, или ≥ 100 мг/дл) либо ранее диагностированный диабет.

Наблюдается сильная взаимосвязь факторов метаболического риска с инсулинорезистентностью, поэтому метаболический синдром иногда называют инсулинорезистентным синдромом. Взаимодействие различных компонентов метаболического синдрома с резистентностью к инсулину сложно и частично определено генетическими факторами. Однако рост распространенности метаболического синдрома в мире прежде всего является результатом увеличения распространенности ожирения и избыточной массы тела. В США, среди населения которых доля страдающих ожирением высока, в 1990-е годы распространенность метаболического синдрома по первому определению превысила 40% для людей старше 60 лет [116].

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Лечение устойчивого ожирения очень сложно. Несмотря на доказательства краткосрочной эффективности медицинских препаратов (орлистат, сибутрамин), частота повторного увеличения массы тела высока. Новый препарат (римонабант[®] - селективный антагонист каннабионидных рецепторов типа 1) устойчиво снижает массу тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Однако он обладает побочными эффектами, включающими преимущественно развитие депрессии и тревожных расстройств [117], что вызвало его отзыв с рынка. Хирургическое

вмешательство способно снизить массу при ИМТ 35–40 кг/м², но доступно только малой части пациентов [118]. Противодействие распространению ожирения и избыточной массы тела будет, скорее всего, и дальше состоять в профилактике развития этих состояний, особенно у детей и молодых людей.

ЛИПИДЫ

ЛИПИДЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Обмен липидов сложен и регулируется несколькими процессами [119]. Большая часть ХС в плазме крови находится в форме липопротеидов низкой плотности. Связь концентрации общего ХС и ХС ЛПНП с риском развития ССЗ как у мужчин, так и у женщин установлена давно [120]. В недавнем метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 000 смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от ИБС у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня АД (рис. 12.21). Двадцатипятилетнее популяционное наблюдение рамках Исследования семи стран показало, что относительный риск, связанный с высокой концентрацией ХС, был практически одинаков в Финляндии, Италии, Греции, Нидерландах и странах бывшей Югославии; единственным исключением оказалась Япония [121]. Однако абсолютный риск, ассоциированный с содержанием ХС, существенно варьировал по странам. ИБС редко встречается в популяциях со средней сывороточной концентрацией ХС менее 3–4 ммоль/л даже при наличии других факторов риска, но даже в популяциях с очень низким содержанием ХС, например в Китае, была обнаружена корреляция между концентрацией ХС и смертностью от ИБС [122].

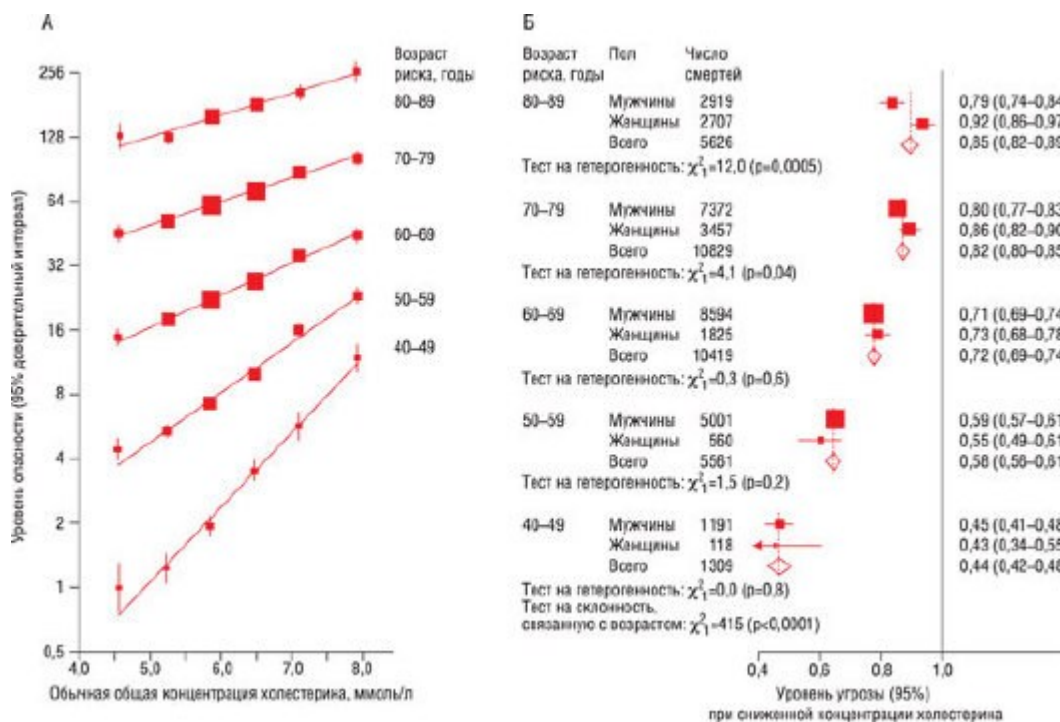


Рис. 12.21. А - смертность от ИБС (33 744 смерти), сопоставленная с концентрацией общего ХС в сыворотке крови. Распределение по возрасту. Б - снижение возрастно-половых различий риска при уменьшении концентрации общего ХС на 1 ммоль/л. Значения риска слева основаны на плавающей шкале, поэтому имеют соответствующее отклонение. Наклон линий для каждой популяционной группы дан справа. Каждый квадрат (справа или слева) имеет область, обратно пропорциональную отклонению уровня риска, который он представляет. Источник (с разрешения): Lewington S., Whitlock G., Clarke R. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 1829-1839.

Сама по себе гиперхолестеринемия не имеет симптомов, а лишь указывает на повышенный риск. За исключением редких случаев наследственных расстройств обмена липидов, таких как семейная гиперхолестеринемия, повышенная концентрация ХС может быть связана с любым риском развития ИБС. Для здорового некурящего человека она практически не имеет значения, но увеличивается с повышением числа других факторов риска и может быть в 10 раз выше для

человека того же возраста, но курящего [123]. Самый высокий абсолютный риск, ассоциированный с высокой концентрацией ХС, отмечен у людей, уже имеющих проявления ИБС или страдающих сахарным диабетом.

В отличие от ХС ЛПНП повышение концентрации ХС ЛПВП оказывает защитный эффект против атеросклероза в популяциях с высоким риском. Защитные свойства ХС ЛПВП связаны с положительным влиянием на эндотелиальные клетки, выведением ХС ЛПНП и антиоксидантным действием [124]. Повышение концентрации триглицеридов ассоциировано с риском развития ССЗ, однако не столь тесно, как концентрация ХС. Низкое содержание ХС ЛПВП и повышенная концентрация триглицеридов в сыворотке крови входят в структуру метаболического синдрома и также ассоциированы с другими неблагоприятными факторами, например диабетом типа 2, артериальной гипертензией, низкой физической активностью, ожирением и малым потреблением овощей и фруктов. Статистически жировые фракции в крови тесно взаимосвязаны, в особенности триглицериды и ХС ЛПВП, поэтому независимую роль триглицеридов сложно установить. Однако, с учетом сложной патофизиологии атеросклероза, концепция статистической независимости не вносит большого вклада в понимание роли триглицеридов в оценке риска. Тем не менее метаанализ 17 популяционных исследований, включающих более 46 000 мужчин и более 10 000 женщин, показал, что риск развития ССЗ все же растет при увеличении концентрации триглицеридов, независимо от концентрации ХС [125]. Этот эффект более выражен у женщин, чем у мужчин [120].

В последние годы аполипопротеины (аполипопротеин Б - основной компонент ХС ЛПНП, аполипопротеин А₁ - основной протеиновый компонент ХС ЛПВП), а также (и особенно) соотношение между указанными аполипопротеинами, становятся центром внимания. Однако, несмотря на потенциал последнего показателя как полезного и точного инструмента в предсказании ИБС [126], его роль в качестве цели терапии еще не определена.

МЕДИКАМЕНТОНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Фармакологические препараты, снижающие концентрацию ХС, доступны уже давно. Однако исследование клофибрата^а, проводившееся ВОЗ и опубликованное в начале 1980-х годов [127], продемонстрировало более высокую смертность среди пациентов, подвергнутых интенсивной терапии, несмотря на меньшее число обострений. Это привело к отрицанию целесообразности антигиперлипидемической терапии, продлившемуся более 10 лет. В 1994 году было опубликовано исследование 4S [128]. Это было первое исследование, неоспоримо показавшее преимущество в выживаемости пациентов с ИБС, получавших интенсивную терапию статинами. Оно, как и некоторые другие крупные плацебо-контролируемые исследования, четко продемонстрировало положительный эффект от ХС-снижающей терапии у пациентов с коронарной болезнью. Количество коронарных событий снижалось приблизительно на 20-40% и почти не зависело от начальной сывороточной концентрации ХС [129]. Существенное снижение числа коронарных событий продемонстрировали и исследования эффективности статинов в качестве средств первичной профилактики [130].

Недавно опубликованный проспективный метаанализ данных 14 исследований с участием 90 056 пациентов, получавших статины, показал, что при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждые 0,2 ммоль/л приходилось на 50 из 1000 меньше людей с основными сердечно-сосудистыми событиями за последующие 5 лет среди тех, кто уже страдал ИБС, и на 25 из 1000 человек меньше среди тех, у кого не было проявлений заболевания [131]. Доказательств того, что статины увеличивают риск развития онкологических заболеваний (как в целом, так и в частных случаях) получено не было.

Данные нескольких источников показывают логарифмически-линейную зависимость между концентрацией ЛПНП и риском коронарной болезни. Поскольку абсолютное содержание ЛПНП после курса медикаментозной терапии будет больше за счет более высокой начальной концентрации, а зависимость носит нелинейный характер, более значимое снижение содержания ЛПНП в сыворотке крови вызовет в несколько раз более выраженное уменьшение общего числа коронарных событий. В случае отдельного пациента и его абсолютного риска снижение риска будут в равной степени определять начальная концентрация ХС и общий коронарный риск. При наличии коронарной болезни, сахарного диабета или накопления других факторов абсолютный риск будет выше, и такого же снижения можно будет ожидать при более низком содержании липидов.

В недавнем исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) сравнивали эффективность розувастатина и плацебо в группе, характеризующейся низкой концентрацией ЛПНП и С-реактивного белка как маркера воспаления [132]. Обнаружено, что розувастатин значительно снижает количество серьезных сердечно-

сосудистых событий. Выводы этого исследования до сих пор не вполне определены, так как лишь малая доля скринированных пациентов была рандомизирована, уровень заболеваемости даже среди получавших плацебо оказался невысок, и наконец, безопасность применения розувастатина в долгосрочной перспективе не была подтверждена так же убедительно, как для остальных статинов. Однако данное исследование, в сочетании с другими доказательствами эффективности лечения статинами широкого круга пациентов, возможно, внесет свой вклад в снижение порога для начала лечения дислипидемии у здоровых людей препаратами данной группы.

В отличие от новых данных по ИБС, общая смертность от инсульта не коррелирует напрямую с концентрацией ХС в сыворотке [133]. Этиология инсульта существенно сложнее этиологии ИБС, поэтому смертность от инсульта вряд ли может служить идеальным мерилем общего риска инсульта. Тем не менее лечение статинами по-прежнему ассоциировано со снижением риска инсульта [131]

Во многих западных странах в течение последних десятилетий наблюдается фактическое снижение смертности от ИБС благодаря изменению образа жизни населения. В качестве примера можно привести Финляндию, в которой смертность от ИБС с 1970 года значительно снизилась. За этот же период времени ежедневное употребление насыщенных жиров в виде жидких молочных продуктов и жирных спредов среди мужчин уменьшилось с 46 до 6 г [134]. В Финляндии и Швеции снижение коронарной смертности на 30-50% можно объяснить значительным улучшением контроля сывороточной концентрации ХС [8, 12].

Для сохранения продолжительности жизни или снижения числа коронарных событий популяционная стратегия целесообразнее, так как при этом уменьшение влияния факторов риска и количества приступов затрагивает и лиц со средним уровнем риска, а мероприятия направлены на несколько факторов сразу. Оптимальную концентрацию ХС в плазме крови, которая по европейским рекомендациям не должна превышать 5 ммоль/л, можно обнаружить лишь у малой части жителей Европы среднего возраста. Если добавить к списку условий нормальное АД, нормальную массу тела и отсутствие курения, то риск будет оптимальным лишь у крошечной доли населения [135]. Большинство случаев коронарной болезни происходит в крупных группах населения со средним уровнем риска и различными комбинациями его факторов. В масштабе всего населения воздействие только на группы высокого риска приведет лишь к незначительному снижению заболеваемости и смертности от коронарной болезни.

Если же перенести внимание со всего населения на отдельного пациента с высокой концентрацией ХС в сыворотке крови, целью должно быть снижение риска именно для него. Согласно рекомендациям Европейских обществ и другим национальным рекомендациям по профилактике коронарной болезни, это означает не только назначение статинов, но и снижение общего риска. Мероприятия по снижению общего риска включают консультации по отказу от курения, лечение артериальной гипертензии и, при необходимости, консультации по физическим упражнениям. Несмотря на то что снижение риска почти не зависит от его начального уровня, с точки зрения абсолютного риска польза будет тем значительнее, чем выше уровень риска у данного пациента.

Современные европейские рекомендации устанавливают должную концентрацию ХС для здорового человека на уровне менее 5 ммоль/л (менее 190 мг/дл), а ХС ЛПНП - менее 3 ммоль/л (менее 115 мг/дл). Концентрации ХС ЛПВП и триглицеридов не используют в качестве целевых показателей при лечении, однако они могут служить маркерами повышенного риска. При этом риск считают повышенным при сывороточной концентрации ХС ЛПВП ниже 1 ммоль/л (ниже 40 мг/дл) у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л (ниже 46 мг/дл) у женщин, а также при концентрации триглицеридов более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл). Оба вышеуказанных признака отражают абдоминальное ожирение и низкую физическую активность, подчеркивая важность изменения образа жизни для пациентов с подобными отклонениями.

При отсутствии симптомов первым шагом служит оценка общего сердечно-сосудистого риска (рис. 12.22). Если его значение (т.е. вероятность смерти от заболевания системы кровообращения в течение 10 лет) ниже 5%, следует проинформировать данного пациента о способах сохранения риска на низком уровне (диета, физические упражнения, курение). Если же этот риск равен или превышает 5%, необходимо проанализировать показатели ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов и рекомендовать более серьезные изменения образа жизни. При достижении целевых значений концентрации общего ХС и ХС ЛПНП (т.е. менее 5 ммоль/л и менее 3 ммоль/л соответственно) и уменьшении общего риска ниже 5% рекомендовано ежегодное обследование для поддержания риска на низком уровне. Если риск остается повышенным или прогрессирует, следует назначить медикаментозную терапию, направленную на снижение сывороточной концентрации ХС.



Рис. 12.22. Управление общим риском ССЗ: липиды. Изменено (с разрешения): Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) //

Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14. - Suppl. 2. - P. 1-113.

Преимущества долгосрочного использования статинов для профилактики новых ишемических событий и смертности у пациентов с коронарной болезнью были доказаны в нескольких клинических исследованиях. Целевые значения показателей, установленные Четвертой объединенной целевой группой Европейского общества кардиологов для пациентов, перенесших ИМ, составляют для общего ХС 175 мг/дл (4,5 ммоль/л), при возможности - 155 мг/дл (4 ммоль/л), а для ХС ЛПНП - 100 мг/дл (2,5 ммоль/л), при возможности - 80 мг/дл (2,0 ммоль/л). Несмотря на высокую эффективность фармакологического лечения дислипидемии, соблюдение диеты остается основополагающим требованием для всех пациентов. Даже при использовании максимальной терапии целевые значения могут и не быть достигнуты, однако полезный эффект все равно проявится.

Последние разногласия относительно терапии, направленной на снижение концентрации липидов, сосредоточены вокруг интенсивного и стандартного режимов лечения. Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших терапию статинами различной интенсивности, включал 7 протоколов и 29 395 пациентов с ИБС [136]. Показано, что более интенсивные режимы эффективнее снижают концентрацию ХС ЛПНП и риск ИМ и инсульта. Хотя влияния на смертность среди пациентов с хронической ИБС не было обнаружено, смертность от всех причин у пациентов с острыми состояниями при применении более интенсивных режимов также снижалась. Приблизительно у половины пациентов, получавших статины в режиме большей интенсивности, не удалось снизить концентрацию ЛПНП менее 80 мг/дл (2 ммоль/л). Ни в одном из исследований не использовали комбинированные методы терапии. Анализ поддерживает использование более интенсивных статинотерапевтических режимов при лечении пациентов с установленным диагнозом ИБС, однако устойчивых доказательств необходимости достижения целевых значений концентрации ХС ЛПНП с использованием комбинированной липидснижающей терапии не было найдено. Не было обнаружено и нижнего предела эффективности уменьшения содержания ЛПНП. Есть сведения, позволяющие предположить, что некоторых пациентов лечат неадекватно, а существующие целевые значения могут послужить дополнительным источником внимания к важности использования достаточных доз статинов.

При ОКС лечение статинами следует начинать еще во время госпитализации. Дополнительная причина этого - необходимость формирования у пациента приверженности лечению. У пациентов с острым ИМ концентрацию липидов в сыворотке крови нужно измерять через 4-6 нед и через 3 мес после начала терапии. Второе измерение особенно важно, поскольку острофазовые реакции способны привести к снижению содержания ХС в течение 2-3 мес, особенно в случае обширных ИМ.

При непереносимости статинов, а также при наличии противопоказаний возможно назначение иной антигиперлипидемической терапии. Исследована эффективность гемфиброзила, препарата из группы фибратов [137]. Положительное влияние препарата на липидный спектр плазмы со снижением вероятности смертельного исхода в результате ИБС, ИМ и инсульта на 24% получено у ранее перенесших ИМ пациентов с концентрацией ХС ЛПВП 40 мг/дл (1,04 ммоль/л) и ниже, концентрацией ХС ЛПНП 140 мг/дл (3,6 ммоль/л) и ниже и концентрацией триглицеридов 300 мг/дл (7,7 ммоль/л) и ниже. В исследовании профилактического действия безафибрат^Р у пациентов, перенесших ИМ или страдающих стабильной стенокардией с пониженной сывороточной концентрацией ХС ЛПВП (45 мг/дл, или 1,2 ммоль/л, и ниже), число случаев повторного ИМ или ВСС снизилось на 7,3% [138]. Большой эффект отмечен в случаях, когда исходным показателем было выбрано повышенное содержание триглицеридов. Эзетимиб (компонент, уменьшающий всасывание ХС в кишечнике) снижает концентрацию ХС ЛПНП и С-реактивный белок, но клинических данных для его использования в настоящий момент недостаточно.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

В течение последних 20 лет накоплено значительное количество доказательств связи стресса и других психосоциальных факторов и ИБС [139-141]. Однако психосоциальные переменные, по сравнению с другими основными факторами риска, намного сложнее оценить объективно, так как они включают ряд различных аспектов. Несмотря на это, несколько отдельных конструкций, входящих в состав широких концептуальных рамок психосоциальных факторов, все чаще связывают с развитием ИБС. Стресс на работе и в семье, события жизни, недостаток социальной поддержки, низкий контроль и социально-экономический статус и депрессия - вот факторы, особенно явно влияющие на риск ИБС и прогноз ее развития.

В мире доказательной медицины позиция психосоциальных факторов остается весьма шаткой. За редким исключением, анализов, обзоров и рандомизированных исследований почти не проводили. Большая часть данных носит чисто описательный характер и заимствована из проспективных когортных исследований или исследований типа "случай-контроль". Нет единого мнения о методах измерения и валидации психосоциальных факторов, в связи с чем велик риск искажения при публикации. Несмотря на то что психосоциальные факторы относят к модифицируемым, возможность их коррекции, медикаментозной или любой другой, также исследовали мало.

Не следует, впрочем, недооценивать важность психосоциальных факторов. В одном из немногих исследований, представляющих попытку дать количественную оценку популяционного риска, ассоциированного с психосоциальными факторами и факторами образа жизни, выявлено, что стресс (финансовый, домашний, на работе), низкий уровень контроля, депрессия и жизненные обстоятельства повышают риск до 32%, что сопоставимо с риском от курения [142]. Тем не менее важность психосоциальных факторов по-прежнему оспаривается на основании проспективных данных о том, что стресс, жизненное истощение и социальный статус мало влияют на общий прогноз ИБС [143].

Существует несколько методологических проблем в исследовании психосоциальных факторов и их последствий для здоровья. Прежде всего, по сравнению с остальными биологическими факторами и факторами образа жизни, психосоциальные факторы представляют более сложную конструкцию, не предусматривающую единообразия вне зависимости от выбранного определения или метода измерения. Во-вторых, большинство используемых определений субъективно, а поэтому потенциально открыто для искажения. В-третьих, несмотря на то что одни люди более чувствительны к влиянию неблагоприятных обстоятельств, их воздействие варьирует на протяжении жизни, в связи с чем проспективные исследования не способны адекватно выявить их краткосрочное влияние.

Согласно распространенному мнению, стресс служит одним из важных факторов риска развития ИБС, хотя эта точка зрения до сих пор и не принята всем медицинским сообществом. Однако накопленная информация свидетельствует о связи между стрессом и ИБС и, возможно, инсультом. На данный момент в большинстве исследований изучали преимущественно стресс на работе, обращая меньше внимания на стресс дома. Продemonстрирована положительная корреляция между уровнем стресса на работе и вероятностью развития заболевания [142, 144-148]. Тем не менее подобная связь подтверждена не всеми авторами [149]. Некоторые из них ссылаются на то, что стресс связан преимущественно с низким социально-экономическим статусом [149], а также на то, что люди, испытывающие стресс, обычно сообщают о большем количестве симптомов [150].

Сменную работу описывают в качестве потенциального фактора риска развития ИБС как для мужчин, так и для женщин. Со сменным режимом работы связывают сниженную вариабельность пульса как признак автономного дисбаланса [151]. В Хельсинкском исследовании сердца у

сменных работников (у которых риск коронарной болезни на 50% выше) обнаружен намного больший уровень стресса, нежели у ежедневно работающих людей [152]. Это позволило предположить существование прямого механизма, связывающего стресс и, частично, риск ИБС. В дополнение к стрессу, возникающему на работе, стресс в семье также часто связывают с повышенным риском ИБС. У женщин Стокгольма выявлена зависимость между ухудшением прогноза развития ОКС, снижением показателя выживаемости без рецидивов, по сравнению с влиянием стандартных клинических факторов, и наличием семейных разногласий [153]. Хотя большинство этих женщин работали вне дома, опасность семейного стресса оказалась выше, чем опасность стресса на работе.

С риском развития ИБС у мужчин и женщин часто связывают клиническую депрессию, депрессивные симптомы и другие негативные эмоции [154]. При установленном диагнозе ИБС клиническая депрессия ассоциирована с серьезным риском повторных основных сердечно-сосудистых событий, особенно при отсутствии социальной поддержки [155, 156].

У мужчин и женщин с низким социально-экономическим статусом риск развития ИБС повышен. Данному вопросу посвящено большое количество литературных источников. Часто цитируемый обзор 1993 года выявил значительные свидетельства прочной связи между социально-экономическим статусом и заболеваемостью и распространенностью ССЗ, смертностью и выживаемостью, а также распространением факторов риска [157]. Результаты последних исследований не изменили этих выводов, по крайней мере, для населения западных стран.

Существует несколько путей измерения социально-экономического статуса. Наиболее распространенные из них учитывают образование, доход или занимаемую в обществе позицию. Однако становится все более очевидно, что указанные переменные не взаимозаменяемы [158]. Из-за существующих изменений в распределении факторов риска возник спор о том, служит ли низкий социально-экономический статус самостоятельным фактором или лишь отражением этих различий [159, 160]. Кроме того, связь между низким социально-экономическим статусом и профессией не изучали среди населения достаточно тщательно. В рамках одного исследования ассоциация между профессией и смертностью от ИБС была обнаружена в Великобритании, Ирландии, Финляндии, Швеции и Дании, но отсутствовала во Франции, Швейцарии и средиземноморских странах [161]. Сделано предположение, что игнорирование низкого социально-экономического статуса приводит к недооценке риска развития ССЗ у малоимущих лиц [162].

Механизм повышения риска развития заболеваний сердца под влиянием психосоциальных факторов сложен. В экспериментальных исследованиях прогрессирование коронарного атеросклероза [163] и эндотелиальная дисфункция [164] возникали как реакция на нарушения в социальной сфере. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь между психосоциальными переменными и функциями сосудов [165, 166], воспалением [167], повышением свертываемости крови и снижением фибринолиза [168]. Точная патофизиологическая природа влияния этих факторов еще не определена, не определена и временная последовательность событий.

В целом данные исследования позволяют считать психосоциальные факторы одной из причин и прогностических факторов заболеваний сердца и сосудов. Однако свидетельств того, что модификация этих факторов способна улучшить прогноз ССЗ, на данный момент нет. В программы кардиологической реабилитации часто включают тренировки по управлению стрессом, направленные на его снижение. В недавнем обзоре кокрейновская группа (Cochrane) попыталась определить эффективность психологических вмешательств, особенно обучения управлению стрессом, на заболеваемость, смертность, психологические показатели, качество жизни и модифицируемые факторы риска у пациентов с коронарной болезнью сердца [169]. Было обнаружено незначительное снижение беспокойства и выраженности депрессии. Авторы сочли причинами недостаточно четких результатов относительно развития ИМ искажение данных, неоднородность результатов, низкое качество организации испытаний и др. Полученная информация была недостаточно полной, включая данные о психотерапии, обычно включаемой в программу кардиологической реабилитации [170-172]. Несмотря на то что депрессия и была признана негативным прогностическим фактором для пациентов с ИБС, на данный момент не доказано, что эффективное ее лечение способно улучшить показатель выживаемости [173, 174].

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Курение может быть более значимым фактором риска развития острого ИМ для женщин среднего возраста, нежели для мужчин, однако относительный риск, связанный с концентрацией ХС и показателем АД, одинаков [123]. Концентрация триглицеридов, тесно ассоциированная с

ожирением, оказалась более надежным предиктором будущих случаев коронарной болезни для женщин, чем для мужчин [120].

Исследование INTERHEART (тип "случай-контроль") показало схожие уровни риска острого ИМ для мужчин и женщин по нескольким факторам - нарушению липидного обмена, курению, абдоминальному ожирению, неправильному питанию и психосоциальным условиям. При этом риск, связанный с низкой физической активностью, оказался выше для женщин [175]. Общий риск, учитывающий все девять факторов, превысил 94% и оказался для мужчин и женщин одинаков. Мужчины с большей вероятностью, чем женщины, переносили ИМ в возрасте до 60 лет, однако после коррекции факторов риска разница в вероятности развития острого ИМ до 60 лет снизилась более чем на 80%. Это свидетельствует о том, что мужчины в молодом возрасте подвержены влиянию большего числа факторов риска, нежели женщины.

Поскольку курение более распространено среди мужчин, чем среди женщин, вызванные им случаи острого ИМ чаще встречаются у лиц мужского пола, в то время как ИМ, обусловленный артериальной гипертензией и сахарным диабетом, чаще наблюдают у женщин.

В первичной профилактике более высокий абсолютный риск ССЗ в 10-летней перспективе у мужчин следует принимать во внимание, например, при рассмотрении возможности медикаментозного лечения артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии. В пожизненной перспективе абсолютный риск для женщин не сильно отличается от того же показателя для мужчин. Именно поэтому модификации образа жизни, связанные с отказом от курения, лечением абдоминального ожирения, диетой и упражнениями, должны быть одинаковы для лиц обоего пола. Женщины с симптомами ССЗ или сахарного диабета теряют свои гендерные защитные факторы, уровень риска у них аналогичен мужчинам с теми же заболеваниями. В связи с этим для обоих полов необходимо использовать одинаковые стратегии вторичной профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ССЗ можно предотвратить. Девять из десяти фатальных случаев ИБС у молодых людей могли не произойти, о чем свидетельствуют обширные вариации в зависимости от места и времени. Отмеченное снижение заболеваемости ИБС в нескольких европейских странах связано не только с лучшим лечением острой фазы, но и с изменениями образа жизни населения и усовершенствованием методов выявления и модификации факторов риска. К сожалению, несмотря на увеличение знаний в области сердечно-сосудистой патологии, мужчины и женщины продолжают преждевременно умирать от ИБС и инсульта.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Что должен знать о профилактике врач, работающий с сердечно-сосудистыми расстройствами? Во-первых, необходимо понимать, что заболевания этой группы обусловлены преимущественно общественными факторами и предотвратимы. Во-вторых, внутри каждого общества сердечно-сосудистый риск можно модифицировать через индивидуальное поведение. Курение, отсутствие физической активности, употребление калорийной еды с высоким количеством сахара и неправильными жирами и следующее за этим развитие артериальной гипертензии, дислипидемии и абдоминального ожирения предотвратимы. Генетическая предрасположенность играет важную роль в определении нашей реакции на факторы внешней среды. В-третьих, выявить пациентов с высоким риском позволяет оценка риска - как общего риска (результат влияния множества условий, установленный диагноз ССЗ или сахарный диабет), так и повышения значимости отдельных факторов (например, дислипидемии, артериальной гипертензии и курения).

Модифицировать риск следует с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Лечение включает изменение образа жизни и, при необходимости, назначение ЛС. Основные задачи при модификации риска - отказ от курения, активный образ жизни (подразумевающий не менее 30-60 мин умеренной физической нагрузки в день), здоровое питание и снижение избыточной массы тела, которое, в свою очередь, помогает сохранить нормальный уровень АД и оптимальную сывороточную концентрацию липидов. Кардиолог играет решающую роль в формировании у пациента мотивации на приложение усилий к здоровому образу жизни после подтверждения высокого риска или наличия ССЗ. Особое внимание следует уделить долгосрочному поддержанию достигнутых результатов, в процессе которого обязательно должен принимать участие семейный врач.

Груз болезни, как в Европе, так и в остальном мире, смещается в сторону стран со средним и низким уровнем дохода. В некоторых странах смертность от ИБС существенно снизилась, бывшие лидеры по риску теперь приближаются к уровню средиземноморских стран. Однако эти благоприятные тенденции все еще могут сойти на нет с учетом роста заболеваемости среди

молодых людей. В мире наблюдается эпидемия ожирения, однако в Европе распространенность ожирения по-прежнему ниже, чем в США. Одна из следующих масштабных задач заключается в остановке распространения ожирения. Атеросклеротические изменения начинаются рано, но симптомы их появляются гораздо позже. Контроль основных факторов риска у молодого населения значительно снизит опасность развития ИБС и других ССЗ в среднем возрасте. При продолжении чрезмерного потребления энергии и сидячего образа жизни мы столкнемся с увеличением числа случаев ожирения и раннего развития ИБС, инсульта и диабета в Европе. В течение следующих десятилетий эти изменения еще могут быть не столь заметны за счет невысокой заболеваемости сердечно-сосудистой патологией среди молодых людей. Скорее всего, врачи будут успешно выявлять и модифицировать факторы риска у пациентов среднего возраста и пожилых людей, благодаря распространению знаний и доступности методов лечения. Это существенно снизит риск для тех, кто получает лечение, однако неизвестно, насколько этот фактор сможет уменьшить распространение ССЗ. Для улучшения ситуации в будущем необходимо направить усилия на коррекцию образа жизни молодых людей не только через медицинские вмешательства, но и через юридические меры, средства информации и политику государства.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

HeartScore® - компьютерный интерактивный инструмент для оценки общего риска:
<http://www.heartscore.org>.

Схемы тенденций развития ожирения в США (1985-2007 гг.) от Центра контроля и профилактики заболеваний США: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14. - Suppl. 2. - P. 1-113.

Hu F.B., Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2569-2578

Kuper H., Marmot M., Hemingway H. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease // Semin. Vasc. Med. - 2002. - Vol. 2. - P. 267-314.

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - P. 1903-1913.

Lewington S., Whitlock G., Clarke R. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths // Lancet. - 2007. - Vol. 370. - P. 1829-1839.

Unal B., Critchley J.A., Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000 // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1101-1107.

Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. - 2004. - Vol. 364. - P. 937-952.

Yusuf S., Reddy S., Ôunpuu S., et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2746-2753.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // Circulation. - 2001. - N. 104. - P. 2746-2753.

2.Maziak W., Ward K.D., Stockton M.B Childhood obesity: are we missing the big picture? // Obes. Rev. - 2008. - Vol. 9. - P. 35-42.

3. Pierce J.P. Tobacco industry marketing, population-based tobacco control, and smoking behavior // *Am. J. Prev. Med.* - 2007. - Vol. 33. - Suppl. 6. - P. 327-334.
4. Pell J.P., Haw S., Cobbe S. et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 482-491.
5. British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. - London: British Heart Foundation, 2008.
6. Kesteloot H., Sans S., Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000 // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 27. - P. 107-113.
7. Müller-Nordhorn J., Binting S., Roll S. et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1316-1326.
8. Björck L., Bennett R.A., Lappas K. et al. Modelling the Decreasing Coronary Heart Disease Mortality in Sweden between 1986 and 2002 // *Eur. Heart J.* - 2009. - Vol. 30. - P. 1046-1056.
9. Bennett K., Kabir Z., Unal B. et al. Explaining the recent decrease in coronary heart disease mortality rates in Ireland, 1985-2000 // *J. Epidemiol. Community Health.* - 2007. - Vol. 60. - P. 322-327.
10. Critchley J., Liu J., Zhao D. et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999 // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 1236-1244.
11. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000 // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356. - P. 2388-2398.
12. Laatikainen T., Critchley J., Vartiainen E. et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997 // *Am. J. Epidemiol.* - 2005. - Vol. 162. - P. 764-773.
13. Unal B., Critchley J.A., Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000 // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1101-1107.
14. WHO. World Health Report 2004. - Geneva: W.H.O., 2004.
15. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2007. - 14. - Suppl. 2. - P. 1-113.
16. Pyörälä K., De Backer G., Graham I. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // *Eur. Heart J.* - 1994. - Vol. 15. - P. 1300-1331.
17. Anderson K.M., Wilson P.W., Odell P.M. et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals // *Circulation.* - 1991. - Vol. 83. - P. 356-362.
18. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 987-1003.
19. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group / European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events // *Lancet.* - 2001. - Vol. 357. - P. 995-1001.
20. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 554-572.
21. Boersma E., Keil U., De Bacquer D. et al. Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1831-1840.
22. Scholte op Reimer W., de Swart E., De Bacquer D. et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 27. - P. 35-41.
23. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364. - P. 937-952.
24. Pekka P., Pirjo P., Ulla U. Influencing public nutrition for non-communicable disease prevention: from community intervention to national programme - experiences from Finland // *Public. Health Nutr.* - 2002. - Vol. 5(1A). - P. 245-251.
25. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A. et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 89-92.

26. McGill H.C. Jr, McMahan C.A., Gidding S.S. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 1216-1227.
27. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population // *Am. Heart J.* - 1986. - Vol. 111. - P. 383-390.
28. Kuh D., Langenberg C., Hardy R. et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study // *BJOG*. - 2005. - Vol. 112. - P. 476-485.
29. Grodstein F., Manson J.E., Colditz G.A. et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease // *Ann. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 133. - P. 933-941.
30. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group // *JAMA*. - 1998. - Vol. 280. - P. 605-613.
31. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 523-534.
32. Manson J.E., Bassuk S.S., Harman S.M. et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials // *Menopause*. - 2007. - Vol. 13. - P. 139-147.
33. Lawlor D.A., Ebrahim S., Davey Smith G. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality // *BMJ*. - 2001. - Vol. 323. - P. 541-545.
34. Thomsen T.F., Davidsen M., Ibsen H. et al. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score // *J. Cardiovasc. Risk*. - 2001. - Vol. 8. - P. 291-297.
35. Grover S., Coupal L., Lowensteyn L. Preventing cardiovascular disease among Canadians: is the treatment of hypertension or dyslipidemia cost-effective? // *Can. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 24. - P. 891-898.
36. Dudas K., Lappas G., Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths in Sweden. - Manuscript, 2009.
37. Jackson R., Wells S., Rodgers A. Will screening individuals at high risk of cardiovascular events deliver large benefits? Yes. // *BMJ*. - 2008. - Vol. 337. - P. 1371.
38. Hellermann J.P., Reeder G.S., Jacobsen S.J. et al. Longitudinal trends in the severity of acute myocardial infarction: a population study in Olmsted County, Minnesota // *Am. J. Epidemiol.* - 2002. - Vol. 156. - P. 246-253.
39. Teo K.K., Ōunpuu S., Hawken S. et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368. - P. 647-658.
40. Christakis N.A., Fowler J.H. The collective dynamics of smoking in a large social network // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2249-2258.
41. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* - 1993. - Vol. 119. - P. 992-1000.
42. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *JAMA*. - 1998. - Vol. 279. - P. 119-124.
43. Critchley J., Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2004. - Vol. 1. - CD003041.
44. Balfour D., Benowitz N., Fagerstrom K. et al. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. A status report // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 438-445.
45. Fagerstrom K.O., Schneider N.G. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire // *J Behav Med.* - 1989. - Vol. 12. - P. 159-182.
46. Lancaster T., Stead L.F. Self-help interventions for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - Vol. 3. - CD001118.
47. Lancaster T., Stead L.F. Individual behavioural counselling for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2002. - Vol. 3. - CD001292.
48. Stead L.F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2002. - Vol. 3. - CD001007.

49. Stead L.F., Perera R., Bullen C. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev* 2008. - Vol. 1. - CD000146.
50. Meine T.J., Patel M.R., Washam J.B. et al. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 976-978.
51. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2007. - Vol. 1. - CD000031.
52. Caspersen C.J., Pereira M.A., Curran K.M. Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2000. - Vol. 32. - P. 1601-1609.
53. Hillsdon M., Foster C., Thorogood M. Interventions for promoting physical activity // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - Vol. 1. - CD003180.
54. Boreham C., Riddoch C. The physical activity, fitness and health of children // *J. Sports Sci.* - 2001. - Vol. 19. - P. 915-929.
55. McGill, H.C. Jr, McMahan C.A., Zieske A.W. et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 374-379.
56. Daniels S.R. Cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and adolescents // *Curr. Atheroscler. Rep.* - 2001. - Vol. 3. - P. 479-485.
57. Morris J.N., Heady J.A., Raffle P.A. et al. Coronary heart-disease and physical activity of work // *Lancet.* - 1953. - Vol. 265. - P. 1053-1057.
58. Paffenbarger R.S. Jr, Laughlin M.E., Gima A.S. et al. Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke // *N. Engl. J. Med.* - 1970. - Vol. 282. - P. 1109-1114.
59. Blair S.N., Kohl H.W., 3rd, Barlow C.E. et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men // *JAMA.* - 1995. - Vol. 273. - P. 1093-1098.
60. Myers J., Prakash M., Froelicher V. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 793-801.
61. Rosengren, A., Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg // *Ann. Epidemiol.* - 1997. - Vol. 7. - P. 69-75.
62. Mittleman M.A., Maclure M., Tofler G.H. et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 1677-1683.
63. Leaf D.A., Kleinman M.T., Hamilton M. et al. The exercise-induced oxidative stress paradox: the effects of physical exercise training // *Am. J. Med. Sci.* - 1999. - Vol. 317. - P. 295-300.
64. Malfatto G., Facchini M., Sala L. et al. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 81. - P. 834-840.
65. Niebauer, J., Hambrecht R., Velich T. et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 2534-2541.
66. Jolliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2001. - Vol. 1. - CD001800.
67. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P. et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) // *BMJ.* - 2004. - Vol. 328. - P. 189.
68. Sirard J.R., Pate RR. Physical activity assessment in children and adolescents // *Sports Med.* - 2001. - Vol. 31. - P. 439-454.
69. Craig C.L., Marshall A.L., Sjostrom M. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2003. - Vol. 35. - P. 1381-1395.
70. Giannuzzi P., Mezzani A., Saner H. et al. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2003. - Vol. 10. - P. 319-327.
71. Fletcher, G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 1694-1740.

- 72.Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2007. - Vol. 39. - P. 1423-1434.
- 73.Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 1982. - Vol. 14. - P. 377-381.
- 74.Mbalilaki J.A., Masesa Z., Stromme S.B. et al. Daily energy expenditure and cardiovascular risk in Masai, rural and urban Bantu Tanzanians // *Br. J. Sports Med.* - 2008.
- 75.Williams M.A., Haskell W.L., Ades P.A. et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 572-584.
- 76.Thompson P.D., Franklin B.A., Balady G.J. et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 2358-2368.
- 77.Nelson M.E., Rejeski W.J., Blair S.N. et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2007. - Vol. 39. - P. 1435-1445.
- 78.Aggarwal A., Ades P.A. Exercise rehabilitation of older patients with cardiovascular disease // *Cardiol Clin.* - 2001. - Vol. 19. - P. 525-536.
- 79.Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 1903-1913.
- 80.Beilin L.J., Burke V., Cox K.L. et al. Non pharmacologic therapy and lifestyle factors in hypertension // *Blood Press.* - 2001. - Vol. 10. - P. 352-365.
- 81.Beilin L.J. Update on lifestyle and hypertension control // *Clin. Exp. Hypertens.* - 2004. - Vol. 26. - P. 739-746.
- 82.Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1291-1297.
- 83.Hooper L., Summerbell C.D., Higgins J.P. et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review // *BMJ.* - 2001. - Vol. 322. - P. 757-763.
- 84.Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E. et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 337. - P. 1491-1499.
- 85.Kushi L.H., Lew R.A., Stare F.J. et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - Vol. 312. - P. 811-818.
- 86.Judd J.T., Clevidence B.A., Muesing R.A. et al. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1994. - Vol. 59. - P. 861-868.
- 87.Mozaffarian D., Willett W.C. Trans fatty acids and cardiovascular risk: a unique cardiometabolic imprint? // *Curr. Atheroscler. Rep.* - 2007. - Vol. 9. - P. 486-493.
- 88.Hu F.B., Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 2569-2578.
- 89.Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // *JAMA.* - 2002. - Vol. 287. - P. 1815-1821.
- 90.Jenkins D.J., Josse A.R., Dorian P. et al. Heterogeneity in randomized controlled trials of long chain (fish) omega-3 fatty acids in restenosis, secondary prevention and ventricular arrhythmias // *J Am Coll Nutr.* - 2008. - Vol. 27. - P. 367-378.
- 91.Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits // *JAMA.* - 2007. - Vol. 296. - P. 1885-1899.
- 92.Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 3-10.
- 93.Dauchet L., Amouyel P., Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies // *Neurology.* - 2005. - Vol. 65. - P. 1193-1197.

94. Dauchet L., Amouyel P., Hercberg S. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies // *J. Nutr.* - 2007. - Vol. 136. - P. 2588-2593.
95. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 2017-2023.
96. Rehm J.T., Bondy S.J., Sempos C.T. et al. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality // *Am. J. Epidemiol.* - 1997. - Vol. 146. - P. 495-501.
97. Rimm E.B., Klatsky A., Grobbee D. et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits // *BMJ.* - 1996. - Vol. 312. - P. 731-736.
98. Forte J.G., Miguel J.M., Miguel M.J. et al. Salt and blood pressure: a community trial // *J. Hum. Hypertens.* - 1989. - Vol. 3. - P. 179-184.
99. Shai I., Schwarzfuchs D., Henkin Y. et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 229-241.
100. Sofi F., Cesari F., Rosanna A. et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis // *BMJ.* - 2008. - Vol. 337. - P. 1344.
101. Christakis N.A., Fowler J.H. The spread of obesity in a large social network over 32 years // *N Engl J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 370-379.
102. Mitchell R.T., McDougall C.M., Crum J.E. Decreasing prevalence of obesity in primary schoolchildren // *Arch. Dis. Child.* - 2007. - Vol. 92. - P. 153-154.
103. Sjöberg A., Lissner L., Albertsson-Wikland K. et al. Recent anthropometric trends among Swedish school children: evidence for decreasing prevalence of overweight in girls // *Acta. Paediatr.* - 2008. - Vol. 97. - P. 118-123.
104. Sundblom E., Petzold M., Rasmussen F. et al. Childhood overweight and obesity prevalences levelling off in Stockholm but socioeconomic differences persist // *Int. J. Obes. (Lond).* - 2008. - Vol. 32. - P. 1525-1530.
105. Barrett-Connor E.L. Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease // *Ann. Intern. Med.* - 1985. - Vol. 103. - P. 1010-1019.
106. Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen E. et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93. - P. 1372-1379.
107. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women // *JAMA.* - 1998. - Vol. 280. - P. 1843-1848.
108. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1640-1649.
109. Kortelainen M.L., Sarkioja T. Visceral fat and coronary pathology in male adolescents // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 2001. - Vol. 25. - P. 228-232.
110. McGill H.C. Jr, McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 2712-2718.
111. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Cobb J.L. Effect of weight on cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1996. - Vol. 63. - Suppl. 3. - P. 419-422.
112. Shaper A.G., Wannamethee S.G., Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men // *BMJ.* - 1997. - Vol. 314. - P. 1311-1317.
113. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89. - P. 2595-2600.
114. Third Report. of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 3143-3421.
115. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1059-1062.
116. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* - 2002. - Vol. 287. - P. 356-359.

- 117.Christensen R., Kristensen P.K., Bartels E.M. et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 1706-1713.
- 118.Sjostrom L., Narbro K., Sjostrom C.D. et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 741-752.
- 119.Durrington P. Dyslipidaemia // *Lancet*. - 2003. - Vol. 362. - P. 717-731.
- 120.Sharrett A.R., Ballantyne C.M., Coady S.A. et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 1108-1113.
- 121.Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P. et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study // *JAMA*. - 1995. - Vol. 274. - P. 131-16.
- 122.Chen Z., Peto R., Collins R. et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations // *BMJ*. - 1991. - Vol. 303. - P. 276-282.
- 123.Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 450-456.
- 124.Assmann G., Gotto A.M. Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - III. - P. 8-14.
- 125.Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies // *J. Cardiovasc. Risk*. - 1996. - Vol. 3. - P. 213-219.
- 126.McQueen M.J., Hawken S., Wang X. et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study // *Lancet*. - 2008. - Vol. 372. - P. 224-233.
- 127.WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators // *Lancet*. - 1980. - Vol. 2. - P. 379-385.
- 128.Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. - 1994. - Vol. 344. - P. 1383-1389.
- 129.MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - P. 7-22.
- 130.Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 333. - P. 1301-1307.
- 131.Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1267-1278.
- 132.Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2195-2207.
- 133.Lewington S., Whitlock G., Clarke R. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 1829-1839.
- 134.Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J. et al. Twenty-year dynamics of serum cholesterol levels in the middle-aged population of eastern Finland // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 125. - P. 713-722.
- 135.Rosengren A., Dotevall A., Eriksson H. et al. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Goteborg population studies // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 136-144.
- 136.Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials // *CMAJ*. - 2008. - Vol. 178. - P. 576-584.
- 137.Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 410-418.

138. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 21-27.
139. Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies // *BMJ*. - 1999. - Vol. 318. - P. 1460-1467.
140. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2192-2217.
141. Kuper H., Marmot M., Hemingway H. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease // *Semin. Vasc. Med.* - 2002. - Vol. 2. - P. 267-314.
142. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 953-962.
143. Macleod J., Metcalfe C., Smith G.D. et al. Does consideration of either psychological or material disadvantage improve coronary risk prediction? Prospective observational study of Scottish men // *J Epidemiol Community Health*. - 2007. - Vol. 61. - P. 833-837.
144. Lee S., Colditz G., Berkman L. et al. A prospective study of job strain and coronary heart disease in US women // *Int. J. Epidemiol.* - 2002. - Vol. 31. - P. 1147-1153; discussion 1154.
145. Matthews K.A., Gump B.B. Chronic work stress and marital dissolution increase risk of posttrial mortality in men from the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Arch. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 162. - P. 309-315.
146. Iso H., Date C., Yamamoto A. et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study) // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 1229-1236.
147. Kivimaki M., Leino-Arjas P., Luukkonen R. et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees // *BMJ*. - 2002. - Vol. 325. - P. 857.
148. Rosengren A., Tibblin G., Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 68. - P. 1171-15.
149. Macleod J., Smith G.D., Heslop P. et al. Are the effects of psychosocial exposures attributable to confounding? Evidence from a prospective observational study on psychological stress and mortality // *J. Epidemiol. Community Health*. - 2001. - Vol. 55. - P. 878-884.
150. Macleod J., Davey Smith G. et al. Psychological stress and cardiovascular disease: empirical demonstration of bias in a prospective observational study of Scottish men // *BMJ*. - 2002. - Vol. 324. - P. 1247-1251.
151. Furlan R., Barbic F., Piazza S. et al. Modifications of cardiac autonomic profile associated with a shift schedule of work // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1912-1916.
152. Tenkanen L., Sjoblom T., Kalimo R. et al. Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow-up in the Helsinki Heart Study // *Scand. J. Work Environ. Health*. - 1997. - Vol. 23. - P. 257-265.
153. Orth-Gomer K., Wamala S.P., Horsten M. et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study // *JAMA*. - 2000. - Vol. 284. - P. 3008-3014.
154. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis // *Am. J. Prev. Med.* - 2002. - Vol. 23. - P. 51-61.
155. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis // *Psychosom. Med.* - 2004. - Vol. 66. - P. 802-813.
156. Horsten M., Mittleman M.A., Wamala S.P. et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 1072-1080.
157. Kaplan G.A., Keil J.E. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature // *Circulation*. - 1993. - Vol. 88. - 4 Pt 1. - P. 1973-1998.
158. Braveman P.A., Cubbin C., Egerter S. et al. Socioeconomic status in health research: one size does not fit all // *JAMA*. - 2005. - Vol. 294. - P. 2879-2888.

159. Lynch J., Davey Smith G, Harper S. et al. Explaining the social gradient in coronary heart disease: comparing relative and absolute risk approaches // J. Epidemiol. Community Health. - 2007. - Vol. 60. - P. 436-441.
160. Yarnell J., Yu S., McCrum E. et al. Education, socioeconomic and lifestyle factors, and risk of coronary heart disease: the PRIME Study // Int. J. Epidemiol. - 2005. - Vol. 34. - P. 268-275.
161. Kunst A.E., Groenhouf F., and Mackenbach JP. Mortality by occupational class among men 30-64 years in 11 European countries. EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health // Soc. Sci. Med. - 1998. - Vol. 46. - P. 1459-1476.
162. Woodward M., Brindle P., Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC) // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 172-176.
163. Kaplan J.R., Pettersson K., Manuck S.B. et al. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis // Circulation. - 1991. - Vol. 84. - V. - P. 123-132.
164. Strawn W.B., Bondjers G., Kaplan J.R. et al. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys // Circ. Res. - 1991. - Vol. 68. - P. 1270-1279.
165. Kop W.J., Krantz D.S., Howell R.H. et al. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 1359-1366.
166. Ghiadoni L., Donald A.E., Cropley M. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 2473-2478.
167. Marmot, M.G., Shipley M.J., Hemingway H. et al. Biological and behavioural explanations of social inequalities in coronary heart disease: the Whitehall II study // Diabetologia. - 2008. - Vol. 51. - P. 1980-1988.
168. von Kanel R, Mills P.J., Fainman C. et al // Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? Psychosom. Med. - 2001. - Vol. 63. - P. 531-544.
169. Rees K., Bennett P., West R. et al. Psychological interventions for coronary heart disease // Cochrane Database Syst. Rev. - 2004. - Vol. 2. - CD002902.
170. Dusseldorp E., van Elderen T, Maes S. et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients // Health Psychol. - 1999. - Vol. 18. - P. 506-519.
171. Linden W., Phillips M.J., Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2972-2984.
172. van Dixhoorn J, White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2005. - Vol. 12. - P. 193-202.
173. van Melle J.P., de Jonge P., Honig A. et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction // Br. J. Psychiatry. - 2007. - Vol. 190. - P. 460-466.
174. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M. et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 701-709.
175. Anand S.S., Islam S., Rosengren A. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 932-940.

ГЛАВА 13. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Sverre E. Kjeldsen, Tonje A. Aksnes, Robert H. Fagard
и Giuseppe Mancia

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия - стойкое повышение АД до 140/90 мм рт.ст. и выше. Это нарушение наблюдается у четверти взрослого населения многих стран, в том числе государств Восточной Европы. Артериальная гипертензия служит фактором риска развития большинства, если не всех, ССЗ и почечной недостаточности. В то время как для постановки диагноза артериальной гипертензии необходимо повторное измерение АД, для диагностики и оценки эффективности лечения все чаще используют новые технологии - суточное мониторирование АД и самостоятельное измерение АД в домашних условиях. Современное ведение пациентов с артериальной гипертензией предполагает оценку состояния органов-мишеней, т.е. оценку гипертрофии ЛЖ и микроальбуминурии - маркера поражения почек.

Для оценки общего сердечно-сосудистого риска и выбора оптимальной терапии необходимо выявлять сопутствующие заболевания и факторы риска, не забывая о вторичных причинах артериальной гипертензии. Даже если меры по изменению образа жизни (увеличение физической активности, снижение массы тела и здоровое питание) применимы, медлить с назначением медикаментозной терапии нельзя. Эффективность медикаментозной терапии в исследованиях была многократно доказана в качестве средства профилактики инсульта, лечения ХСН, ХГН, вновь выявленного сахарного диабета и, в некоторой степени, ИБС и других осложнений. Современное медикаментозное лечение артериальной гипертензии включает комбинацию двух и более препаратов в хорошо переносимых дозах. Цель лечения - уменьшение АД ниже 140/90 мм рт.ст., а у пациентов с сахарным диабетом и уже установленными ССЗ - ниже 130/80 мм рт.ст. Если общий 10-летний сердечно-сосудистый риск превышает 20%, рекомендовано дополнительное назначение ацетилсалициловой кислоты и статинов.

ВВЕДЕНИЕ

Этот раздел основан на данных "Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии", выпущенных Европейским обществом по артериальной гипертензии и Европейским обществом кардиологов в 2003 и 2007 гг. [1, 2]. Для более глубокого изучения патофизиологии и этиологии эссенциальной гипертензии - наиболее часто встречаемой формы артериальной гипертензии - опубликованы подробные обзоры [3-5].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

СИСТОЛИЧЕСКОЕ, ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ И ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ

Для систолического и диастолического АД характерна независимая линейная ступенчатая связь с риском развития инсульта и коронарных событий [6]. Связь между систолическим АД с относительным риском развития инсульта сильнее, чем с коронарными событиями, что отражает более тесную этиологическую ассоциацию артериальной гипертензии и инсульта. В то же время риск смерти при повышенном АД выше для коронарных событий, чем для инсульта. Рандомизированные исследования показали, что с повышением возраста популяции относительный риск развития инсульта растет [7].

Кажущуюся простой прямую зависимость между повышением систолического и диастолического АД и увеличением сердечно-сосудистого риска усложняет нормальное возрастное изменение АД. У взрослых людей с возрастом нарастает систолическое АД, тогда как диастолическое, достигая максимума в 60 лет у мужчин и в 70 лет у женщин, в дальнейшем постепенно снижается [8]. Несмотря на то что постоянное повышение систолического АД и повышение, а потом снижение, диастолического АД с возрастом вполне обычны, они служат отражением ряда патофизиологических процессов, которые лежат в основе артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений [9].

Описанные наблюдения помогают объяснить, почему у пожилых людей высокое пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим АД) в ряде исследований [10, 11] оказалось более надежным предиктором нежелательных сердечно-сосудистых исходов, чем изолированные показатели систолического и диастолического давления. Однако в самом большом метаанализе (почти 1 000 000 пациентов из 61 исследования) и систолическое, и диастолическое давление служили независимыми прогностическими факторами смерти как от инсульта, так и от коронарной недостаточности, причем более значимыми, чем пульсовое давление [12].

Учитывая, с одной стороны, данные рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих в пользу необходимости лечения изолированной систолической артериальной гипертензии [13, 14], а с другой стороны, сведения о лечении, основанном только на критериях

диастолического АД [15], при медикаментозной терапии необходимо использовать целевые значения и систолического, и диастолического АД.

КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Непрерывная связь между уровнем АД и сердечно-сосудистым риском делает любую количественную классификацию артериальной гипертензии и само ее определение произвольными.

Реальные пороговые значения артериальной гипертензии должны быть более гибкими и становиться выше или ниже в зависимости от сердечно-сосудистого риска каждого конкретного индивидуума. Определение высокого нормального АД, приведенное в табл. 13.1, включает значения АД, которые можно расценить как "высокие" (т.е. как артериальную гипертензию) у пациентов с высоким риском и как совершенно нормальные у субъектов с низким риском.

Таблица 13.1. Определение артериальной гипертензии и классификация уровней артериального давления

Категория	Систолическое АД, мм рт.ст.		Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
Артериальная гипертензия I степени	140-159	и/или	90-99
Артериальная гипертензия II степени	160-179	и/или	100-109
Артериальная гипертензия III степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая артериальная гипертензия	≥140	и	<90

Примечание: изолированную систолическую артериальную гипертензию можно также подразделять на степени (I, II, III) согласно уровню систолического АД в указанных интервалах, при условии, что диастолическое АД ниже 90 мм рт.ст.

ОБЩИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Из-за множества факторов риска у субъектов и ступенчатой связи между каждым отдельным фактором и общим сердечно-сосудистым риском [16] (см. также главу 12) современный подход заключается в определении пороговых значений для терапевтического вмешательства (хотя бы пороговых значений сывороточной концентрации ХС и показателей АД) на основании оценки глобального коронарного или сердечно-сосудистого риска (коронарный риск и риск инсульта) в относительно короткий (5- или 10-летний) период [17]. Стоит отметить, что большинство шкал оценки риска, несмотря на возможность использования нескольких методов, основано на результатах Фремингемского исследования [18]. Хотя эта база данных в определенной степени и применима в ряде европейских популяций [19], в других популяциях в связи с индивидуальными особенностями частоты коронарных событий и инсульта необходима индивидуальная калибровка [20]. Недостаток, ассоциированный с определением порогового значения на основании относительно короткого периода абсолютного риска, заключается в том, что молодые пациенты (особенно женщины), даже при наличии более чем одного фактора риска, не достигают пороговых значений для начала лечения, несмотря на высокий риск, по сравнению со своими сверстниками. И наоборот, пожилые пациенты (старше 70 лет) часто достигают пороговых значений для лечения, хотя риск у них, по сравнению со сверстниками, повышен незначительно. Описанная ситуация приводит к концентрации усилий на пожилых субъектах, продолжительность жизни которых относительно ограничена, несмотря на вмешательство, тогда как молодые лица с высоким риском

остаются без терапии, что способствует уменьшению продолжительности их потенциально более долгой жизни [21, 22].

Стратификация общего сердечно-сосудистого риска на основании этих рассуждений представлена в табл. 13.2. Термины "низкий риск", "умеренный", "высокий" и "очень высокий риск" указывают приблизительно на абсолютный 10-летний риск ССЗ ниже 15%, 15-20, 20-30 и выше 30% соответственно, согласно Фремингемским критериям [17], или на абсолютный риск фатальных ССЗ ниже 4, 4-5, 5-8 и выше 8% соответственно, согласно шкале SCORE [23] (см. главу 12).

Таблица 13.2. Стратификация сердечно-сосудистого риска

Другие факторы риска, сопутствующие заболевания	Артериальное давление				
	нормальное (систолическое АД 120-129 мм рт.ст. или диастолическое АД 80-84 мм рт.ст.)	высокое нормальное (систолическое АД 130-139 мм рт.ст. или диастолическое АД 85-89 мм рт.ст.)	артериальная гипертензия I степени (систолическое АД 140-159 мм рт.ст., диастолическое АД 90-99 мм рт.ст.)	артериальная гипертензия II степени (систолическое АД 160-179 мм рт.ст., диастолическое АД 100-109 мм рт.ст.)	артериальная гипертензия III степени (систолическое АД 180 мм рт.ст. и более или диастолическое АД 110 мм рт.ст. и более)
Нет факторов риска	Обычный	Обычный	Низкий	Умеренный	Высокий
1-2 фактора риска	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный	Очень высокий
3 и более факторов риска, поражение органов-мишеней, метаболический синдром или сахарный диабет	Умеренный	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
Установленное ССЗ или заболевание почек	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание. Низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск определяют по вероятности развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в 10-летней перспективе. Предполагается, что это "добавочный" риск, т.е. риск больше по сравнению с обычным (без данных факторов).

В табл. 13.3 приведены наиболее распространенные факторы риска, субклинические поражения органов-мишеней, сахарный диабет, установленные ССЗ и болезни почек, используемые для стратификации риска и определения прогноза.

Таблица 13.3. Факторы, влияющие на прогноз

Факторы риска	Субклиническое поражение органов	Сахарный диабет	Установленное сердечно-сосудистое
---------------	----------------------------------	-----------------	-----------------------------------

	мишеней		заболевание или заболевание почек
<ul style="list-style-type: none"> • Уровень систолического и диастолического АД • Пульсовое АД (у пожилых) • Возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет) • Курение • Дислипидемия • Концентрация общего ХС более 5,0 ммоль/л (190 мг/дл), или концентрация ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), или концентрация ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и менее 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин, или концентрация триглицеридов более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) • Концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл) • Нарушенная толерантность к глюкозе • Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин - более 88 см) • Отягощенная наследственность - ССЗ у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайона более 38 мм, корнуэльский индекс более 2440 мм×мс) или ЭхоКГ-признаки (индекс массы миокарда ЛЖ 125 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин) • Толщина стенок сонных артерий более 0,9 мм или бляшка • Скорость распространения пульсовой волны более 12 м/с • Небольшое увеличение концентрации креатинина в плазме крови: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) у мужчин и 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) у женщин • Сниженная скорость клубочковой фильтрации - менее 60 мл/(мин×1,73 м²) или клиренс креатинина менее 60 мл/мин • Лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9 • Микроальбуминурия (30-300 мг/сут) или отношение "альбумин/креатинин" 22 мг/г креатинина и более у мужчин и 31 мг/г креатинина и более у женщин 	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) и более при повторных измерениях • Концентрация глюкозы в сыворотке крови после нагрузки более 11,0 ммоль/л (198 мг/дл) 	<ul style="list-style-type: none"> • Цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) • Заболевания сердца (ИМ, стенокардия напряжения, ЧТА венечных артерий, ХСН) • Заболевания почек: диабетическая нефропатия, ХПН (концентрация креатинина в сыворотке крови у мужчин более 133 мкмоль/л, у женщин - более 124 мкмоль/л; протеинурия более 300 мг/сут) • Заболевания периферических артерий • Выраженная ретинопатия (экссудаты и геморрагии, отек соска зрительного нерва)

- Ожирение указано как "абдоминальное ожирение" для обозначения этого важного компонента метаболического синдрома [24].
- Сахарный диабет указан в качестве отдельного критерия для того, чтобы подчеркнуть его значение - наличие сахарного диабета удваивает риск [25] (см. также главу 14).
- Микроальбуминурия указана как маркер поражения органов-мишеней, а протеинурия - как маркер установленного заболевания почек.
- Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови до 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) у мужчин и 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) у женщин служит признаком субклинического поражения

органов-мишеней; выше 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин и выше 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин - признаки заболевания почек [26, 27].

ДИАГНОСТИКА

Цели диагностических исследований при выявлении артериальной гипертензии:

- установить уровень АД;
- исключить или установить причину вторичной артериальной гипертензии;
- оценить общий сердечно-сосудистый риск путем определения других факторов риска, субклинического поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваний или клинических состояний.

Диагностические исследования включают:

- повторное измерение АД;
- сбор анамнеза;
- физикальное исследование;
- лабораторные и инструментальные исследования (одни из них обязательны у всех пациентов с высоким АД, другие рекомендованы для более широкого применения, а иные используют только после выполнения рутинных исследований или в связи с клиническими особенностями пациента).

ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Для АД характерна значительная спонтанная вариабельность как в течение суток, так и в течение недели. Диагноз артериальной гипертензии может быть установлен только на основании многократных измерений АД при повторных визитах. Правила измерения АД суммированы в табл. 13.4. Если АД повышено незначительно, повторные измерения следует выполнять на протяжении нескольких месяцев, чтобы определить "привычное" для пациента АД настолько точно, насколько возможно. С другой стороны, если АД повышено значительно, доказано поражение органов-мишеней и/или высок или очень высок профиль сердечно-сосудистого риска, повторные измерения АД должны быть выполнены в течение короткого периода времени, т.е. в течение недель или даже дней. АД может быть измерено врачом или медицинской сестрой в офисе или клинике (офисное АД), пациентом в домашних условиях или автоматическим способом в течение суток. Эти процедуры описаны в следующих разделах [28].

Таблица 13.4. Правила измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии [1, 2]

Перед измерением пациент должен сидеть в тихой комнате в течение нескольких минут.

Необходимо выполнить два повторных измерения с интервалом 1-2 мин; при большой разнице первых двух показателей выполнить дополнительные измерения.

Использовать стандартную манжету (длина - 12-13 см, ширина - 35 см), но иметь большую и маленькую манжеты для толстой и тонкой руки соответственно. Использовать маленькую манжету для детей.

Манжету на руке необходимо накладывать на уровне сердца вне зависимости от положения пациента.

Использовать I и V фазу (исчезновение) тонов Короткова для определения систолического и диастолического АД соответственно.

На первом визите измерить АД на обеих руках для определения возможной разницы в связи с поражением периферических артерий. В случае значимой разницы выбрать показатели с большими значениями.

Измерять АД на 1-й и 5-й мин в положении стоя у пациентов пожилого возраста, больных сахарным диабетом, а также в других клинических ситуациях при подозрении на постуральную артериальную гипотензию.

Измерять ЧСС путем пальпации пульса в течение как минимум 30 с после второго измерения АД в положении сидя

ВРАЧЕБНОЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ) ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

АД необходимо измерять ртутным сфигмоманометром, различные части которого (резиновые трубки, клапаны, количество ртути) должны храниться в надлежащем состоянии. Можно использовать другие неинвазивные устройства (анероидные и аускультативные или осциллометрические полуавтоматические аппараты), распространенность которых увеличивается в связи с нарастающим запретом медицинского использования ртути. Эти аппараты должны быть ратифицированы согласно стандартным протоколам [29], а их точность следует периодически проверять в сравнении с показателями ртутного сфигмоманометра.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Некоторые аппараты (в основном, осциллометрические) можно применять для автоматического измерения АД у пациентов, которым разрешено вести образ жизни, близкий к нормальному. Это позволяет получить информацию не только о среднесуточном АД, но и о показателях в течение ограниченных отрезков суток - в течение дня, ночи или утра (рис. 13.1) [28]. Такую информацию не следует рассматривать в качестве замены данных, полученных при помощи стандартных измерений АД. Суточное мониторирование обладает дополнительной клинической ценностью. Проспективные исследования продемонстрировали, что связь офисного АД с суточным, а следовательно, и с дневным, ограничена [30]. Эти исследования также показали, что суточное мониторирование:

- позволяет выявить колебания АД, теснее коррелирующие с субклиническим поражением органов-мишеней, чем офисное АД [31-34];
- позволяет выявить колебания АД, служащие более важным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем уровень офисного АД, как в общей популяции, так и у пациентов с артериальной гипертензией [35-38];
- улучшает точность прогностического значения риска у пациента (если выполнено дополнительно к офисному измерению АД);
- дает возможность точнее оценить степень снижения АД при антигипертензивной терапии благодаря более высокой воспроизводимости во времени [41] и отсутствию эффектов "белого халата" [39] и плацебо [40].

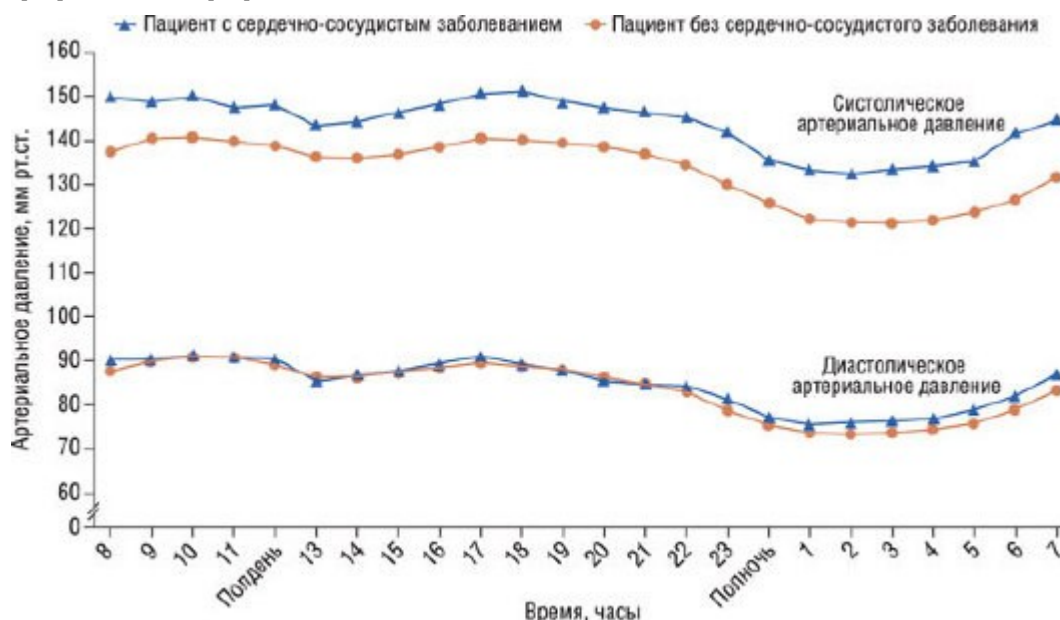


Рис. 13.1. Результаты суточного мониторирования АД у двух пациентов иллюстрируют более высокие показатели при наличии ССЗ.

Некоторых из указанных преимуществ можно достичь посредством увеличения количества офисных измерений АД [42], тем не менее при возможности суточное мониторирование АД следует рекомендовать как до, так и во время лечения.

При проведении суточного мониторирования АД необходимо [28]:

- использовать устройства, ратифицированные стандартными протоколами;

- использовать манжеты нужного размера и сравнивать первоначальные значения с показаниями сфигмоманометра (различия в данных не должны превышать ± 5 мм рт.ст.);
- настроить интервал между автоматическими измерениями не более 30 мин, чтобы получить адекватное количество измерений и иметь их запас на тот случай, если часть нельзя будет использовать из-за артефактов;
- инструктировать пациента вести обычный образ жизни, но воздержаться от значительных нагрузок, держать руку вытянутой и спокойной во время нагнетания воздуха в манжету;
- попросить пациента делать в дневнике записи о необычных событиях в течение суток, а также о продолжительности и качестве ночного сна (хотя в популяции и у большинства пациентов с артериальной гипертензией показатели АД в дневные и ночные часы тесно связаны между собой, существуют доказательства того, что прогноз при отсутствии ночного снижения АД, т.е. при относительно высоком АД ночью, неблагоприятный [43]);
- выполнить повторное суточное мониторирование, если при первом исследовании число измерений в связи с большим количеством артефактов оказалось ниже 70% ожидаемого;
- помнить, что АД при суточном мониторировании обычно немного меньше офисного [44-46], что представлено в табл. 13.5 (офисные значения 140/90 мм рт.ст. соответствуют средним суточным показателям систолического и диастолического АД 125-130/80 мм рт.ст. и средним дневным значениям около 130-135/85 мм рт.ст. по результатам суточного мониторирования; эти значения можно использовать в качестве пороговых для диагностики артериальной гипертензии по результатам суточного мониторирования);
- делать клиническое заключение только на показателях среднего суточного, дневного и ночного АД; другая информация, полученная при суточном мониторировании (стандартные отклонения АД, суточный индекс, индекс "сглаживания"), хотя и обещает быть клинически важной, все еще служит лишь предметом исследований.

Таблица 13.5. Пороговые значения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии при измерении его различными методами

Способы измерения	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Офисное (клиническое)	140	90
Суточное мониторирование	125-130	80
Дневное	130-135	85
Ночное	120	70
Домашнее измерение	130-135	85

САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Самостоятельное измерение АД в домашних условиях не позволяет получить полную информацию о его значениях в течение 24 ч. Однако оно может предоставить значения в различные дни в близких к повседневной жизни условиях. Средние показатели в течение нескольких дней обладают, по сравнению с офисным АД, некоторыми важными преимуществами суточного мониторирования АД - отсутствием эффекта "белого халата" и большой воспроизводимостью и прогностической ценностью в оценке прогрессирования поражения органов мишеней [31, 47]. Кроме того, существуют доказательства, что домашнее АД служит более значимым предиктором сердечно-сосудистого риска, чем офисное АД. Домашнее измерение АД за соответствующий период (несколько недель) до и во время антигипертензивного лечения следует рекомендовать и в связи с тем, что эта относительно дешевая процедура может способствовать повышению приверженности пациентов лечению [48].

Рекомендуя измерение АД в условиях дома, необходимо соблюдать несколько важных правил [28].

- Советовать пользоваться только валидизированными аппаратами. Лишь немногие из доступных в настоящее время приборов для измерения АД в области запястья достаточно ратифицированы;

при их использовании необходимо рекомендовать пациентам во время измерения держать руку на уровне сердца.

- Рекомендовать использовать полуавтоматические устройства вместо ртутных сфигмоманометров, чтобы избежать трудностей при обучении пациентов и ошибок, связанных со снижением слуха у пожилых лиц.
- Инструктировать пациентов выполнять измерения в положении сидя после нескольких минут покоя и информировать их, что по причине спонтанной вариабельности АД значения могут отличаться друг от друга.
- Не следует требовать очень частых измерений, но для получения информации о длительности лечебного эффекта нужно быть уверенным, что пациенты выполняют измерения перед приемом препаратов.
- Нужно помнить, что нормальные значения, как и при суточном мониторинге АД, ниже, чем нормальные значения офисного АД: показатель 135/85 мм рт.ст. при домашнем измерении соответствует 140/90 мм рт.ст. при измерении в офисе (см. табл. 13.5).
- Давать пациенту четкие инструкции о том, что необходимо предоставить врачу полную информацию о результатах самоконтроля АД и избегать самостоятельных нарушений режима приема ЛС.

ОФИСНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ГИПЕРТЕНЗИЯ "БЕЛОГО ХАЛАТА")

У некоторых пациентов АД на приеме у врача ("офисное" АД) постоянно повышено, несмотря на снижение АД до нормального уровня в дневное время и во время суточного мониторинга. Это состояние широко известно как *гипертензия "белого халата"* [49], хотя более описательный и менее механистический термин *"изолированная офисная (больничная) гипертензия"* предпочтительнее, поскольку различия между офисным и амбулаторным АД демонстрируют только ограниченную корреляцию с чрезмерным повышением АД в ответ на присутствие врача или медицинской сестры, т.е. истинный *эффект "белого халата"* [50]. В настоящее время есть данные о том, что изолированная офисная артериальная гипертензией встречается не так уж и редко - у 15% всех людей [51] и у большой доли пациентов с диагностированной артериальной гипертензией. Существуют доказательства того, что у лиц с изолированной офисной гипертензией сердечно-сосудистый риск ниже, чем у субъектов с повышенным и офисным, и амбулаторным АД [51, 52]. Метаанализ проведенных исследований выявил, что риск сердечно-сосудистых событий был в среднем на 12% выше при гипертензии "белого халата", по сравнению с истинно нормальным АД; при этом 95% ДИ варьировал от 50% повышения до 16% понижения риска при гипертензии "белого халата" [52]. Таким образом, чтобы доказать повышение риска у пациентов с гипертензией "белого халата", по сравнению с истинным нормальным АД, необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, в некоторых исследованиях продемонстрировано, что изолированная офисная артериальная гипертензия ассоциирована с большей распространенностью поражения органов-мишеней и метаболических нарушений, по сравнению с нормой [53]. Это позволяет считать данный феномен не вполне безобидным.

Врач может диагностировать изолированную офисную гипертензию, если на нескольких визитах зафиксировано повышение АД до 140/90 мм рт.ст и более, в то время как среднесуточное и дневное АД, по результатам суточного мониторинга, остается ниже 125-130/80 и ниже 130-135/85 мм рт.ст. соответственно. Диагноз может быть основан и на показателях АД при домашнем измерении - они не должны быть выше 130-135/85 мм рт.ст. После постановки диагноза необходимо идентифицировать метаболические факторы риска, определить состояние органов-мишеней и профиль сердечно-сосудистого риска. Всем пациентам с изолированной офисной гипертензией, которым врач решил не назначать медикаментозную терапию, необходимо изменение образа жизни и наблюдение в динамике.

АМБУЛАТОРНАЯ (МАСКИРОВАННАЯ) ГИПЕРТЕНЗИЯ

Описан также феномен, обратный феномену "белого халата". В этом случае у лиц с нормальным офисным АД (ниже 140/90 мм рт.ст.) может быть повышено амбулаторное, или домашнее, АД [53-56]. Распространенность изолированной амбулаторной гипертензии в популяции сходна с встречаемостью изолированной офисной гипертензии [55, 57]. Среди таких пациентов чаще, чем среди людей с нормальным АД, встречаются поражения органов-мишеней [53, 57] и метаболические факторы риска [55-57]. Кроме того, метаанализ проведенных исследований выявил, что маскированная артериальная гипертензия повышает сердечно-сосудистый риск приблизительно так же, как и внутри- и внеофисная гипертензия [52, 58].

СЕМЕЙНЫЙ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ

Полный семейный анамнез необходимо собирать с особым вниманием к артериальной гипертензии, сахарному диабету, дислипидемии, раннему развитию ИБС, инсульту и заболеванию почек.

Анамнез заболевания должен включать следующие пункты.

- Длительность артериальной гипертензии и предыдущие показатели АД.
- Симптомы, позволяющие заподозрить вторичный характер артериальной гипертензии; прием веществ, которые провоцируют повышение АД (лакрица, кокаин, амфетамин, оральные контрацептивы, стероиды, НПВС, препараты эритропоетина и циклоспорины).
- Факторы образа жизни - потребление жира (в частности, животного), соли, алкоголя; курение и физическая активность; существенное увеличение массы тела, по сравнению с таковой в молодости.
- Предыдущий анамнез или существующие симптомы ИБС, СН, болезни цереброваскулярных или периферических артерий, заболевания почек, сахарного диабета, подагры, дислипидемии, бронхоспазма или других значимых заболеваний, а также прием препаратов для лечения указанных состояний.
- Предшествующая антигипертензивная терапия, ее эффективность и побочные эффекты.
- Индивидуальные и семейные особенности и факторы окружающей среды, способные повлиять на повышение АД и увеличение сердечно-сосудистого риска, а также на назначение и результаты терапии.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Кроме измерения АД, физикальное обследование должно включать поиск дополнительных факторов риска (особенно абдоминального ожирения), симптомов вторичной гипертензии и маркеров поражения органов-мишеней.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные исследования также направлены на выявление дополнительных факторов риска, а также симптомов, позволяющих заподозрить вторичный характер артериальной гипертензии и оценить наличие или отсутствие поражения органов-мишеней. Чем моложе пациент, чем выше АД и чем стремительнее развитие артериальной гипертензии, тем более детальным должно быть обследование.

Основные лабораторные и инструментальные исследования включают биохимический анализ крови с определением концентрации глюкозы в плазме натощак, концентрации общего ХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина; оценку клиренса креатинина (формула Кокрофта-Голта) или скорости клубочковой фильтрации (см. также главу 15); определение концентрации натрия, калия, гемоглобина, а также показателя гематокрита; анализ мочи (дополненный тест-полоской на микроальбуминурию и микроскопическим исследованием) и электрокардиографию. Если концентрация глюкозы натощак превышает 5,6 ммоль/л (100 мг/дл), необходимо определить постпрандиальную концентрацию глюкозы или выполнить глюкозотолерантный тест [60]. В настоящее время пороговой для сахарного диабета плазменной концентрацией глюкозы по результатам повторных анализов считают 7,0 ммоль/л (126 мг/дл), а пороговой постпрандиальной концентрацией через 2 ч после сахарной нагрузки - 11 ммоль/л (198 мг/дл) [60]. Подробнее этот вопрос рассмотрен в главе 14.

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Субклиническое поражение органов-мишеней, учитывая его важность для определения общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией, необходимо выявлять тщательно. Недавние исследования продемонстрировали, что отсутствие ультразвукового обследования сердечно-сосудистой системы с целью исключения или подтверждения гипертрофии ЛЖ, установления толщины стенки сонных артерий и обнаружения бляшек привело к ошибочной оценке и отнесению 50% пациентов с артериальной гипертензией к группе низкого или умеренного добавочного риска, тогда как поражение сердца или сосудов само по себе обуславливает высокий риск. Исследование мочи на микроальбуминурию также обязательно, поскольку увеличилось количество данных в пользу того, что микроальбуминурия служит чувствительным маркером поражения органов-мишеней не только при сахарном диабете, но и при артериальной гипертензии.

СЕРДЦЕ

В перечень рутинных исследований у пациентов с повышенным АД должна входить ЭКГ (см. главу 2). Метод обладает низкой чувствительностью в плане выявления гипертрофии ЛЖ. Тем не менее гипертрофия, установленная по индексу Соколова-Лайона или корнуэльскому индексу вольтажа и продолжительности комплекса QRS, служит независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [61]. ЭКГ можно использовать и для определения нагрузки на желудочки, т.е. для выявления "перегрузки", указывающей на более высокий риск [61], ишемии, нарушений проведения и аритмий.

ЭхоКГ, несомненно, чувствительнее ЭКГ в диагностике гипертрофии ЛЖ [61] и прогнозировании сердечно-сосудистого риска [63]. ЭхоКГ (см. главу 4) помогает точнее классифицировать общий риск для пациентов с артериальной гипертензией и правильно подобрать терапию. Оптимальная оценка включает измерение толщины МЖП и задней стенки, а также определение КДР для подсчета массы ЛЖ по формуле [64]. Прогностическую ценность продемонстрировало деление на концентрическую и эксцентрическую гипертрофию и эксцентрическое ремоделирование ЛЖ на основании использования соотношения "стенка/радиус" [65]. ЭхоКГ позволяет оценить расслабление ЛЖ во время диастолы (т.е. выявить диастолическую дисфункцию) путем доплеровского измерения соотношения между Е- и А-волнами трансмитрального потока (точнее, путем дополнительного измерения раннего диастолического расслабления и оценки паттерна потока из легочных вен в ЛП) [66]

В настоящее время не ясно, может ли тип диастолической дисфункции предсказать появление одышки и снижение толерантности к физической нагрузке при отсутствии систолической дисфункции, что часто встречается при артериальной гипертензии и в пожилом возрасте (так называемая диастолическая СН) [67]. Наконец, ЭхоКГ предоставляет информацию о нарушениях сократительной способности стенки ЛЖ и его систолической дисфункции [67].

Другие методы исследования сердца, такие как магнитный резонанс (см. главу 5), сцинтиграфия сердца (см. главу 7), нагрузочный тест (см. главы 2 и 25) и коронароангиография (см. главу 8), обычно выполняют по специальным показаниям - для диагностики ИБС, кардиомиопатии и др. С другой стороны, рентгенография грудной клетки может стать дополнительной диагностической процедурой, если необходима информация о крупных внутригрудных артериях и состоянии легочного кровообращения.

СОСУДЫ

УЗИ сонных артерий с измерением толщины комплекса "интима-медиа" и выявлением атеросклеротических бляшек [68] неоднократно подтвердило свое значение в качестве предиктора возникновения как инсульта, так и ИМ. Показано, что оно может быть полезным дополнением к ЭхоКГ и повышает точность стратификации риска у пациентов с артериальной гипертензией.

Повреждение сосудов при использовании постоянно-волнового доплерографического устройства и тонометра может быть подтверждено снижением лоды-жечно-плечевого индекса ($<0,9$). Сниженный индекс означает значимое поражение периферических артерий и, в целом, выраженный атеросклероз.

Повышенный интерес к систолическому и пульсовому АД как предикторам сердечно-сосудистых событий [70] стимулировал развитие технологий измерения растяжимости и жесткости крупных артерий [71, 72]. Интерес подкрепляется данными о прогностическом значении снижения растяжимости [73]. Одну из подобных технологий - измерение скорости распространения пульсовой волны [73] - благодаря простоте можно использовать в повседневной клинической практике. Другая технология, основанная на измерении индекса аугментации [74], также привлекает внимание ученых в качестве возможного способа оценки центрального давления в аорте путем измерения давления в периферической артерии, поскольку центральное давление в аорте (и соответственно АД в сердце, мозге и почках) может отличаться от показателей, определяемых на руке, и, кроме того, меняется под воздействием антигипертензивных препаратов.

Большой интерес вызывает и изучение эндотелиальной дисфункции как раннего маркера поражения сердечно-сосудистой системы [75, 76]. Метод, используемый для изучения эндотелиальной реактивности на различные стимулы, достаточно инвазивный, трудоемкий и требует времени, в связи с чем его использование в клинической практике затруднено. Однако текущие исследования циркулирующих маркеров активности эндотелия вскоре, вероятно, смогут предложить более простые тесты для определения эндотелиальной дисфункции.

ПОЧКИ

Диагностика поражения почек вследствие артериальной гипертензии основана на повышении сывороточной концентрации креатинина, снижении клиренса креатинина (измеренного или оцененного) или детекции повышенного выделения альбумина с мочой (т.е. микроальбуминурии или макроальбуминурии) с использованием обычных лабораторных тестов на протеинурию. Небольшую ХПН определяют при концентрации креатинина в сыворотке крови, равной или превышающей 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин [77, 78], либо при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин [27]. Оценка концентрации креатинина и скорости клубочковой фильтрации (формула учитывает возраст, пол и расовую принадлежность) или клиренса креатинина (в формуле Кокрофта-Голта также использованы антропометрические данные) должна быть рутинной процедурой [74, 78, 79]. Иногда возможно незначительное повышение в сыворотке крови концентрации креатинина и уратов. Если эти нарушения провоцирует или потенцирует антигипертензивная терапия, их не следует рассматривать как признак прогрессивного ухудшения функции почек. Гиперурикемия, определяемая как повышение концентрации мочевой кислоты более 416 мкмоль/л (7 мг/дл), часто встречается у пациентов при отсутствии лечения и также коррелирует с развитием нефросклероза [80] (см. также главу 15).

В то время как повышение сывороточной концентрации креатинина указывает на снижение скорости клубочковой фильтрации, увеличение экскреции альбумина свидетельствует о нарушении почечного барьера [81]. Микроальбуминурия служит предиктором развития очевидной диабетической нефропатии при сахарном диабете любого типа [82] (см. также главу 14), тогда как протеинурия указывает на явное паренхиматозное поражение почек. У пациентов с артериальной гипертензией при отсутствии сахарного диабета микроальбуминурия, даже ниже указанных пороговых значений, служит предиктором сердечно-сосудистых событий. В общей популяции существует линейная зависимость между экскрецией альбумина с мочой и сердечно-сосудистой смертностью, а также смертностью от других причин [83].

Нарушение функций почек у пациентов с артериальной гипертензией в форме одного из вышеперечисленных отклонений обнаруживают часто; снижение почечной функции служит потенциальным предиктором будущих сердечно-сосудистых событий и смерти [26, 27]. Именно поэтому у всех пациентов с артериальной гипертензией рекомендовано исследовать в сыворотке крови концентрацию креатинина (по возможности вместе с оценкой вычисленного клиренса креатинина) и мочевой кислоты, а также концентрацию белка в моче (с помощью тест-полоски). При отрицательном результате тест-полоски малое количество альбумина в моче (микроальбуминурию) следует определять валидизированным методом (использовать суточную или ночную мочу не рекомендовано в связи с неаккуратным сбором образцов) и соотносить с экскрецией креатинина [85].

ГЛАЗНОЕ ДНО

В отличие от 1930-х годов, когда Кейтом (Keith), Вегенером (Wagener) и Баркером (Barker) была сформулирована классификация поражений глазного дна при артериальной гипертензии [86], в наши дни повышение АД обычно выявляют достаточно рано, в связи с чем геморрагии и экссудаты (III стадия), а также отек диска зрительного нерва (IV стадия) встречаются исключительно редко. При обследовании 800 пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторном центре [87] распространенность I и II стадий изменений сетчатки оказалась равна 78% (для сравнения: бляшки в сонных артериях были обнаружены у 43% больных, гипертрофия ЛЖ - у 22%, а микроальбуминурия - у 14%). Именно поэтому возможность использования I и II стадий изменений сетчатки в качестве маркера субклинического поражения органов-мишеней для стратификации общего сердечно-сосудистого риска сомнительна, несмотря на то что III и IV стадии служат маркерами уже определенных и выраженных осложнений артериальной гипертензии.

МОЗГ

У пациентов, перенесших инсульт, методы визуализации позволяют обнаружить и определить тип и локализацию поражения мозга [88, 89]. КТ головы - стандартная диагностическая процедура при подозрении на инсульт. Однако, за исключением экстренной диагностики внутрикраниальных кровоизлияний, КТ постепенно вытесняется МРТ. Диффузно-спектральная МРТ способна выявить ишемическое повреждение в первые минуты после артериальной окклюзии. Более того, диагностическая ценность МРТ, особенно при использовании инверсии-восстановления с подавлением сигнала от "свободной" воды (FLAIR - от fluid attenuated inversion recovery), выше при скрытых инфарктах мозга, большинство из которых имеют небольшие размеры и расположены глубоко (лакунарные инфаркты). Многие когнитивные расстройства в пожилом возрасте возникают вследствие артериальной гипертензии [90, 91], поэтому у пожилых пациентов с повышенным АД

необходимо оценивать когнитивные способности с помощью теста MMSE (Mini Mental State Evaluation).

ВЫЯВЛЕНИЕ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

У небольшого количества (5-10%) взрослых пациентов с артериальной гипертензией возможно определение специфической причины повышения АД. Именно поэтому перед началом антигипертензивной терапии необходимо исключить вторичные формы артериальной гипертензии. Особенности, позволяющими заподозрить вторичный характер повышения АД, считают тяжелую артериальную гипертензию, внезапное ее появление и плохой ответ на антигипертензивную терапию.

Артериальная гипертензия, вызванная приемом гормональных контрацептивов, конъюгированных эстрогенов или беременностью, кратко описана в табл. 13.6.

Таблица 13.6. Артериальная гипертензия, спровоцированная приемом гормональных контрацептивов, конъюгированных эстрогенов и беременностью [1, 2]

Оральные контрацептивы
Прием оральных контрацептивов даже в низких дозах ассоциирован с повышением риска развития артериальной гипертензии, инсульта и ИМ. Препараты, содержащие только прогестерон, - средства выбора для пациенток с артериальной гипертензией, однако их влияние на ССЗ исследовано недостаточно
Гормональная заместительная терапия
Существуют доказательства того, что единственное преимущество этих препаратов - снижение частоты переломов костей и рака толстой кишки, в то время как их применение сопровождается повышением риска коронарных событий, инсульта, тромбоэмболии, рака груди, желчнокаменной болезни и деменции. Гормональная заместительная терапия не рекомендована для кардиопротекции у женщин в постменопаузальном периоде
Артериальная гипертензия беременных
Повышение АД во время беременности, особенно сопровождаемое протеинурией (преэклампсия), может негативно влиять на здоровье матери и ребенка
Немедикаментозную тактику (пристальное наблюдение и ограничение активности) применяют при повышении систолического АД у беременных до 140-149 мм рт.ст. или диастолического - до 90-95 мм рт.ст. В случае гестационной артериальной гипертензии (с протеинурией или без нее) медикаментозную терапию назначают при АД 140/90 мм рт.ст. и выше, однако при наличии артериальной гипертензии без поражения органов-мишеней до беременности пороговым значением для назначения препаратов может быть уровень 150/95 мм рт.ст. Систолическое АД 170 мм рт.ст. и более или диастолическое давление 110 мм рт.ст. и более служит показанием для экстренной госпитализации
Препараты выбора при умеренной артериальной гипертензии - метилдопа, лабеталол ^P , блокаторы медленных кальциевых каналов и (реже) β-адреноблокаторы
В случае преэклампсии с отеком легких препаратом выбора служит нитроглицерин. Диуретики противопоказаны из-за снижения объема плазмы
В неотложных ситуациях показано в/в введение лабеталола ^P , перорально назначают метилдопу и нифедипин. В/в введение гидралазина в настоящее время не используют в связи с большим количеством перинатальных побочных действий
При гипертензивных кризах применяют в/в инфузию нитропруссид натрия (но необходимо избегать продолжительного введения препарата)

Прием препаратов кальция, рыбьего жира и ацетилсалициловой кислоты не рекомендован (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты можно применять с профилактической целью у женщин с анамнезом раннего наступления преэклампсии)

РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Заболевания паренхимы почек - наиболее частая причина вторичной артериальной гипертензии. Их регистрируют примерно у 5% пациентов с повышенным АД (см. главу 10). Обнаружение билатерально расположенных масс в верхней части брюшной полости при физикальном обследовании соответствует поликистозной болезни почек. В этом случае показано УЗИ. УЗИ почек в настоящее время полностью заменило внутривенную урографию. В то время как урография требует введения нефротоксичного контраста, УЗИ неинвазивно и предоставляет все необходимые анатомические данные о форме и размере почек, толщине коркового слоя, обструкции мочевыводящего тракта и наличии почечных образований (как доказательство поликистоза). У всех пациентов с артериальной гипертензией следует выполнять анализ мочи для оценки протеинурии, эритроцитурии и лейкоцитурии, а также измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Эти функциональные скрининговые тесты позволяют диагностировать (или, по крайней мере, заподозрить) паренхиматозное заболевание почек [92, 93]. Паренхиматозное заболевание почек можно исключить, если анализ мочи и сывороточная концентрация креатинина при повторных исследованиях остаются в пределах нормы. Наличие эритроцитов и лейкоцитов в моче должно быть подтверждено микроскопическим исследованием. Если скрининговые тесты положительны, показано более детальное обследование почек.

РЕНОВАСКУЛЯРНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Реноваскулярная артериальная гипертензия обусловлена одним или несколькими стенозами экстраренальных артерий. Это нарушение обнаруживают у 2% взрослых пациентов с повышенным АД. У 75% из них стеноз почечной артерий обусловлен атеросклерозом (особенно у пожилых лиц). Фибромускулярная дисплазия встречается не более чем в 25% всех случаев, чаще всего у пациентов молодого возраста. Заподозрить поражение почечных артерий позволяет внезапное начало или резкое ухудшение течения артериальной гипертензии, а также плохой ответ на проводимую терапию. Симптомы стеноза почечной артерии включают шум в латеральной части брюшной стенки, гипокалиемию и прогрессивное ухудшение функций почек. Однако эти признаки у многих пациентов с реноваскулярной гипертензией отсутствуют. Определение продольного размера почек при УЗИ используют в качестве скрининговой процедуры, хотя различие более 1,5 см между двумя почками, считаемое диагностически значимым для стеноза почечной артерии, выявляют только у 60-70% пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией. Обнаружить стеноз почечной артерии, особенно расположенный в месте отхождения сосуда, помогает цветное доплеровское сканирование [94], но его диагностическая ценность очень зависит от опыта специалиста. Есть данные о том, что 3D-, усиленная гадолинием МРТ-ангиография с задержкой дыхания служит методом выбора при реноваскулярной гипертензии [95]. Сходной чувствительностью обладает спиральная КТ, для проведения которой, однако, необходимо введение контраста. Кроме того, КТ сопряжена с относительно высокой дозой рентгеновского облучения. При подозрении на стеноз почечной артерии возможно выполнение внутриаrтериальной ангиографии с целью подтверждения диагноза. Эта инвазивная процедура до сих пор служит "золотым стандартом" диагностики стеноза почечной артерии (рис. 13.2).

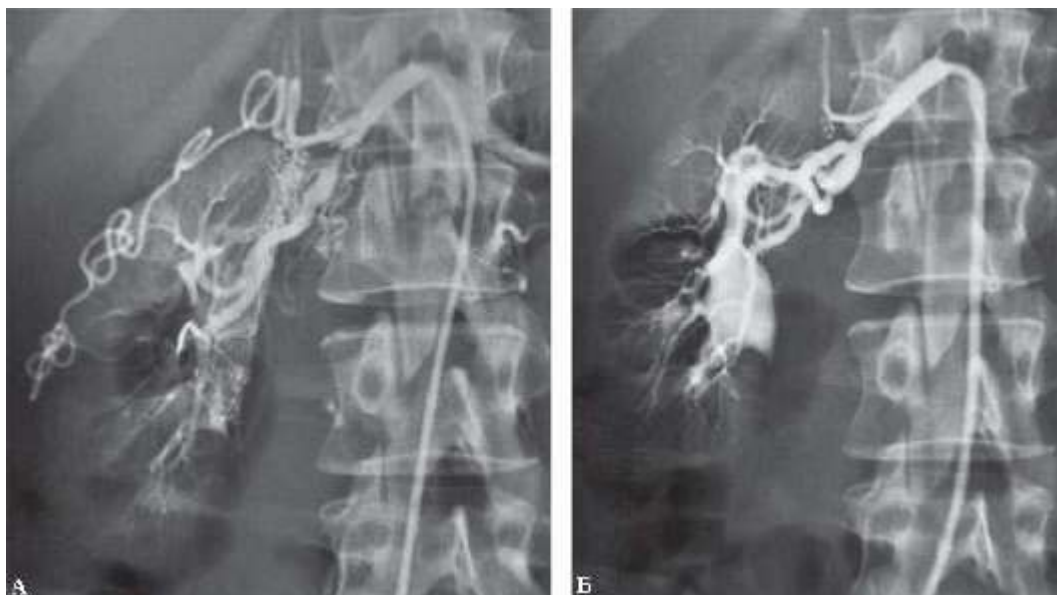


Рис. 13.2. Почечная артериограмма пациента со стенозом почечной артерии до (А) и после (Б) чрескожной артериопластики.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома - очень редкая причина вторичной артериальной гипертензии, на нее приходится 0,2-0,4% всех случаев повышения АД. Ежегодно выявляют от 2 до 8 случаев феохромоцитомы на 1 000 000 населения [96]. Диагностика основана на обнаружении высокой концентрации катехоламинов или их метаболитов (норадреналин, адреналин, метанефрины) в плазме крови или моче. В большинстве ситуаций этого бывает достаточно [97]. Если секреция катехоламинов или их метаболитов с мочой находится на пограничном уровне или в пределах нормы, а феохромоцитому подозревают на основании клинических признаков, показан тест с глюкагоном. Для проведения теста необходимо измерение концентрации катехоламинов в плазме крови. Исследование проводят после получения эффекта от введения α -адреноблокаторов, что позволяет предотвратить значительное повышение АД после введения глюкагона. Супрессивный тест с клонидином используют с целью выявления пациентов с эссенциальной гипертензией с небольшим повышением экскреции катехоламинов и их метаболитов с мочой [98]. Если наличие феохромоцитомы доказано, необходимо установить локализацию опухоли. Обычно феохромоцитомы имеют крупные размеры, расположены в надпочечниках или рядом с ними; зачастую их обнаруживают с помощью УЗИ. Более чувствительный метод визуализации - КТ (рис. 13.3). Для выявления вне надпочечниковых феохромоцитом и метастазов злокачественных опухолей (10%) показана сцинтиграфия с йобенгуаном (м-йодбензилгуанидин^{*}).

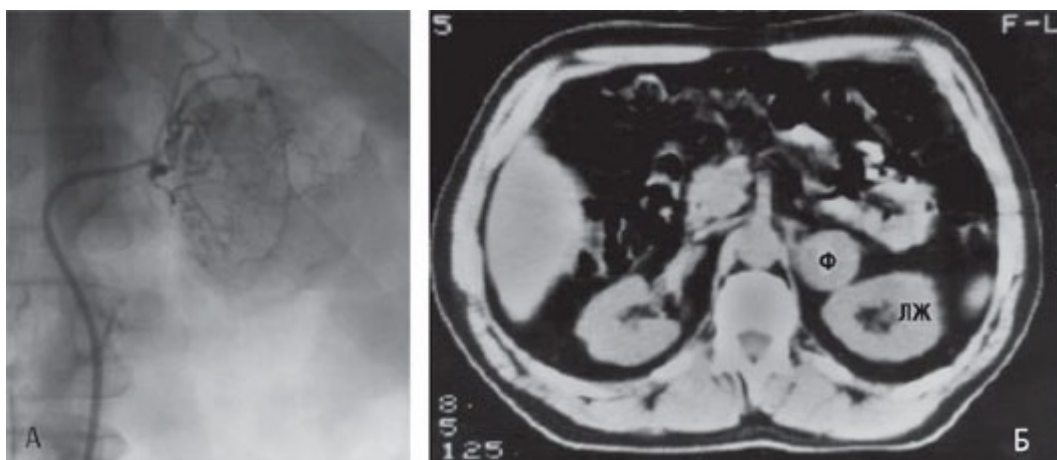


Рис. 13.3. Гормонпродуцирующая опухоль показана на артериограмме (А) и компьютерной томограмме (Б). ЛП - левая почка, Ф - феохромоцитома.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Первичный гиперальдостеронизм обнаруживают в 1% случаев артериальной гипертензии. Скрининговый тест для диагностики этого заболевания - определение концентрации калия в сыворотке крови. Однако на ранних стадиях болезни гипокалиемию выявляют только у 80% пациентов [99]. Некоторые специалисты придерживаются мнения, что гипокалиемию может отсутствовать даже в тяжелых случаях. У пациентов с двусторонней гиперплазией надпочечников концентрация калия в сыворотке крови может быть нормальной или слегка сниженной [100]. Диагноз подтверждает низкая, менее 1 нг/(мл×ч), активность ренина плазмы и повышенная концентрация альдостерона. Исследование проводят после отмены препаратов, влияющих на активность ренина, - β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов ангиотензиновых рецепторов и диуретиков. В последние годы принято измерять отношение концентрации альдостерона к ренину [101]. Если отношение альдостерона плазмы (пг/мл) к активности ренина плазмы, нг/(мл×ч), превышает 50, диагноз первичного гиперальдостеронизма можно считать вероятным [100]. Верифицировать наличие первичного гиперальдостеронизма позволяет супрессивный тест с флудрокортизоном [102]. Визуализирующие методы, такие как КТ и МРТ, используют для определения локализации альдостеронпродуцирующей опухоли. Однако морфология надпочечников слабо коррелирует с их функцией. Именно поэтому, несмотря на инвазивность и трудность выполнения, некоторые исследователи самой надежной процедурой считают раздельную катетеризацию вен надпочечников [103].

СИНДРОМ КУШИНГА

Синдром Кушинга поражает менее 0,1% всего населения. С другой стороны, артериальная гипертензия - частая находка при синдроме Кушинга, ее отмечают примерно у 80% таких пациентов. Синдром можно заподозрить на основании типичного внешнего вида больных. Определение суточной экскреции кортизола с мочой - наиболее практичный и надежный показатель секреции кортизола. Диагноз синдром Кушинга при суточной экскреции кортизола более 110 нмоль (40 мкг) можно считать вероятным. Подтверждают диагноз тесты с дексаметазоном - двухдневный низкодозовый или ночной супрессивный. Нормальные результаты обоих супрессивных тестов исключают синдрома Кушинга [104]. Дальнейшие тесты и визуализирующие исследования используют для дифференциальной диагностики различных форм синдрома [105].

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Коарктация аорты - редкая причина артериальной гипертензии, обнаруживаемая обычно у детей и молодых людей (рис. 13.4). Диагноз чаще всего становится очевидным уже при физикальном обследовании. Мезодиастолический шум, который со временем может становиться более продолжительным, прослушивается на всей передней поверхности грудной стенки и на спине. Артериальную гипертензию обнаруживают на верхних конечностях, тогда как на нижних конечностях АД снижено или не определяется.



Рис. 13.4. На ангиограмме видна коарктация нисходящего отдела грудной аорты после отхождения левой подключичной артерии.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Часто у пациентов с артериальной гипертензией обнаруживают семейный анамнез заболевания, что подтверждает наличие наследственного компонента в патогенезе. Эссенциальная гипертензия гетерогенна, что указывает на мультифакториальную этиологию и полигенные нарушения [106, 107] (см. главу 9). Варианты некоторых генов способны обуславливать индивидуальную чувствительность к определенному фактору окружающей среды. У человека выявлено большое количество мутаций генов, кодирующих белки большинства систем, контролирующих АД, однако их точная роль в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии до сих пор не ясна. В связи с этим поиск мутации кандидатного гена у конкретного больного с артериальной гипертензией в настоящее время считают нецелесообразным. Генетические особенности пациента могут влиять на ферменты, метаболизирующие ЛС. Это проявляется в различном действии ЛС и различной его переносимости. Описаны очень редкие моногенные формы наследования артериальной гипертензии.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

КОГДА НАЧИНАТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Рекомендации по началу антигипертензивной терапии основаны на двух критериях:

- степень сердечно-сосудистого риска (см. табл. 13.2);
- уровень систолического и диастолического АД (см. табл. 13.1).

При систолическом АД 120-139 мм рт.ст. и диастолическом давлении 80-89 мм рт.ст. антигипертензивную терапию в настоящее время начинают лишь у пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек [108-110]. Антигипертензивная терапия при указанном уровне АД рекомендована только при высоком общем риске. Тщательный контроль давления без медикаментозного вмешательства показан при умеренном или низком общем риске, когда изменение образа жизни и коррекция других факторов риска (например, курения) оказывают наиболее благоприятный эффект.

Антигипертензивную терапию у пациентов с артериальной гипертензией I и II степени при высоком или очень высоком риске необходимо начинать как можно быстрее, в то время как при умеренном или низком добавочном риске следует тщательно контролировать АД и другие факторы риска ССЗ в течение нескольких недель или месяцев, используя немедикаментозные методы лечения (табл. 13.7). При недостаточном контроле АД после определенного периода немедикаментозного лечения показано назначение медикаментозной терапии в дополнение к мерам по изменению образа жизни.

Таблица 13.7. Назначение антигипертензивной терапии

Другие факторы риска, сопутствующие заболевания	Нормальное АД (систолическое - 120-129 мм рт.ст., диастолическое - 80-84 мм рт.ст.)	Высокое нормальное АД (систолическое - 130-139 мм рт.ст., диастолическое - 85-89 мм рт.ст.)	Артериальная гипертензия I степени (систолическое АД - 140-159 мм рт.ст., диастолическое - 90-99 мм рт.ст.)	Артериальная гипертензия II степени (систолическое АД - 160-179 мм рт.ст., диастолическое - 100-109 мм рт.ст.)	Артериальная гипертензия III степени (систолическое АД - 180 мм рт.ст. и более, диастолическое - 110 мм рт.ст. и более)
Нет других факторов риска	Снижение АД не требуется	Снижение АД не требуется	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, при отсутствии контроля АД начать терапию	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, при отсутствии контроля АД начать терапию	Изменение образа жизни + медикаментозная терапия немедленно
1-2 фактора риска	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, при отсутствии контроля АД начать терапию	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, при отсутствии контроля АД начать терапию	Изменение образа жизни + медикаментозная терапия немедленно
3 и более факторов риска, метаболическ	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни + рассмотрение необходимости	Изменение образа жизни + медикаментозн	Изменение образа жизни + медикаментозн	Изменение образа жизни + медикаментозная терапия

ий синдром, поражение органов- мишеней, сахарный диабет		медикаментозн ой терапии	ая терапия	ая терапия	немедленно
Установленн ые ССЗ или заболевания почек	Изменение образа жизни + медикаментозн ая терапия немедленно	Изменение образа жизни + медикаментозн ая терапия немедленно	Изменение образа жизни + медикаментозн ая терапия немедленно	Изменение образа жизни + медикаментозн ая терапия немедленно	Изменение образа жизни + медикаментозн ая терапия немедленно

В табл. 13.7 представлены также рекомендации по началу терапии у пациентов с артериальной гипертензией III степени. В этом случае необходимо подтвердить повышение АД в течение нескольких дней, а лечение начинать немедленно, т.е. без предварительного определения абсолютного риска (он высок даже при отсутствии других факторов). Полную оценку других факторов риска, субклинического поражения органов-мишеней или наличия ассоциированных заболеваний выполняют уже после начала лечения. Рекомендации по изменению образа жизни можно давать одновременно с началом медикаментозной терапии.

В нескольких исследованиях было показано, что лечение артериальной гипертензии у пациентов с высоким или очень высоким риском экономически выгодно, так как снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности оправдывает стоимость терапии, несмотря на то что она продолжается на протяжении всей жизни пациента. Результаты нескольких фармако-экономических исследований показали, что лечение может быть экономически менее выгодным у пациентов с артериальной гипертензией I или II степени и низким или умеренным добавочным риском. Однако это, скорее всего, лишь видимость, не соответствующая реальному положению дел, поскольку целью лечения таких пациентов служит долгосрочная профилактика возникновения и/или прогрессирования органных поражений, обуславливающих высокий риск, а не предотвращение развития маловероятных тяжелых или смертельных осложнений в последующие несколько лет. Некоторые исследования антигипертензивной терапии, прежде всего HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program, Выявление артериальной гипертензии и программа наблюдения пациентов) и HOT (Hypertension Optimal Treatment, Оптимальная терапия артериальной гипертензии), показали, что у таких пациентов сердечно-сосудистый риск, независимо от интенсивного снижения АД, остается выше, чем у лиц с изначально умеренным риском [111-113]. Это указывает на то, что регрессия повышенного сердечно-сосудистого риска в ряде случаев затруднена и назначение антигипертензивной терапии только в случаях высокого или очень высокого риска может быть не лучшим подходом.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

Первичная цель терапии артериальной гипертензии - достижение максимально возможного уменьшения долгосрочного общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Для этого параллельно со снижением повышенного АД необходимо корректировать все известные модифицируемые факторы риска (в том числе курение, дислипидемию и ожирение) и назначать соответствующее лечение ассоциированных клинических состояний, таких как сахарный диабет (см. главу 12).

Что касается целевого уровня АД, то результаты как ранних, так и более современных рандомизированных проспективных исследований [2, 114] свидетельствуют в пользу того, что всегда необходимо уменьшать систолическое АД ниже 140 мм рт.ст., а диастолическое - ниже 90 мм рт.ст. Это положение подтверждают и результаты ретроспективного анализа исследований. Показано, что вне зависимости от используемого препарата у пациентов, у которых на фоне терапии АД уменьшается ниже данного уровня, наблюдали меньшее количество сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, у которых целевой уровень АД не был достигнут [115, 116]. Однако существуют данные, что при сахарном диабете или высоком сердечно-сосудистом риске в отсутствие диабета еще более выраженное снижение АД приводит к достижению большего благоприятного эффекта. В исследовании HOT [112, 113, 117] при артериальной гипертензии и диабете частота сердечно-сосудистых событий была меньше у пациентов, рандомизированных в группу с целевым уровнем диастолического АД 80 мм рт.ст., по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу с целевым уровнем АД 90 мм рт.ст. и

ниже [112, 113, 117]. Среди больных сахарным диабетом, включенных в исследование ABCD, количество инсультов было ниже в группе более интенсивной антигипертензивной терапии и целевыми показателями АД ниже 130/80 мм рт.ст., по сравнению с группой, в которой применяли менее интенсивную тактику [118]. При коронарных или цереброваскулярных заболеваниях в анамнезе снижение частоты сердечно-сосудистых событий наблюдали как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у пациентов с исходно нормальным АД (ниже 140/90 мм рт.ст.). При этом на фоне терапии в последней группе удалось достичь АД ниже 130/80 мм рт.ст. [108, 109, 119-122]. В некоторых из упомянутых исследований роль степени снижения АД полностью не ясна (в связи со специфическими протективными свойствами применявшихся препаратов), тем не менее их результаты позволяют предположить, что усилия для уменьшения АД ниже 140/90 мм рт.ст. обоснованы при наличии сахарного диабета (см. главу 14) или анамнеза ССЗ.

Необходимо ли это при отсутствии сахарного диабета и низкой степени риска, пока не установлено. Однако данные длительных наблюдений говорят о том, что у лиц с низким риском взаимосвязь АД с сердечно-сосудистым риском носит линейный характер до уровня систолического и диастолического АД 110 мм рт.ст. и 70 мм рт.ст. соответственно [12]. Более того, хотя по результатам исследования HOT у пациентов без диабета более интенсивное снижение АД не было ассоциировано с уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (за исключением значимого снижения числа случаев ИМ), но и увеличения сердечно-сосудистого риска у пациентов, рандомизированных в группу более низкого целевого уровня АД, также не наблюдали [112, 113, 117]. Это важно для клинической практики, поскольку более низкий целевой уровень позволит большему количеству пациентов достичь хотя бы традиционного целевого уровня АД. Проблема заключается в том, что достичь давления ниже 140/90 мм рт.ст. не так-то просто. На это указывает тот факт, что до сих пор ни в одном из исследований не удавалось добиться, чтобы у пациентов с сахарным диабетом на фоне терапии средний уровень АД был ниже 130 мм рт.ст. [123]. Однако в недавно проводившемся исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, Предотвращение сердечно-сосудистых событий при помощи комбинированной терапии у пациентов с систолической артериальной гипертензией) комбинированная терапия позволила снизить систолическое АД в среднем до 130 мм рт.ст., что дает надежду на более эффективный контроль АД в будущем [124]. Существуют данные, что более жесткий контроль АД также необходим для предотвращения прогрессирования поражения почек у пациентов с диабетом и нефропатией. При этом целевой уровень ниже 130/80 мм рт.ст. обеспечивает наибольшую нефропротекцию, особенно в случае протеинурии, когда желательнее более низкое АД [125]. Данные для недиабетической нефропатии менее согласованы [126], но невозможно оспаривать протективную роль жесткого контроля АД для состояния почек. Косвенно это означает и защитное действие в отношении сердечно-сосудистой системы, так как существует взаимосвязь тяжелого поражения почек с сердечно-сосудистым риском [127].

Важная проблема, с которой сталкиваются врачи при достижении более низких, по сравнению с традиционными, целевых значений АД, заключается в том, может ли это со временем привести к возникновению феномена J-кривой, т.е. к повышению сердечно-сосудистого риска в связи с избыточным снижением АД и ассоциированным нарушением перфузии жизненно-важных органов. Сообщения о феномене J-кривой при снижении уровня АД до 110/70 мм рт.ст. у здоровых лиц отсутствуют, что обсуждено ранее [12]. Однако это не исключает возможности его появления при изначально более высоком уровне АД у лиц, у которых гипертензия, органические поражения или ССЗ нарушают ауторегуляцию, т.е. поддержание кровотока при снижении АД. Ретроспективный анализ проспективных исследований показал, что при артериальной гипертензии феномен J-кривой можно наблюдать при снижении диастолического АД ниже 70 мм рт.ст., а систолического - ниже 120 мм рт.ст. [80, 128]. Однако связан ли этот феномен (и насколько связан) с избыточным снижением АД или с изначально высоким состоянием, характеризующимся высоким риском, приводящим к более выраженному снижению давления, непонятно.

Рандомизированные исследования, сравнивающие более интенсивную и менее интенсивную терапию [110, 113, 116, 129], продемонстрировали, что у пациентов с сахарным диабетом большее снижение АД сопровождается более выраженным протективным эффектом [110, 112, 116, 130]. При отсутствии диабета этот факт не доказан, поскольку HOT является единственным исследованием, не включавшим исключительно пациентов с сахарным диабетом [112, 116]. В настоящее время в связи с небольшой разницей в уровне диастолического АД (всего 2 мм рт.ст.) между рандомизированными группами, в которых планировали достичь 90, 85 и 80 мм рт.ст., данное исследование не смогло выявить существенных различий в риске возникновения сердечно-сосудистых событий (за исключением ИМ, $p=0,05$) между смежными группами. Однако результаты подтвердили, что увеличения сердечно-сосудистого риска у пациентов, рандомизированных в группу с наименьшим целевым значением АД, не было. Это важно для

клинической практики, потому что, как упоминалось ранее, более низкий целевой уровень АД позволяет достичь традиционного целевого уровня у большего количества пациентов. Обсервационные исследования среди здоровых лиц показали прямую линейную взаимосвязь сердечно-сосудистых событий с такими показателями систолического и диастолического АД, как 115-110 и 75-70 мм рт.ст. соответственно; феномен J-кривой в пределах данного диапазона отсутствовал [12]. Более того, анализ в подгруппах исследования HOT продемонстрировал, что, за исключением курильщиков, снижение диастолического АД до 82 мм рт.ст., а не до 85 мм рт.ст., значительно уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов без сахарного диабета при высоком или очень высоком риске (50% пациентов в исследовании HOT), а также у пациентов с предшествующей ИБС, у больных старше 65 лет и у женщин [117]. В исследовании PROGRESS [108] у пациентов с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой наблюдали меньшую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при снижении диастолического АД до 79 мм рт.ст. (группа активного лечения), по сравнению с 83 мм рт.ст. (группа плацебо). Схожие данные получены у пациентов с ИБС, хотя роль снижения АД в этих исследованиях оспаривалась [123]. Что касается систолического АД, данные о преимуществах более агрессивной антигипертензивной тактики ограничиваются исследованием UKPDS, в котором при помощи ретроспективного анализа данных выявлено меньшее количество случаев ССЗ при уровне систолического АД ниже 130-120 мм рт.ст., по сравнению с 140 мм рт.ст. Однако в большинстве исследований снижение систолического давления менее 140 мм рт.ст. оказалось невозможным, и ни в одном из исследований с участием пациентов с сахарным диабетом и без него не удавалось достичь значений ниже 130 мм рт.ст. [123].

Данные об эффектах более или менее интенсивного снижения АД у пациентов с недиабетическим поражением почек ограничены: исследование HOT не смогло выявить какого-либо значимого уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий в подгруппе пациентов с концентрацией креатинина в плазме крови выше 115 мкмоль/л (выше 1,3 мг/дл) [117] или выше 133 мкмоль/л (выше 1,5 мг/дл) [27] при сравнении более и менее выраженного снижения АД (139/82 против 143/85 мм рт.ст.). Однако данные свидетельствуют в пользу того, что уровень ниже 130/80 мм рт.ст. поможет сохранить функции почек, особенно при наличии протеинурии. Ни в одном из этих исследований увеличения сердечно-сосудистого риска при достижении более низкого уровня АД не наблюдали.

В заключение следует сказать, что на основании существующих в настоящее время данных исследований можно рекомендовать интенсивное снижение АД, по крайней мере, до 140/90 мм рт.ст. и даже ниже при хорошей переносимости у всех пациентов с артериальной гипертензией, а также до уровня ниже 130/80 мм рт.ст. при сахарном диабете или высоком либо очень высоком риске, т.е. у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями (инсульт, ИМ, нарушение функций почек, протеинурия). Достижение целевого уровня АД может зависеть от предшествующего его значения. Уменьшение систолического АД ниже 140 мм рт.ст. может быть затруднено, особенно у пожилых пациентов.

При использовании данных самоконтроля или амбулаторного мониторингирования АД для оценки эффективности терапии необходимо помнить, что получаемые средние дневные значения, по сравнению с офисными измерениями, по меньшей мере на 5-10 мм рт.ст. ниже для систолического и на 5 мм рт.ст. ниже для диастолического АД. Указанные различия имеют тенденцию к уменьшению при более низком уровне АД при офисных измерениях [45].

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Мероприятия по изменению образа жизни необходимо проводить у всех пациентов, включая лиц с высоким нормальным АД и пациентов, которым показана антигипертензивная терапия. Их цель - снижение АД и контроль других факторов риска и клинических состояний (см. главу 12). Однако доказательств того, что изменение образа жизни предотвращает осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, нет, поэтому нельзя без необходимости откладывать начало антигипертензивной терапии (особенно при высоком риске) или уменьшать приверженность к медикаментозной терапии.

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

Прекращение курения - мероприятие по изменению образа жизни, наиболее важное для профилактики ССЗ, включая инсульт и ИБС, и большого количества болезней, не связанных с сердечно-сосудистой системой [131]. У лиц, прекративших курить до достижения среднего возраста, ожидаемая продолжительность жизни равна таковой у никогда не куривших. Хотя прекращение курения не приводит к снижению АД [132], само курение прогнозирует будущий подъем систолического давления [133]. Глобальный сердечно-сосудистый риск также существенно

повышается при курении [131]. Именно поэтому с курящими пациентами с артериальной гипертензией необходимо беседовать о необходимости прекращения курения. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что курение может мешать положительным эффектам ряда антигипертензивных препаратов (например, β -адреноблокаторов) или препятствовать благоприятному влиянию более интенсивного снижения АД [117]. При необходимости следует использовать никотинзаместительную терапию или рассмотреть возможность лечения бупропионом или варениклином, поскольку эти средства облегчают процесс прекращения курения [134].

ОГРАНИЧЕНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

Существует линейная зависимость между потреблением алкоголя, уровнем АД и распространенностью артериальной гипертензии в популяции [135]. Значительное, и особенно регулярное, потребление алкоголя ассоциировано с высоким риском инсульта [136]. Алкоголь ослабляет эффекты антигипертензивных препаратов. Это влияние частично обратимо в пределах 1-2 нед при уменьшении употребления алкоголя на 80% [137]. У лиц, употребляющих алкоголь в значительном количестве (пять и более стандартных доз в день), повышение АД возможно после резкого прекращения приема алкоголя. В этом случае характерно выявление повышенного АД в начале недели после злоупотребления алкоголем в выходные. Пациентам с артериальной гипертензией, употребляющим алкоголь, необходимо рекомендовать ограничить его количество до 20-30 г этанола в день для мужчин и 10-20 г/сут для женщин. Пациентов нужно предупредить о повышенном риске инсульта, ассоциированном с регулярным злоупотреблением алкоголем.

СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И ПОВЫШЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Избыток жировой ткани предрасполагает к повышению АД и развитию артериальной гипертензии [138]. Уменьшение массы тела сопровождается снижением АД у пациентов с повышенным ИМТ и оказывает благоприятные эффекты на ассоциированные факторы риска, такие как инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемия и гипертрофия ЛЖ. По результатам метаанализа доступных исследований, снижение среднесистолического и диастолического АД, ассоциированное со средним уменьшением массы тела на 5,1 кг, составило 4,4 и 3,6 мм рт.ст. соответственно [139]. Эффект снижения АД при уменьшении массы тела усиливается одновременным увеличением физической активности [140], ограничением потребления алкоголя у злоупотребляющих им лиц с избыточной массой тела [141] и уменьшением потребления соли [142]. Физическая форма - достаточно значимый предиктор сердечно-сосудистой смертности, вне зависимости от уровня АД и других факторов риска [143]. Именно поэтому малоактивным пациентам необходимо рекомендовать регулярную умеренную аэробную нагрузку, такую как ходьба, бег или плавание в течение 30-45 мин и более, желательно ежедневно [144, 145].

Объем обследования перед назначением физических упражнений зависит от объема предполагаемой нагрузки, а также от симптомов, клинических признаков, общего кардиоваскулярного риска и ассоциированных состояний пациента. Даже небольшая физическая нагрузка способна снизить АД на 4-8 мм рт.ст. [146, 147]. В то время как тренировка с использованием динамического сопротивления способна снизить давление примерно на 3 мм рт.ст. [148], изометрическая нагрузка (например, тяжелая атлетика) может оказывать прессорный эффект, поэтому ее следует избегать. В случае неконтролируемой и тяжелой артериальной гипертензии следует избегать или откладывать значительные физические нагрузки до подбора адекватной терапии и подтверждения ее эффективности.

ОГРАНИЧЕНИЕ СОЛИ И ДРУГИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДИЕТЕ

Эпидемиологические исследования показали, что потребление соли способствует повышению АД и возникновению артериальной гипертензии [149]. Данный эффект усиливается недостаточным потреблением продуктов, содержащих калий. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что уменьшение потребления соли на 80-100 ммоль (4,7-5,8 г) в день при исходном потреблении 180 ммоль (10,5 г) у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД на 4-6 мм рт.ст. [150] и более, при условии соблюдения других диетических рекомендаций [151]. Следует избегать досаливания пищи, употребления соленых продуктов, особенно полуфабрикатов, и есть больше пищи, приготовленной напрямую из натуральных ингредиентов, содержащих много калия. Может быть полезна консультация профессионального диетолога. Пациентам с артериальной гипертензией рекомендовано употреблять больше фруктов, овощей [152] и рыбы [153], но меньше насыщенных жиров и ХС.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

ВСТУПЛЕНИЕ

Прежде чем давать рекомендации по фармакологической терапии (см. главу 11), необходимо проанализировать существующие на сегодняшний день данные (полученные в крупных рандомизированных исследованиях, основанных на сведениях о фатальных и нефатальных событиях) о преимуществах антигипертензивной терапии и о сравнительной эффективности различных классов препаратов. Это важнейший тип доступных доказательств. Указывают, однако, что упомянутые рандомизированные исследования обладают рядом ограничений: существование специальных критериев для отбора пациентов высокого риска с целью повышения мощности исследования приводит к невключению большинства пациентов с неосложненной артериальной гипертензией или низким риском; терапевтические программы часто отличаются от используемых в реальной практике; строгие процедуры наблюдения значительно увеличивают приверженность пациента лечению, по сравнению с таковой в обычной медицинской практике. Важнейшие недостатки связаны с малой продолжительностью контролируемых исследований (обычно 4-5 лет), в то время как дополнительная ожидаемая продолжительность жизни и соответственно ожидаемая длительность терапии для пациента среднего возраста с артериальной гипертензией равна 20-30 годам [21, 154].

Отдаленный положительный эффект терапии и долгосрочные различия в положительных эффектах при лечении препаратами различных классов также можно оценить при помощи промежуточных конечных точек (т.е. субклинических изменений органов-мишеней), поскольку некоторые из этих изменений имеют прогностическое значение для развития последующих фатальных и нефатальных событий. В нескольких недавно проведенных исследованиях, основанных на оценке частоты событий, также использовали "более мягкие" конечные точки - СН (естественно, клинически значимую, но зачастую диагностированную на основе субъективной оценки), госпитализацию, стенокардию, операции реваскуляризации (крайне субъективный показатель, зависящий от принятых в конкретной клинике алгоритмов и ее технической оснащенности) и др. Вызванные терапией изменения метаболических параметров (концентрация ХС ЛПНП или ХС ЛПВП в сыворотке крови, сывороточное содержание калия, толерантность к глюкозе, индукция или ухудшение метаболического синдрома или сахарного диабета), вероятно, мало повлияют на частоту сердечно-сосудистых событий в течение короткого периода проведения исследования, но могут оказать некоторое влияние на протяжении более длительного периода жизни пациента.

ИССЛЕДОВАНИЯ, СРАВНИВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПЛАЦЕБО-ТЕРАПИЕЙ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ И СМЕРТНОСТЬ

В метаанализ были включены результаты исследований, выполненных среди пациентов с систолической и диастолической артериальной гипертензией и у пожилых больных с изолированным повышением систолического АД [6, 154-157]. Антигипертензивная терапия привела к значительному и схожему снижению смертности от ССЗ и от всех причин при обоих типах гипертензии. Что касается причин смертности, то Р. Коллинз (R. Collins) с коллегами [15] наблюдали значительное снижение частоты фатального инсульта (-45%, $p < 0,001$), но не случаев фатальной ИБС (-11%, недостоверно). Это может быть связано с возрастом, так как смертность от ишемической болезни, согласно метаанализу, значимо снижалась на 26% ($p < 0,01$) у пожилых пациентов с систолодиастолической гипертензией [158]. Частота фатальных и нефатальных инсультов и всех коронарных событий значительно уменьшалась при двух этих типах гипертензии. Сотрудничество BPLTTC (The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration - сотрудничество исследователей снижения АД) проводили отдельный метаанализ плацебо-контролируемых исследований, в которых активную терапию начинали с блокаторов медленных кальциевых каналов или иАПФ [130]. Продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых конечных точек, схожее с таковым в исследованиях, где активная терапия была основана на диуретиках или β -адреноблокаторах. Степень снижения сердечно-сосудистого риска оказалась у мужчин и женщин одинаковой [159].

Результаты недавних исследований предоставили дополнительную информацию, не включенную в вышеупомянутый метаанализ. В плацебо-контролируемых исследованиях была оценена эффективность лозартана [160] и ирбесартана [161, 162], БРА, у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и нефропатией. Во всех исследованиях было показано, что медикаментозная терапия оказывает ренопротективное действие, но данных о благоприятном влиянии на вторичные сердечно-сосудистые конечные точки получено не было (следует сказать, что для их оценки эти исследования не обладали достаточной мощностью). По данным недавних плацебо-

контролируемых исследований можно сделать вывод, что снижение АД антагонистами ангиотензина также обладает благоприятным эффектом, особенно для профилактики инсульта и замедления прогрессирования поражения почек у пациентов с диабетической нефропатией.

ИССЛЕДОВАНИЯ, СРАВНИВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ И СМЕРТНОСТЬ

За последнее десятилетие большое количество контролируемых рандомизированных исследований было посвящено оценке эффективности схем антигипертензивной терапии с использованием препаратов различных классов. В большинстве из них сравнивали старые средства (диуретики и β -адреноблокаторы) с более современными (блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ, БРА, α -адреноблокаторы); в ряде случаев сравнивали между собой более новые классы препаратов.

Было рассмотрено несколько исследований [163-171], включающих более 67 000 рандомизированных пациентов и сравнивающих эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов с более старыми препаратами [172]. Ни для одного из результатов, оцениваемых в данном анализе, включая смертность от сердечно-сосудистых событий или от всех причин (сердечно-сосудистые события, инсульт, ИМ и СН), значение p для неоднородной выборки не достигало статистической значимости ($0,12 \leq p \leq 0,95$). Объединенные соотношения шансов, отражающие возможную большую эффективность антагонистов кальция, по сравнению с более старыми препаратами, были близки к единице и незначимы для общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, частоты всех сердечно-сосудистых событий и ИМ (рис. 13.5). Для блокаторов медленных кальциевых каналов протективный эффект относительно фатального и нефатального инсульта, по сравнению с более старыми препаратами, был ненамного лучше (рис. 13.6). При комплексной оценке исследований снижение вероятности инсульта достигло статистической значимости (0,90, 95% ДИ, $p=0,02$) после того, как из анализа были исключены результаты исследования CONVINCЕ (Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints, Контролируемое исследование, оценивающее сердечно-сосудистые конечные точки при начале терапии верапамилом) - единственного крупного исследования верапамила [171]. При СН антагонисты кальция оказывают меньший протективный эффект, чем традиционная терапия, независимо от того, были или не были включены в объединенную оценку результаты исследования CONVINCЕ.

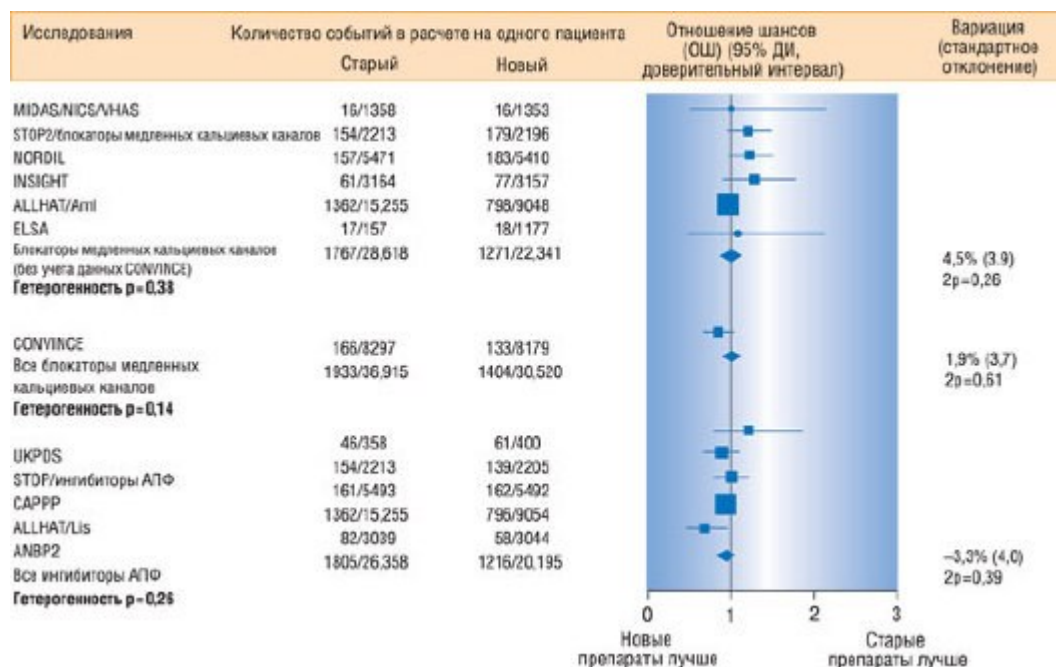


Рис. 13.5. Фатальный и нефатальный ИМ. Изменено: Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003 // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 1055-1076.

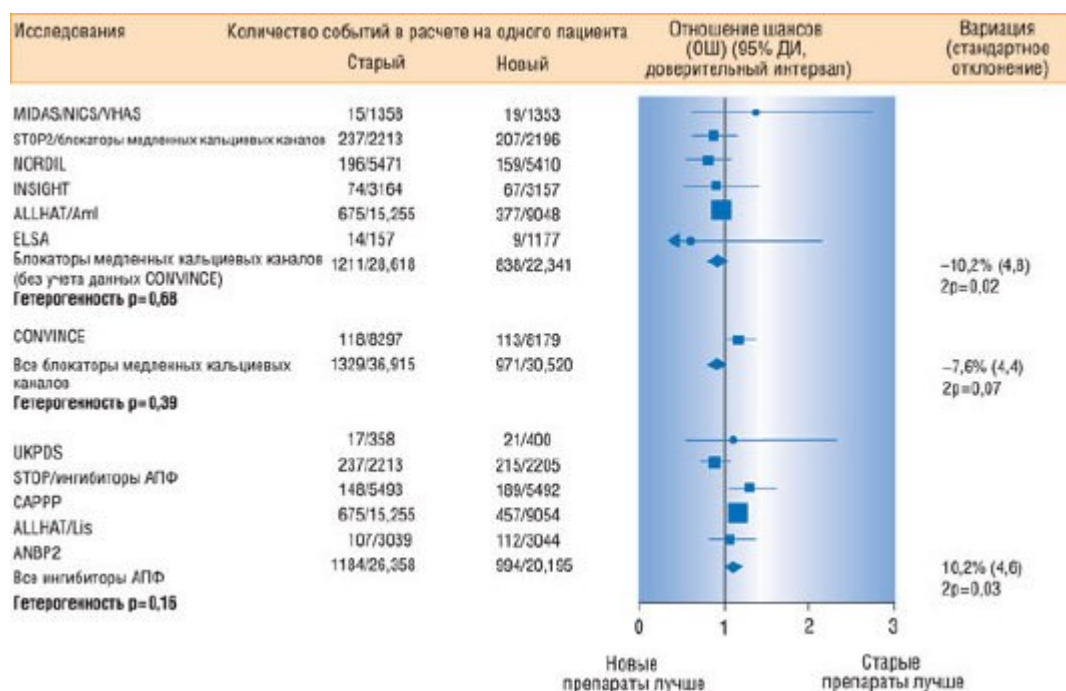


Рис. 13.6. Фатальный и нефатальный инсульт. Изменено: Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003 // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 1055-1076.

С более старыми препаратами сравнивали иАПФ в шести исследованиях, включающих приблизительно 47 000 рандомизированных пациентов [164, 167, 173, 174]. Объединенные отношения шансов, отражающих возможное преимущество иАПФ над традиционной терапией, были близки к единице и не достигали статистической значимости для общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, всех сердечно-сосудистых событий и ИМ (см. рис. 13.5). По сравнению с более старыми препаратами, применение иАПФ сопровождалось несколько большим протективным эффектом в отношении инсульта (см. рис. 13.6), СН и всех сердечно-сосудистых событий. Для общей и сердечно-сосудистой смертности, инсульта и ИМ значения p для неоднородной выборки среди исследований иАПФ не было достоверным ($0,16 \leq p \leq 0,90$). Для всех сердечно-сосудистых событий и СН неоднородность была значима в связи с результатами исследования ALLHAT (Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, Исследование липидснижающей терапии для предотвращения сердечного приступа) [164]. По сравнению с терапией хлорталидоном, у пациентов в исследовании ALLHAT, получавших лизиноприл, риск инсульта и СН был выше, поэтому был выше и общий риск ССЗ [164]. Схожие данные ранее были получены в ветви исследования ALLHAT (лечение в этой группе было досрочно остановлено) при сравнении α -адреноблокатора доксазозина с хлорталидоном [163]. ALLHAT считают крупнейшим двойным слепым исследованием, проведенным среди пациентов с артериальной гипертензией, тем не менее интерпретация его результатов затруднена, поскольку они отличаются от результатов других исследований [164].

В исследовании ALLHAT 90% пациентов на момент рандомизации уже получали антигипертензивную терапию, чаще всего диуретиками, поэтому оценить можно было только "продолжение терапии диуретиком" против "перехода на терапию с использованием препаратов других классов". Пациенты с латентной или компенсированной СН, принимавшие диуретики, прекращали использование препаратов, если при рандомизации их не распределили в группу хлорталидона.

Достигнутый уровень систолического АД был выше при применении доксазозина, амлодипина и лизиноприла, чем при лечении хлорталидоном. Указанные факторы объясняют, почему кривые Каплана-Мейера стали расходиться сразу после рандомизации для СН и примерно через 6 мес - для инсульта.

Используемые для усиления терапии симпатолитики (атенолол, клонидин и/или резерпин по выбору врача) приводили к созданию "искусственной" схемы терапии, не отражающей состояние современной клинической практики, когда их применение не рекомендовано, а более выраженный ответ на антигипертензивную терапию ассоциирован с диуретиками, нежели с иАПФ или α -адреноблокаторами.

В ALLHAT не проводили систематическую оценку конечных точек, что могло особенно повлиять на оценку "мягких" конечных точек, таких как ХСН.

Тем не менее описанные недостатки ALLHAT [163, 164] при оценке отдельно или в комбинации с другими исследованиями подтверждают вывод о том, что пользу от антигипертензивной терапии определяет сам факт снижения АД. Это соответствует результатам метаанализа BPLTTC [130, 175]. Тот же вывод поддерживают данные, полученные в ходе исследования INVEST (INternational VErapamil SR-trandolapril Study, Международное исследование верапамила и трандолаприла SR), в котором частота ССЗ была одинакова у пациентов, получавших верапамил, и пациентов, получавших атенолол с гидрохлоротиазидом или без него [176]. Результаты Second Australian Blood Pressure study (второе австралийское исследование АД) этот факт полностью не подтвердили [177]. В данном исследовании схема терапии, основанная на иАПФ, оказалась лучше при профилактике ССЗ, чем схема, основанная на диуретике. Различие, однако, было умеренным и оказалось достоверным только при включении в анализ появления второго заболевания у одного и того же пациента. Исследование VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation, Оценка долгосрочного использования валсартана с целью снижения АД) подтвердило выводы о первостепенном значении контроля уровня АД для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [178, 179]. В этом исследовании было продемонстрировано, что ССЗ (первичная конечная точка) у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском, получающих терапию валсартаном или амлодипином, наблюдаются с одинаковой частотой. Амлодипин оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем другие препараты в течение нескольких месяцев после рандомизации, что сопровождается более низким риском развития неблагоприятных событий [179].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For End point reduction in hypertension, Применение лозартана для уменьшения конечных точек при артериальной гипертензии) проводили сравнение лозартана (БРА) и β -адреноблокатора атенолола у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ [180]. Продолжительность терапии составила в среднем 4,8 года. Результаты показали снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 13%, преимущественно за счет уменьшения количества инсультов на 25%. Исследуемые группы не различались по уровню АД. В исследовании SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly, Исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых лиц) исходно планировали сравнить группы пациентов пожилого возраста, получающих кандесартан или плацебо [181]. Однако по этическим причинам в группе плацебо 85% пациентов получали антигипертензивную терапию (преимущественно диуретиками, β -адреноблокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов), в связи с чем сравнивать пришлось антигипертензивные схемы, включавшие и не включавшие кандесартан. Через 3,7 года терапии в группе пациентов, получавших кандесартан, наблюдали недостоверное снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 11% и достоверное снижение частоты нефатального инсульта на 28%. При этом в группе кандесартана был достигнут немного более низкий уровень АД (3,2/1,6 мм рт.ст.).

Метаанализ BPLTTC, включающий исследования с терапией БРА [175], показал, что такие схемы эффективнее контрольных уменьшают риск инсульта, СН и основных сердечно-сосудистых сосудистых событий, но не риск ИБС, смерти от ССЗ и общей смертности. Однако по результатам исследований VALUE [178] и CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan, Оценка выживаемости на фоне антигипертензивной терапии кандесартаном в Японии) эффективность терапии БРА и блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином [182] оказалась практически одинаковой.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Выполнено огромное количество исследований, анализирующих влияние различных антигипертензивных препаратов на ассоциированную с артериальной гипертензией гипертрофию ЛЖ. Они основаны преимущественно на оценке массы миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ (см. главу 4), и лишь некоторые из них были проведены в соответствии со строгими критериями так, чтобы их результаты можно было расценивать как надежные. Кроме того, только в малой доле исследований, проводившихся в соответствии с данными строгими критериями, были получены неоспоримые результаты. Однако метаанализы демонстрируют, что при одинаковом снижении АД новые препараты (иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов и БРА) могут быть эффективнее традиционных [183, 184]. Крупное и долгосрочное (4,8 года) исследование LIFE имеет особое значение, поскольку в нем более выраженное уменьшение гипертрофии ЛЖ (по

данным ЭКГ) на фоне терапии лозартаном сопровождалось снижением частоты сердечно-сосудистых событий [180]. Аналогичные данные были получены в подысследовании LIFE, в котором гипертрофию ЛЖ оценивали при ЭхоКГ. В будущих исследованиях необходимо оценивать влияние терапии не только на массу миокарда ЛЖ, но и на содержание коллагена в его стенке.

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Проведены рандомизированные исследования по сравнению долгосрочных (2-4 года) эффектов различных схем антигипертензивной терапии на толщину комплекса интима-медиа стенки сонной артерии. Наиболее убедительные данные получены для блокаторов медленных кальциевых каналов. Окончательно их эффект подтвержден в долгосрочном исследовании, включавшем более 2000 пациентов [185, 186]. Результаты его показывают, что при одинаковом снижении АД эти препараты более значимо, по сравнению с традиционными средствами, замедляют увеличение толщины стенки сонной артерии и образование бляшек [185-188]. Существуют данные, хотя и менее однозначные, о наличии подобного преимущества у иАПФ [189].

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Наибольшее количество данных касается исследования функции почек у больных сахарным диабетом [190] (см. главу 14). Прогрессирование дисфункции почек (см. главу 15) у пациентов с сахарным диабетом и тяжелой нефропатией можно замедлить, по сравнению с плацебо, добавлением к лечению БРА [160, 161]. Схожее влияние более выраженного снижения АД было выявлено как при явной протеинурии, так и при микроальбуминурии. В некоторых исследованиях у пациентов с сахарным диабетом различий в протективном эффекте сравниваемых препаратов на почки обнаружено не было [110, 170, 173]. В других исследованиях ирбесартан - БРА, в большей степени замедлял развитие ХПН, чем блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин [161]. Другой БРА - лозартан в большей степени уменьшал частоту новых случаев явной протеинурии, по сравнению с β -адреноблокатором атенололом [191].

Что касается пациентов с недиабетическим поражением почек, то метаанализ 11 рандомизированных исследований по сравнению схем антигипертензивной терапии, включающих или не включающих иАПФ [192], показал значительно более медленное его прогрессирование при достижении целевого уровня АД 139/85 мм рт.ст., а не 144/87 мм рт.ст. Не вполне ясно, обусловлен ли данный положительный эффект влиянием иАПФ или опосредован более низким АД. Некоторый свет на данный вопрос проливают результаты исследования AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension, Африканское и американское исследование заболевания почек и артериальной гипертензии) [193]. Использование иАПФ оказалось несколько эффективнее в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации, по сравнению с β -адреноблокатором [193] или блокатором медленных кальциевых каналов [194]. Именно поэтому использование иАПФ у пациентов с поражением почек недиабетической этиологии может быть важнее, чем агрессивное снижение АД, в то время как у больных диабетом интенсивное снижение АД имеет равное значение с блокадой PAC.

В нескольких исследованиях также изучали эффективность комбинации БРА с иАПФ в сравнении с монотерапией. В исследовании COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease, Комбинированная терапия блокаторами рецепторов к ангиотензину II типа и ингибиторами АПФ при заболеваниях почек недиабетической природы) показано уменьшение прогрессирования недиабетической нефропатии на фоне комбинированного приема указанных препаратов; при этом различий в уровне АД между группами не было [195]. Недавний метаанализ продемонстрировал, что комбинация была безопасна, а ее использование сопровождалось большим антипротеинурическим действием (по крайней мере, в течение короткого промежутка времени) у пациентов с хроническим заболеванием почек. Чтобы определить, приведет ли снижение выраженности протеинурии к существенному сохранению функции почек, необходимы дополнительные исследования с более длительным периодом наблюдения [196].

ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (см. главу 14) и артериальная гипертензия часто сочетаются. Понимание того, что некоторые антигипертензивные препараты способны оказывать неблагоприятные метаболические эффекты, привело к изучению в исследованиях антигипертензивной терапии частоты новых случаев диабета [197]. Практически во всех исследованиях, использующих новые случаи диабета в качестве конечной точки, показана значительно большая их частота у пациентов, получающих диуретики и/или β -адреноблокаторы, по сравнению с иАПФ, БРА или блокаторами медленных кальциевых каналов [109, 164, 170, 174, 176, 181, 198], за несколькими исключениями

[167, 168] (рис. 13.7). Терапия валсартаном и кандесартаном (БРА) оказывала более выраженный положительный эффект на данную конечную точку, чем лечение амлодипином [178, 182]. Таким образом, антигипертензивные препараты по-разному влияют на данную конечную точку. Вероятно, это имеет клиническое значение, поскольку при долгосрочном наблюдении диабет, вызванный терапией, увеличивает частоту ССЗ так же, как и истинный [199-201].

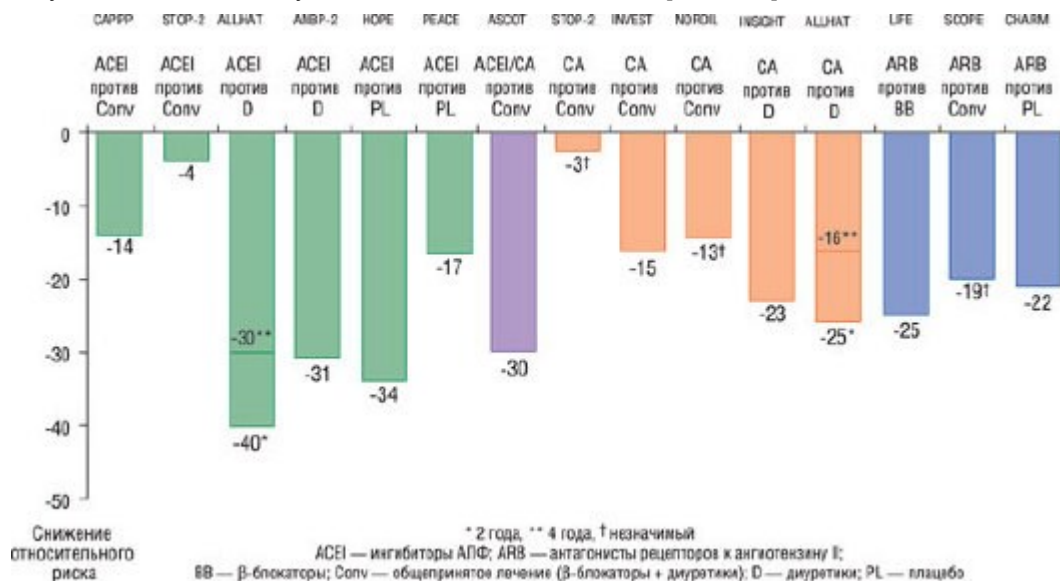


Рис. 13.7. Профилактика новых случаев сахарного диабета: новые препараты против плацебо или общепринятого антигипертензивного лечения. АПФ - ангиотензин-превращающий фермент.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

В двух крупных исследованиях артериальной гипертензии VALUE [202] и LIFE [203] показано, что терапия БРА ассоциирована с относительным снижением риска новых случаев ФП на 33%, по сравнению с использованием β-адреноблокаторов, и на 23%, по сравнению с применением блокаторов медленных кальциевых каналов (см. главу 29). Более низкая частота ФП установлена также в исследованиях, посвященных СН, где использовали иАПФ и БРА, и в некоторых небольших исследованиях, в которых продемонстрировано влияние БРА (при их использовании дополнительно к амиодарону) на персистирующую форму ФП у пациентов с предшествующими эпизодами аритмии [204]. Значимых различий в эффективности иАПФ рамиприла, БРА телмисартана или их комбинации (иАПФ + БРА) в отношении новых случаев ФП в исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Глобальное конечное исследование назначения монотерапии телмисартаном или его комбинации с рамиприлом) выявлено не было [205]. Возможными механизмами уменьшения частоты случаев ФП на фоне терапии блокаторами РАС, помимо снижения АД, могут быть предотвращение дилатации ЛП, фиброза и дисфункции сердца, а также непосредственный антиаритмический эффект [204].

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ: МОНОТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 11)

У большинства (если не у всех) пациентов с артериальной гипертензией терапию необходимо начинать осторожно, постепенно (в течение нескольких недель) снижая АД до целевого уровня. Для достижения целевых показателей АД в большинстве случаев требуется назначение более чем одного препарата. Доля больных, получающих комбинированную терапию, зависит от исходного АД. При артериальной гипертензии I степени монотерапия будет эффективной у большего количества пациентов [113, 163, 164]. В исследованиях среди больных сахарным диабетом обнаружено, что большинство пациентов получали по крайней мере два препарата, а в двух исследованиях при диабетической нефропатии к БРА, используемому в качестве исследуемого препарата, потребовалось добавить еще 2,5-3,0 ЛС [160, 161].

В зависимости от исходного уровня АД, а также от наличия или отсутствия осложнений, целесообразно начинать терапию либо с низкой дозы одного препарата, либо с низкодозовой

комбинации двух ЛС (рис. 13.8). Если выбрана низкодозовая монотерапия, но целевые показатели АД не достигнуты, следующим этапом может стать переход на терапию другим препаратом в низкой дозе, повышение дозы первого препарата (с большей вероятностью возникновения побочных эффектов) или переход на комбинированную терапию. Если лечение было начато с низкодозовой комбинации, возможно использование комбинации препаратов в более высоких дозах или добавление третьего ЛС в низкой дозе.



Рис. 13.8. Монотерапия в сравнении с комбинированным медикаментозным лечением.

Свою эффективность и хорошую переносимость доказали следующие двойные комбинации (рис. 13.9):

- диуретик и иАПФ;
- диуретик и БРА;
- блокатор медленных кальцевых каналов (дигидропиридиновый) и β -адреноблокатор;
- блокатор медленных кальцевых каналов и иАПФ;
- блокатор медленных кальцевых каналов и БРА;
- блокатор медленных кальцевых каналов и диуретик.

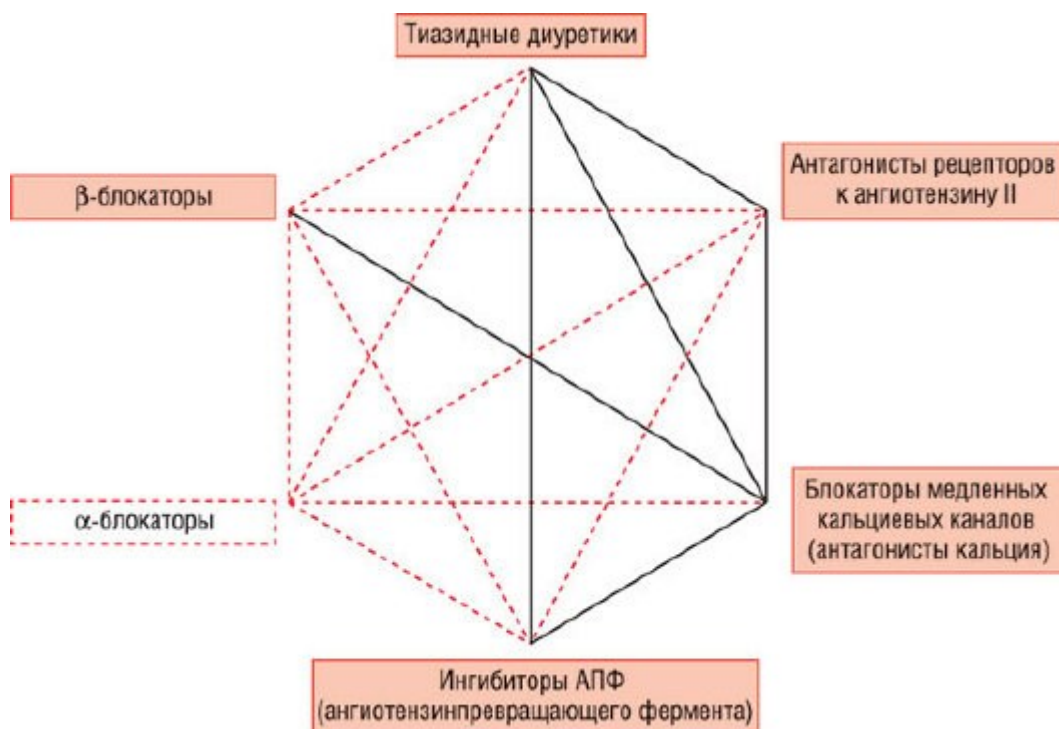


Рис. 13.9. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов. Предпочтительные комбинации в общей популяции пациентов с артериальной гипертензией отмечены

черными линиями. Рамки указывают классы, действие которых доказано в клинических исследованиях. АПФ - ангиотензин-превращающий фермент.

При необходимости возможно использование и других комбинаций, в некоторых случаях может потребоваться назначение трех или четырех препаратов.

Для ежедневного применения рекомендованы препараты длительного действия или формы препаратов, обеспечивающие 24-часовую эффективность. Преимущества таких средств заключаются в улучшении приверженности пациентов терапии и минимизации вариабельности АД, что, возможно, обеспечивает лучшую защиту от развития основных сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней [206, 207].

Особое внимание следует уделить нежелательным явлениям и даже субъективным ощущениям, поскольку они могут стать причиной плохой приверженности лечению. Пациентов необходимо расспрашивать о нежелательных эффектах и проводить соответствующие изменения в схеме лечения. Даже в пределах одного класса существуют препараты, характеризующиеся сниженной вероятностью развития определенного нежелательного явления. Например, среди β -адреноблокаторов слабость и феномен Рейно менее выражены при использовании препаратов с вазодилаторными свойствами; среди блокаторов медленных кальциевых каналов запоры не возникают при приеме дигидропиридинов, а тахикардия - при применении верапамила и дилтиазема; при использовании разных блокаторов медленных кальциевых каналов выраженность отеков различна.

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Большое количество рандомизированных исследований подтверждает, что основной положительный эффект антигипертензивной терапии связан с самим фактом снижения АД и, как правило, не зависит от класса препаратов, используемого для его снижения. Однако есть сведения, что определенные классы ЛС различаются по эффективности у особых групп пациентов. Препараты не идентичны по побочным эффектам, особенно у отдельных пациентов, а хорошая переносимость лечения пациентом служит основой приверженности и успеха терапии.

Можно сделать вывод, что для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии подходят все основные классы антигипертензивных средств - диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ и БРА. Данных в пользу применения α -адреноблокаторов меньше, поэтому рационально использовать их только в составе комбинированной терапии. Вопрос о препаратах первой линии, возможно, уже не актуален, так как для достижения целевого уровня АД у большинства пациентов потребуется применение комбинации из двух и более ЛС, особенно при исходно высоком АД, субклиническом поражении органов-мишеней или наличии ассоциированных заболеваний. Двойная комбинация, которая показала большую эффективность в предотвращении конечных точек, состоит из блокатора медленных кальциевых каналов и иАПФ. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) комбинация амлодипина и периндоприла оказалась более эффективной, по сравнению с атенололом и бендрофлуметиазидом^Р (второй препарат использовали примерно в 60% случаев в обеих группах), в профилактике большинства сердечно-сосудистых конечных точек и новых случаев сахарного диабета [208]. В исследовании ACCOMPLISH комбинация беназеприла^Р и амлодипина была эффективнее беназеприла^Р и гидрохлортиазида [209].

В связи с диабетогенным влиянием и меньшей эффективностью по результатам как минимум одного крупного исследования (ASCOT) использование комбинации β -адреноблокатора и диуретика больше не рекомендуют в качестве терапии первой линии при неосложненной артериальной гипертензии с высоким метаболическим риском.

На выбор препарата влияет множество факторов, в том числе:

- предшествующий благоприятный или неудачный опыт применения определенного класса препаратов у конкретного пациента;
- влияние препаратов на сердечно-сосудистые факторы риска по отношению к профилю риска конкретного пациента;
- субклиническое поражение органов-мишеней, а также клинические признаки ССЗ, заболеваний почек, сахарного диабета, при которых определенные препараты могут оказывать более благоприятный эффект;
- наличие других сопутствующих заболеваний, которые могут либо способствовать, либо ограничить использование определенных классов антигипертензивных препаратов;

- возможность лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения других заболеваний у пациента;
- стоимость препаратов для конкретного пациента или для представителя здравоохранения (однако фактор стоимости не должен превалировать над соображениями эффективности и переносимости у любого пациента).

Врач должен подбирать препараты индивидуально для каждого больного, учитывая все факторы и предпочтения самого пациента. Показания и противопоказания к назначению определенных классов антигипертензивных препаратов представлены в табл. 13.8 и 13.9. Предпочтительный выбор в особых ситуациях обсуждается в следующем разделе.

Таблица 13.8. Основные показания к назначению определенных групп антигипертензивных препаратов

Основные клинические состояния и применяемые при них группы препаратов	
Показания	Группы препаратов
Субклиническое поражение органов-мишеней	
Гипертрофия ЛЖ	иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА
Бессимптомный атеросклероз	иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов
Микроальбуминурия	БРА, иАПФ
Нарушение функций почек	БРА, иАПФ
Клинические события	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат для снижения АД
ИМ в анамнезе	БРА, иАПФ, β-адреноблокаторы
Стенокардия напряжения	β-Адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов
ХСН	БРА, иАПФ, диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона
ФП (персистирующая форма)	БРА, иАПФ
ФП (постоянная форма)	β-Адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов
ХПН или протеинурия	БРА, иАПФ, петлевые диуретики
Заболевание периферических артерий	Блокаторы медленных кальциевых каналов
Клинические состояния	
Изолированная систолическая артериальная гипертензия в	Диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов

пожилом возрасте			
Метаболический синдром	БРА, иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов		
Сахарный диабет	БРА, иАПФ		
Беременность	Блокаторы медленных кальциевых каналов, метилдопа, β-адреноблокаторы		
Артериальная гипертензия у афроамериканцев	Диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов		
Основные группы препаратов и показания к их назначению			
Диуретики	β-Адреноблокаторы	Блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда	Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил/дилтиазем)
Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых лиц ХСН Артериальная гипертензия у афроамериканцев	Стенокардия напряжения Перенесенный ИМ ХСН Тахикардии Глаукома Беременность	Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых лиц Стенокардия напряжения Гипертрофия ЛЖ Атеросклероз венечных и сонных артерий Беременность Артериальная гипертензия у афроамериканцев	Стенокардия напряжения Атеросклероз сонных артерий НЖТ
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Петлевые диуретики
ХСН Дисфункция ЛЖ Состояние после ИМ Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Гипертрофия ЛЖ Атеросклероз сонных артерий Протеинурия или микроальбуминурия ФП	ХСН Состояние после ИМ Диабетическая нефропатия Протеинурия Гипертрофия ЛЖ ФП Метаболический синдром Кашель, вызванный	ХСН Состояние после ИМ	ХСН Выраженная ХПН

Метаболический синдром	приемом иАПФ		
------------------------	--------------	--	--

Таблица 13.9. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению антигипертензивных препаратов

Группы препаратов	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Тиазидные диуретики	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность
β-Адреноблокаторы	Бронхиальная астма	Заболевания периферических артерий Метаболический синдром
	АВ-блокада II или III степени	Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты ХОБЛ
Блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда	-	Тахикардии ХСН
Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил/дилтиазем)	АВ-блокада II или III степени ХСН	-
Ингибиторы АПФ	Беременность Ангионевротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	-
БРА	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	-
Диуретики (антагонисты альдостерона)	ХПН Гиперкалиемия	-

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Результаты рандомизированных контролируемых исследований четко показали, что антигипертензивная терапия оказывает благоприятный эффект у пожилых пациентов, т.е. снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность как при систолической артериальной гипертензии [158], так и при изолированной систолической гипертензии [157]. Поскольку к пожилым обычно относят пациентов старше 60 лет, метаанализ показал, что общая частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у лиц 80 лет в рандомизированных контролируемых исследованиях антигипертензивной терапии значительно уменьшалась, но смертность от всех причин оставалась на прежнем уровне [210]. Однако в недавней публикации исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial, Исследование гипертензии у очень пожилых людей) приведены доказательства того, что терапия артериальной гипертензии у очень пожилых пациентов снижает смертность [211]. Лечение в указанном исследовании проводили диуретиком индапамидом и иАПФ периндоприлом. При этом снижение систолического АД со 173 до 140 мм рт.ст. сопровождалось значительным уменьшением частоты инсультов, СН и смертности.

В более крупных рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности антигипертензивных препаратов в сравнении с плацебо или отсутствием терапии у пожилых пациентов с систолической артериальной гипертензией в качестве терапии первой линии использовали диуретик или β -адреноблокатор [158]. В исследованиях изолированной артериальной гипертензии препаратами первой линии были диуретик [13] или дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов [12, 212, 213]. Во всех этих исследованиях активная терапия была эффективнее, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Другие классы препаратов использовали только в исследованиях, сравнивающих "новые" ЛС с "более старыми" [164, 167, 180, 181, 214]. Польза от терапии у пожилых пациентов была продемонстрирована для нескольких классов препаратов - для диуретиков, β -адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, иАПФ и БРА. Недавний метаанализ BPLTTC показал, что снижение АД оказывает положительный эффект и у пациентов моложе 65 лет, и у больных старше 65 лет. При этом частота основных сердечно-сосудистых событий не зависела от возраста больных, получавших антигипертензивную терапию. [215].

Начало антигипертензивной терапии у пожилых пациентов должно соответствовать обычным рекомендациям. У многих больных обнаруживают другие факторы риска, субклиническое поражение органов-мишеней и ассоциированные сердечно-сосудистые состояния, что необходимо принимать во внимание при выборе препарата. Более того, многим пациентам для контроля АД потребуется два и более препаратов, особенно с учетом трудностей в снижении систолического АД ниже 140 мм рт.ст. [123, 216]. Вторичный ("post hoc") анализ исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe, Систолическая артериальная гипертензия в Европе) показал возможность интенсификации антигипертензивной терапии для предотвращения сердечно-сосудистых событий при отсутствии контроля систолического АД у пожилых пациентов по крайней мере до тех пор, пока диастолическое давление не снизится до 55 мм рт.ст. Желателен, однако, разумный подход в случаях сопутствующей ИБС, когда диастолическое АД не следует уменьшать ниже 70 мм рт.ст. [217].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом высока [218] (см. главу 14). Сахарный диабет типа 2 возникает в 10-20 раз чаще сахарного диабета типа 1. У пациентов с артериальной гипертензией часто наблюдают состояние, известное как "метаболический синдром", т.е. синдром, ассоциированный с инсулинорезистентностью (и сопутствующей гиперинсулинемией), абдоминальным (центральный) ожирением и дислипидемией, характеризуемой высокой концентрацией триглицеридов в плазме крови и низкой концентрацией ХС ЛПВП [24, 219]. При метаболическом синдроме существует предрасположенность к развитию сахарного диабета типа 2.

При сахарном диабете типа 1 артериальная гипертензия обычно отражает появление диабетической нефропатии [220], в то время как у большинства пациентов с артериальной гипертензией на момент постановки диагноза сахарного диабета типа 2 обнаруживают нормоальбуминурию [221]. Распространенность артериальной гипертензии (определяемой по уровню АД выше 140/90 мм рт.ст.) у пациентов с диабетом типа 2 и нормоальбуминурией очень высока - до 70%, а при наличии микроальбуминурии она возрастает до 90% [222].

Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета (как типа 1, так и типа 2) значительно увеличивает риск макрососудистых осложнений, включая инсульт, ИБС, СН и заболевания

периферических сосудов, и ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой смертности [220, 223]. Микроальбуминурия служит ранним маркером поражения почек и индикатором повышенного сердечно-сосудистого риска [224, 225]. Существуют данные, что артериальная гипертензия ускоряет развитие диабетической ретинопатии [226]. Достигаемый на фоне лечения показатель АД существенно влияет на результаты терапии у пациентов с диабетом. При диабетической нефропатии скорость прогрессирования заболевания почек связана с АД до достижения 130 мм рт.ст. для систолического и 70 мм рт.ст. для диастолического давления. Агрессивная терапия артериальной гипертензии защищает пациентов с диабетом типа 2 от сердечно-сосудистых событий. Первичная цель антигипертензивной терапии при сахарном диабете - уменьшение АД ниже 130/80 мм рт.ст. При этом лучшим будет самый низкий уровень АД, который пациент переносит. Данная концепция нашла дальнейшее подтверждение в недавно опубликованных результатах исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation, Действия при диабете и сосудистом поражении: контролируемая оценка применения претеракса^Р и диамикрона^Р) [227].

Увеличение массы тела - критический фактор прогрессирования диабета типа 2, в связи с чем необходимы интенсивные мероприятия по изменению образа жизни с особым упором на вмешательства, способствующие уменьшению массы тела (ограничение энергетической ценности потребляемой пищи и повышение физической активности), снижению АД и улучшению толерантности к глюкозе [228]. Борьба с избыточной массой тела при помощи ограничения энергетической ценности пищи и уменьшения потребления соли очень важна, так как существует тесная взаимосвязь ожирения, артериальной гипертензии, чувствительности к соли с инсулинорезистентностью [229].

Крупных исследований для оценки эффекта фармакологического снижения АД на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом типа 1 не проводилось. Однако существуют надежные данные, что антигипертензивная терапия, основанная на применении диуретика и β -адреноблокатора, замедляет прогрессирование нефропатии у данной категории пациентов [230]. У пациентов с диабетом типа 1 и альбуминурией наибольшее нефропротективное действие оказывают иАПФ [231]. Остается неясным, обладают ли БРА сходной эффективностью при использовании по этому показанию.

Что касается антигипертензивной терапии при диабете типа 2 [190, 232], то данные о превосходстве того или иного класса препаратов неопределенны и противоречивы. Сведения о преимуществах иАПФ в предотвращении совокупности основных сердечно-сосудистых событий ограничены двумя исследованиями - исследованием диуретика с β -адреноблокатором [174] и исследованием блокатора медленных кальциевых каналов [129], а также анализом причинно-специфичных явлений, для которых мощность исследования была еще меньше. Исследование ALLHAT также не смогло выявить различий в сердечно-сосудистых эффектах на большем количестве включенных в исследование пациентов с диабетом типа 2, которые были рандомизированы в группы диуретика, блокатора медленных кальциевых каналов или иАПФ [164]. Данные о БРА показывают значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у пациентов с диабетом при сравнении лозартана с атенололом [191], но не ирбесартана с амлодипином [161]. Если учитывать также конечные точки по состоянию почек, то преимущество БРА становится более очевидным, так как в исследовании IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial, Ирбесартан в исследовании диабетической нефропатии) [161] было показано уменьшение выраженности ХПН при использовании ирбесартана, а не амлодипина. Кроме того, в исследовании LIFE лозартан уменьшал протеинурию лучше, чем атенолол [191]. Таким образом, в свете общего мнения, что уровень АД у пациентов с диабетом типа 2 необходимо уменьшать до 130/80 мм рт.ст. и ниже, рационально рекомендовать использование всех эффективных и хорошо переносимых антигипертензивных препаратов, в том числе комбинации двух или более лекарственных средств. Данные литературы указывают на то, что снижение АД также обладает протективным влиянием на возникновение и прогрессирование поражения почек. Некоторую дополнительную защиту можно получить при использовании блокатора РАС (БРА или иАПФ). Необходимо рассмотреть возможность назначения антигипертензивных препаратов при высоком нормальном АД и микроальбуминурии. При микроальбуминурии или диабетической нефропатии терапию следует начинать с препарата, воздействующего на РАС, либо этот препарат должен входить в состав комбинированной терапии у таких больных. Гиполипидемические средства также необходимы, поскольку у пациентов с диабетом, согласно результатам исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, Совместное исследование аторвастатина при диабете), можно добиться положительного эффекта при строгом контроле концентрации липидов [233].

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Данные о пользе антигипертензивной терапии у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, в качестве средства вторичной профилактики были сомнительны [234]. В связи с этим дать определенные рекомендации было невозможно до тех пор, пока исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, Изучение защитного действия периндоприла при транзиторной ишемической атаке) не продемонстрировало положительный эффект от снижения АД у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, даже если изначально показатель АД у них соответствовал нормальным значениям [108]. Положительное влияние было доказано и для комбинации индапамида и периндоприла [108]. В недавнем исследовании PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes) изучали эффективность телмисартана, по сравнению с плацебо, в дополнение к другим антигипертензивным препаратам. Показана тенденция к уменьшению повторного инсульта, хотя статистической значимости эта тенденция не достигла, вероятно, в связи с потерей статистической мощности [235].

Другой спорный вопрос, нужно ли вообще снижать повышенное АД во время острого инсульта, и если нужно, то до каких значений и каким образом. По данному поводу пока существует больше вопросов, чем ответов, но исследования продолжаются. В связи с этим было опубликовано заявление специальной группы экспертов Международного общества артериальной гипертензии (ISH - International Society of Hypertension) [236].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Риск рецидива события у пациентов с ИБС зависит от уровня АД [237], а у пациентов с ХСН артериальная гипертензия зачастую является как причиной, так и фактором, способствующим прогрессированию заболевания [238] (см. главу 23). Однако эффекты снижения АД у пациентов с ИБС и ХСН были изучены лишь в нескольких исследованиях. Исследование HOT продемонстрировало значительное уменьшение частоты инсультов при снижении целевого показателя АД у пациентов с артериальной гипертензией и признаками ИБС в анамнезе; при этом данных о появлении феномена J-кривой получено не было [113, 117].

Кроме исследования INVEST [176], проведено много других клинических исследований антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС или СН, при этом снижение АД не являлось целью данных исследований. β-Адреноблокаторы, иАПФ и антагонисты альдостерона - хорошо изученные препараты, предназначенные для профилактики сердечно-сосудистых событий и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих СН или перенесших острый ИМ. Однако какой вклад вносит сопутствующее снижение АД и каково специфическое действие препаратов, до настоящего времени неизвестно. Есть данные в пользу применения БРА при ХСН в качестве альтернативы иАПФ [239, 240]. Роль блокаторов медленных кальциевых каналов в профилактике коронарных событий была доказана в исследовании ALLHAT, результаты которого показали, что дигидропиридин длительного действия обладает эффективностью, аналогичной другим антигипертензивным препаратам [164]. Возможно, блокаторы медленных кальциевых каналов менее эффективны для предотвращения ХСН, но длительно действующие препараты, такие как амлодипин, можно использовать при артериальной гипертензии, резистентной к другим ЛС [241].

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Почечную вазоконстрикцию обнаруживают уже при начальных стадиях эссенциальной гипертензии. При применении блокаторов медленных кальциевых каналов и иАПФ она обратима. На более тяжелых стадиях заболевания сопротивление почечных сосудов постоянно повышено, вследствие чего в них возникают структурные изменения, т.е. развивается нефросклероз. До появления антигипертензивной терапии у пациентов с первичной артериальной гипертензией почки очень часто вовлекались в патологический процесс. Для защиты почек при сахарном диабете необходимо выполнение двух важных действий: во-первых, достичь очень строгого контроля АД (130/80 мм рт.ст. и даже ниже, а при протеинурии более 1 г/сут - ниже 125/75 мм рт.ст.); во-вторых, уменьшить выраженность протеинурии или альбуминурии (микро- или макро-) до значений, как можно более близких к нормальным. Для достижения последней цели необходима блокада эффектов ангиотензина II (либо иАПФ, либо БРА). Для достижения целевых значений АД обычно требуется комбинированная терапия, даже при высоких нормальных его показателях [190]. Чаще всего в качестве второго этапа терапии рекомендуют добавление диуретика (петлевой диуретик при концентрации креатинина в сыворотке более 2 мг/дл), хотя можно рассмотреть и другие комбинации, особенно включающие блокаторы медленных

кальциевых каналов. Сообщают, что для профилактики или замедления развития нефросклероза важнее блокада РАС, а не достижение очень низкого уровня АД [193]. В целом, у пациентов со сниженной функцией почек (как при диабете, так и при его отсутствии), особенно с протеинурией, разумно начинать антигипертензивную терапию с иАПФ или БРА, а затем добавлять другой антигипертензивный препарат для достижения более низких показателей АД (см. главу 15).

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Гипертензию можно назвать резистентной к терапии, или рефрактерной, когда изменение образа жизни и назначение по крайней мере трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в адекватных дозах не приводит к снижению систолического и диастолического АД до нормального уровня. В таких ситуациях необходимо направить пациента к специалистам, поскольку резистентная артериальная гипертензия может иметь вторичный характер, сопровождаться субклиническим повреждением органов-мишеней и характеризоваться высоким добавочным сердечно-сосудистым риском. Причины резистентной артериальной гипертензии перечислены в табл. 13.10.

Таблица 13.10. Причины резистентной артериальной гипертензии [1, 2]

Плохая приверженность лечению
Невыполнение рекомендаций по изменению образа жизни: - увеличение массы тела; - злоупотребление алкоголем
Прием ЛС, способствующих повышению АД (лакрица, кокаин, глюкокортикоиды, НПВС и др.)
Синдром обструктивного апноэ во сне
Невыявленная причина вторичной артериальной гипертензии
Необратимое поражение органов-мишеней
Перегрузка объемом вследствие: - неадекватной диуретической терапии; - прогрессирующей ХПН; - чрезмерного потребления соли; - гиперальдостеронизма
Причины ложной резистентной гипертензии: - изолированная офисная гипертензия ("белого халата"); - использование неподходящей манжеты; - псевдогипертензия

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Неотложные состояния при гипертензии наблюдают в случаях, когда выраженное повышение АД приводит к острому повреждению органов-мишеней. Наиболее важные неотложные состояния перечислены в табл. 13.11. Они возникают достаточно редко, но могут представлять угрозу для жизни, поэтому терапию необходимо проводить как можно быстрее. Следует помнить, однако, что слишком быстрое снижение АД ассоциировано с осложнениями, такими как гипоперфузия мозга и церебральный инфаркт или повреждение миокарда и почек.

Таблица 13.11. Неотложные состояния

Гипертензивная энцефалопатия

Гипертензивная левожелудочковая недостаточность
Артериальная гипертензия с ИМ
Артериальная гипертензия с нестабильной стенокардией
Артериальная гипертензия и расслоение аорты
Выраженная артериальная гипертензия с субарахноидальным кровоизлиянием или цереброваскулярным событием
Кризисы на фоне феохромоцитомы
Использование амфетаминов, диэтиламида d-лизергиновой кислоты (ЛСД), кокаина или экстази
Периоперационная артериальная гипертензия
Выраженная презкламписия или экламписия

Злокачественная артериальная гипертензия включает синдром выраженного повышения АД (обычно диастолическое давление равно или превышает 140 мм рт.ст.) с сосудистыми поражениями, которые особенно часто проявляются в виде кровоизлияний в сетчатку, экссудатов и/или отека диска зрительного нерва. Злокачественную гипертензию следует рассматривать как неотложное состояние. Если АД снижается на фоне лечения, препараты можно принимать внутрь. Цель терапии - снижение диастолического АД до 100-110 мм рт.ст. в течение 24 ч.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

У пациентов с артериальной гипертензией первичной целью лечения служит максимальное снижение долгосрочного общего риска ССЗ. Современная антигипертензивная терапия должна включать комбинацию хорошо переносимых препаратов и меры по изменению образа жизни. Общепринятые стандарты по сердечно-сосудистой протекции гласят: несмотря на то что наибольшие успехи обусловлены самим фактом снижения АД, у некоторых пациентов (при сахарном диабете и гипертрофии ЛЖ) следует отдавать предпочтение определенным классам препаратов. К сожалению, контроль АД среди пациентов все еще недостаточный, особенно у больных высокого сердечно-сосудистого риска с осложненной артериальной гипертензией. Сложная задача будущего - применение знаний из проведенных исследований и обеспечение адекватного лечения каждому пациенту с артериальной гипертензией. Пациенты лучше переносят новые препараты, чем старые, но новые препараты, как правило, не изучены на больших выборках больных, в том числе с умеренным повышением АД. Это сложная проблема, несмотря на существование убедительных доказательств улучшения прогноза для этой категории пациентов, а также экономической выгоды лечения. Терапию ассоциированных факторов риска (т.е. лечение гиполипидемическими препаратами, антиагрегантами и сахароснижающими средствами) также необходимо учитывать. Внедрение амбулаторного и домашнего измерения АД нуждается в стандартизации протокола. Изолированная офисная артериальная гипертензия, или гипертензия "белого халата", и маскированная гипертензия у пациентов с высоким амбулаторным и низким офисным АД требуют лучшего понимания. Для предотвращения определенных, не слишком "жестких", но значимых конечных точек (впервые выявленный сахарный диабет, ФП и сосудистая деменция) необходимо дальнейшее изучение проблемы. Открытие генетической стратификации в области изучения артериальной гипертензии все еще ожидается.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Образовательный кредит - стандарты для мониторов АД, статьи и обзоры:
<http://www.dableducational.org/welcome.html>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.
2. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens. - 2008. - Vol. 26. - P. 1505-1526.
3. Ruilope L., Kjeldsen S.E., Sierra A. et al. The kidney and cardiovascular risk - implications for management: A Consensus Statement from the European Society of Hypertension // Blood Press. - 2007. - Vol. 16. - P. 72-79.
4. Zanchetti A., Mancia G., Black H. et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: Implications in the management of patients with hypertension // J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27. - P. 673-679.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 1011-1053.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.
3. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // Ann. Intern. Med. - 2003. - Vol. 139. - P. 761-776.
4. Staessen J.A., Wang J., Bianchi G. et al. Essential hypertension // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 1629-1641.
5. Messerli F.H., Williams B., Ritz E. Essential hypertension // Lancet. - 2007. - Vol. 370. - P. 591-603.
6. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. - 1990. - Vol. 335. - P. 765-774.
7. Kjeldsen S.E., Julius S., Hedner T. et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11. major randomized intervention trials // Blood Press. - 2001. - Vol. 10. - P. 190-192.
8. Primatesta P., Brookes M., Poulter N.R. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998 // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 827-832.
9. O'Rourke M.F. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 1901-15.
10. Millar J.A., Lever A.F., Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17. - P. 1065-1072.
11. Franklin S., Khan S.A., Wong D.A. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 354-360.
12. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61. prospective studies // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - P. 1903-1913.
13. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. - 1991. - Vol. 265. - P. 3255-3264.
14. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. - 1997. - Vol. 350. - P. 757-764.

15. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet*. - 1990. - Vol. 335. - P. 827-839.
16. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222. primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) // *JAMA*. - 1986. - Vol. 256. - P. 2823-2828.
17. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide // *Br. Med. J.* - 2000. - Vol. 320. - P. 709-710.
18. Anderson K.M., Wilson P.W., Odell P.M. et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals // *Circulation*. - 1991. - Vol. 83. - P. 356-362.
19. Haq I.U., Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson, P.R., Wallis, E.J. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men // *Heart*. - 1999. - Vol. 81. - P. 40-46.
20. Menotti A., Puddu P.E., Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 365-370.
21. Simpson F.O. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk // *J. Hypertens.* - 1996. - Vol. 14. - P. 683-689.
22. Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 79. - P. 3-8.
23. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 987-1003.
24. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 286-288.
25. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2. diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 2099-2110.
26. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 1149-1159.
27. Ruilope L.M., Salvetti A., Jamerson K. et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - Vol. 12. - P. 218-225.
28. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 821-848.
29. O'Brien E., Waeber B., Parati G. et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension // *Br. Med. J.* - 2001. - Vol. 322. - P. 531-536.
30. Mancia G., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage // *Hypertension*. - 2000. - Vol. 36. - P. 894-900.
31. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 1464-1470.
32. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure // *Hypertension*. - 1997. - Vol. 29. - P. 22-29.
33. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension // *Circulation*. - 1990. - Vol. 81. - P. 528-536.
34. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 1981-1989.
35. Imai Y., Ohkubo T., Sakuma M. et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan // *Blood Press. Monit.* - 1996. - Vol. 1. - P. 251-254.

36. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan // *J. Hypertens.* - 1998. - Vol. 16. - P. 971-975.
37. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension // *JAMA.* - 1999. - Vol. 282. - P. 539-546.
38. Robinson T.G., Dawson S.N., Ahmed U. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 2127-2134.
39. Parati G., Pomidossi G., Casadei V. et al. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring // *Hypertension.* - 1985. - Vol. 7. - P. 597-601.
40. Mancia G., Omboni S., Parati G. et al. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure // *Am. J. Hypertens.* - 1995. - Vol. 8. - P. 311-315.
41. Coats A.J.S., Radaelli A., Clark S.J. et al. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension // *J. Hypertens.* - 1992. - Vol. 10. - P. 385-391.
42. Mancia G., Ulian L., Parati G. et al. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment // *J. Hypertens.* - 1994. - Vol. 12. - P. 469-473.
43. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study // *Am. J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 10. - P. 1201-1207.
44. Staessen J., Fagard R.H., Lijnen P.J. et al. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23. studies // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 67. - P. 723-727.
45. Mancia G., Sega R., Bravi C. et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study // *J. Hypertens.* - 1995. - Vol. 13. - P. 1377-1390.
46. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 32. - P. 255-259.
47. Sakuma M., Imai Y., Nagai K. et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period // *Am. J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 10. - P. 798-803.
48. Zarnke K.B., Feagan B.G., Mahon J.L. et al. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care // *Am. J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 10. - P. 58-67.
49. Pickering T., James G.D., Boddie C. et al. How common is white coat hypertension? // *JAMA.* - 1988. - Vol. 259. - P. 2258.
50. Parati G., Ulian L., Santucci C. et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 31. - P. 1185-1189.
51. Pickering T.G., Coats A., Mallion J.M. et al. Task Force V. White-coat hypertension // *Blood Press. Monit.* - 1999. - Vol. 4. - P. 333-341.
52. Fagard R.H., Cornelissen V.A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25. - P. 2193-2198.
53. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A. et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 1385-1392.
54. Wing L.M.H., Brown M.A., Beilin L.J. et al. Reverse white coat hypertension in older hypertensives // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 639-644.
55. Björklund K., Lind L., Zethelius B. et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1297-1302.
56. Bobrie G., Chatellier G., Genes N. et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients // *JAMA.* - 2004. - Vol. 291. - P. 1342-1349.

57. Mancia G., Faccetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure // *Hypertension*. - 2006. - Vol. 47. - P. 846-853.
58. Bobrie G., Clerson P., Ménard J. et al. Masked hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26. - P. 1715-1725.
59. Liu J.E., Roman M.J., Pini R. et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure // *Ann. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 131. - P. 564-572.
60. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. - 1997. - Vol. 20. - P. 1183-1197.
61. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B. et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy // *Circulation*. - 1994. - Vol. 90. - P. 1786-1793.
62. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings // *Circulation*. - 1981. - Vol. 63. - P. 1391-1398.
63. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 322. - P. 1561-1566.
64. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol. 57. - P. 450-458.
65. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 114. - P. 345-352.
66. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 990-1003.
67. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1042-1048.
68. Simon A., Gariepy J., Chironi G. et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 159-169.
69. Feringa H.H., Bax J.J., Elhendy A. et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 529-535.
70. Benetos A., Safar M., Rudnich A. et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population // *Hypertension*. - 1997. - Vol. 30. - P. 1410-1415.
71. Safar M.E., Frohlich E.D. The arterial system in hypertension: a prospective view // *Hypertension*. - 1995. - Vol. 26. - P. 10-14.
72. Giannattasio C., Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 1889-1900.
73. Blacher J., Asmar R., Djane S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients // *Hypertension*. - 1999. - Vol. 33. - P. 1111-1117.
74. Pauca A.L., O'Rourke M.F., Kon N.D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 38. - P. 932-937.
75. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Jr. et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323. - P. 22-27.
76. Taddei S., Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 1671-1674.
77. Culeton B.F., Larson M.G., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 56. - P. 2214-2219.
78. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron*. - 1976. - Vol. 16. - P. 31-41.
79. Hallan S., Asberg A., Lindberg M. et al. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 44. - P. 84-93

80. Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement // *Ann. Intern. Med.* - 1980. - Vol. 93. - P. 817-821.
81. Ruilope L.M., Rodicio J.L. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 1993. - Vol. 2. - P. 962-967.
82. Parving H.H. Initiation and progression of diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 1682-1683.
83. Redon J., Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 353-355.
84. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F.H. et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 1777-1782.
85. Levey A.S., Eckardt K.-U., Tsakamoto Y. et al. Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* - 2005. - Vol. 67. - P. 2089-2100.
86. Keith N.H., Wagener H.P., Barker M.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis // *Am. J. Med. Sci.* - 1939. - Vol. 197. - P. 332-343.
87. Cuspidi C., Macca G., Salerno M. et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? // *Ital. Heart J.* - 2001. - Vol. 2. - P. 702-706.
88. Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A. et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study // *Stroke.* - 1997. - Vol. 28. - P. 1158-1164.
89. Liao D., Cooper L., Cai J. et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study // *Stroke.* - 1996. - Vol. 27. - P. 2262-2270.
90. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet.* - 1996. - Vol. 347. - P. 1141-1145.
91. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999. men // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 31. - P. 780-786.
92. Keane, W.F., Eknoyan, G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* - 1999. - Vol. 33. - P. 1004-1010.
93. Köler H., Wandel E., Brunck B. Acanthocyturia: a characteristic marker for glomerular bleeding // *Kidney Int.* - 1991. - Vol. 40. - P. 115-120.
94. Krumme W., Blum U., Schwertfeger E. et al. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 50. - P. 1288-1292.
95. Vasbinder B.G.C., Nelemans P.J., Kessels A.G.H. et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 135. - P. 401-411.
96. Reisch N., Peczkowska M., Januszewicz A. et al. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment // *J. Hypertens.* - 2006. - Vol. 24. - P. 2331-2339.
97. Bravo E.L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma // *Endocr. Rev.* - 1994. - Vol. 15. - P. 356-368.
98. Sjöberg R.J., Simcic K.J., Kidd G.S. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls // *Arch. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 152. - P. 1193-1197.
99. Ganguly A. Primary aldosteronism // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 1828-1834.
100. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Schluskel Y. et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism // *Ann. Intern. Med.* - 1994. - Vol. 121. - P. 877-885.
101. Lins P.E., Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism // *Acta Endocrinol.* - 1986. - Vol. 113. - P. 564-569.
102. Gordon R.D., Stowasser M., Tunney T.J. et al. High incidence of primary aldosteronism in 199. patients referred with hypertension // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 1994. - Vol. 21. - P. 315-318.

103. Phillips J.L., McClellan M.W., Pezzullo J.C. et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. - Vol. 85. - P. 4526-4533.
104. Orth DN. Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332. - P. 791-803.
105. Nieman L.K. Diagnostic tests for Cushing's syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 2002. - Vol. 970. - P. 112-118.
106. Luft F.C. Molecular genetics of human hypertension // *J. Hypertens.* - 1998. - Vol. 16. - P. 1871-1878.
107. Melander O. Genetic factors of hypertension: what is known and what does it mean? // *Blood Press.* - 2001. - Vol. 10. - P. 254-270.
108. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* - 2001. - Vol. 358. - P. 1033-1041.
109. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 145-153.
110. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A. et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2. diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke // *Kidney Int.* - 2002. - Vol. 61. - P. 1086-1097.
111. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program // *N. Engl. J. Med.* - 1982. - Vol. 307. - P. 976-980.
112. Zanchetti A., Hansson L., Ménard J. et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 819-825.
113. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351. - P. 1755-1762.
114. Liu L., Zhang Y., Liu G., X. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* - 2005. - Vol. 23. - P. 2157-2172.
115. Kjeldsen S.E., Julius S., Mancia G. et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2. diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial // *J. Hypertens.* - 2006. - Vol. 24. - P. 1405-1412.
116. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2. diabetes. UKPDS38 // *Br. Med. J.* - 1998. - Vol. 317. - P. 703-713.
117. Zanchetti A., Hansson L., Clement D. et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 797-804.
118. Havranek E.P., Esler A., Estacio R.O. et al. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 145. - P. 993-998.
119. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.* - 2004. - Vol. 292. - P. 2217-2225.
120. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 782-788.
121. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study // *Chin. Med. J.* - 1995. - Vol. 108. - P. 710-717.
122. ADVANCE trial study group Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2. diabetes mellitus.

Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation // J. Hypertens. - 2001. - Vol. 19. (Suppl.). - S212-8.

123.Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 1461-1464.

124.Kjeldsen S.E., Jamerson K.A., Bakris G.L. et al. Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Investigators. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study // Blood Press. - 2008. - Vol. 17. - P. 7-17.

125.Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations // J. Am. Soc. Nephrol. - 2005. - Vol. 16. - P. 3027-3037.

126.The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 1857-1863.

127.Ruilope L., Kjeldsen S.E., de la Sierra A. et al. The kidney and cardiovascular risk--implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension // Blood Press. - 2007. - Vol. 16. - P. 72-79.

128.Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension // Arch. Intern. Med. - 2007. - Vol. 167. - P. 1884-1891.

129.Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 338. - P. 645-652.

130.Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 1955-1964.

131.Doll R., Peto R., Wheatley K. et al. Mortality in relation to smoking. - P. 40. years' observational on male British doctors // Br. Med. J. - 1994. - Vol. 309. - P. 901-911.

132.Omvik P. How smoking affects blood pressure. Blood Pressure. - 1996. - Vol. 5. - P. 71-77.

133.Mundal R., Kjeldsen S.E., Sanvik L. et al. Predictors of 7-years changes in exercise blood pressure: effect of smoking, physical fitness and pulmonary function // J. Hypertens. - 1997. - Vol. 15. - P. 245-249.

134.Silagy C., Mant D., Fowler G. et al. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation // Lancet. - 1994. - Vol. 343. - P. 139-142.

135.Puddey I.B., Beilin L.J., Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal // Addiction Biol. - 1997. - Vol. 2. - P. 159-170.

136.Wannamethee S.G., Shaper A.G. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men // Stroke. - 1996. - Vol. 27. - P. 1033-1039.

137.Puddey I.B., Beilin L.J., Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial // Lancet. - 1987. - Vol. 1. - P. 647-651.

138.Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults // Ann. Epidemiol. - 1991. - Vol. 1. - P. 347-362.

139.Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Hypertension. - 2003. - Vol. 42. - P. 878-884.

140.Reid C.M., Dart A.M., Dewar E.M. et al. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects // J. Hypertens. - 1994. - Vol. 12. - P. 291-301.

141.Puddey I.B., Parker M., Beilin L.J. et al. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men // Hypertension. - 1992. - Vol. 20. - P. 533-541.

142.Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A. et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group // JAMA. - 1998. - Vol. 279. - P. 839-846.

143.Sandvik L., Erikssen J., Thaulow E. et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 533-537.

- 144.Jennings G.L. Exercise and blood pressure: walk, run or swim? // J. Hypertens. - 1997. - Vol. 15. - P. 567-569.
- 145.Fagard R.H., Björnstad H.H., Borjesson M. et al. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2005. - Vol. 12. - P. 326-331
- 146.Fagard R.H. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training // Med. Sci. Sports Exerc. - 2001. - Vol. 33: S484-492.
- 147.Cornelissen V.A., Fagard, R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors // Hypertension. - 2005. - Vol. 46. - P. 667-665.
- 148.Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Hypertens. - 2005. - Vol. 23. - P. 251-259.
- 149.Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure // Am. J. Hypertens. - 1997. - Vol. 10: S42-45.
- 150.Cutler J.A., Follman D., Alexander P.S. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview // Am. J. Clin. Nutr. - 1997. - Vol. 65: S643-651.
- 151.Beckmann S.L., Os I., Kjeldsen S.E. et al. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. Am // J. Hypertens. - 1995. - Vol. 8. - P. 704-711.
- 152.Margetts B.M., Beilin L.J., Vandongen R. et al. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial // Br. Med. J. - 1986. - Vol. 293. - P. 1468-1471.
- 153.Bao D.Q., Mori T.A., Burke V. et al. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives // Hypertension. - 1998. - Vol. 32. - P. 710-717.
- 154.Zanchetti A., Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach // J. Hypertens. - 1996. - Vol. 14. - P. 809-811.
- 155.Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G (ed.) Manual of Hypertension. - 2002. - London: Churchill Livingstone. - P. 21-33.
- 156.Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease // Br. Med. Bull. - 1994. - Vol. 50. - P. 272-298.
- 157.Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 865-872.
- 158.Thijs L., Fagard R., Lijnen P. et al. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives // J. Hypertens. - 1992. - Vol. 10. - P. 1103-1109.
- 159.Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P. et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 126. - P. 761-767.
- 160.Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2. diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 861-869.
- 161.Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2. diabetes // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 851-860.
- 162.Parving H.-H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2. diabetes // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 870-878.
- 163.The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 1967-1975.
- 164.The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2981-2997.

165. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial // JAMA. - 1996. - Vol. 276. - P. 785-791.
166. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - P. 1129-1133.
167. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. study // Lancet. - 1999. - Vol. 354. - P. 1751-1756.
168. Hansson, L., Hedner, T., Lund-Johansen, P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 359-365.
169. Agabiti Rosei E., Dal Palu C., Leonetti G. et al.; for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators // J. Hypertens. - 1997. - Vol. 15. - P. 1337-1344.
170. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 366-372.
171. Black H., Elliot W., Grandits G. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End points (CONVINCE) trial // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2073-2082.
172. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1. March 2003 // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 1055-1076.
173. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2. diabetes: UKPDS 39 // Br. Med. J. - 1998. - Vol. 317. - P. 713-720.
174. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 611-616.
175. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 1527-1535.
176. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. - 2003. - Vol. 290. - P. 2805-2816.
177. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 583-592.
178. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Cardiac events, stroke and mortality in high-risk hypertensives treated with valsartan or amlodipine: main outcomes of The VALUE Trial // Lancet. - 2004. - Vol. 363. - P. 2022-2031.
179. Weber M., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // Lancet. - 2004. - Vol. 363. - P. 2049-2051.
180. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 995-1003.
181. Lithell H., Hansson L., Skogg I. et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised doubleblind intervention trial // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 875-886.
182. Ogihara T., Nakao K., Fukiui T. et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risk // Hypertension. - 2008. - Vol. 51. - P. 393-398

183. Schmieder R.E., Schlaich M.F., Klingbeil A.U. et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998) // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol. 13. - P. 564-569.
184. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Med.* - 2003. - Vol. 115. - P. 41-46.
185. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2422-2427.
186. Wang J.G., Staessen J.A., Li Y. et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke.* - 2006. - Vol. 37. - P. 1933-1940.
187. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 1503-1510.
188. Simon A., Gariépy J., Moyse D. et al. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2949-2954.
189. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al., SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 919-925.
190. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2. diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 2099-2110.
191. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* - 2002. - Vol. 359. - P. 1004-1010.
192. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data // *Ann. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 135. - P. 73-87.
193. Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 2421-2431.
194. Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial // *JAMA.* - 2001. - Vol. 285. - P. 2719-2728.
195. Nakao N., Yoshimura A., Morita, H. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 117-124.
196. MacKinnon M., Shurraw S., Akbari A. et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data // *Am. J. Kidney Dis.* - 2006. - Vol. 48. - P. 8-20.
197. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J. Hypertens.* - 2006. - Vol. 24. - P. 3-10.
198. Lindholm L.H., Ibsen H., Borch-Johnsen K. et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 1879-1886.
199. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 33. - P. 1130-1134.
200. Dunder K., Lind L., Zethelius B. et al. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study // *Br. Med. J.* - 2003. - Vol. 326. - P. 681.
201. Aksnes T.A., Kjeldsen S.E., Rostrup M. et al. The impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial population // *Hypertension.* - 2007. - Vol. 50. - P. 467-473.
202. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26. - P. 403-411.

203. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 712-719.
204. Aksnes T.A., Flaa A., Strand A. et al. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25. - P. 15-23.
205. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 1547-1559.
206. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension // *J. Hypertens.* - 1987. - Vol. 5. - P. 93-98.
207. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability // *J. Hypertens.* - 1993. - Vol. 11. - P. 1133-1137.
208. Dahöf B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 896-906.
209. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2417-2428.
210. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P. et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 793-796.
211. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients age 80. years or older // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 1887-1898.
212. Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) // *J. Hypertens.* - 1996. - Vol. 16. - P. 1237-1245.
213. Liu L., Wang J.L., Gong L. et al.; for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* - 1998. - Vol. 16. - P. 1823-1829.
214. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 1491-1498.
215. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials // *BMJ.* - 2008. - Vol. 336. - P. 1121-1123.
216. Fagard R.H., den Enden M., Leeman M. et al. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 1297-1302.
217. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension // *Arch. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 167. - P. 1884-1891.
218. Simonson D.C. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients // *Diabetes Care.* - 1988. - Vol. 11. - P. 821-827.
219. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 374-381.
220. Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension.* - 1992. - Vol. 19. - P. 403-418.
221. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2. diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications // *J. Hypertens.* - 1993. - Vol. 11. - P. 309-317.
222. Tarnow L., Rossing P., Gall M.A. et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V // *Diabetes Care.* - 1994. - Vol. 17. - P. 1247-1251.
223. Grossman E., Messerli F.H. Diabetic and hypertensive heart disease // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 125. - P. 304-310.

- 224.Miettinen H., Haffner S.M., Lehto S. et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects // *Stroke*. - 1996. - Vol. 27. - P. 2033-2039.
- 225.Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature // *Arch. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 157. - P. 1413-1418.
- 226.Teuscher A., Schnell H., Wilson P.W. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure // *Diabetes Care*. - 1988. - Vol. 11. - P. 246-251.
- 227.ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2. diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 829-840.
- 228.Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 88-136.
- 229.Rocchini A.P. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2000. - Vol. 10. - P. 287-294.
- 230.Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // *Br. Med. J.* - 1982. - Vol. 285. - P. 685-688.
- 231.Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 1456-1462.
- 232.Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 165. - P. 1410-1419.
- 233.Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2. diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 685-696.
- 234.Rodgers A., Neal B., MacMahon S. The effects of blood pressure lowering in cerebrovascular disease // *Neurol. Rev. Int.* - 1997. - Vol. 2. - P. 12-15.
- 235.Yusuf S., Diener H.-C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1225-1237.
- 236.International Society of Hypertension (ISH). Statement on the management of blood pressure in acute stroke // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 665-672.
- 237.Flack J.M., Neaton J., Grimm R. Jr. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 2437-2445.
- 238.Stokes J., Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study. - P. 30. years of follow-up // *Hypertension*. - 1989. - Vol. 13: 113-18.
- 239.Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet*. - 2000. - Vol. 355. - P. 1582-1587.
- 240.Cohn J.N., Tognoni G., for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1667-1675.
- 241.Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 1107-1114.

ГЛАВА 14. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Francesco Cosentino, Lars Rydén, Pietro Francia

и Linda G. Mellbin

РЕЗЮМЕ

Глава содержит обзор подходов к диагностике и лечению сахарного диабета и метаболического синдрома с точки зрения доказательной медицины и в соответствии с современными научными данными и положениями важнейших международных рекомендаций. Патофизиологию и клиническую тактику при атеросклеротических осложнениях рассматривают в виде свое-образного континуума, соединяя фундаментальные и клинические науки в рамках подхода "bench-to-bedside" ("от лабораторного стола к постели больного").

Подсчитано, что диабетом страдают приблизительно 246 млн человек по всему миру. К 2025 г. ожидается увеличение числа больных на 55%, т.е. до 380 млн человек. Около 50% лиц старше 60 лет в ближайшем будущем будут соответствовать нынешним диагностическим критериям метаболического синдрома. Гипергликемия и инсулинорезистентность переводят клетки в состояние повышенного оксидативного стресса, повышают риск развития сопутствующих заболеваний и сопровождают многие факторы сердечно-сосудистого риска - артериальную гипертензию, нарушения обмена липидов, провоспалительное состояние, активацию процессов коагуляции и тромбообразования. Смертность от всех ССЗ среди больных сахарным диабетом в 2-8 раз выше, чем в популяции в целом, а ИБС служит причиной смерти этой категории больных в 75% случаев. Столь большая значимость заболевания требует внедрения понятных систем стратификации риска для идентификации пациентов, у которых вне зависимости от контроля гликемии наступит улучшение за счет коррекции факторов риска статинами, ацетилсалициловой кислотой и антагонистами РААС, а также за счет проведения инвазивных коронарных вмешательств с использованием стентов с лекарственным покрытием и антитромботических препаратов для предотвращения сердечно-сосудистых событий.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет характеризуется состоянием длительной гипергликемии, гиперинсулинемии и избытка свободных жирных кислот в циркулирующей крови вследствие генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды. Распространенность сахарного диабета неуклонно возрастает. При диабете повышен риск сердечно-сосудистых расстройств с поражением сердца, головного мозга и периферических сосудов. Несмотря на то что доля ССЗ, сопровождающих диабет, увеличивается, по-прежнему остается много открытых вопросов, касающихся временных взаимоотношений между диабетом и болезнями системы кровообращения, вклада общепринятых факторов риска и роли факторов риска, специфических для сахарного диабета. Основные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как повышение сывороточной концентрации ХС ЛПНП, артериальная гипертензия и курение, остаются важными детерминантами развития заболеваний сердца и сосудов при сахарном диабете (см. главу 12). Кроме того, сопровождающие диабет факторы (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, альбуминурия, повышение концентрации фибриногена в плазме крови и избыточная активация воспаления) еще больше усугубляют сердечно-сосудистый риск. Следовательно, значительное накопление факторов атерогенеза служит связующим звеном нынешней эпидемии сахарного диабета и болезней системы кровообращения. Сахарный диабет преумножает риск заболеваемости и смертности от ССЗ [1]. Помимо хорошо известных микрососудистых осложнений диабета, таких как нефро- и ретинопатия, часто возникают макрососудистые осложнения в виде поражения венечных, периферических и сонных артерий.

В этой главе вопросы патофизиологии и лечения атеросклеротических осложнений диабета рассмотрены не отдельно, а в виде континуума. В настоящее время врачи, курирующие пациентов с ССЗ, должны осознавать вклад сахарного диабета и вред аккумуляции факторов риска для сердца и сосудов. Необходимо раннее выявление атерогенных метаболических нарушений и нарушения толерантности к глюкозе, предшествующих развитию сахарного диабета, а также своевременное осуществление лечебных мероприятий. Приоритет в лечении отдается модификации основных факторов риска. Все больше данных указывает на то, что контроль факторов сердечно-сосудистого риска отдаляет начало ССЗ и связанных с ними осложнений сахарного диабета [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

В 1997 г. А.Ф. Эймос (A.F. Amos) с соавт. [3] определили, что во всем мире сахарным диабетом страдают 124 млн человек, и предсказали повышение этого числа до 221 млн к 2010 г. Последние прогнозы Международной федерации диабета превосходят указанные данные - в 2007 г. диабетом страдали уже 246 млн человек (6% населения мира), и к 2025 г. ожидается повышение заболеваемости на 55%, т.е. до 380 млн человек (7% населения мира). Кроме того, в 2007 г. у 308 млн человек была нарушена толерантность к глюкозе, а ожидаемый прирост распространенности этого нарушения к 2025 г. составляет 36%, т.е. до 418 млн человек (рис. 14.1). Значительная часть людей не знают о своем состоянии и не получают лечения. Увеличивающаяся частота таких важных предрасполагающих к диабету факторов, как ожирение, малоподвижный образ жизни и нарушение толерантности к глюкозе, и в развитых, и в развивающихся странах предвещает, что сахарный диабет будет оставаться растущей всемирной проблемой и важной причиной ССЗ.

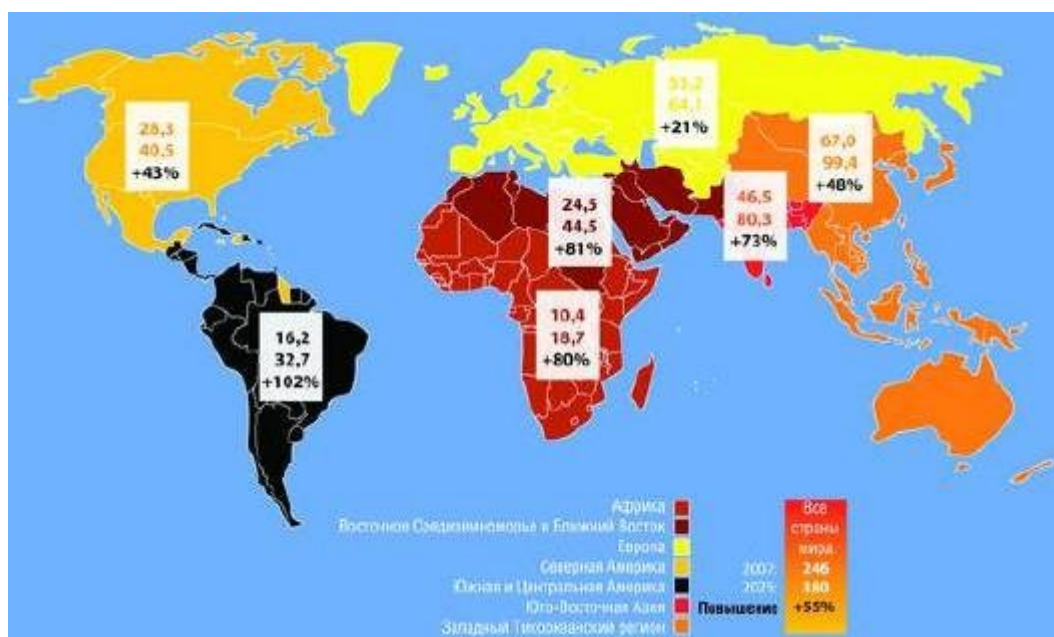


Рис. 14.1. Прогноз изменения распространенности сахарного диабета среди населения всего мира (возрастная группа 20-79 лет) на 2007 и 2025 гг., млн. Источник (с разрешения): IDF Atlas, 3rd edn. / International Diabetes Federation. - 2006. - <http://www.eatlas.idf.org/prevalence>.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностика сахарного диабета типа 1 зачастую основана на таких симптомах, как жажда и увеличение объема выделенной мочи, рецидивирующие инфекции, необъяснимое снижение массы тела и глюкозурия. Концентрация глюкозы в плазме крови, превышающая представленные в табл. 14.1 значения, указывает на наличие сахарного диабета типа 1. Сахарный диабет типа 2 зачастую протекает бессимптомно до того момента, пока сердечно-сосудистое событие не станет поводом для определения плазменной концентрации глюкозы.

Таблица 14.1. Референсные диагностические значения для сахарного диабета и других категорий гипергликемии

Категории гипергликемии	Концентрация глюкозы в венозной крови, ммоль/л (мг/дл)	
	Цельная кровь	Плазма
Сахарный диабет		
Натощак	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)

или		
Через 2 ч после приема 75 г декстрозы	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)
или оба значения		
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак	≥6,1 (<110)	≥7,0 (<126)
и (если измеряли)		
Через 2 ч после приема 75 г декстрозы	≥6,7 (≥120) и <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) и <11,1 (<200)
Нарушение гликемии натощак		
Натощак	≥5,6 (≥100) и <6,1 (<110)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)
и (если измеряли)		
Через 2 ч после приема 75 г декстрозы	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)

Изменено (с разрешения): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation - Geneva: WHO.

В норме концентрация глюкозы в плазме крови натощак ниже 6,1 ммоль/л (110 мг/дл). Нарушение гликемии натощак определяют при условии, что плазменная концентрация глюкозы натощак находится в пределах от 6,1 ммоль/л до 7 ммоль/л (126 мг/дл). Концентрация выше 7,0 ммоль/л подтверждает диагноз сахарного диабета.

Среди рутинных методов оценки метаболизма глюкозы постпрандиальную гликемию наиболее точно отражает стандартный 2-часовой оральный глюкозотолерантный тест. Во время теста пациенты голодают в течение ночи, затем у них определяют плазменную концентрацию глюкозы до и через 2 ч после приема внутрь 75 г декстрозы. Если концентрация глюкозы через 2 ч находится в пределах от 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) до 11,1 ммоль/л (199 мг/дл), диагностируют нарушение толерантности к глюкозе, если же концентрация превышает 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) - диагностируют сахарный диабет [4].

В клинической практике к проведению теста толерантности к глюкозе целесообразно прибегать в случаях, когда полученные значения гликемии находятся в промежуточных пределах (т.е. когда концентрация глюкозы в плазме крови не позволяет установить или исключить диагноз сахарного диабета) или показатель гликемии натощак ниже необходимого для диагностики сахарного диабета. В связи с этим, несмотря на недавнее снижение в рекомендациях Американской ассоциации диабета [5] нормального показателя гликемии натощак до 5,5 ммоль/л и показателя нарушенной гликемии натощак от 5,5 ммоль/л до 7,0 ммоль/л, многие лица с нарушением метаболизма углеводов в отсутствие глюкозотолерантного теста остаются неидентифицированными. В частности, более низкая плазменная концентрация глюкозы натощак возможна у лиц, у которых гликемия через 2 ч после сахарной нагрузки соответствует критериям сахарного диабета (это бывает у людей небольшим избыточным весом и людей пожилого возраста). С другой стороны, у пациентов среднего возраста с большей массой тела наиболее вероятно выявление диагностических значений концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Факт постановки диагноза требует идентификации лиц с высоким риском развития осложнений, которым показана ранняя профилактика. Предпочтительно использовать оба метода: и определение глюкозы плазмы крови натощак, и проведение 2-часового теста [6]. Нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак сами по себе не имеют клинического

значения. Это, скорее, категории риска развития сахарного диабета и/или ССЗ. Нарушение толерантности к глюкозе нередко ассоциировано с метаболическим синдромом (синдромом инсулинорезистентности). Таким образом, нарушение толерантности к глюкозе не всегда вовлечено напрямую в патогенез заболевания системы кровообращения, но всегда выступает в роли маркера повышенного риска.

Больные сахарным диабетом типа 2 составляют более 90% всех пациентов с диабетом и атеросклерозом, по-этому в данной главе основное внимание сосредоточено именно на этом типе заболевания, характеризуемом инсулинорезистентностью и/или неадекватной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы. Не следует, однако, забывать, что у пациентов с диабетом типа 1 риск развития сердечно-сосудистых событий также повышен.

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

У пациентов с сахарным диабетом, по сравнению с не страдающими им лицами, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в 2-8 раз выше. Причиной смерти больных сахарным диабетом в 75% случаев служит ИБС [7, 8]. При этом сахарный диабет обнаруживают у 20-30% пациентов с ОКС, а нарушение толерантности к глюкозе - еще у 40% [9-11].

Как госпитальные, так и отдаленные показатели смертности от ИМ у больных диабетом в 2 раза превышают таковые пациентов без диабета (рис. 14.2).

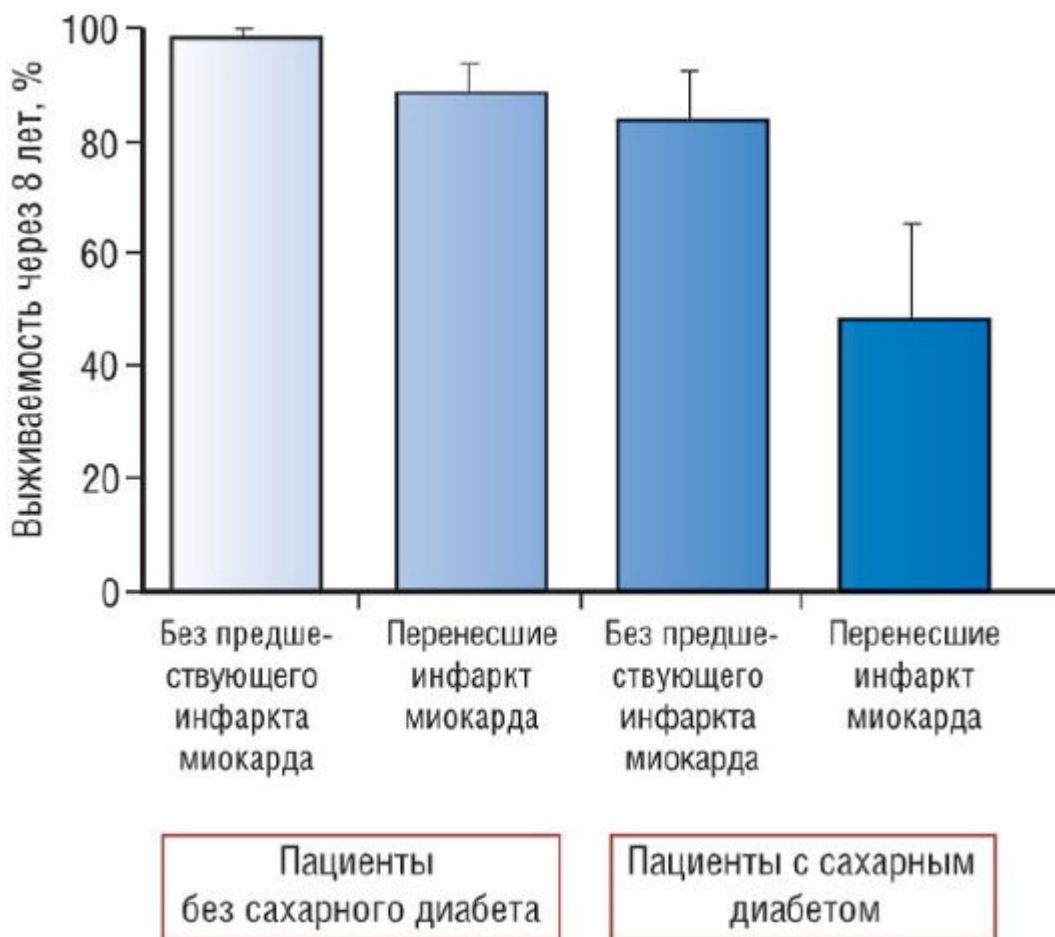


Рис. 14.2. Смертность среди больных сахарным диабетом, перенесших острый ИМ. Изменено (с разрешения): Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 339. - P. 229-234.

В одном из популяционных исследований [12] 7-летняя частота первого ИМ или смерти среди больных сахарным диабетом составила 20%, в то время как у пациентов без диабета - лишь 3,5%. Наличие в анамнезе острого ИМ повышало риск повторных инфарктов или смерти от сердечно-сосудистых событий в обеих исследуемых группах (18,8% у пациентов без сахарного диабета, 45% - у больных диабетом). Таким образом, у больных диабетом без предшествовавшего ИМ уровень риска последующих коронарных событий равен таковому у пациентов без диабета, перенесших ИМ. Эти данные привели к тому, что ATP III (Adult Treatment Panel III of the National

Cholesterol Education Program, Третья редакция стандартов по лечению взрослых лиц национальной образовательной программы США по атеросклерозу) расценивает сахарный диабет как эквивалент фактора риска ССЗ, требующий агрессивного антиатеросклеротического лечения [13].

Сопутствующие заболевания (включая ХПН, поражение церебральных и периферических сосудов) зачастую ухудшают прогноз. Повышение распространенности, ассоциация с заболеваниями системы кровообращения и связанные с этим высокие показатели заболеваемости и смертности делают сахарный диабет серьезной проблемой общественного здоровья.

ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Гипергликемия характерна как для диабета типа 1, так и для диабета типа 2. В нескольких исследованиях была выявлена связь между повышением концентрации глюкозы в плазме крови и возрастанием сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [14]. Растущие усилия направлены на выяснение влияния глюкозы на функцию сосудов, в том числе на эндотелиальную функцию и биодоступность оксида азота (NO).

Эндотелий вносит вклад в контроль тонуса гладкой мускулатуры стенки сосудов путем выделения NO, вызывающего вазодилатацию и ингибирующего тромбоциты (т.е. предотвращающего сосудистый спазм и формирование тромба).

Реакцию образования NO из терминального гуанидинового атома азота L-аргинина катализируют ферменты семейства NO-синтаз (NOSs). Один из этих ферментов, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), Ca^{2+} -зависима. Она постоянно находится в клетках различных типов, включая клетки эндотелия.

Активность превращения L-аргинина в NO определяется балансом между синтезом и распадом NO путем его реакции с супероксид-анионом (O_2^-). В физиологических условиях O_2^- заметно не влияет на образование этой молекулы, поэтому NO может оказывать свое протективное действие на сосуды, способствуя поддержанию антиатеросклеротических условий. Однако при наличии факторов сердечно-сосудистого риска продукция супероксид-аниона быстро становится избыточной, NO инактивируется, повышается концентрация пероксинитрита (ONOO^-) - очень мощного оксиданта (рис. 14.3).

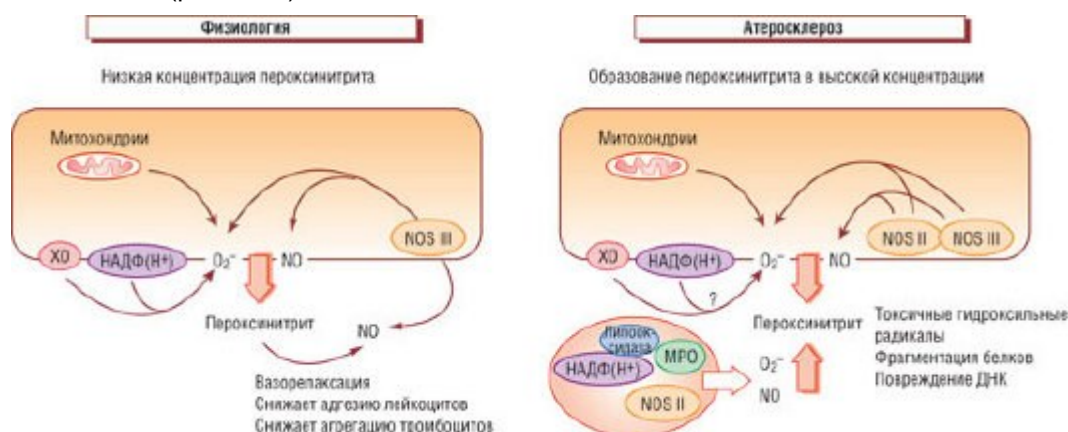


Рис. 14.3. В условиях атеросклероза возникает избыточная продукция O_2^- . Супероксид-анион быстро инактивирует NO, что приводит к образованию большого количества пероксинитрита (ONOO^-), оказывающего токсический эффект на клетки. Обратите внимание на возможные источники O_2^- , изображенные слева. MPO - миелопероксидаза; НАДФ(H⁺) - восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата; NOS - синтаза оксида азота. Источник (с разрешения): Wever R.M., Lüscher T.F., Cosentino F. et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 108-112.

Эндотелиальная дисфункция, присущая сахарному диабету уже на ранних стадиях, характеризуется снижением биодоступности оксида азота и сопутствующим повышением

образования супероксид-аниона [15-17] (рис. 14.4). Потеря биодоступности оксида азота предшествует развитию необратимого атеросклероза и служит независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

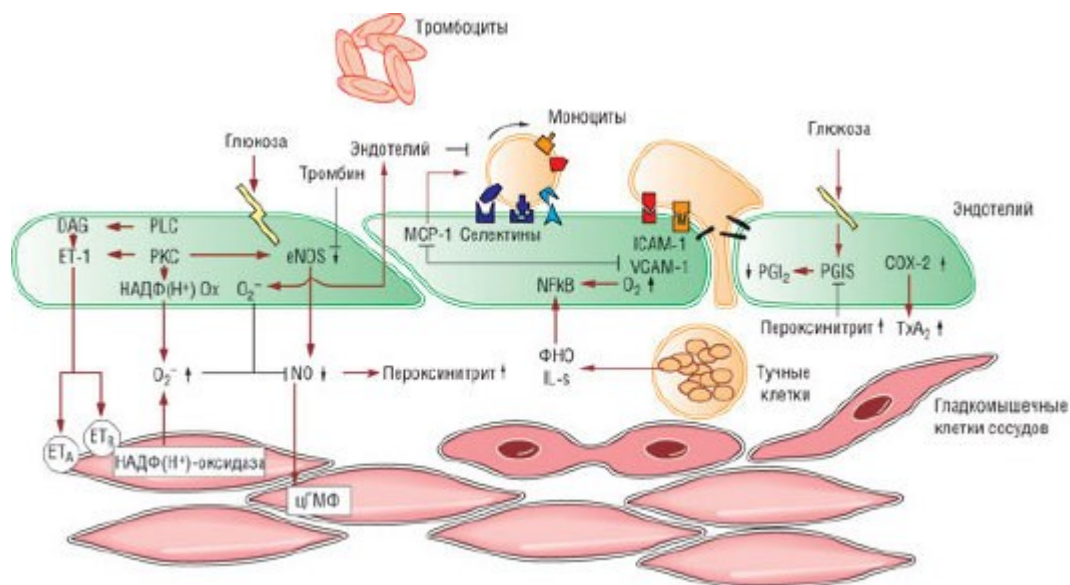


Рис. 14.4. Гипергликемия и производимые эндотелием вазоактивные субстанции. ФНО - фактор некроза опухолей; НАДФ(Н⁺) - восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат; COX-2 - циклооксигеназа-2; DAG - диацилглицерин; eNOS - эндотелиальная NO-синтаза; ET - эндотелин; IL-s - интерлейкины; MCP-1 - моноцитарный белок-хемоаттрактант-1; NFkB - нуклеарный фактор kB; PGIS - простагландинсинтаза; PGI₂ - простагландин; PKC - протеинкиназа C; PLC - фосфолипаза C; TxA₂ - тромбоксан A₂; VCAM-1 - сосудистые молекулы клеточной адгезии. Источник (с разрешения): Creager M.A., Lüscher T.F., Cosentino F. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1527-1532.

Митохондриальная продукция O_2^- - важный медиатор гипергликемического поражения сосудов [16]. Дальнейшее повышение концентрации O_2^- происходит под действием порочного круга, в котором свободные кислородные радикалы (ROS - от *reactive oxygen species*, частицы активного кислорода) индуцируют активацию протеинкиназы C [15] и приводят к повышению протеинкиназа C-опосредованной продукции ROS. Показано, что активация протеинкиназы C глюкозой вовлечена в регуляцию и активацию НАДФ(Н⁺)-зависимой оксидазы - важного сосудистого источника продукции O_2^- [16, 19]. Активность НАДФ(Н⁺) и экспрессия субъединиц белка у пациентов с диабетом повышены во внутренних грудных артериях и больших подкожных венах бедра [20]. Хотя активация протеинкиназы C под действием высокой концентрации глюкозы ведет к "up"-регуляции (т.е. к позитивной регуляции) экспрессии NO-синтазы, повышенный распад оксида азота перекрывает этот эффект и вызывает в конечном счете сокращение биодоступности NO. Таким образом, активация протеинкиназного пути - тот узел во внутриклеточной передаче сигнала, который ведет к индуцированному гипергликемией оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции [21] (рис. 14.5).



Рис. 14.5. Объединенный протеинкиназа C-зависимый механизм служит триггером, при помощи которого гипергликемия индуцирует эндотелиальную дисфункцию и сосудистое воспаление. NO - оксид азота.

Избыток свободных кислородных радикалов влияет на эндотелиальную функцию несколькими путями.

- Супероксид-анион быстро инактивирует NO и превращает его в пероксинитрит [22] - мощный оксидант, который легко проходит через фосфолипидные мембраны и вызывает нитрование субстратов, блокируя регуляторные рецепторы, ферменты-инактиваторы свободных радикалов [23, 24] и ключевые кофакторы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), например тетрагидробиоптерин [25].
- Митохондриальная продукция супероксид-аниона повышает внутриклеточное образование продуктов конечного гликозилирования, что неблагоприятно отражается на эндотелиальной функции в связи с усилением образования свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в клетках сосудов и увеличением эндотелиальной экспрессии различных молекул адгезии, участвующих в атерогенезе [26].
- Активация рецепторов продуктов конечного гликозилирования повышает внутриклеточное образование супероксид-аниона [27] и, вероятно, представляет собой ключевую ступень в развитии атеросклеротического поражения [28].
- Продукция супероксид-аниона активирует гексозаминный путь, который снижает активацию NOS под действием протеинкиназы Akt [29]. Активация Akt далее ограничивается протеинкиназа C-зависимым ингибированием фосфатидилинозитол-3-киназного пути.
- Оксидативный стресс в результате повышения концентрации глюкозы увеличивает содержание диметиларгинина - конкурентного антагониста NOS [30].

Белок-адаптор $p66^{Shc}$ контролирует клеточный ответ на оксидативный стресс. Для лабораторных крыс с дефицитом белка $p66^{Shc}$ ($p66^{Shc-/-}$) характерна повышенная резистентность к свободным кислородным радикалам (ROS), большая продолжительность жизни и менее выраженный атеросклеротический процесс при высоком потреблении жиров. Это свидетельствует о положительном влиянии $p66^{Shc}$ на процесс старения и появление заболеваний с возрастом [31, 32]. Показано также, что у старых крыс с дефицитом белка $p66^{Shc}$ сохраняется, по сравнению с дикими сородичами того же возраста из того же помета, способность к эндотелийзависимой релаксации сосудов [33]. Кроме того, в клетках с фенотипом $p66^{Shc-/-}$ снижена внутриклеточная концентрация свободных радикалов (ROS) и менее выражены изменения в структуре митохондриальной ДНК. Таким образом, белок $p66^{Shc}$ служит важнейшим компонентом внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов [34]. Хотя биохимическую роль белка $p66^{Shc}$ еще только предстоит точно установить, известно, что он участвует в митохондриальной продукции свободных радикалов, выступая в качестве окислительно-восстановительного фермента, и способен окислять цитохром C, образуя проапоптотические свободные радикалы (ROS) в ответ на специфические стрессовые воздействия (рис. 14.6). Эти данные поддерживают концепцию центральной роли белка $p66^{Shc}$ в контроле оксидативного стресса и участия его в патогенезе сосудистых заболеваний [35]. Экспрессия гена белка $p66^{Shc}$ значительно повышается в моноцитах крови больных сахарным диабетом, что

коррелирует с плазменной концентрацией изопростанов - маркеров оксидативного стресса *in vivo* [36]. Следовательно, генетическая делеция белка-адаптора p66^{Shc} предотвращает индуцированную гипергликемией эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс [37]. По совокупности указанных данных можно заключить, что белок p66^{Shc} служит частью сигнального пути, относящегося к индуцированному гипергликемией сосудистому повреждению, и его можно рассматривать в качестве потенциальной мишени терапевтических воздействий, направленных против сосудистых осложнений сахарного диабета.



Рис. 14.6. Биохимические взаимодействия каскада белка p66Shc в митохондриальной электрон-транспортной цепи. Свободные радикалы активируют β -изоформу протеинкиназы C, индуцируя Ser36-сериновое фосфорилирование белка p66Shc, которое позволяет перенести этот белок из цитозоля к митохондриям. В митохондриях p66Shc связывается с белками комплекса импорта TIM-TOM. Проапоптотические стимулы дестабилизируют комплекс p66Shc-mtHsp70 и приводят к переходу белка p66Shc в мономерную форму [8, 10]. Сразу после активации белок p66Shc начинает окислять цитохром C и катализирует превращение O₂ в H₂O₂. Перекись водорода способствует открытию митохондриальных пор с последующим повышением проницаемости митохондриальной мембраны для ионов, растворимых веществ и воды, набуханием и разрушением органелл и дальнейшим высвобождением проапоптотических факторов в цитозоль. НАДН - никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма), НАД⁺ - никотинамидадениндинуклеотид, ФАДН₂ - флавинадениндинуклеотид H₂, ФАД - флавинадениндинуклеотид. Источник (с разрешения): Cosentino F., Francia P., Camici G.G. et al. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc protein // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2008. - Vol. 28. - P. 622-628.

Влияние сахарного диабета на сосудистую функцию не ограничивается воздействием на эндотелий. Происходит ослабление вазодилатирующего ответа на экзогенные доноры NO, а дисрегуляцию функции гладкомышечных клеток стенки сосуда еще более усугубляют нарушения функционирования симпатической нервной системы. При диабете увеличивается активность протеинкиназы C, продукция ядерного фактора-кВ и образование свободных кислородных радикалов, в том числе и в гладкомышечных клетках сосудов. Более того, диабет способствует усилению миграции гладкомышечных клеток сосудов в область формирующихся атеросклеротических повреждений, где эти клетки реплицируются и продуцируют внеклеточный матрикс. Так осуществляются важные этапы образования атеросклеротической бляшки [38]. Апоптоз сосудистых гладкомышечных клеток в атеросклеротической бляшке также усилен настолько, что в бляшках пациентов с диабетом обнаруживают малое количество гладкомышечных клеток, чем и обусловлена выраженная склонность бляшек к разрывам [39]. Выработка цитокинов приводит к уменьшению синтеза коллагена гладкомышечными клетками сосудов и повышает продукцию матричных металлопротеиназ, значительно повышая вероятность дестабилизации бляшки.

Учитывая вышеописанные эффекты гипергликемии на функцию сосудов, можно прийти к заключению, что обеспечение хорошего гликемического контроля само по себе способно защитить пациента от микро- и макрососудистого повреждения и улучшить прогноз. Эпидемиологические исследования доказали, что повышение плазменной концентрации глюкозы ассоциировано с сердечно-сосудистыми событиями. Однако об эффекте строгого гликемического контроля известно меньше. Несколько клинических исследований со значительными периодами наблюдения сосредоточились на изучении влияния различных сахароснижающих препаратов на смертность и развитие заболеваний системы кровообращения у больных диабетом. Рандомизированное проспективное мультицентровое клиническое исследование UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study, Проспективное исследование диабета в Великобритании) показало, что интенсивные схемы сахароснижающей терапии у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 были ассоциированы с уменьшением риска микрососудистых осложнений и достоверным снижением риска ИМ ($p=0,052$). Среди пациентов с избыточным весом, исходно получавших метформин, наблюдали снижение риска ИМ на 39% ($p=0,01$) и риска смерти от любой причины на 36% ($p=0,01$) [40]. При оценке состояния лиц, получавших лечение в рамках UKPDS, спустя 10 лет после завершения исследования сохранялось преимущество раннего достижения хорошего гликемического контроля в отношении микро- и макрососудистых исходов [41]. В группе больных, получавших препараты сульфонилмочевины и инсулин, относительное снижение риска сохранялось через 10 лет для любой связанной с диабетом конечной точки и микрососудистых поражений, а снижение риска

развития ИМ и смерти от любой причины появилось со временем, по мере возникновения сердечно-сосудистых событий. Долгосрочные преимущества после терапии метформинном были выявлены в группе больных с избыточной массой тела (рис. 14.7). Риски и достоинства жесткого гликемического контроля будут подробнее обсуждены в следующих разделах.

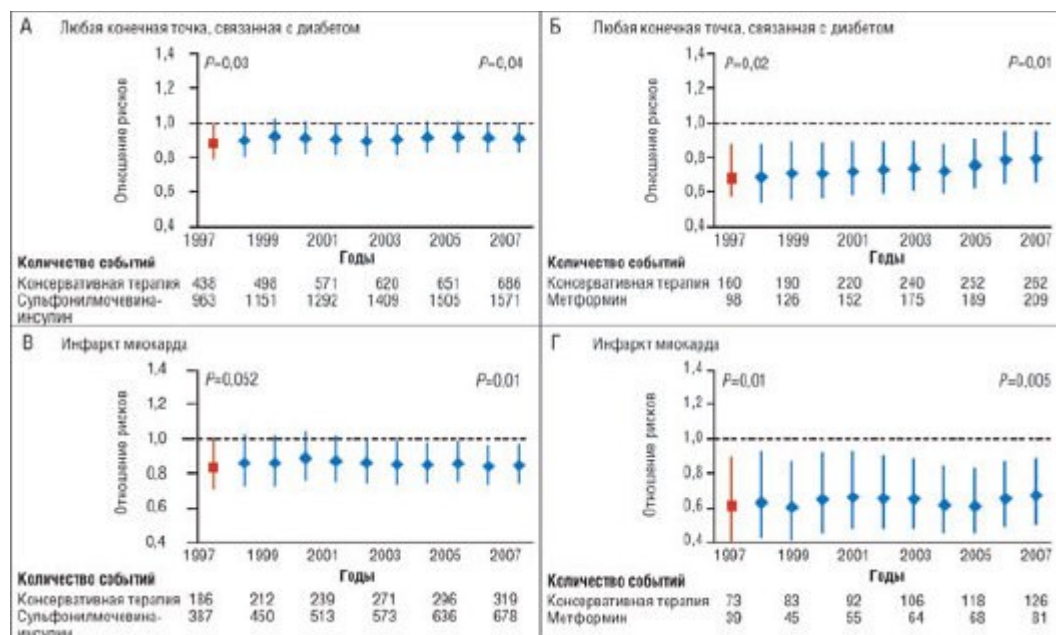


Рис. 14.7. Отношения шансов для любых связанных с диабетом конечных точек (верхняя часть) и для ИМ (нижняя часть) у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в исследовании UKPDS. А и В - интенсивный контроль гликемии с использованием препаратов сульфонилмочевины и инсулина, по сравнению с обычной терапией. Б и Г - те же сопоставления для метформина. Интенсивная схема лечения, особенно основанная на метформине, улучшает прогноз. Показаны общие значения к концу исследования в 1997 г. (красные квадраты), а также ежегодные значения в течение 10-летнего мониторингирования после завершения исследования (синие ромбы). Изменено (с разрешения): Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 1577-1589.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Инсулинорезистентность присуща сахарному диабету типа 2. Инсулин стимулирует продукцию NO в эндотелиальных клетках, увеличивая активность NO-синтазы через активацию фосфатидилинозитол-3-киназы и Akt-киназы. У здоровых лиц инсулин повышает эндотелийзависимую (NO-опосредованную) вазодилатацию, в то время как у лиц с инсулинорезистентностью эндотелийзависимая вазодилатация снижена. Кроме того, инсулин-опосредованная утилизация глюкозы обратно коррелирует со степенью нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. Нарушение эндотелийзависимого расширения сосудов при наличии резистентности к инсулину можно объяснить изменениями внутриклеточной передачи сигнала, вызывающими уменьшение продукции NO.

Передача сигнала инсулина через фосфатиди-лино-зитол-3-киназный сигнальный путь нарушается, инсулин становится менее способным к продукции NO. С другой стороны, реализация сигнала инсулина по пути митоген-активированной протеинкиназы остается интактной. Активация митоген-активированной протеинкиназы ассоциирована с повышением продукции эндотелина и большей выраженностью воспаления и тромбообразования.

Инсулинорезистентность - отличительная черта сахарного диабета. Ее тяжесть напрямую соотносится с сердечно-сосудистыми исходами [42, 43]. В исследовании UKPDS наиболее вероятной причиной, вследствие которой бигуанид метформин снижает частоту макроваскулярных событий, служит улучшение чувствительности к инсулину. Однако добавление метформина к терапии препаратами сульфонилмочевины увеличивает сердечно-сосудистый риск [44].

Недавно внедренные в практику тиазолидиндионы дают иную возможность уменьшения инсулинорезистентности [45] (рис. 14.8). Эти ЛС воздействуют на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-γ. Эти ядерные рецепторы участвуют в дифференцировке клеток сосудов и жировой ткани [46]. Тиазолидиндионы, по-видимому, обладают также

противовоспалительными качествами, что может оказывать благоприятное воздействие на естественное течение атеросклеротического процесса. ЛС, действие которых направлено на улучшение чувствительности тканей к инсулину, такие как метформин и тиазолидиндионы, улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию. В настоящее время после отзыва с рынка троглитазона[®] из-за его гепатотоксичности в большинстве стран для коррекции гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 одобрены росиглитазон и пиоглитазон (см. "Гликемический контроль").

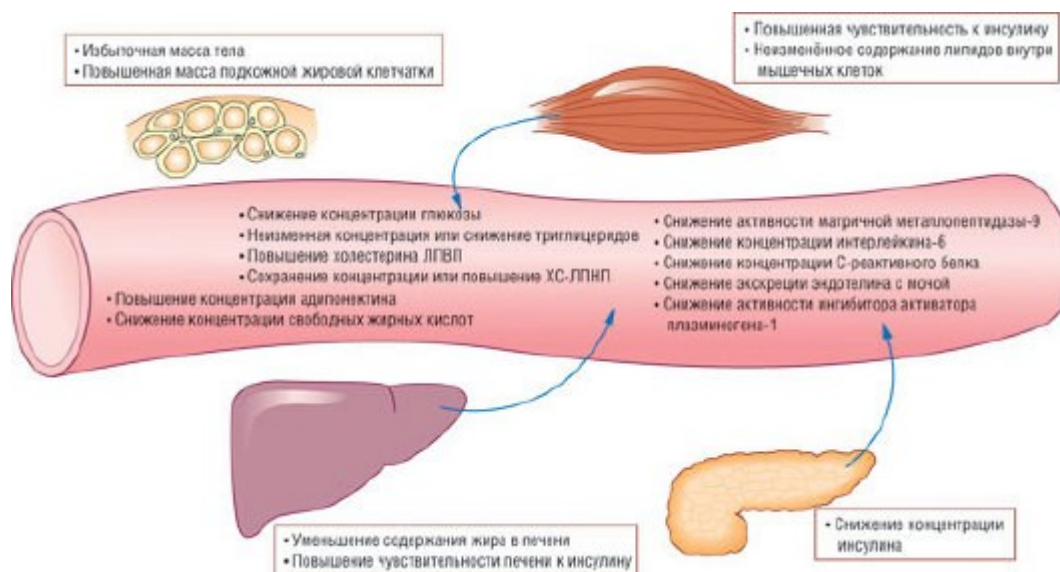


Рис. 14.8. Механизм действия тиазолидиндионов у людей in vivo. Источник (с разрешения): Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1106-1118.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Учитывая существенную роль оксидативного стресса в эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическом процессе при диабете, возрастающие усилия направлены на изучение предполагаемого эффекта терапии антиоксидантами.

Несмотря на свидетельства обратимости эндотелиальной дисфункции под действием антиоксидантов [47], данные клинических исследований не поддерживают внедрение антиоксидантной терапии при сахарном диабете [48, 49].

Может показаться, что это опровергает роль оксидативного стресса в патогенезе атеросклероза. Однако есть несколько причин полагать, что указанное заключение не оправдано и что прибегать к лечению с помощью антиоксидантов, вероятно, не лучший подход для уменьшения оксидативного стресса. Скорость реакции между витамином Е и супероксидом на несколько порядков меньше, чем скорость реакции между супероксидом и NO. Более того, многие из окислительных превращений происходят в цитоплазме и во внеклеточном пространстве, поэтому не могут подвергнуться влиянию жирорастворимых антиоксидантов, которые концентрируются в липидных мембранах и липопротеинах. Наконец, антиоксиданты способны превращаться в прооксиданты после отщепления радикала. Так, витамины Е и С становятся токофероксильным и аскорбильным радикалами соответственно. Токофероксильный радикал может быть восстановлен другими антиоксидантами, например витамином С или коэнзимом Q₁₀. Именно поэтому использование "коктейлей" антиоксидантов вместо высоких доз какого-то одного препарата может быть более эффективным. С учетом вышеизложенных соображений, возможно, витамины-антиоксиданты никогда не окажутся востребованными для ограничения сосудистого оксидативного стресса. Дальнейшие исследования по предотвращению сосудистых диабетических поражений на ранних стадиях должны быть направлены на идентификацию субстанций, оказывающих антиоксидантное действие не за счет удаления радикалов, а за счет блокирования их образования.

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Как правило, сахарный диабет приводит к повышению в плазме крови концентрации триглицеридов и ХС ЛПНП и к снижению концентрации ХС ЛПВП. Эти изменения влияют на естественное развитие атеросклеротического процесса, повышая склонность к развитию ИБС, инсульта и заболеваний периферических сосудов.

Повышение высвобождения свободных жирных кислот - ключевой момент изменения обмена липидов при сахарном диабете. Избыток циркулирующих свободных жирных кислот образуется вследствие усиленного их высвобождения из жировой ткани и одновременного снижения захвата из скелетных мышц [50]. В ответ на избыток свободных жирных кислот в печени увеличивается выработка ЛПОНП и синтез эфиров ХС [51]. Накопление богатых триглицеридами липопротеинов (возникающее, в том числе, и в результате снижения их расщепления липопротеинлипазой) приводит к гипертриглицеридемии и снижению содержания ЛПВП, обеспечивая переход от ЛПВП к ЛПОНП с помощью белка-переносчика эфиров ХС [51].

Происходит не только уменьшение количества ЛПВП, но и нарушение их функций. Обнаружено, что ЛПВП у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом типа 2 не так эффективно предотвращают окисление ЛПНП, как ЛПВП у лиц без диабета [52]. Кроме того, повышение образования ЛПОНП и нарушение транспорта ХС и триглицеридов между ЛПОНП и ЛПНП увеличивает плазменную концентрацию мелких и плотных проатерогенных частиц ЛПНП [53], которые еще более подвержены окислению из-за нарушения антиоксидантных защитных свойств плазмы крови пациентов с сахарным диабетом.

Подобные изменения липидного профиля имеют важные клинические последствия и служат одной из основных терапевтических мишеней. Нефармакологический подход к терапии, включающий изменение диетических привычек, снижение массы тела и физические упражнения [54], - терапия первой линии, зачастую, к сожалению, себя не оправдывающая. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), увеличивающие клиренс ЛПНП и снижающие образование ЛПОНП, - краеугольный камень антигиперлипидемической терапии.

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Скандинавское исследование выживаемости при терапии симвастатином) прием симвастатина снизил риск общей смертности и ИМ среди пациентов с сахарным диабетом на 43% и 55% соответственно, а среди пациентов без диабета - на 29% и 32% соответственно [55]. Аналогично в исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial, Уровень ХС и повторные сердечно-сосудистые события) было продемонстрировано снижение частоты кардиоваскулярных событий на 24% у пациентов с диабетом, ИБС и повышенной или средней сывороточной концентрацией ХС ЛПНП при использовании статинов [56]. В исследовании HPS (от *Heart Protection Study* - исследование по защите сердца), включавшем 3000 больных сахарным диабетом без признаков атеросклероза на момент участия, симвастатин уменьшал комбинированную конечную точку (ОКС, инсульт или реваскуляризация) на 34% за 5-летний период наблюдения [49].

Не так давно были протестированы дополнительные преимущества достижения целевой концентрации ХС ЛПНП ниже той, что была принята ранее. В исследовании PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, Оценка терапии правастатином или аторвастатином и антибактериальной терапии) сравнивали стандартную терапию статинами (правастатин в дозе 40 мг/сут) с интенсивной схемой лечения (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) у 4162 пациентов в течение 10 дней от возникновения ОКС [57]. Более интенсивная терапия (позволившая снизить среднюю концентрацию ЛПНП до 1,6 ммоль/л, или 62 мг/дл) была ассоциирована со статистически достоверным уменьшением риска развития сердечно-сосудистых событий на 16% по сравнению со стандартной терапией (средняя концентрация ЛПНП достигла 2,5 ммоль/л, или 97 мг/дл). В исследовании PROVE-IT были включены пациенты с сахарным диабетом (18%), причем в группе диабета гетерогенности эффекта отмечено не было. В другом клиническом испытании TNT (Treat to New Target Trial, Лечение до новых целевых уровней) оценивали эффекты интенсивной терапии статинами (аторвастатин в дозе 80 мг/сут), по сравнению со стандартной терапией (аторвастатин в дозе 10 мг/день), у пациентов со стабильными формами ИБС [58]. Исследование TNT включало 1501 пациента с сахарным диабетом. Получены статистически достоверные различия, свидетельствующие в пользу применения более высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) для более выраженного снижения риска первичных событий, времени до цереброваскулярного события и любого сердечно-сосудистого события [59].

Поскольку для сахарного диабета характерны повышенный риск ССЗ и более высокая смертность, первичная профилактика с использованием антигиперлипидемических препаратов служит важным компонентом глобальной профилактической стратегии. В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, Англо-Скандинавское исследование сердечно-сосудистых исходов, секция антигиперлипидемической терапии) лечение аторвастатином в дозе 10 мг сравнивали с плацебо у 10 305 пациентов с артериальной гипертензией с концентрацией ХС (не натошак) 6,5 ммоль/л (251 мг/дл) и ниже, в том числе у 2532 больных сахарным диабетом типа 2. Лечение аторвастатином было ассоциировано со снижением частоты нефатального ИМ и фатальных форм ИБС в первичной конечной точке на 36% после среднего периода наблюдения 3,3 года [60]. В клиническом испытании HPS участвовали

2912 больных диабетом без симптомов ССЗ [43]. В этой группе редукция риска на фоне терапии симвастатином составила 33%.

В превентивном клиническом исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, Совместное исследование аторвастатина при диабете) [61] аторвастатин оценивали в качестве средства первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при отсутствии значительного повышения концентрации ХС ЛПНП (не выше 4,14 ммоль/л). В этой работе 2838 пациентов без заболеваний системы кровообращения в анамнезе были рандомизированы в две группы - в группу плацебо и в группу аторвастатина (10 мг ежедневно), если у них был еще хотя бы один дополнительный фактор риска (ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия). Исследование было прекращено при достижении средней продолжительности периода наблюдения 3,9 лет в связи с отмеченными положительными эффектами аторвастатина. В результате частота острых коронарных событий уменьшилась на 36%, частота операций коронарной ЧТА - на 31%, инсульта - на 48%. Кроме того, при применении аторвастатина смертность снизилась на 27%, однако по этому показателю статистическая достоверность была пограничной.

Благодаря способности повышать концентрацию ЛПВП и снижать концентрацию триглицеридов, не оказывая влияния на гликемический профиль, ниацин* (никотиновая кислота) мог бы стать идеальным ЛС при диабетической дислипидемии [62]. Однако его эффект на сердечно-сосудистые исходы при сахарном диабете до сих пор не доказан. Этот факт, а также наличие хорошо известных побочных эффектов [63], приводит к тому, что ниацин* по-прежнему остается лишь препаратом второй линии.

Производные фиброевой кислоты, такие как агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- α (PPAR- α), также способны повышать сывороточную концентрацию ЛПВП и снижать концентрацию триглицеридов. Клиническое испытание VA-HIT (The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial, Исследование воздействия на концентрацию ХС ЛПВП среди ветеранов) показало снижение риска смерти от ИБС, риска нефатального инфаркта и инсульта на 24% при использовании гемфиброзила у пациентов с диабетом с нормальной сывороточной концентрацией ЛПНП и низкой концентрацией ЛПВП [64]. Результаты исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, Влияние фенофибрата на снижение частоты осложнений ССЗ при сахарном диабете типа 2), проведенного с целью оценить эффект фенофибрата, по сравнению с плацебо, при сахарном диабете типа 2 при наличии или отсутствии ранее диагностированных ССЗ, оказались противоречивыми [65]. После среднего периода наблюдения длительностью 5 лет терапия фенофибратом была ассоциирована со снижением относительного риска смерти от ИБС и развития нефатального ИМ на 11%, но показатель не достиг статистической достоверности. При этом общее число сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, инфаркт, инсульт, операции реваскуляризации сердца и головного мозга) было достоверно снижено. Общая смертность составила 6,6% в группе плацебо и 7,35% - в группе фенофибрата ($p=0,18$).

Из этих результатов следует, что статины остаются препаратами выбора у большинства пациентов с сахарным диабетом. В связи с потенциальным риском миозита [66] совместное использование дериватов фиброевой кислоты и статинов требует жесткого мониторингирования и возможно лишь у отдельных групп пациентов.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия часто сопровождает сахарный диабет. Повышение АД при диабете регистрируют гораздо чаще, чем при его отсутствии [67]. Гипертензия при сахарном диабете типа 1 нередко развивается в результате нефропатии, тогда как сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 служит типичной чертой метаболического синдрома. В 1998 г. в исследовании UKPDS были впервые доказаны преимущества и необходимость строгого контроля АД у больных сахарным диабетом. При этом подчеркнута необходимость назначения комбинации из двух или трех препаратов с целью контроля АД у большинства участвовавших в исследовании пациентов.

Согласно практическим рекомендациям по лечению сахарного диабета, разработанным Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по изучению диабета, предиабета и ССЗ, а также рекомендациям по лечению гипертензии Европейского общества гипертензии, целевым для пациентов с сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии следует считать уровень АД ниже 130/80 мм рт.ст. [2, 68]. Для снижения АД при сахарном диабете эффективны препараты всех основных групп - диуретики, β -адреноблокаторы, иАПФ, БРА и блокаторы медленных кальциевых каналов (табл. 14.2). Тем не менее терапию, в соответствии с современными представлениями, необходимо начинать с воздействия на РАС

(рис. 14.9) с помощью иАПФ или БРА, которые оказывают протективный эффект на сосуды не только за счет снижения АД [69-72]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial, Исследование по оценке профилактики сердечно-сосудистых исходов) рамиприл достоверно приводил к снижению смертности, частоты ИМ и инсульта у более 3000 пациентов высокого риска с диабетом при отсутствии артериальной гипертензии [73]. Лозартан превосшел атенолол по редуцированию комбинированной конечной точки наблюдения (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или ИМ) и общей смертности в большой подгруппе больных диабетом в сочетании с артериальной гипертензией в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study, Исследование применения лозартана для уменьшения конечных точек при гипертензии) [74, 75]. Поскольку оба ЛС обладают одинаковой способностью к снижению АД, разница в их эффекте, очевидно, не зависит от степени его снижения. Такие преимущества обуславливают использование иАПФ и БРА в качестве препаратов первой линии у пациентов высокого риска с сахарным диабетом, вероятно, вне зависимости от наличия у них артериальной гипертензии. Еще один веский аргумент, подчеркивающий ключевую роль воздействия на РААС у пациентов с сахарным диабетом и гипертензией, заключается в способности иАПФ и БРА замедлять ухудшение почечной функции и скорости прогрессирования ХПН [69, 71].

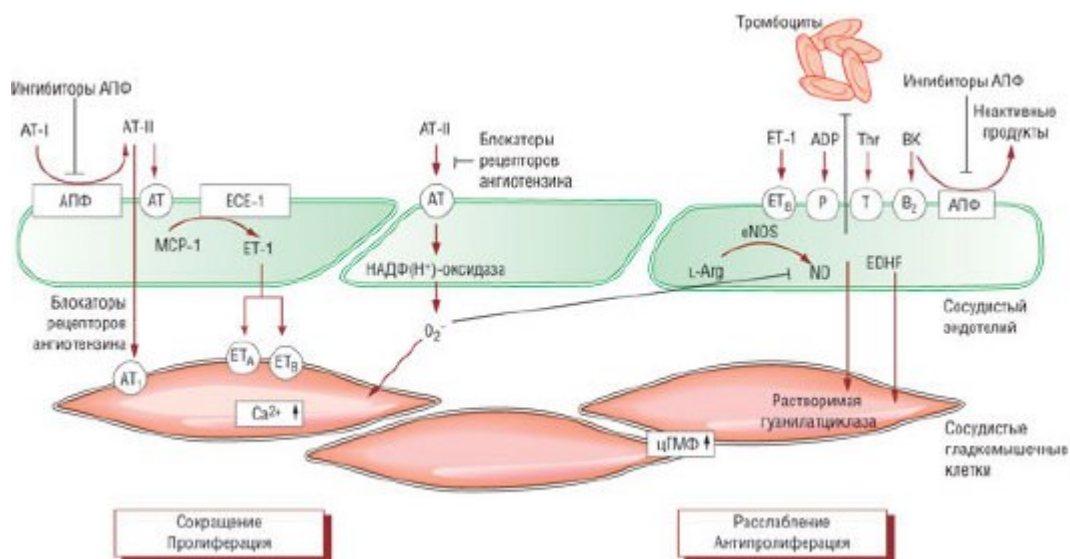


Рис. 14.9. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина на эндотелийзависимые вазоактивные субстанции. НАДФ(Н⁺) - никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленная форма); АТ - ангиотензин; АДФ - адениндинуклеотидфосфат; EDHF - эндотелиальный фактор гиперполяризации; ET - рецептор эндотелина; BK - брадикинин; eNOS - эндотелиальная NO-синтаза; Thр - тромбин; ECE-1 - эндотелинпревращающий фермент-1; MCP-1 - белок-хемоаттрактант моноцитов-1.

Таблица 14.2. Взаимосвязь между снижением артериального давления и риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

Исследо- вание	Числ о паци- ентов	Дли- тель- ность, годы	Контроль АД		Исходная терапия	Исход	Сниже- ние риска, %
			Менее жесткий	Жестки й			
SHER, 1996	583	5	155/72*	143/68*	Хлорталидо н	Инсульт	NS
						Сердечно- сосудистые события	34
						Сердечно- сосудистая смертность	56

Syst-Eur, 1999	492	2	162/82	153/78	Нитрендипин	Инсульт	69
						Сердечно-сосудистые события	62
HOT, 1998	1501	3	144/85*	140/81*	Фелодипин	Сердечно-сосудистые события	51
						ИМ	50
						Инсульт	NS
						Сердечно-сосудистая смертность	67
UKPDS, 1999	1148	8,4	154/87	144/82	Каптоприл или атенолол	Конечные точки, связанные с сахарным диабетом	34
						Смерть	37
						Инсульт	44
						Микрососудистые события	37
HOPE, Micro-HOPE, 2000	3577	4,5	Изменения систолического (2,4 мм рт.ст.) и диастолического (1,0 мм рт.ст.) АД	-	Рамиприл против плацебо	Сердечно-сосудистые события	25
						Сердечно-сосудистая смертность	37
						ИМ	22
						Инсульт	33
						Общая смертность	24
						Впервые выявленный диабет	34
CAPP, 2001	572	7	155/89 против 153/88	-	Каптоприл против диуретиков или β-адреноблокаторов	Фатальный + нефатальный ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смерть	41

IDNT, 2001	1715	2.6	≤135/85	-	Ирбесартан против амлодипина или плацебо	Удвоение сывороточной креатинина + ХПН + смерть от любых причин	23 (амлодипин) против 20 (плацебо)
IRMA, 2001	590	2	144/83	-	Ирбесартан 150 мг или 300 мг против плацебо	Начало диабетической нефропатии	35 (150 мг)
			143/83			141/83	65 (300 мг)
RENAAL, 2001	1513	3,4	152/82 против 153/82	-	Лозартан против плацебо в дополнение к обычной терапии	Удвоение сывороточной концентрации креатинина	25
						ХПН	28
						Смерть	NS
LIFE, 2002	1195	4,8	146/79 против 148/79	-	Лозартан против атенолола	Сердечно-сосудистые события	22
						Общая смертность среди диабетиков	39
						Впервые выявленный диабет	25
INSIGHT, 2003	6321	4	145/82 против 144/82	-	Нифедипин 30 мг или гидрохлоротиазид 25 мг + амилорид 2,5 мг	Сердечно-сосудистая смерть + ИМ + ХСН + инсульт	NS
						Совокупность первичных конечных точек, включая смертность от всех причин и смерть от сосудистых и несосудистых причин	24 (нифедипин)
VALUE, 2004	15 245	4	139/79 против 137/78	-	Валсартан против амлодипина	Сердечно-сосудистая смертность + заболеваемость	NS

ASCOT-BPLA, 2005	19 237 (в том числе 13% больных диабетом)	5,5	130/80 у 32% пациентов обеих групп лечения	-	Амлодипин ± периндоприл против ателолол ± тиазидный диуретик	Нефатальный ИМ и фатальная ИБС	NS
UKPDS, 2008	884	10 (частичный мониторинг)	Нет разницы	-	Без попытки поддержания ранее назначенного лечения	Конечные точки, связанные с диабетом	NS
						Смерть	NS
						Инсульт	NS
						Микрососудистые осложнения	NS
ADVANCE, 2008	11 140	4,3	136/73 против 140/73	-	Периндоприл + индапамид против плацебо	Общая смертность	14
						Общие коронарные события	14
						Крупные сосудистые события	9
						Развитие микроальбуминурии	21
ONTARGET, 2008	25 620 (в том числе 37% больных диабетом)	4,8	Изменения АД - 0,9/0,6 мм рт.ст. и 2,4/1,4 мм рт.ст. в группе телмисартана и группе комбинированной терапии соответственно	-	Рамиприл против телмисартана и против сочетания указанных препаратов	Комбинированная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт или госпитализацию в связи с СН	NS
TRANSCEND, 2008	5926 (в том числе 35% больных диабетом)	4,8	Изменения АД - 3,2/1,8 мм рт.ст.	-	Телмисартан против плацебо (в дополнение к обычной терапии)	Комбинированная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт или госпитализацию в связи с СН	NS

Примечания: NS - не значимо, * - АД у больных диабетом + в популяции пациентов без диабета, поскольку АД не указывали отдельно для больных диабетом; ADVANCE - от Action in Diabetes and

Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation; ASCOT - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; CAPP - от Captopril Prevention Project; HOT - от Hypertension Optimal Treatment; IDNT - от Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; IRMA - от Irbesartan MicroAlbuminuria in type 2 diabetes; ONTARGET - от ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; RENAAL - от Reduction in End points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan; SHEP - от Systolic Hypertension in the Elderly Program; Syst-Eur - от Systolic hypertension in Europe; TRANSCEND - от Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease; UKPDS - от United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Источники: Sowers J.R., Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive // Hypertension. - 2002. - Vol. 40. - P. 781-788 и (изменено) Lüscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A. et al. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1655-1661.

Недавние рекомендации [2, 68, 76] заключают, что больные сахарным диабетом подвержены более высокому сердечно-сосудистому риску при показателях АД, близких к верхней границе нормы, и поддерживают раннее начало фармакологической антигипертензивной терапии в сочетании с изменениями образа жизни. Исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation, Действия при диабете и сосудистом поражении: контролируемая оценка применения претеракса^Р и диамикрона^Р) было проведено с целью оценить лечение фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом у 11 140 пациентов с сахарным диабетом типа 2, независимо от наличия у них артериальной гипертензии [51]. В группе получавших лечение периндоприлом и индапамидом была достигнута статистически значимая редукция относительного риска, по сравнению с группой плацебо, по общей и сердечно-сосудистой смертности, общему числу коронарных событий и развитию микроальбуминурии.

Возможное благотворное влияние сочетания иАПФ с БРА при сахарном диабете до сих пор изучается. Недавно опубликованные результаты исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Исследование конечных точек при терапии телмисартаном в монотерапии или в комбинации с рамиприлом) проливают свет на кардиоваскулярную протекцию у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [77]. Вопрос эквивалентности иАПФ и БРА оставался открытым до того момента, пока в ONTARGET не было показано, что эффективность телмисартана (БРА) в дозе 80 мг и рамиприла (иАПФ) в дозе 10 мг при назначении пациентам высокого риска одинакова в отношении комбинированных исходов - сердечно-сосудистой смертности, ИМ и инсульта. Как и ожидалось, пациенты несколько лучше переносили телмисартан. Рамиприл был выбран для сравнения как современный "золотой стандарт" иАПФ по результатам исследования HOPE. ONTARGET - первое клиническое испытание, в котором проверяли гипотезу превосходства добавления БРА к иАПФ по сравнению с монотерапией препаратами указанных групп. Как ни удивительно, комбинация телмисартана и рамиприла не дала дальнейшего снижения частоты неблагоприятных событий. Напротив, ее использование привело к развитию большего числа побочных эффектов, чем в случае монотерапии. Параллельно изучали эффект телмисартана при непереносимости иАПФ: исследование TRANSCEND (от Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in aCE-inhibitor iNtolerant subjects with cardiovascular Disease, Оценочное рандомизированное исследование применения телмисартана у лиц с непереносимостью иАПФ и ССЗ) не выявило статистически достоверного снижения смертности от ССЗ, ИМ или инсульта [78].

Итак, у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией повышен риск сердечно-сосудистых и почечных заболеваний во всем диапазоне изменения АД. Необходимо блокировать РААС независимо от уровня АД. Использование комбинированной терапии, начиная с ранних стадий артериальной гипертензии, способствует облегчению достижения целей профилактики микро- и макрососудистых осложнений.

ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ И ТРОМБОЗЫ

Функция тромбоцитов первостепенна в определении естественного течения атеросклероза и последствий разрыва бляшки, поэтому неудивительно, что сердечно-сосудистый риск тесно связан с нарушениями функций тромбоцитов и расстройствами коагуляции, часто встречаемыми при сахарном диабете. Внутриклеточная концентрация глюкозы в тромбоците соответствует таковой во внеклеточной среде и ассоциирована с избыточным образованием супероксид-аниона, активностью протеинкиназы и снижением NO, вырабатываемого тромбоцитами [79, 80]. Помимо этого, у пациентов с диабетом повышена экспрессия гликопротеинов Ib и IIb/IIIa, что приводит к повышению взаимодействий между тромбоцитами и фактором фон Виллебранда и между

тромбоцитами и фибрином [79] (рис. 14.10). Гипергликемия влияет на функции тромбоцитов, нарушая гомеостаз кальция [81] и, таким образом, изменяя конформацию тромбоцитов, секрецию, агрегацию и образование тромбоксана. К другим нарушениям, влияющим на функцию тромбоцитов, относят нарушение продукции эндотелием NO и простагличина, а также увеличение образования фибриногена, тромбина и фактора Виллебранда [79].

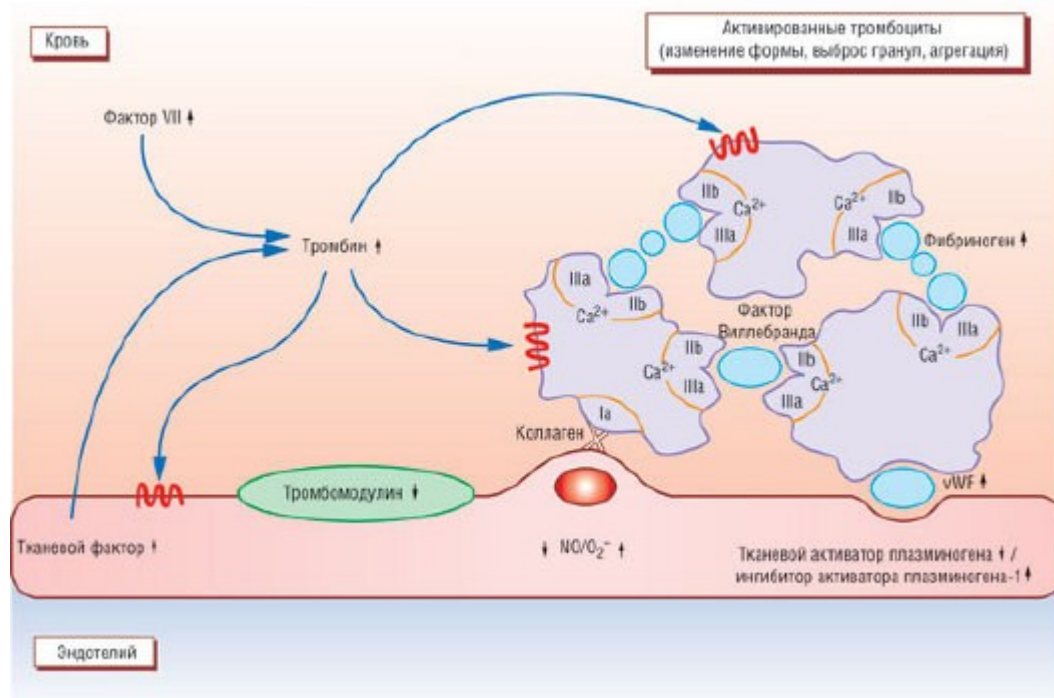


Рис. 14.10. Изменения функций тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции при сахарном диабете обуславливают повышенную агрегацию тромбоцитов и склонность к тромбозу. Повышенная экспрессия гликопротеинов Ib и IIb/IIIa приводит к усилению взаимодействия тромбоцитов как с фактором Виллебранда, так и с фибрином. Биодоступность оксида азота снижается. Активность факторов коагуляции, таких как тканевой фактор, фактор VII и тромбин, повышается; увеличивается концентрация ингибитора активатора плазминогена-1. При этом концентрация эндогенных антикоагулянтов (тромбомодулина) снижается. Источник (с разрешения): Creager M.A., Lüscher T.F., Cosentino F. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1527-1532.

Как известно, у пациентов с диабетом усилена свертывающая способность крови. Так, концентрация плазменных факторов коагуляции (например, фактора VII и тромбина), коагулянтов, вырабатываемых при повреждении тканей (тканевой фактор), и ингибитора активатора плазминогена-1 (ингибитор фибринолиза) повышена, а концентрация эндогенных антикоагулянтов (например, тромбомодулина и протеина C) - снижена [81, 82-85]. Тенденция к активации и агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляция преумножают риск окклюзии артериальных сосудов в результате разрыва атеросклеротической бляшки (см. рис. 14.10).

Результаты ряда исследований демонстрируют, что повышенная склонность к агрегации тромбоцитов у больных сахарным диабетом тесно взаимосвязана с сердечно-сосудистыми исходами. Союз специалистов в области антитромбоцитарной терапии (The Antiplatelet Trialists' Collaboration) проанализировал результаты 195 клинических исследований с участием более чем 135 000 пациентов с повышенным риском сосудистых заболеваний [86]. Установлено, что антиагреганты снижают риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти (рис. 14.11). В исследовании ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, Раннее лечение диабетической ретинопатии) показано, что ацетилсалициловая кислота снижает риск ИМ у пациентов с сахарным диабетом типа 1 и типа 2 без повышения риска кровоизлияния в стекловидное тело или сетчатку, в том числе среди пациентов с ретинопатией [87].

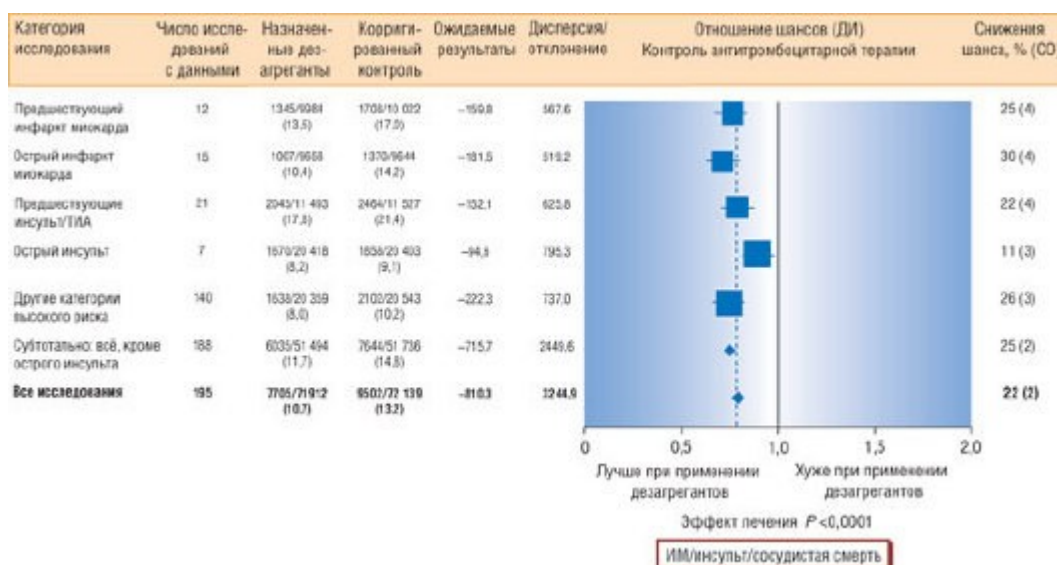


Рис. 14.11. Эффекты антитромботической терапии на частоту ИМ, инсульта и сосудистой смерти по данным организации Antithrombotic Trialists' Collaboration (Союз исследователей антитромботической терапии). ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА - транзиторная ишемическая атака. Источник (с разрешения): Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. - 2002. - Vol. 324. - P. 71-86.

При ОКС антиагреганты оказались особенно эффективны у больных сахарным диабетом. Исследование PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms, Исследование применения ингибиторов рецепторов тромбоцитов в лечении ишемического синдрома у пациентов с симптомами и признаками нестабильного течения ИБС) доказало, что добавление к терапии гепарином тирофибана^Р (антагонист тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa) снижает риск смерти и ИМ, особенно у пациентов с сахарным диабетом [88]. Метаанализ шести крупномасштабных клинических исследований, посвященных в/в использованию ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa при ОКС, показал, что применение таких ЛС у пациентов с сахарным диабетом к 30-му дню снижает смертность на 25% [89]. В клиническом испытании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischaemic Events, Применение клопидогрела при нестабильной стенокардии для профилактики повторных ишемических эпизодов) добавление клопидогрела к терапии ацетилсалициловой кислотой привело к снижению смертности, частоты ИМ и инсульта у пациентов с нестабильной стенокардией, независимо от наличия у них сахарного диабета [90]. Кроме того, обнаружены специфические расширенные преимущества использования данного препарата при сахарном диабете [91].

Таким образом, следует рекомендовать применение ацетилсалициловой кислоты как в качестве средства вторичной профилактики для больных сахарным диабетом, уже перенесших ИМ, с поражением церебральных и периферических сосудов, так и в качестве средства первичной профилактики при сахарном диабете, сопровождаемом дополнительными факторами риска ССЗ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Среди пациентов с ССЗ нарушения углеводного обмена фиксируют нередко.

По данным выполняемого перед выпиской из стационара орального глюкозотолерантного теста, среди пациентов с ИМ при отсутствии указаний на сахарный диабет в анамнезе в 35% случаев обнаруживают нарушение толерантности к глюкозе, а в 31% случаев впервые выявляют сахарный диабет [84].

Подобная частота нарушений углеводного обмена сохраняется в течение 3-12 мес наблюдения, что исключает индуцированное острым заболеванием повышение симпатической активности как основную причину изменений метаболизма и свидетельствует в пользу обоснованности выполнения теста толерантности к глюкозе перед выпиской с целью оценки состояния углеводного обмена [92].

Данные схожего характера были получены и в других крупных исследованиях, таких как исследование EHS (Euro Heart Survey, Европейский сердечно-сосудистый опрос) и CHS (China Heart Survey, Китайский сердечно-сосудистый опрос) [83, 93].

Клиническое исследование EHS проводилось в 110 цен-трах в 25 странах мира с участием 4196 пациентов с ИБС. У 31% больных на момент включения в исследование было известно о ранее диагностированном сахарном диабете типа 2. Чтобы охарактеризовать метаболизм глюкозы у пациентов без анамнеза расстройств углеводного обмена выполняли тест толерантности к глюкозе. Среди пациентов с острыми формами ИБС изменения плазменной концентрации глюкозы были обнаружены в 36% случаев, у 22% этих больных был диагностирован впервые выявленный сахарный диабет. У пациентов со стабильным течением ИБС частота подобных нарушений составила 37% и 14% соответственно.

Во многом схожее по дизайну клиническое испытание CHS с участием 3513 пациентов, страдавших ИБС, было проведено в Китае. Наличие сахарного диабета типа 2 было подтверждено приблизительно у одной трети включенных в исследование пациентов. У остальных лиц при проведении теста толерантности к глюкозе сахарный диабет был диагностирован в 27% случаев, нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак - в 37% случаев. При этом среди пациентов с поражением периферических или церебральных сосудов, у которых предполагали отсутствие каких-либо нарушений углеводного обмена, отклонения гликемии от нормальных показателей при проведении теста толерантности к глюкозе встречались с высокой частотой [94]. Вместе результаты упомянутых исследований убедительно и всесторонне свидетельствуют о значительной распространенности нарушений углеводного обмена (по сравнению с нормальными показателями гликемии) у пациентов с ССЗ, что обуславливает необходимость выработки стратегий скрининга расстройств углеводного обмена у этой категории больных.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Благодаря оптимальному лечению прогноз после перенесенных острых коронарных событий улучшается, однако при сахарном диабете он по-прежнему значительно хуже, чем при его отсутствии [95, 96]. Оценке прогноза ОКС на фоне сахарного диабета посвящено несколько рандомизированных исследований. В исследовании GUSTO I (The first Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial, Глобальное использование стрептокиназы и активатора тканевого плазминогена при окклюзии венечных артерий) участвовали 41 021 пациент с клинической картиной острого ИМ с элевацией сегмента ST, в том числе больные сахарным диабетом, получающие и не получающие инсулин [7]. Показатели 30-дневной смертности среди пациентов с сахарным диабетом значительно превышали таковые при его отсутствии.

Был проведен метаанализ данных шести крупных клинических исследований с участием больных сахарным диабетом и не страдающих им пациентов, госпитализированных по поводу ИМ без подъема сегмента ST и/или нестабильной стенокардии [89]. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом зафиксированы более высокие показатели 30-дневной смертности.

Согласно данным регистра OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes, Организации по оценке стратегий при ишемических синдромах) и шестинационального исследования исходов ОКС без подъема сегмента ST, наличие диабета увеличивает смертность на 57% [8].

Необходимо отметить, что все стадии нарушений углеводного обмена ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Нередко у лиц с нарушенной гликемией сосудистое повреждение развивается на стадии предиабета, несмотря на то что расстройства метаболизма углеводов зачастую распознаются лишь при наступлении сердечно-сосудистого события. В ходе периода наблюдения в исследовании GAMI (Abnormal glucose tolerance a strong predictor of future cardiovascular events in acute MI patients, Нарушение толерантности к глюкозе как предиктор будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ) было показано, что нарушение толерантности к глюкозе, выявленное у пациентов через несколько дней после ИМ, служит независимым предиктором плохого прогноза [10]. По данным исследования EHS, смертность в течение 1 года составила 2,2% среди лиц с ИБС без нарушений углеводного обмена, 5,5% - среди лиц с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, 7,7% -

среди лиц с ранее диагностированным сахарным диабетом типа 2 [97]. На основании этих исследований становится очевидным, что решающее значение для пациентов с сахарным диабетом и ИБС имеет сохранение жизни путем агрессивного лечебного воздействия.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Возможность метаболической поддержки ишемизированного миокарда в настоящее время изучают широко. В клиническом исследовании CREATE-ECLA (Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation-Estudios Cardiológicos Latinoamerica, Клиническое испытание метаболической модуляции при ИМ - кардиологические исследования Латинской Америки) участвовали более 20 000 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, в том числе 18% больных сахарным диабетом типа 2. Пациентов рандомизировали в две группы. Больные первой группы получали большие дозы глюкозо-инсулин-калиевой смеси, пациенты второй группы - обычную терапию.

Глюкозо-инсулин-калиевая смесь не оказывала положительного действия на смертность, остановку сердца или течение кардиогенного шока [98]. Необходимо отметить, что контроль концентрации глюкозы в плазме крови не был целью этого исследования, как и подобных ему.

Наоборот, во время инфузии происходило повышение концентрации глюкозы в плазме крови, чем и можно объяснить отсутствие ожидаемого эффекта. Результаты исследования CREATE-ECLA подтверждают, что в метаболическом вмешательстве, по крайней мере в инфузиях глюкозо-инсулин-калиевой смеси, в ургентной терапии ИМ нет необходимости [99].

Учитывая, что гипергликемия ассоциирована с ухудшением прогноза у пациентов с ИБС, становится очевидно, что жесткий гликемический контроль может способствовать улучшению исхода заболевания. Эта гипотеза была проверена в ходе исследования DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction, Диабет и инфузия смеси инсулина и глюкозы при ИМ) [100]. Из 620 пациентов с сахарным диабетом и острым ИМ, рандомизированных в две группы, 306 получали в/в смесь инсулина и глюкозы в течение как минимум 24 ч с последующим многократным п/к введением инсулина в дозах, необходимых для быстрого и стойкого достижения заданных показателей гликемии. Оставшимся 314 пациентам была назначена обычная сахароснижающая терапия. За период наблюдения (около 3,4 года) 33% пациентов группы интенсивной инсулинотерапии и 44% пациентов контрольной группы скончались ($p=0,011$). Метаболический контроль, оцениваемый по уровню гликемии и концентрации гликированного гемоглобина, достоверно улучшался в группе интенсивной инсулинотерапии по сравнению с контрольной группой. Не ясно, однако, является ли данное преимущество результатом исходной инфузии глюкозо-инсулиновой смеси или продолжительной инсулинотерапии.

Повторное исследование DIGAMI-2 с участием 1253 пациентов с сахарным диабетом типа 2 и ИМ [101] было предпринято с целью дальнейшей оценки описанной проблемы. Данные исследования DIGAMI-2 не подтвердили улучшения выживаемости при применении инициированной при остром ИМ долгосрочной интенсивной инсулинотерапии. Можно предположить несколько причин различий в результатах этих двух исследований. Общая смертность в исследовании DIGAMI-2 оказалась ниже ожидаемой, вероятно, в связи с широким применением инвазивных методов лечения (реваскуляризация), а также заметно лучшими показателями гликемического контроля уже в начале исследования. Кроме того, целевые показатели гликемии в группе интенсивной инсулинотерапии достигнуты не были, что привело к уравниванию обеих групп лечения по показателям гликемического контроля. Исследование DIGAMI-2 отчетливо подтвердило, что концентрация глюкозы в плазме крови служит независимым предиктором смертности после ИМ в долгосрочной перспективе у пациентов с сахарным диабетом типа 2. В других клинических испытаниях также было показано, что скорее контроль плазменной концентрации глюкозы, чем режим инсулинотерапии сам по себе, обладает прогностической ценностью для пациентов с ИМ и в условиях интенсивной терапии [102, 103]. В настоящее время, согласно международным рекомендациям, для пациентов с сахарным диабетом и ИМ предпочтителен жесткий гликемический контроль, которого можно добиться разными терапевтическими путями, однако препаратом выбора при ургентной терапии остается инсулин [2, 104].

ОСОБЕННОСТИ ПОСТОЯННОЙ ТЕРАПИИ

Для снижения вероятности макрососудистых осложнений пациентам с сахарным диабетом и ИБС был рекомендован долгосрочный гликемический контроль с поддержанием концентрации гликированного гемоглобина ниже 6,5% и концентрации глюкозы крови натощак ниже 6,0 ммоль/л (108 мг/дл) [2]. Однако после публикации результатов клинических исследований ADVANCE [105] и

ACCORD [106] в благотворном влиянии интенсивного снижения концентрации глюкозы крови возникли определенные сомнения. В течение 5 лет наблюдения в исследовании ADVANCE отмечали уменьшение частоты микрососудистых, но не макрососудистых осложнений, а исследование ACCORD было преждевременно остановлено спустя 3,4 года в связи с повышением смертности в группе интенсивного лечения, несмотря на снижение к этому времени частоты нефатальных ИМ и инсультов в данной группе. Столь негативные результаты, возможно, объясняются тем, что период наблюдения был слишком коротким для оценки эффекта терапии на развитие макрососудистых осложнений, а быстро и агрессивно проводимая сахароснижающая терапия привела к повышению числа случаев тяжелой гипогликемии. Свой негативный вклад внесло и использование комбинаций препаратов, в том числе широкое применение тиазолидиндионов с инсулином в исследовании ACCORD.

Эффект различных сахароснижающих препаратов на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом был предметом изучения лишь единичных клинических исследований с достаточно длительным периодом наблюдения. Это можно объяснить отсутствием общепринятых научно обоснованных подходов к терапии сахарного диабета типа 2. Исключение составляет лишь опыт исследования UKPDS, где применение метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и избыточным весом оказало благотворное влияние на сердечно-сосудистые события и смертность спустя в среднем 11 лет наблюдения, что было подтверждено в течение расширенного периода наблюдения после завершения исследования [41].

В соответствии с большинством клинических рекомендаций, у всех пациентов лечение следует начинать с изменения образа жизни и назначения метформина при отсутствии противопоказаний [107]. Многим больным, однако, для достижения рекомендованных целевых показателей гликемии требуется назначение более чем одного сахароснижающего препарата. Терапию необходимо индивидуализировать с учетом баланса риска и пользы для конкретного пациента. Для этого нужны соответствующие исследования, так как накапливается все больше сведений о неоднозначности положительного влияния определенных сахароснижающих препаратов. Известное свойство тиазолидиндионов вызывать задержку жидкости способно приводить к развитию СН, а метаанализ недавних исследований свидетельствует о повышении риска ИМ при применении росиглитазона [108]. Применение пиоглитазона, напротив, приводит к снижению риска комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт и смерть), что показано в исследовании PROACTIVE (Proactive Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events, Проспективное клиническое исследование действия пиоглитазона при макрососудистых событиях) [109]. Использование препаратов сульфонилмочевины в экспериментальных условиях оказывало неблагоприятный эффект на сердце, препятствуя ишемическому preconditionированию миокарда, что, однако, не столь значимо в клинической практике, особенно после создания препаратов нового поколения [110, 111].

Безопасность применения инсулина в качестве обязательного компонента лечения также подвергалась проверке [112]. Как показали данные исследования EHS и дальнейший анализ исследования DIGAMI-2, постоянная инсулинотерапия у пациентов с ИБС может, при аналогичном гликемическом контроле, обуславливать повышение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с лечением пероральными сахароснижающими средствами [110, 113]. Эти результаты подчеркивают важность достижения адекватного гликемического контроля при использовании инсулина, чтобы сбалансировать преимущества быстрого снижения плазменной концентрации глюкозы и возможность неблагоприятных эффектов.

До появления новых научных данных следует использовать многофакторный подход к лечению пациентов с сахарным диабетом типа 2, одним из компонентов которого служит снижение концентрации глюкозы в плазме крови. Нужно стремиться к достижению целевых показателей гликемии, указанных в клинических рекомендациях, однако следует с осторожностью относиться к выбору и назначению сахароснижающих препаратов.

ПОДХОД К РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

В настоящее время при широком распространении стентов с лекарственным покрытием [116] у пациентов с сахарным диабетом частота осложнений и показатели отдаленной смертности и заболеваемости после операций ревакуляризации (см. главу 17) по-прежнему выше по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без сахарного диабета, перенесших АКШ [114, 115] или ЧТА [65].

По данным регистра ЧТА Национального института сердца, легких и крови (NHLBI - National Heart, Lung, and Blood Institute), у больных сахарным диабетом чаще, чем у пациентов без диабета,

встречается поражение трех и более сосудов в проксимальном и дистальном сегменте венечных артерий.

В исследовании FRISC-II (Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease, Быстрая реваскуляризация при нестабильном течении ИБС) неблагоприятный прогноз был обусловлен самим фактом наличия сахарного диабета, а не диффузным или многососудистым атеросклеротическим поражением [117].

К сожалению, информация об исходах реваскуляризации получена преимущественно из различных регистров больных, а также путем анализа подгрупп пациентов клинических исследований, в которых, наряду с больными сахарным диабетом, принимали участие и пациенты без диабета. Указанные группы больных диабетом могут быть необъективно набраны и неадекватно охарактеризованы, например, по использованной сахароснижающей терапии.

Оценка влияния гликемического контроля на краткосрочные и отдаленные исходы операций весьма важна, но проспективные исследования по изучению этой проблемы с удовлетворительной характеристикой групп пациентов отсутствуют [118, 119].

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ И ЧРЕСКОЖНАЯ АНГИОПЛАСТИКА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Исследователи К.Н. Мак и D.P. Faxon провели обзор пяти рандомизированных исследований с участием 627 пациентов с сахарным диабетом [115]. В данных исследованиях сравнивали АКШ в условиях искусственного кровообращения с ЧТА при многососудистом поражении венечных артерий. За период наблюдения общая смертность в течение 1-8 лет составила 34% среди пациентов с диабетом, перенесших ЧТА, и 19% - среди пациентов, рандомизированных в группу АКШ (95% ДИ 28-39). При этом разница в смертности увеличивалась с длительностью периода наблюдения. Самое крупное из упомянутых рандомизированных исследований - BARI (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation, Исследование реваскуляризации путем шунтирования и ангиопластики) [120, 121]. В это клиническое испытание были включены 1829 пациентов с многососудистым поражением венечных артерий, из которых 353 (19%) страдали диабетом. Кумулятивная 10-летняя выживаемость пациентов без сахарного диабета была практически идентичной в группах АКШ и ЧТА (73% и 71% соответственно). Выживаемость пациентов с сахарным диабетом после АКШ (58%) достоверно превосходила таковую у пациентов, которым выполняли ЧТА (45%; $p=0,025$). Кроме того, повторная реваскуляризация после чрескожного вмешательства значительно чаще требовалась пациентам с сахарным диабетом, чем участникам исследования без диабета (рис. 14.12). Выживаемость после АКШ была выше у больных диабетом при наличии по крайней мере одного артериального шунта (64%), по сравнению с теми, у кого применяли только венозные шунты (45%).

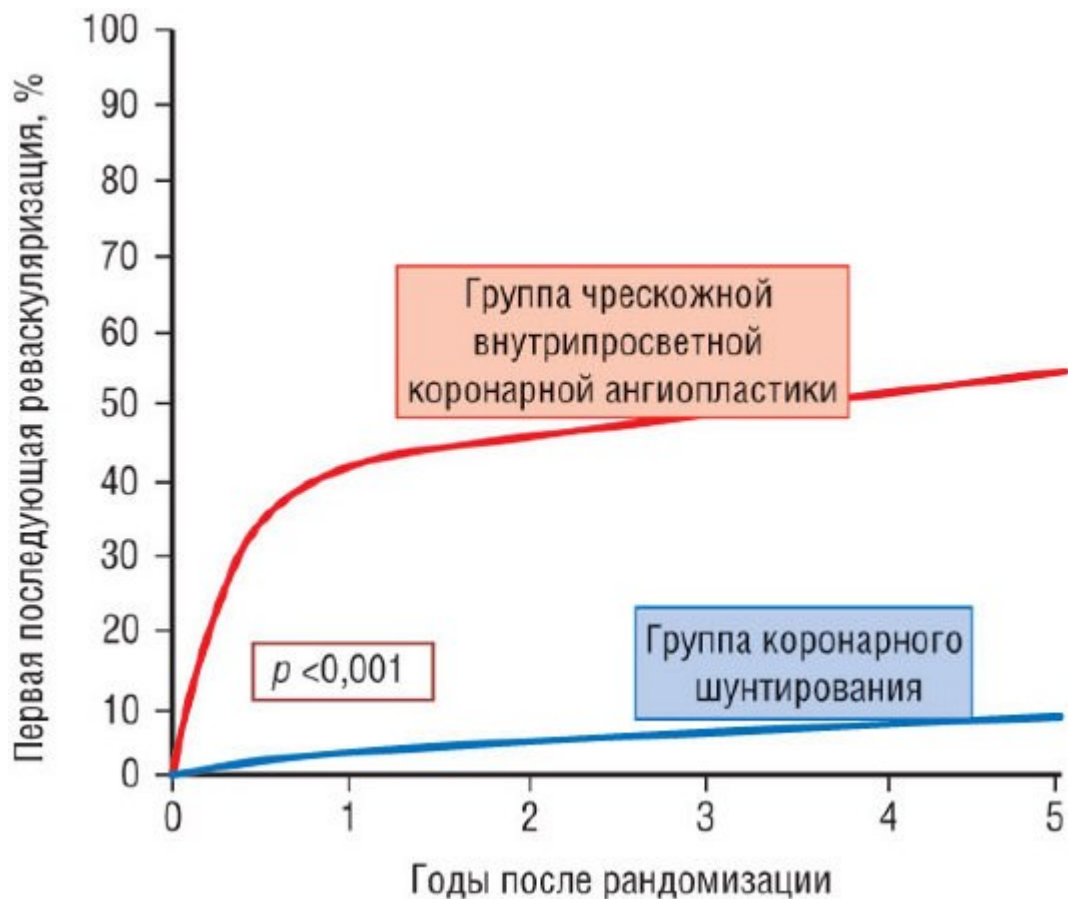


Рис. 14.12. В исследовании BARI в подгруппе пациентов с сахарным диабетом после ЧТА потребность в повторной реваскуляризации была значительно выше, чем у пациентов без сахарного диабета. Источник (с разрешения): The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 335. - P. 217-225.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В подгруппе пациентов с сахарным диабетом в исследовании FRISC-II оценивали операции реваскуляризации при ОКС. В ходе анализа данных было выявлено, что ранняя реваскуляризация в виде АКШ или ЧТА обладает не меньшей эффективностью у больных сахарным диабетом, чем у лиц без диабета. При этом редукция комбинированной конечной точки повторного ИМ и смертности за первый год периода наблюдения составила почти 40%. Учитывая, что риск сердечно-сосудистых событий был выше в подгруппе пациентов с диабетом, количество лиц с сахарным диабетом, которым потребовалось лечение до наступления по меньшей мере одного события, было ниже, чем число лиц без диабета (11 человек против 32). Таким образом, пациентам с сахарным диабетом показано раннее проведение коронарографии и более раннее коронарное вмешательство [117]. Обобщенный сравнительный анализ применения первичной ЧТА и фибринолитической терапии в лечении ИМ с подъемом сегмента ST был выполнен на примере группы из 6315 пациентов, из которых 877 (14%) страдали диабетом. Тридцатидневная смертность оказалась выше в подгруппе больных сахарным диабетом (9,4% против 5,9%; $p < 0,001$), а при применении чрескожного вмешательства в обеих подгруппах показатели 30-дневной смертности улучшились (отношение шансов с поправкой на диабет составило 0,50 при 95% ДИ 0,31-0,80; $p = 0,003$), как и показатели частоты повторных инфарктов и инсультов [122].

Рестеноз венечных артерий и стентирование

Краткосрочные показатели успешности стентирования, по данным ангиографии, у лиц с сахарным диабетом (92-100%) приблизительно совпадают с таковыми у лиц без диабета [123]. Комбинированная конечная точка смертности, нефатального ИМ и срочного коронарного АКШ для больных диабетом обычно сопоставима с таковой для пациентов без диабета, несмотря на то что у лиц с диабетом отмечается тенденция к повышению частоты подострого тромбоза стента. Основная причина менее благоприятных долгосрочных результатов ЧТА у пациентов с сахарным

диабетом, по сравнению с его отсутствием, заключается в значительно более высокой частоте рестенозов.

Группой исследователей во главе с E. Van Belle по данным ангиографии было выявлено, что частота рестенозов у пациентов с сахарным диабетом, перенесших стентирование венечных артерий, была ниже, чем у пациентов, которым выполняли баллонную ангиопластику [124].

В то же время у лиц с сахарным диабетом зафиксированы менее благоприятные клинические исходы и более низкий уровень выживаемости без сердечно-сосудистых событий, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием. Встречаемость как рестенозов, так и окклюзии стентированной артерии значительно выше в первой группе [125]. Анализ подгруппы из 112 пациентов с сахарным диабетом из исследования ARTS (Arterial Revascularization Therapy Study, Исследование по лечению методом реваскуляризации) показал, что хирургическая реваскуляризация с применением планового АКШ обеспечивает наилучший однолетний клинический результат по сравнению с ЧТА, у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением венечных сосудов, в том числе и после проведения ангиопластики [126]. В связи с повышенной потребностью в повторной реваскуляризации в группе чрескожного вмешательства была зафиксирована самая низкая выживаемость без сердечно-сосудистых событий (63%) по сравнению с группой АКШ (84%; $p < 0,001$) и группой пациентов без сахарного диабета, которым выполняли стентирование - 76%; $p < 0,04$ (рис. 14.13).

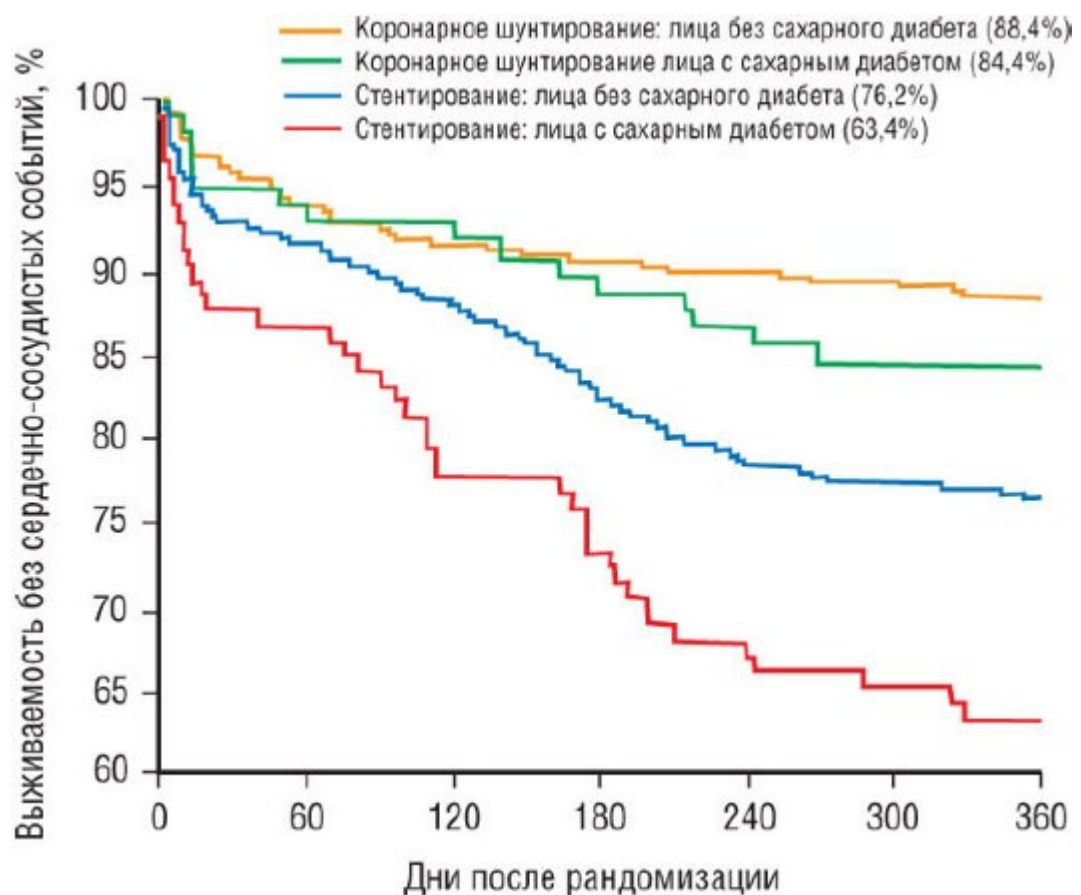


Рис. 14.13. По данным исследования ARTS, в связи с повышенной потребностью в повторной реваскуляризации в группе ЧТА была зафиксирована самая низкая выживаемость без сердечно-сосудистых событий (63,4%) по сравнению с группой АКШ (84,4%; $p < 0,001$) и группой пациентов без сахарного диабета, которым выполняли стентирование (76,2%, $p = 0,04$). Источник (с разрешения): Abizaid A., Costa M.A., Centemero M. et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 533-538.

По результатам нескольких исследований установлено, что сахарный диабет служит независимым фактором риска рестеноза, возникающего с частотой от 35 до 71% после проведения баллонной ангиопластики [127]. Стентирование венечных артерий с использованием голометаллических стентов способствует снижению этого риска, но и в этом случае рестенозы у больных диабетом возникают часто: в 30% случаев, в то время как у пациентов без диабета - менее чем в 20% [128].

Попытки применения ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa в сочетании с жестким гликемическим контролем и агрессивной модификацией факторов риска имели определенный успех в улучшении результатов коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом.

Повышенная потребность в повторных операциях реваскуляризации подвергает больных сахарным диабетом повышенному риску развития осложнений, связанных с проведением инвазивного вмешательства. Внедрение в практику стентов с антипролиферативным и противовоспалительным лекарственным покрытием (сиролимус) привело к достоверному снижению частоты рестенозов по данным нескольких проспективных мультицентровых рандомизированных клинических исследований [129, 130]. При метаанализе подгрупп больных с сахарным диабетом из разных клинических исследований и сравнении голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием оказалось, что применение стентов с лекарственным покрытием ассоциировано с уменьшением относительного риска рестеноза в течение первого года периода наблюдения на 80%, хотя частота рестенозов у пациентов с сахарным диабетом все еще была выше, чем при его отсутствии [131].

В одном из немногочисленных проспективных исследований, специально проведенных на популяции больных сахарным диабетом (DIABETES), 160 пациентов с одним и более значимым коронарным стенозом в одном, двух или трех сосудах рандомизировали на две группы. Пациентам первой группы выполняли ЧТА с имплантацией стента с лекарственным покрытием (сиролимус), пациентам второй группы - то же самое с имплантацией голометаллического стента. Спустя 2 года частота повторной реваскуляризации в месте стентирования была достоверно ниже при использовании стента с сиролимусом (8% против 35%; $p < 0,001$). Однако общая потребность в реваскуляризации оказалась идентичной в обеих группах и была связана с прогрессированием атеросклеротического поражения в удаленных от места стентирования коронарных сегментах - 8% в группе стентов с лекарственным покрытием против 10% в группе голометаллических стентов [132].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Выраженное подавление активности тромбоцитов, наблюдаемое при использовании препаратов группы ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa, способствует улучшению отдаленных результатов ЧТА. Как оказалось, блокада рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa еще более эффективна у пациентов с сахарным диабетом, поскольку она обуславливает уменьшение необходимости повторных вмешательств после стентирования [133]. Препараты абциксимаб^P, тирофибан^P и эптифибатид одинаково подавляют агрегацию тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с моноцитами у пациентов, которым проводили стентирование венечных сосудов. Обобщенные данные клинических исследований EPIC, EPILOG и EPISTENT [134] с участием 1462 пациентов с сахарным диабетом свидетельствуют, что абциксимаб^P, по сравнению с плацебо, снижает смертность в течение одного года у больных сахарным диабетом так же, как и у пациентов без диабета, а его воздействие на пациентов без диабета гораздо менее выраженное (рис. 14.14). В клиническом испытании PRISM-PLUS сравнение результатов лечения в подгруппе больных с сахарным диабетом показало, что применение комбинированной терапии (тирофибан^P и гепарин), в сравнении монотерапией гепарином, ассоциировано с уменьшением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий; эти результаты, однако, не достигли статистической достоверности [135]. Появляется также все больше доказательств того, что ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa обладают особыми достоинствами при лечении больных сахарным диабетом с ОКС без подъема сегмента ST во время проведения ЧТА [89].

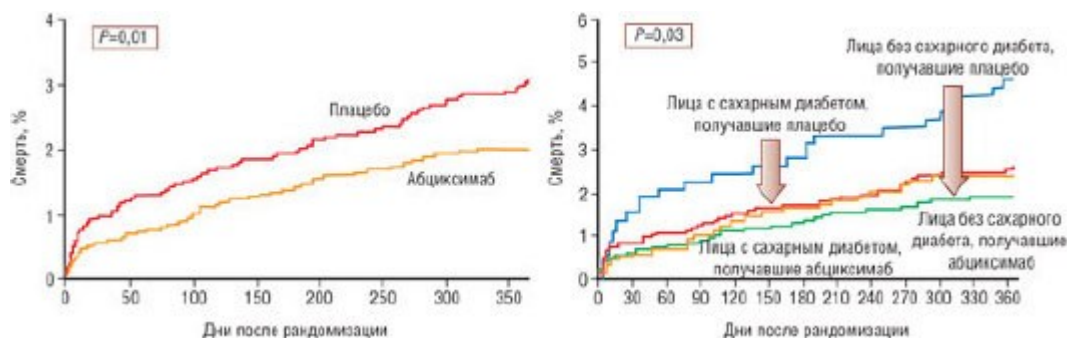


Рис. 14.14. Данные исследований EPIC, EPILOG и EPISTENT показывают, что применение абциксимаба^P снизило смертность в течение одного года у больных сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета, получавшими плацебо. Источник (с разрешения):

АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сахарный диабет обуславливает повышение риска острого нарушения мозгового кровообращения [134] (см. главу 20). Например, в клиническом исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (Исследование по вмешательству во множественные факторы риска) было отмечено трехкратное повышение риска инсульта среди приблизительно 350 000 пациентов, получавших сахароснижающую терапию.

Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта) у пациентов с сахарным диабетом в возрасте до 44 лет в исследовании Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study (Объединенное исследование инсультов среди молодых жителей Балтимора и Вашингтона) был повышен более чем в 10 раз, достигая 23-кратного увеличения у белых мужчин молодого возраста [138].

Сахарный диабет приводит к увеличению смертности в результате инсульта и удваивает частоту повторных инсультов [139, 140].

С целью профилактики инсультов следует прибегать к многофакторной терапевтической стратегии [141, 142], направленной на коррекцию артериальной гипертензии, гиперлипидемии, микроальбуминурии и гипергликемии, а также использовать антиагреганты. Результаты клинических испытаний HOPE и PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, Исследование протективных свойств периндоприла в отношении повторных инсультов) продемонстрировали, что применение иАПФ у больных сахарным диабетом привело к более значительному уменьшению частоты инсультов, чем предполагали, исходя из одного лишь антигипертензивного действия. Кроме того, подобный эффект терапии наблюдали и среди лиц с нормальным АД [73, 143]. Схожие результаты были получены и в исследовании LIFE, посвященном БРА [75]. Однако по данным нескольких других клинических испытаний, в том числе ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, Исследование антигипертензивной и липидснижающей терапии для предотвращения сердечного приступа), преимуществ какого-либо одного класса антигипертензивных препаратов в этом отношении выявлено не было [144, 145]. Наряду с терапией антиагрегантами, применяемой для первичной и вторичной профилактики инсульта, назначение статинов также способствует уменьшению частоты инсультов среди пациентов высокого риска [49]. Препарат выбора - ацетилсалициловая кислота в небольшой дозе (75-250 мг/сут). При непереносимости ацетилсалициловой кислоты назначают клопидогрел в суточной дозе 75 мг [91, 146]. Как показывают данные исследования MATCH-Trial, включающего 7599 пациентов (в том числе 68% с сахарным диабетом), сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, вероятно, не вполне безопасно (в связи с повышенным риском кровотечения) и не улучшает показатели сердечно-сосудистых исходов [147]. В исследовании CHARISMA каких-либо преимуществ комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты также выявлено не было [148].

Пациентам с сахарным диабетом и атеросклерозом церебральных сосудов необходимо назначение антиагрегантов, статинов и иАПФ. Сочетание хирургической реваскуляризации с фармакологической поддержкой позволило снизить частоту инсультов, по сравнению с использованием лишь медикаментозной терапии, как в бессимптомных случаях, так и при наличии клинических проявлений гемодинамически значимого атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии [149, 150]. Доля пациентов с сахарным диабетом в исследовании ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, Исследование бессимптомного атеросклероза сонных артерий) составила 23%, а в исследовании NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Северо-Американское исследование эндартерэктомии при клинически значимом поражении сонных артерий) - 19% [149, 150]. Тактика лечения при поражении сонных артерий не должна зависеть от наличия сахарного диабета. Поскольку у пациентов с сахарным диабетом больше число сердечно-сосудистых событий, показатели сердечно-сосудистой смертности после каротидной эндартерэктомии через 30 дней и через один год среди них также выше [151, 152]. Частота периоперационных транзиторных ишемических атак и инсультов не отличается между группами пациентов с сахарным диабетом и без него при условии несколько более продолжительной госпитализации больных первой группы [153]. Хотя информация об исходах терапии у пациентов с диабетом неполная, указанные данные подтверждают, что выполнение стентирования при лечении атеросклероза сонных артерий одинаково оправданно при как сахарном диабете, так при его отсутствии [154].

АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Распространенность и степень тяжести ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом в 2-4 раза выше, чем в остальной популяции [155] (см. главу 36).

Среди участников Фрамингемского и Роттердамского исследований отмечена высокая частота отсутствия пульсации сосудов стоп и шумов при аускультации бедренных артерий и снижение лодыжечно-плечевого индекса [156]. Периферический атеросклероз при сахарном диабете поражает дистальные сосуды нижних конечностей, чаще всего большеберцовую и малоберцовую артерии, что ограничивает возможность развития коллатеральных сосудов и сокращает выбор вариантов реваскуляризации [157]. Именно поэтому у больных диабетом особенно высок риск развития далеко зашедших стадий периферического атеросклероза (перемежающая хромота и критическая ишемия нижних конечностей) и риск ампутаций. В когорте пациентов Фрамингемского исследования среди мужчин отмечено более чем в три раза, а среди женщин - в восемь раз повышение числа случаев перемежающей хромоты при сахарном диабете.

Важные факторы риска, обуславливающие выраженную склонность к формированию язв стоп у лиц с сахарным диабетом, - мужской пол, гипергликемия и длительность течения диабета. Язвы стоп нередко образуются в результате тяжелых макрососудистых поражений, и риск их формирования усиливается при диабетической полинейропатии [158, 159]. Учитывая повышенный риск ампутаций при ulcerации стоп среди больных диабетом, значимость профилактики крайне велика.

Объективный метод, позволяющий оценить степень периферического атеросклероза, заключается в расчете лодыжечно-плечевого индекса, т.е. соотношения между АД на уровне лодыжки (выбирают сторону, правую или левую, с более высокими показателями давления) и АД в плечевой артерии (см. главу 36). Специальное устройство, работа которого основана на эффекте Доплера, используют для регистрации пульса на дорсальной артерии стопы или на задней большеберцовой артерии по мере ослабления давления в манжете, расположенной на уровне лодыжки. Измерение производят в положении лежа после 5 мин пребывания в состоянии покоя. Метод легко воспроизводим. В норме лодыжечно-плечевой индекс выше 0,9. Показатель удобен для раннего выявления периферического атеросклероза и осуществления оптимальной стратификации общего сердечно-сосудистого риска. О тяжелом нарушении кровообращения в стопе свидетельствует значение индекса ниже 0,5 или АД на уровне лодыжки ниже 50 мм рт.ст.

У больных сахарным диабетом в сочетании с периферическим атеросклерозом следует проводить интенсивные мероприятия для снижения общего сердечно-сосудистого риска [141, 142]. Отказ от курения обязателен, немаловажны регулярные физические упражнения. Всем пациентам с сахарным диабетом типа 2 и периферическим атеросклерозом рекомендовано принимать ацетилсалициловую кислоту в низких дозах; в некоторых случаях целесообразно рассмотреть возможность терапии клопидогрелом или препаратами низкомолекулярного гепарина [2].

Существует два неинвазивных метода, эффективно улучшающих функцию нижних конечностей (т.е. удлиняющих дистанцию ходьбы) у пациентов с периферическим атеросклерозом: физические упражнения и прием цилостазола^Р [160, 161]. Реваскуляризацию следует предлагать пациентам с явлениями прогрессирующей перемежающей хромоты и критической ишемии нижних конечностей. Решение о выборе способа хирургического вмешательства (эндоваскулярное или открытое) зависит преимущественно от выраженности и протяженности атеросклеротического поражения. Есть сообщения, что результаты чрескожной ангиопластики и стентирования подвздошных артерий у больных сахарным диабетом несколько хуже или не отличаются от таковых у пациентов без диабета [162]. Отдаленные показатели проходимости бедренно-подколенного сегмента после чрескожной ангиопластики при наличии сахарного диабета хуже [163]. Отдаленные результаты оперативного вмешательства в области берцового сегмента также хуже при сахарном диабете, однако выполнение чрескожной ангиопластики берцовых артерий может, тем не менее, оказывать кратковременный положительный эффект, облегчая заживления язв на стопах. Степень проходимости шунтов после реваскуляризации от наличия диабета не зависит. В связи с частыми инфекционными поражениями и некрозом при критической ишемии нижних конечностей частота утраты конечностей у лиц с сахарным диабетом очень велика [164]. Кроме того, у лиц с диабетом повышен риск периоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [165].

ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ВЕГЕТАТИВНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕЙРОПАТИЯ И БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА

Вегетативная (автономная) нейропатия - серьезное и очень распространенное осложнение сахарного диабета. Приблизительно у 20% пациентов при отсутствии клинических проявлений

обнаруживают нарушения автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [166, 167]. Риск развития автономной нейропатии зависит от длительности диабета и степени его компенсации. Процесс обусловлен поражением автономных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды. Предполагаемые этиологические механизмы этого осложнения диабета включают повреждение нервных волокон, нейроваскулярную недостаточность, дефицит нейрогормональных факторов роста и аутоиммунные дефекты [168].

Последствия автономной нейропатии заключаются в утрате контроля ЧСС, нарушении сосудистого тонуса и денервации миокарда, что клинически проявляется плохой переносимостью физических нагрузок, ортостатической гипотензией, интраоперационной смертностью от сердечно-сосудистых причин [169] и безболевого ишемией миокарда.

Первым признаком зачастую служит вовлечение парасимпатических волокон блуждающего нерва при интактности симпатического звена. У пациентов появляется склонность к повышению ЧСС в покое и снижению суточной вариабельности сердечного ритма (BCP). Подобные симптомы могут оказаться особенно неблагоприятными при развитии ИМ, когда повышается потребление кислорода миокардом в условиях неэффективного снабжения кровью. Автономная нервная система обладает свойством регулировать кровоток в венечных артериях независимо от функции клеток эндотелия. У пациентов с сахарным диабетом с дисфункцией симпатического отдела нервной системы, по сравнению с отсутствием дефектов адренергической иннервации сердца, нарушена дилатация венечных резистивных сосудов при выполнении холодной пробы. Показатели глобального кровотока в миокарде и резервов коронарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом и кардиоваскулярной автономной нейропатией при исследовании с помощью ПЭТ с введением аденозина ниже нормальных. Автономная нейропатия может провоцировать эпизоды ишемии из-за несоответствия количества доставляемого кислорода потребностям миокарда. Нередко у пациентов с сахарным диабетом и явлениями автономной нейропатии отмечается безболевая ишемия миокарда, наличие которой становится очевидным лишь в далеко зашедших стадиях заболевания. Пациенты не описывают классические стенокардитические боли, а предъявляют жалобы на чувство нехватки воздуха, одышку, потливость и повышенную утомляемость.

Данные о реальной распространенности кардиоваскулярной автономной нейропатии и ее связи с показателями смертности весьма противоречивы. Тем не менее по результатам различных исследований и метаанализов смертность среди больных сахарным диабетом с автономной нейропатией во много раз превышает таковую при отсутствии этого хронического осложнения. По данным клинического испытания Hoorn Study, риск смерти у пациентов с сахарным диабетом и низкими показателями параметров функции автономной нервной системы (чувствительность барорефлекса, BCP, данные классических тестов Юинга) увеличивается почти вдвое [170].

В исследовании DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics, Детекция ишемии у пациентов с сахарным диабетом при отсутствии симптомов) кардиальная автономная дисфункция при оценке с помощью опыта Вальсальвы оказалась мощным предиктором ишемии, в то время как для традиционных факторов риска подобная взаимосвязь не была обнаружена [171]. Отсутствие ощущения ангинозных болей во многом определяет столь высокую смертность у больных диабетом. Безболевая ишемия миокарда приводит к позднему началу лечения острых коронарных событий, затрудняет мониторинг эффективности антиангинальной терапии и оценку возможного возникновения рестеноза после вмешательства на венечных сосудах. Несмотря на то что распространенность безболевой ишемии миокарда составляет, по разным данным, от 10 до 20% среди больных с диабетом и лишь 1-4% среди лиц без диабета, вопрос о рутинном скрининге на безболевую ишемию по-прежнему остается открытым.

Согласно исследованию DIAD, у 22% из 522 пациентов с сахарным диабетом типа 2, рандомизированных для проведения аденозинового теста с визуализацией перфузии миокарда методом ОФЭКТ, были обнаружены признаки безболевой ишемии. Эти данные указывают на то, что у пациентов с сахарным диабетом без клинических проявлений стенокардии есть некая промежуточная вероятность развития ИБС, которая может оправдывать применение неинвазивных исследований для рутинного скрининга на ИБС. Распространенность функциональной безболевой ишемии миокарда в группе из 203 пациентов с сахарным диабетом [172] при оценке по стресс-ЭКГ и сцинтиграфии миокарда с таллием составила 15,7%. В указанном исследовании абсолютная прогностическая ценность ЭКГ при нагрузке составила 90% по сравнению с 63% при проведении сцинтиграфии. Полученные данные подчеркивают необходимость использования для скрининга у пациентов с сахарным диабетом неинвазивных нагрузочных проб, особенно учитывая их высокую чувствительность, простоту проведения и низкую стоимость.

Поскольку нарушение коронарного кровотока, ассоциированное с автономной нейропатией, может привести к ошибкам в диагностике ИБС и повышает смертность, кардиоваскулярные проявления автономной дисфункции рекомендовано определять сразу при постановке диагноза сахарного диабета типа 2 и в течение 5 лет после постановки диагноза сахарного диабета типа 1 с ежегодным повторением диагностических проб в дальнейшем [173].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП - самое распространенное нарушение ритма и основной фактор риска нарушения мозгового кровообращения. Распространенность ФП в общей популяции составляет 0,4%, а среди лиц старше 80 лет - около 10% [174] (см. главу 29). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что сахарный диабет связан с ФП и, вероятно, предрасполагает к ее возникновению. Во Фрамингемском исследовании [175] было показано, что сахарный диабет способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск составил для мужчин 1,4, для женщин - 1,6).

В недавнем наблюдательном исследовании обнаружено, что сахарный диабет и/или артериальная гипертензия ассоциированы с развитием ФП. При этом ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертензии с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска и теряла свою значимость при учете индекса HOMA (Homeostasis Model Assessment) - показателя инсулинорезистентности [176]. Представленные в исследовании данные позволили предположить, что не гипергликемия сама по себе, а именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Таким образом, наличием инсулинорезистентности можно объяснить более высокий риск ФП у пациентов сахарным диабетом и/или гипертензией и целесообразность использования блокаторов РААС для ее профилактики.

Диабет - один из главных факторов риска нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ФП. Согласно данным пяти клинических исследований по первичной профилактике инсульта у пациентов с ФП с помощью ацетилсалициловой кислоты или варфарина [181], факторами риска развития инсульта при ФП служат возраст, наличие артериальной гипертензии, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, сахарный диабет (см. главу 29). В частности, у пациентов с ФП, не получающих антикоагулянты, относительный риск развития нарушения мозгового кровообращения был равен 1,7. Антитромботическая терапия способна предотвратить инсульт у пациентов с ФП, тем не менее выбор антитромботического ЛС зависит от оценки соотношения пользы от профилактики инсульта и абсолютного риска кровотечения. Действительно, польза от антикоагулянтной терапии ЛС для приема внутрь больше, чем от использования ацетилсалициловой кислоты (при более высоком риске развития церебрально-васкулярных событий) [182]. Согласно руководствам Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов (ACC/AHA/ESC) [183] по ведению пациентов с ФП, разработанным в 2006 г., сахарный диабет относится к умеренным факторам риска развития инсульта и включен в большинство алгоритмов его стратификации. Одна из последних схем стратификации риска (CHADS₂) основана на подсчете баллов [184]. Два балла дают за предшествующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку, один балл - за каждый из следующих факторов риска: ХСН, артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет и сахарный диабет. Наличие единственного умеренного фактора риска (например, сахарного диабета) сопряжено с риском развития инсульта 1,5% в год (без варфарина). Количество баллов, равное 2 или 3 (например, сахарный диабет + артериальная гипертензия или сахарный диабет + предшествующая транзиторная ишемическая атака), сопряжено с увеличением риска инсульта до 2,5% и 5,2% в год соответственно. В упомянутых выше руководствах приведены следующие показания к назначению антикоагулянтов для приема внутрь для поддержания МНО на уровне 2-3 [2] (см. главу 29).

- Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (класс I, уровень доказательности A).
- Наличие более чем одного фактора риска - возраст 75 лет или старше, артериальная гипертензия, ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, сахарный диабет (класс I, уровень доказательности A).
- Наличие одного фактора риска, например сахарного диабета (класс IIa, уровень доказательности A). В зависимости от предпочтений пациента и риска развития у него кровотечения назначают антикоагулянты для приема внутрь или ацетилсалициловую кислоту в дозе 81-325 мг ежедневно.

- Сахарный диабет у лиц 65-74 года (класс I).

Несмотря на то что терапевтические подходы к антиаритмической терапии ФП различны, антиаритмические препараты не смогли показать каких-либо преимуществ по результатам больших клинических исследований [185, 186]. Продемонстрирована безопасность и эффективность катетерной абляции [187]. Семьдесят больных сахарным диабетом типа 2 с симптоматической резистентной к медикаментозной терапии ФП (29 пациентов с пароксизмальной формой, 41 пациент - с персистирующей) были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы выполнили катетерную абляцию, в то время как больным второй группы назначили антиаритмическую терапию. Через один год ФП не было у 80% пациентов, подвергшихся абляции устьев легочных вен, и наблюдалась лишь у 43% больных, получавших только терапию антиаритмическими препаратами. Кроме того, у пациентов, получавших терапию антиаритмическими препаратами, в 17% случаев развились связанные с ЛС побочные эффекты, которые, вероятно, станут причиной госпитализации при последующем наблюдении (см. главу 29).

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

В странах Запада ИБС остается главной причиной развития жизнеопасных сердечных аритмий и ВСС [188] (см. главу 30). Сахарный диабет значительно увеличивает риск ИБС и ухудшает прогноз перенесенного ИМ, поэтому неудивительно, что многие авторы рассматривают диабет как предиктор ВСС. Доказать эту теорию, однако, оказалось достаточно сложно. Действительно, в крупных клинических исследованиях по ССЗ непросто бывает определить причину смерти (особенно при отсутствии свидетелей и/или недоступности аутопсии). Кроме того, диагностические критерии сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе значительно отличаются.

Фрамингемское исследование [189] стало одним из первых исследований с длительным периодом наблюдения, в котором была выявлена ассоциация сахарного диабета с почти четырехкратным увеличением риска ВСС. Эти данные подтвердились в исследовании Nurses' Health Study [190] с участием более чем 120 тыс. женщин в возрасте 30-55 лет, продолжавшемся в течение 22 лет. Сахарный диабет был ассоциирован с почти четырехкратным повышением риска ВСС. Взаимосвязь между сахарным диабетом и ВСС оценивали в исследованиях Honolulu Heart Program [191] и Paris Prospective Study [192], а также в исследовании организации Group Health Cooperative [193]. При этом было подтверждено, что сахарный диабет служит мощнейшим фактором риска ВСС. До настоящего момента остается не вполне ясным, что является причиной подобной ассоциации - ИБС, дисфункция ЛЖ или вызванные гипогликемией аритмии.

Сердечно-сосудистую автономную нейропатию наблюдают у 22% пациентов с сахарным диабетом типа 2 [194]. Показано, что у больных сахарным диабетом автономная сердечная нейропатия служит плохим прогностическим фактором и ассоциирована с повышенной частотой ВСС [195]. Снижение ВСР (см. главу 2) и нарушение баланса между парасимпатическим и симпатическим звеньями нервной системы играют определенную роль в развитии желудочковых аритмий [196]. В частности, у пациентов с тяжелой дистальной левожелудочковой симпатической денервацией в проксимальных отделах миокарда обнаруживают области гипериннервации - участки автономной и электрической нестабильности, предрасполагающей к развитию жизнеугрожающих аритмий [197]. Кроме того, удлинение и дисперсия скорректированного интервала $Q-T$ ($Q-T_c$), выявляемые соответственно у 26% и 33% больных сахарным диабетом типа 2, повышают риск желудочковых аритмий и ВСС [198].

В соответствии с представлением о сердечно-сосудистом риске как о континууме, подверженном влиянию сахарного диабета, на смену традиционной оценке риска путем дихотомической стратификации (т.е. сравнение пациентов с диабетом и пациентов без диабета) приходит оценка риска ВСС, исходя из уровня гликемии. Так, X. Jouven et al. показали, что риск ВСС увеличивается в зависимости от гликемии и повышен при постпрандиальной концентрации глюкозы в плазме крови в пределах 7,8-11,1 ммоль/л, или 140-200 мг/дл [199].

Выявленная ассоциация между гипер- или гипокалиемией в условиях пониженной плазменной концентрации глюкозы с нарушениями реполяризации и удлинением интервала $Q-T$ может приводить к желудочковым аритмиям. Тем не менее клиническая значимость подобных предположений остается не вполне обоснованной, так как большей частью они базируются на данных механистических исследований, обзорах клинических случаев, анализе ретроспективных клинических испытаний и архивных (реестровых) исследований [200, 201]. В экспериментальных моделях β -адреноблокаторы проявили способность частично корректировать подобные нарушения [202]. В целом, несмотря на риск маскирования симптомов гипогликемии, препараты данной группы можно рекомендовать к применению у больных диабетом, поскольку они повышают выживаемость [203].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В популяции мужчин Швеции распространенность СН составляет 0,6-6,2% и увеличивается с возрастом (см. главу 23). Подобное количественное соотношение было описано и для населения Роттердама в исследовании Reykjavik Study [204, 205]. Известно, что сочетание СН и сахарного диабета обнаруживают у 0,5% мужчин и 0,4% женщин. С возрастом эти значения также увеличиваются. СН выявляют у 12% больных диабетом и лишь у 3% лиц без диабета [206]. Согласно сведениям по заболеваемости, полученным во Фрамингемском исследовании, вероятность развития СН при диабете за период 18-летнего наблюдения среди мужчин увеличивается в 2 раза, а среди женщин - в 5 раз.

В общей популяции лиц пожилого возраста в Италии заболеваемость сахарным диабетом за период 3-летнего наблюдения была значительно выше среди пациентов с СН - отношение шансов составило в среднем 3,2 (2,6-4,0). Кроме того, наличие диабета служило прогностическим фактором последующего развития СН [207]. В Рейкьявском исследовании (Reykjavik study) была отмечена прямая независимая взаимосвязь между повышением концентрации глюкозы в плазме крови натощак и развитием СН. После стандартизации по возрасту и полу заболеваемость СН составила 5,3 на 1000 населения в год, заболеваемость сахарным диабетом - 4,6 на 1000 в год, нарушением толерантности к глюкозе - 12,6 на 1000 в год. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови на 1 ммоль/л увеличивает риск развития СН на 14% ($p=0,04$) после поправки по ИБС, ИМТ и другие факторы риска ССЗ. Ассоциация между диабетом (отношение шансов 3,0; 95% ДИ 2,3-4,0), нарушением гликемии (отношение шансов 1,8; 95% ДИ 1,5-2,3) и СН была ярко выраженной [208].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Анализ когорты пациентов Фрамингемского исследования показал, что у больных диабетом, особенно женщин, толщина стенки ЛЖ и масса сердца больше, чем у пациентов контрольной группы. В более современных исследованиях установлена связь между сахарным диабетом и некоторыми формами "идиопатической" дилатационной кардиомиопатии [209, 210]. Утверждается, что связанная с диабетом кардиомиопатия развивается независимо от ИБС [211]. Ранним симптомом вовлечения миокарда у пациентов с сахарным диабетом служит диастолическая дисфункция, наблюдаемая в исследованиях на животных [212] и среди людей [213, 214]. Уменьшение эластичности миокарда ЛЖ ассоциировано с тяжестью и длительностью сахарного диабета, но появляется и может быть зафиксировано уже на ранних его стадиях [213].

Частое сосуществование артериальной гипертензии и сахарного диабета не позволяет строго оценить реальный вклад последнего в формирование диастолической дисфункции. После развития диастолической дисфункции нарушение функции миокарда неуклонно прогрессирует со временем, приводя в итоге к систолической дисфункции и классическим признакам СН.

В связи с частым сочетанием сахарного диабета, артериальной гипертензии и ИБС было много споров о том, запускается ли дисфункция миокарда первично, за счет нарушения углеводного обмена как такового, или в связи с содружественным действием всех упомянутых факторов.

С точки зрения клинической практики профилактика развития систолической дисфункции ЛЖ и последующего развития СН заключается на данный момент в фармакологической коррекции сопутствующих заболеваний. Это может также объяснить, почему активная антигипертензивная терапия оказывается особенно эффективной у пациентов с сахарным диабетом.

Дополнительные свидетельства в пользу наличия специфической для сахарного диабета кардиомиопатии получены из сообщений об изменениях структуры миокарда и ультраструктуры кардиомиоцитов. У пациентов с диабетом, а также в животных моделях отмечено уменьшение массы сердца, гипертрофия миокарда, интерстициальный фиброз, а также гибель клеток с течением времени [216]. Несмотря на то что схожие патологоанатомические изменения выявляют и при артериальной гипертензии, гибель кардиомиоцитов все еще считают прямым следствием обусловленных гипергликемией нарушений их метаболизма, метаболизма в субклеточных структурах, а также нарушений экспрессии некоторых генов [217].

Особую роль в указанных процессах играют повышенное отложение волокон коллагена в миокарде [218], нарушение транспорта кальция [219], изменения тропонина Т [220], опосредованная протеинкиназой С гипертрофия миокарда и СН [221]. Помимо этого, некоторые недавние исследования с участием пациентов с сахарным диабетом [222], а также исследования, произведенные на лабораторных крысах со стрептозоцин^Р-индуцированным сахарным диабетом [223], свидетельствуют, что для сердца при диабете характерна повышенная частота апоптоза

клеток, преимущественно вследствие активации в условиях оксидативного стресса рецептор-независимого пути программированной клеточной гибели [224].

Таким образом, оксидативный стресс вероятнее, чем гипергликемия сама по себе, приводит к субклеточному ремоделированию, апоптозу кардиомиоцитов и последующему развитию кардиомиопатии. Значительное повышение количества 3-нитротирозин-содержащих белков - типичных конечных продуктов реакции пероксинитрита с биологическими соединениями [225] - было показано у больных сахарным диабетом и на лабораторных животных со стрептозоцин^Р-индуцированным диабетом. Эти данные свидетельствуют о наличии причинной связи между гипергликемией, оксидативным стрессом, апоптозом кардиомиоцитов и диабетической кардиомиопатией. Тем не менее попытки обратить ранние признаки дисфункции миокарда путем нормализации гликемии до настоящего времени в достаточной мере неэффективны, хотя прежние разрозненные наблюдения при более тяжелом течении диабета казались многообещающими [226].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Прогноз у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с СН серьезный, в том числе и для тех, у кого диастолическая дисфункция обусловлена ИБС [227, 228]. В общей популяции Рейкьявика выявлено значительное повышение смертности при протекании СН на фоне нарушений метаболизма углеводов после поправки на факторы сердечно-сосудистого риска и ИБС: отношение шансов для мужчин составило 2,1 при 95% ДИ 1,5-2,9; для женщин - 1,9 при 95% ДИ 1,2-2,8 [229]. Это можно считать показателем клинической важности сочетания сахарного диабета СН.

ЛЕЧЕНИЕ

Исследований, направленных исключительно на изучение терапии СН в популяции пациентов с верифицированным сахарным диабетом, немного. Доступная информация по эффективности лечения исходит из подгрупп больных сахарным диабетом (20-35%), сформированных в ходе клинических исследований СН. Характеристика этих подгрупп зачастую неполная и не содержит сведений о сахароснижающей терапии, тем не менее существующие данные говорят о пропорционально одинаковой эффективности диуретиков, иАПФ и β-адреноблокаторов как у больных сахарным диабетом, так и у пациентов, не страдающих этим заболеванием. С учетом того, что абсолютный риск заболеваемости и смертности при диабете существенно выше, абсолютная эффективность лечения также выше при диабете, чем при его отсутствии. Применение таких препаратов, как триметазидин, этомоксир^Р и дихлороацетат, способствующих переориентации метаболических процессов от окисления свободных жирных кислот к гликолизу, было протестировано на пациентах с диастолической дисфункцией миокарда и сахарным диабетом. Действие этих препаратов, несмотря на некоторые недавние перспективные результаты их применения, по-прежнему неоднозначно [230-232].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

В 1988 г. G.M. Reaven обратил внимание на часто встречаемое сочетание нескольких факторов риска - дислипидемии, артериальной гипертензии и гипергликемии [233]. Он назвал эту комбинацию факторов синдромом "X", который расценивал как самостоятельный фактор риска ССЗ.

Для того чтобы проникнуть в суть патогенеза, а также иметь возможность прогнозировать исходы и оптимизировать клиническую тактику при так называемом метаболическом синдроме, в настоящее время определен широкий перечень метаболических факторов риска. Независимо друг от друга Комиссия экспертов национальной образовательной программы США по ХС АТФ III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) направили свои усилия на разработку критериев диагностики метаболического синдрома [13, 234].

Согласно АТФ III, выделяют шесть компонентов метаболического синдрома, имеющих отношение к ССЗ:

- абдоминальное ожирение;
- атерогенная дислипидемия;
- артериальная гипертензия;

- инсулинорезистентность и/или нарушение толерантности к глюкозе;
- провоспалительное состояние;
- протромботическое состояние.

Все указанные компоненты - часть большой совокупности факторов сердечно-сосудистого риска, в которой АТР III выделяет предрасполагающие (т.е. лежащие в основе) факторы (ожирение, низкий уровень физической активности, диета с повышенным содержанием жиров), основные факторы (курение, артериальная гипертензия, повышенная сывороточная концентрация ЛПНП, пониженная сывороточная концентрация ЛПВП, семейный анамнез проявлений ИБС в раннем возрасте, возраст) и дополнительные факторы (повышение концентрации триглицеридов в сыворотке, повышение количества мелких частиц ЛПНП, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, провоспалительное состояние, склонность к тромбообразованию).

С целью облегчить постановку диагноза и проведение профилактических мероприятий АТР III было предложено клиническое определение метаболического синдрома, основанное на наличии не менее трех из пяти критериев, приведенных в табл. 14.3 [235]. Распространенность метаболического синдрома, определенного по критериям АТР III, среди лиц обоего пола составляет, согласно исследованию NHANES III [236], от 5% (лица с нормальным весом) до 60% (лица с ожирением) среди мужчин и от 6% (нормальный вес) до 50% (ожирение) среди женщин. В настоящее время распространенность метаболического синдрома превышает 20% среди лиц старше 20 лет и 40% - среди лиц старше 40 лет [237].

Таблица 14.3. Клинические проявления метаболического синдрома, согласно АТР III

Фактор риска	Значение
Абдоминальное ожирение, определяемое по окружности талии***	
Мужчины	>102 см (>40 дюймов)
Женщины	>88 см (>35 дюймов)
Триглицериды	≥150 мг/дл
ХС ЛПВП	
Мужчины	<40 мг/дл
Женщины	<50 мг/дл
АД	≥130/≥85 мм рт.ст.
Гликемия натощак	≥110 мг/дл***

* Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Тем не менее абдоминальное ожирение коррелирует больше с метаболическими факторами риска, чем высокий ИМТ. Именно поэтому для идентификации такого компонента метаболического синдрома, как масса тела, рекомендована простая процедура измерения окружности талии.

** У некоторых пациентов мужского пола с пограничным увеличением окружности талии, например от 94 до 102 см (37-39 дюймов), можно обнаружить множественные метаболические факторы риска. У данной категории пациентов инсулинорезистентность, вероятно, обусловлена генетической предрасположенностью. Им особенно полезны изменения образа жизни, как и мужчинам с окружностью талии, соответствующей критериям абдоминального ожирения.

*** Недавно Американская ассоциация диабета установила пороговое значение гликемии натощак, превышение которого свидетельствует о наличии у обследуемого пациента либо предиабета (нарушенной гликемии натощак), либо сахарного диабета. Эту пороговую величину следует

применять для определения нижней границы повышенной плазменной концентрации глюкозы как одного из критериев метаболического синдрома.

Источник (с разрешения): Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 433-438.

В соответствии с критериями ВОЗ (табл. 14.4), для постановки диагноза метаболического синдрома обязательно наличие инсулинорезистентности, а для верификации сахарного диабета типа 2, нарушения гликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе у пациентов без нарушенной гликемии натощак - проведение орального глюкозотолерантного теста. Для подтверждения метаболического синдрома необходимо, помимо инсулинорезистентности, наличие еще двух факторов.

Таблица 14.4. Клинические критерии метаболического синдрома, согласно ВОЗ

Инсулинорезистентность, определяемая одним из нижеследующих критериев
Сахарный диабет типа 2
Нарушение гликемии натощак
Нарушение толерантности к глюкозе
Значение захвата глюкозы менее нижнего квартиля для фоновой популяции, по данным эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста (для лиц с нормальной гликемией натощак, т.е ниже 110 мг/дл
+ любые два критерия из нижеследующих
Прием антигипертензивных средств и/или повышение АД (систолическое ≥ 140 мм рт.ст. или диастолическое ≥ 90 мм рт.ст.)
Концентрация триглицеридов в плазме крови ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л)
Концентрация ХС ЛПВП ниже 35 мг/дл (ниже 0,9 ммоль/л) для мужчин или ниже 39 мг/дл (1,0 ммоль/л) для женщин
ИМТ более 30 кг/м^2 и/или соотношение окружности талии и окружности бедер более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин
Скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г

Источник (с разрешения): Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 433-438.

Однако, согласно АТР III, значимость результатов теста толерантности к глюкозе не оправдывает сопряженных с его проведением неудобств и затрат на его использование в рутинной клинической практике.

Эксперты и АТР III, и ВОЗ сходятся во мнении, что ССЗ служат первичным последствием метаболического синдрома. В Фрамингемском исследовании метаболический синдром обуславливал 25% всех новых случаев ССЗ. В целом при отсутствии сахарного диабета метаболический синдром не увеличивал риск развития ИБС выше 20% в 10-летней перспективе (порог для эквивалента риска ИБС в АТР III). При этом замечено, что у мужчин с метаболическим синдромом 10-летний сердечно-сосудистый риск варьировал от 10 до 20%, в то время как

сердечно-сосудистый риск у большинства женщин не превышал 10%, а частота коронарных событий у них в течение 8 лет последующего наблюдения оказалась значительно ниже.

Международной федерацией диабета не так давно было предложено новое определение термина "метаболический синдром" [238].

- Центральное ожирение, определяемое критерием окружности талии с поправкой на этническое происхождение (у европеоидов - 94 см, или 37 дюймов, и более для мужчин и 80 см, 31,5 дюймов, и более для женщин) в сочетании с любыми двумя из следующих признаков:

- ♦ повышенная концентрация триглицеридов в сыворотке крови (1,7 ммоль/л, или 150 мг/дл, и более) или лечение данного расстройства;
- ♦ пониженная концентрация ХС ЛПВП (ниже 1 ммоль/л, или 40 мг/дл, у мужчин и ниже 1,3 ммоль/л, или 50 мг/дл, у женщин) или специфическое лечение;
- ♦ повышенное АД (систолическое ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст.) или лечение артериальной гипертензии;
- ♦ повышенная концентрация глюкозы в сыворотке крови ($\geq 5,6$ ммоль/л, или ≥ 100 мг/дл), либо ранее диагностированный диабет (если гликемия натощак выше 5,6 ммоль/л, настоятельно рекомендовано проведение орального теста толерантности к глюкозе, однако для диагностики метаболического синдрома его выполнение не обязательно).

Новые критерии Международной федерации диабета удобны для использования в клинической практике, так как позволяют избежать необходимости использования методов обследования, зачастую применимых лишь в рамках исследовательской работы.

Данный раздел посвящен анализу определенных факторов риска и процессов, возникающих при метаболическом синдроме и вносящих вклад в его прогрессирование, в попытке установить непрерывную взаимосвязь между патогенезом, особенностями клинической тактики и коррекции факторов риска метаболического синдрома.

ОЖИРЕНИЕ

Согласно АТР III, первым в списке критериев метаболического синдрома стоит абдоминальное ожирение, определяемое по увеличению окружности талии. Наличие абдоминального ожирения в списке критериев отражает его ключевую роль в развитии метаболического синдрома: ожирение вносит вклад в развитие артериальной гипертензии, обуславливает высокую концентрацию ХС в плазме крови, снижение концентрации ХС ЛПВП и гипергликемию и тесно связано с повышенным риском развития ССЗ.

Избыточная висцеральная жировая ткань способна продуцировать разнообразные и, по-видимому, способствующие усилению действия факторов риска субстанции:

- незэстерифицированные жирные кислоты, вызывающие избыточное насыщение мышц и печени липидами и, таким образом, усиливающие инсулинорезистентность;
- ингибитор активатора плазминогена типа 1 - вносит вклад в развитие протромботического состояния;
- С-реактивный белок - играет роль в избыточном высвобождении цитокинов и формировании провоспалительного состояния.

Тесная связь между абдоминальным ожирением и факторами риска обусловила определение метаболического синдрома АТР III как группы метаболических осложнений ожирения.

Как установлено Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI, США) и Национальным институтом по изучению диабета и заболеваний органов пищеварения и почек (NIDDK, США), избыточную массу тела и ожирение диагностируют, исходя из ИМТ, равного 25-29,9 кг/м² и ≥ 30 кг/м² соответственно [239]. Туловищное ожирение, т.е. окружность талии ≥ 102 см (≥ 40 дюймов) для мужчин и ≥ 88 см (≥ 35 дюймов) для женщин, ассоциировано с несколькими компонентами метаболического синдрома. В рекомендациях АТР III обоснование предпочтительного использования критерия окружности талии, а не ИМТ, основано на данных, свидетельствующих, что критерии общего ожирения являются относительно малочувствительными индикаторами риска метаболических и кардиоваскулярных осложнений, по сравнению с критериями центрального или абдоминального ожирения [240]. Окружность талии отражает как количество абдоминальной подкожной жировой клетчатки, так и абдоминальную висцеральную жировую ткань. Именно висцеральную жировую ткань считают решающим фактором развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения [241]. В настоящий момент не ясно, способны ли более точные

методики измерения объема подкожной и висцеральной жировой клетчатки, такие как КТ или МРТ, предоставить больше информации в отношении прогнозирования осложнений ожирения [242].

Общепринято, что лечение ожирения должно быть приоритетной целью медицинского вмешательства при метаболическом синдроме. В качестве терапии первой линии должно выступать снижение веса за счет ограничения энергетической ценности потребляемой пищи и усиления физической активности. Снижение массы тела способствует уменьшению сывороточной концентрации общего ХС и триглицеридов, нормализации АД и показателей гликемии, а также уменьшает инсулинорезистентность. Современные научные данные подтверждают, что снижение веса может привести к уменьшению плазменной концентрации С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена типа 1.

Для обеспечения долгосрочных результатов в снижении веса жесткие диеты зачастую оказываются неэффективными. Более действенными и способствующими длительному поддержанию нормальной массы тела являются диеты с незначительным ограничением энергетической ценности пищи, т.е. с умеренным уменьшением суточного потребления калорий. Общеизвестные диетические рекомендации включают низкое потребление насыщенных жиров, трансизомерных жиров и ХС; ограничение потребления легкоусвояемых углеводов; насыщение рациона фруктами, овощами и цельнозерновыми продуктами. Настоятельно рекомендуется регулярная физическая нагрузка умеренной интенсивности длительностью минимум 30 мин ежедневно [243]. Более продолжительные физические нагрузки (в течение одного часа ежедневно) позволяют еще эффективнее снижать массу тела. Реальная цель - снижение массы тела на 7-10% за 6-12 мес. Наилучшее средство поддержания достигнутого веса - продолжение регулярных физических нагрузок в рамках постоянного режима снижения массы тела, а также поддержка профессионалов (например, консультации по питанию) и групповые тренинги.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Считается, что инсулинорезистентность сама по себе играет значительную роль в патогенезе метаболического синдрома. Многие исследователи утверждают, что инсулинорезистентность - патофизиологический процесс, лежащий в основе накопления факторов сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. С инсулинорезистентностью ассоциировано развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, независимо от наличия других факторов риска, таких как концентрация глюкозы в плазме крови натощак и сывороточная концентрация липидов [244].

Последние данные, полученные в ходе исследования STOP-NIDDM [245], убедительно продемонстрировали, что острые сердечно-сосудистые события у лиц с нарушением толерантности к глюкозе можно предотвратить с помощью лечения, направленного на коррекцию постпрандиальной концентрации глюкозы в плазме крови. Кроме того, впечатляющие результаты исследования Finnish Diabetes Prevention Study и Diabetes Prevention Programme привели к разработке Американской диабетической ассоциацией и Национальным институтом сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и почек рекомендаций по скринингу повышенной плазменной концентрации глюкозы среди лиц старше 45 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м² и осуществлению соответствующего консультирования о важности снижения веса в случае, если в результате скрининга будут получены данные в пользу предиабетического состояния.

К механизмам, посредством которых инсулинорезистентность оказывает влияние на другие факторы риска метаболического синдрома, относят:

- переход избытка незэстерифицированных жирных кислот из перенасыщенных липидами инсулинорезистентных мышц в печень с развитием жирового гепатоза (жировое перерождение печени) и атерогенной дислипидемии;
- повышенная выработка ЛПОНП;
- предрасположенность к нарушению толерантности к глюкозе, которая может усугубиться в результате повышенного глюконеогенеза в инсулинорезистентной печени;
- повышение АД с вовлечением разнообразных механизмов (см. следующий раздел).

В целом инсулинорезистентность усугубляется с повышением массы жировой ткани. У большинства лиц с ИМТ 30 кг/м² и более отмечается постпрандиальная гиперинсулинемия или сниженная чувствительность к инсулину [246], в то время как у лиц с ИМТ от 25 до $29,9$ кг/м² также обнаруживают определенные пределы значений чувствительности к инсулину. В отдельных популяциях (например, среди жителей Южной Азии) инсулинорезистентность зачастую выявляют даже при ИМТ ниже 25 кг/м² (так называемая первичная инсулинорезистентность).

Для диагностики инсулинорезистентности используют разнообразные методики [247]. Эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест и глюкозотолерантный тест позволяют точно диагностировать это нарушение, однако их использование сопряжено с необходимостью пролонгированной инфузии инсулина либо многократными заборами крови, что в рутинной клинической практике нежелательно. В связи с этим разработаны косвенные методы оценки чувствительности к инсулину - индекс HOMA (Homeostasis Model Assessment - индекс модели гомеостаза) и индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index - количественная оценка чувствительности к инсулину). Они хорошо коррелируют с вышеописанными методами, ставшими "золотым стандартом" определения чувствительности к инсулину [248], и используются для прогнозирования развития ССЗ и сахарного диабета типа 2 [249].

Уменьшение выраженности инсулинорезистентности - привлекательная мишень для фармакологического воздействия при профилактике ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом. В настоящее время с этой целью используют препараты двух классов - бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (сенситайзеры инсулина). Обе группы препаратов уменьшают инсулинорезистентность и благотворно влияют на различные метаболические факторы риска. Эффективность метформина у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом типа 2 изучали в исследовании UKPDS [41]. Обнаружено снижение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности за последующие 11 лет наблюдения. В исследованиях тиазолидиндионов выявлено, что прием росиглитазона ассоциирован с повышением риска ИМ [108], в то время как пиоглитазон снижал риск комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт, смерть) в клиническом исследовании PROACTIVE [109].

АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

Атерогенную дислипидемию при метаболическом синдроме выявляют достаточно часто. Она включает повышение сывороточной концентрации триглицеридов, снижение концентрации ХС ЛПВП, повышение концентрации остатков (ремнантов) липопротеинов, содержания аполипопротеина Б и мелких ЛПНП и ЛПВП частиц. Широко распространено мнение, что гипертриглицеридемия - результат повышенного синтеза триглицеридов в печени, запускаемого большим потоком свободных жирных кислот из периферических тканей к печени в условиях инсулинорезистентности [250].

Вероятнее, однако, что гипертриглицеридемия при метаболическом синдроме многофакторна, и гипотеза о повышенном притоке свободных жирных кислот к печени служит лишь одной стороной данного вопроса. С этой же позиции низкая концентрация ЛПВП, нередко объясняемая усиленным транспортом в них триглицеридов, а из них - ХС [251], имеет, скорее всего, комплексное происхождение, поскольку концентрация ХС ЛПВП у пациентов с инсулинорезистентностью часто оказывается сниженной даже при нормальном сывороточном содержании триглицеридов натощак.

В последнее время для объяснения взаимосвязи между инсулинорезистентностью и дислипидемией стали рассматривать процессы активации врожденного иммунитета и иммуноопосредованного воспаления. На животных моделях показано, что активация врожденного иммунитета приводит к определенным изменениям в липопротеинах, ферментах, белках-переносчиках и рецепторах [252], также часто наблюдаемым при метаболическом синдроме у людей. Предполагают, что запущенное воспалением повышение продукции липаз может служить механизмом редукции липидного содержимого фракции ЛПВП [253].

Гиполипидемическая терапия обязательна при дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом. В то же время у большинства таких пациентов концентрация ХС ЛПНП остается в пределах нормы, поэтому консенсуса по надлежащей целевой концентрации ЛПНП при метаболическом синдроме не достигнуто. Предположим, что при наличии традиционных (курение и семейный анамнез ИБС) или дополнительных (высокая концентрация С-реактивного белка, данные в пользу протромботического состояния) факторов риска метаболический синдром следует рассматривать скорее как эквивалент ССЗ, чем как некую "сумму" факторов риска. В таком случае для достижения целевых показателей сывороточного содержания ХС ЛПНП (100 мг/дл или ниже при очень высоком риске) потребуется терапия статинами.

Для лечения атерогенной дислипидемии существуют различные препараты. Статины снижают уровень всех содержащих аполипопротеин Б липопротеинов и зачастую позволяют достичь целевых показателей концентрации ХС ЛПНП/не-ЛПВП, обозначенных АТР III. Существуют определенные документальные доказательства влияния статинов на сердечно-сосудистые события. [254]. Фибраты влияют на все компоненты атерогенной дислипидемии, а ретроспективный анализ недавних клинических исследований отчетливо указывает на то, что эти препараты уменьшают конечные точки заболеваний системы кровообращения у пациентов с атерогенной дислипидемией и метаболическим синдромом [255]. Учитывая, что в клинических

исследованиях показаны преимущества коррекции нарушенного липидного профиля с помощью схем, содержащих и статины, и фибрат, комбинированная терапевтическая стратегия может показаться достаточно заманчивой. Однако как статины, так и фибраты обладают потенциальным свойством вызывать миопатию, а их комбинирование повышает риск этого побочного действия [64]. Действие никотиновой кислоты несколько схоже с эффектом фибратов, особенно выражено она увеличивает сывороточную концентрацию ЛПВП. Комбинированное использование никотиновой кислоты со статинами считается перспективным направлением. Еще одна группа гиполипидемических препаратов, ожидающая подтверждения эффективности в рандомизированных клинических исследованиях, - двойные агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR - от *peroxisome proliferator-activated receptor*). Эти перспективные ЛС действуют как на PPAR- α , так и на PPAR- γ , положительно влияя одновременно на инсулинорезистентность, нарушенную толерантность к глюкозе и сывороточную концентрацию триглицеридов и ЛПВП.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

У пациентов с ожирением АД зависит от количества потребляемого натрия, и такая чувствительность связана с концентрацией инсулина натощак [256]. Антинатрийуретический эффект инсулина, наряду с его способностью активировать симпатическую нервную систему [257] и вызывать нарушения функции сосудов, также вносит вклад в развитие артериальной гипертензии.

Кроме того, гипергликемия и гиперинсулинемия активируют РААС, увеличивая экспрессию ангиотензина II, который способствует повышению АД у пациентов с инсулинорезистентностью (см. главу 13). Эти процессы представлены на рис. 14.15.

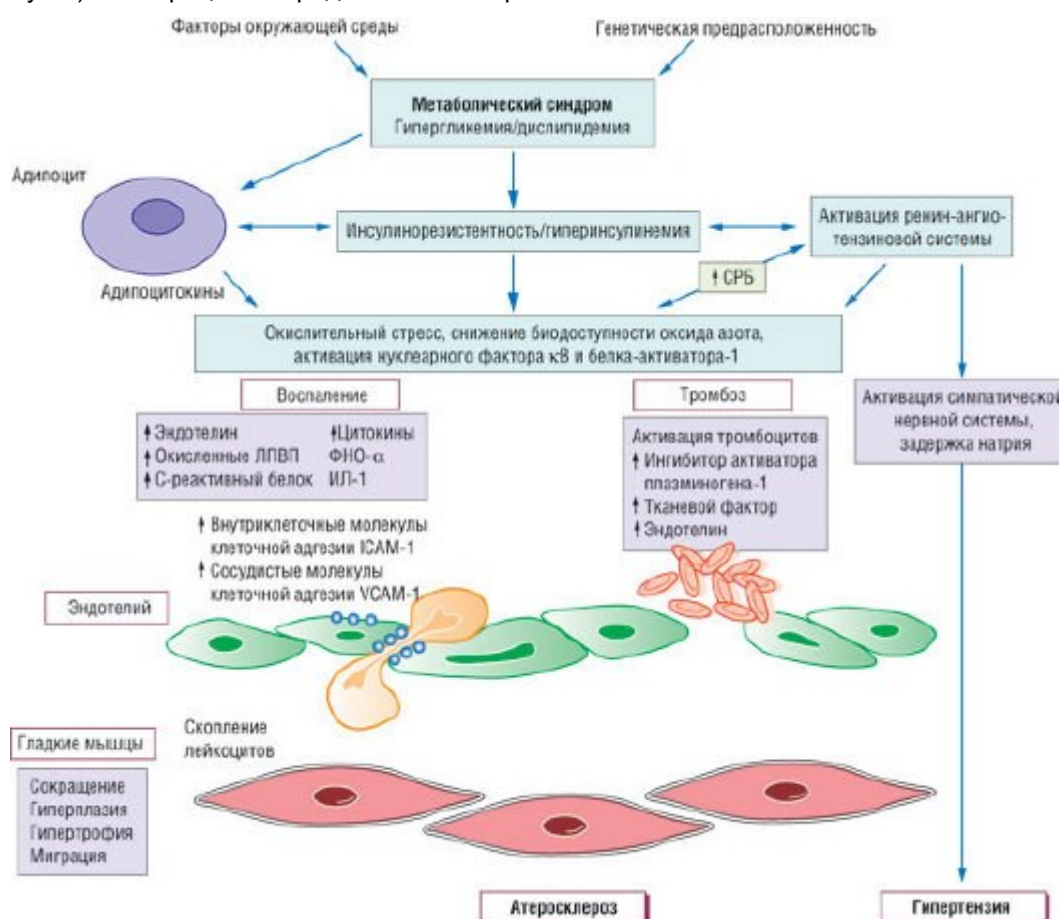


Рис. 14.15. Патофизиология сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме. Источник (с разрешения): Prasad A., Quyyumi A.A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1507-1512.

Большинство пациентов с метаболическим синдромом попадают в категорию нормального и высокого нормального АД (систолическое АД составляет 120-139 мм рт.ст., диастолическое - 80-89 мм рт.ст.) или имеют I степень артериальной гипертензии (систолическое АД равно 140-

159 мм рт.ст., диастолическое - 90-99 мм рт.ст.). Модификация образа жизни - краеугольный камень в лечении всех пациентов с высокими нормальными показателями АД и метаболическим синдромом. Если АД превышает 140/90 мм рт.ст., показана фармакологическая терапия в соответствии с рекомендациями JNC7 [258] и ESH-ESC [259]. Больным сахарным диабетом антигипертензивные средства можно назначать при еще более низких показателях АД - выше 130/80 мм рт.ст. (см. главу 13). Единственного особенно эффективного антигипертензивного средства для пациентов с метаболическим синдромом не существует. Диуретики и β -адреноблокаторы в высоких дозах могут усугублять инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию. Однако при ИБС β -адреноблокаторы оказывают кардиопротективное действие, поэтому даже при наличии сахарного диабета типа 2 они не противопоказаны.

Как уже упоминалось, при метаболическом синдроме обосновано использование антагонистов РААС [260]. Ингибирование АПФ улучшает чувствительность к инсулину и гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом [261] и приводит, по данным исследования CAPP (от Captopril Prevention Project), к снижению частоты случаев впервые выявленного сахарного диабета типа 2 на 14% [262]. Это было подтверждено в клиническом исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, Исследование профилактики сердечно-сосудистых исходов), посвященном препарату рамиприл [263] и выявившем статистически значимое снижение частоты новых случаев сахарного диабета на 34%. Помимо этого, в исследовании LIFE (Losartan Intervention For End point reduction in hypertension, Применение лозартана для уменьшения конечных точек при артериальной гипертензии), включавшем пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ, прием лозартана привел к уменьшению частоты комбинированных сердечно-сосудистых событий на 13% и частоты новых случаев сахарного диабета на 25%, по сравнению с атенололом [74, 75]. Аналогично, в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation, Оценка долгосрочного использования валсартана с целью снижения АД) применение валсартана, по сравнению с использованием амлодипина, было ассоциировано со снижением заболеваемости диабетом среди пациентов высокого риска с артериальной гипертензией [264]. Ингибиторы АПФ и БРА также обладают ренопротективными свойствами, что служит не последним преимуществом для больного сахарным диабетом.

Подводя итог, необходимо отметить, что иАПФ и БРА следует считать антигипертензивными препаратами первой линии. Существуют некоторые свидетельства того, что их использование у пациентов с метаболическим синдромом имеет ряд преимуществ перед другими антигипертензивными средствами.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И НАКЛОННОСТЬ К ТРОМБОЗАМ

Хронический субклинический воспалительный процесс - неотъемлемая часть метаболического синдрома [265]. Для хронического воспаления характерно повышение концентрации цитокинов (например, фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-6) и белков, участвующих в острофазовых реакциях (С-реактивный белок и фибриноген).

Интересно, что современные исследования указывают на роль иммунной системы и воспалительного процесса в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета типа 2 [266, 267].

Патогенез инсулинорезистентности и метаболического синдрома, возможно, имеет общую воспалительную основу, тесно связанную с возникновением атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Поскольку методики оценки активности воспаления на данный момент не обеспечивают улучшения оценки риска событий для пациентов с метаболическим синдромом, определение концентрации маркеров воспаления не является составной частью современного клинического подхода к метаболическому синдрому.

Учитывая, однако, что повышенную концентрацию С-реактивного белка (≥ 3 мг/л) расценивают как новый дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, включение определения его плазменного содержания, наряду с традиционными исследованиями, в единый алгоритм, вероятно, позволит выработать эффективный подход к предикции риска у пациентов с метаболическим синдромом.

Так, в недавно опубликованном исследовании [268] определение плазменной концентрации С-реактивного белка позволило получить необходимую прогностическую информацию в отношении риска сердечно-сосудистых событий у практически здоровых женщин при любой выраженности метаболического синдрома. Выявление высокой концентрации С-реактивного белка у пациентов с метаболическим синдромом должно приводить к интенсификации мер по изменению образа жизни, обязательному назначению ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и установлению более низких целевых показателей сывороточной концентрации ЛПНП.

Протромботическое состояние у пациентов с метаболическим синдромом характеризуется повышением концентрации фибриногена, ингибитора активатора плазминогена типа 1 и, возможно, других факторов коагуляции. При метаболическом синдроме активация ядерного фактора кВ приводит к синтезу естественного ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1 и содействует нарушению процесса фибринолиза. Концентрация ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1 коррелирует с концентрацией инсулина в плазме крови и инсулинорезистентностью и служит предиктором развития сахарного диабета [269]. В связи с отсутствием ЛС, действие которых нацелено на ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1 и фибриноген, альтернативным методом коррекции протромботического состояния является терапия антиагрегантами. Применение ацетилсалициловой кислоты рекомендовано всем пациентам, у которых 10-летний риск ИБС равен или превышает 10% при оценке по Фрамингемской шкале.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Сахарный диабет типа 2 - комплексное заболевание, не только характеризующееся инсулинорезистентностью, дисфункцией β -клеток островков поджелудочной железы и гипергликемией, но и сочетающееся с сопутствующими расстройствами - артериальной гипертензией, гиперлипидемией и протромботическим состоянием. Эти факторы взаимодействуют, дополняют друг друга, вносят общий вклад в формирование риска сердечно-сосудистых осложнений и определяют более мрачный прогноз для пациентов. Комплексный подход, направленный на коррекцию всех модифицируемых факторов риска, - необходимое условие успешной профилактики проявлений ССЗ. Начинать лечебные мероприятия следует без малейшего промедления [2].

Значимость многофакторного вмешательства была ясно продемонстрирована в исследовании STENO-2, включавшем 160 пациентов с микроальбуминурией. В этом исследовании раннее начало интенсивной таргетной многофакторной терапии привело к снижению частоты микро- и макрососудистых событий приблизительно на 50% в течение среднего периода наблюдения 7,8 лет [141]. На протяжении всего указанного времени все пациенты получали таргетную терапию. В удлинённом после старта исследования 13-летнем периоде наблюдения по-прежнему сохранялся эффект исходного вмешательства в виде снижения абсолютной смертности и сердечно-сосудистой смертности на 20% и 29% соответственно, что подчеркивает важность раннего начала терапии [142].

Данные из исследования Европейского регистра диабета и сердца (Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart) подтверждают, что мультифакториальный подход должен быть основополагающим в лечении пациентов с сахарным диабетом. Из 1425 больных диабетом типа 2 и ИБС 44% получали полный спектр ЛС с доказанными профилями безопасности и эффективности (ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы, ингибиторы РААС и статины). У больных диабетом при использовании такой комбинации препаратов, по сравнению с пациентами, ее не получавшими, достоверно ниже были уровень смертности от всех причин (3,5% против 7,7%; $p=0,001$) и общее число сердечно-сосудистых событий (11,6% против 14,7%; $p=0,050$) [270].

Важной информацией, отраженной в данной главе, служат свидетельства о наличии макрососудистых осложнений на момент постановки диагноза сахарного диабета. В связи с этим целесообразно идентифицировать пациентов с высоким риском развития диабета, в том числе лиц с нарушением толерантности к глюкозе и другими компонентами метаболического синдрома. Это позволит профилактическим учреждениям остановить или отсрочить развитие сахарного диабета и его осложнений. Эффективны советы пациентам по изменению образа жизни, при необходимости дополненные назначением таких ЛС, как акарбоза или метформин [271-274].

Многофакторное лечение обязательно и весьма ценно для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Растущая эпидемия диабета и метаболического синдрома не является, тем не менее, исключительно лишь медицинской проблемой. Чтобы справиться с ней на популяционном уровне, необходимы социальные реформы, затрагивающие сферу сельского хозяйства и изменение политики пищевой промышленности [275].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 1059-1062.

- Camici G.G., Schiavoni M., Francia P. et al. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2007. - Vol. 104. - P. 5217-5222.
- Dandona P., Thushu K., Cook S. et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus // *Lancet.* - 1996. - Vol. 347. - P. 444-455.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H. et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N.Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 580-591.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2545-2559.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1577-1589.
- Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet.* - 2006. - Vol. 368. - P. 1673-1679.
- Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart. J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 88-136.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Resnick H.E., Shorr R.I., Kuller L. et al. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults: the health, aging and body composition study // *J Clin Epidemiol.* - 2001. - Vol. 54. - P. 869-876.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 88-136.
- Amos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // *Diabet. Med.* - 1997. - Vol. 14 (Suppl. 5). - S1-S85.
- Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* - 2003. - Vol. 26. - P. 3160-3167.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 27 (Suppl. 1) - S5-S10.
- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med.* - 1998. - Vol. 15. - P. 539-553.
- Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 171-179.
- Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 1014-1019.
- Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study // *Lancet.* - 2002. - Vol. 359. - P. 2140-2144.
- Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1880-1890.
- Howard B.V., Rodriguez B.L., Bennett P.H. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. e132-e137.
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 229-234.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 3143-3421.

Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y. et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // *Diabetes Care*. - 1999. - Vol. 22. - P. 233-240.

Tesfamariam B., Brown M.L., Cohen R.A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C // *J. Clin. Invest.* - 1991. - Vol. 87. - P. 1643-1648.

Williams S.B., Goldfine A.B., Timimi F.K. et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 1695-1701.

Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage // *Nature*. - 2000. - Vol. 404. - P. 787-790.

Lerman A., Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 363-368.

Hink U., Li H., Mollnau H. et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *Circ. Res.* - 2001. - Vol. 88. - E14-E22.

Guzik T.J., Mussa S., Gastaldi D. et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1656-1662.

Cosentino F., Eto M., De Paolis P. et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1017-1023.

Beckman J.S., Koppenol W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol. 271. - P. C1424-C1437.

van der Loo B., Labugger R., Skepper J.N. et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol. 192. - P. 1731-1744.

Turko I.V., Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases // *Pharmacol Rev.* - 2002. - Vol. 54. - P. 619-634.

Milstien S., Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1999. - Vol. 263. - P. 681-684.

Vlassara H., Fuh H., Donnelly T. et al. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits // *Mol. Med.* - 1995. - Vol. 1. - P. 447-456.

Tan K.C., Chow W.S., Ai V.H. et al. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25. - P. 1055-1059.

Park L., Raman K.G., Lee K.J. et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts // *Nat. Med.* - 1998. - Vol. 4. - P. 1025-1031.

Du X.L., Edelstein D., Dimmeler S. et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site // *J. Clin. Invest.* - 2001. - Vol. 108. - P. 1341-1348.

Lin K.Y., Ito A., Asagami T. et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 987-992.

Migliaccio E., Giorgio M., Mele S. et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // *Nature*. - 1999. - Vol. 402. - P. 309-313.

Napoli C., Martin-Padura I., de Nigris F. et al. Deletion of the p66Shc longevity gene reduces systemic and tissue oxidative stress, vascular cell apoptosis, and early atherogenesis in mice fed a high-fat diet // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2003. - Vol. 100. - P. 2112-2116.

Francia P., delli Gatti C., Bachschmid M. et al. Deletion of p66shc gene protects against age-related endothelial dysfunction // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 2889-2895.

Orsini F., Migliaccio E., Moroni M. et al. The life span determinant p66Shc localizes to mitochondria where it associates with mitochondrial heat shock protein 70 and regulates trans-membrane potential // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 279. - P. 25689-25695.

- Cosentino F., Francia P., Camici G.G. et al. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc protein // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2008. - Vol. 28. - P. 622-628.
- Pagnin E., Fadini G., de Toni R. et al. Diabetes induces p66shc gene expression in human peripheral blood mononuclear cells: relationship to oxidative stress // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2005. - Vol. 90. - P. 1130-1136.
- Camici G.G., Schiavoni M., Francia P. et al. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2007. - Vol. 104. - P. 5217-5222.
- Suzuki L.A., Poot M., Gerrity R.G. et al. Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels // *Diabetes.* - 2001. - Vol. 50. - P. 851-860.
- Fukumoto H., Naito Z., Asano G. et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus // *J. Atheroscler. Thromb.* - 1998. - Vol. 5. - P. 29-35.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* - 1998. - Vol. 352. - P. 837-853.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1577-1589.
- Bavenholm P., Proudler A., Tornvall P. et al. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 1422-1429.
- Adachi H., Hirai Y., Tsuruta M. et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? An 18-year follow-up study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2001. - Vol. 51. - P. 215-223.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* - 1998. - Vol. 352. - P. 854-865.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1106-1118.
- Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology and atherosclerosis: emerging insights for evolving paradigms // *Curr. Atheroscler. Rep.* - 2000. - Vol. 2. - P. 327-335.
- Ting H.H., Timimi F.K., Boles K.S. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97. - P. 22-28.
- Lonn E., Yusuf S., Hoogwerf B. et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1919-1927.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 7-22.
- Kelley D.E., Simoneau J.A. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* - 1994. - Vol. 94. - P. 2349-2356.
- Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 135. - P. 447-459.
- Gowri M.S., Van der Westhuyzen D.R., Bridges S.R. et al. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1999. - Vol. 19. - P. 2226-2233.
- Tsai E.C., Hirsch I.B., Brunzell J.D. et al. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM // *Diabetes.* - 1994. - Vol. 43. - P. 1010-1014.
- Wannamethee S.G., Shaper A.G., Perry I.J. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men // *Diabetes Care.* - 2001. - Vol. 24. - P. 1590-1595.
- Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study // *Arch. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 159. - P. 2661-2667.

Goldberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M. et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2513-2519.

Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 1495-1504.

LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1425-1435.

Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study // *Diabetes Care*. - 2006. - Vol. 29. - P. 1220-1226.

Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361. - P. 1149-1158.

Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 685-696.

Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism // *Curr. Atheroscler. Rep.* - 2000. - Vol. 2. - P. 36-46.

Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial // *Arch. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 162. - P. 1568-1576.

Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 410-418.

Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1849-1861.

Pasternak R.C., Smith S.C., Jr., Bairey-Merz C.N. et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 567-572.

Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 37. - P. 1053-1059.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.

Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group // *Lancet*. - 1997. - Vol. 349. - P. 1787-1792.

Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 861-869.

Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 870-878.

Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 851-860.

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. - 2000. - Vol. 355. - P. 253-259.

Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 995-1003.

- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 1004-1010.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 829-840.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 1547-1559.
- Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet*. - 2008. - Vol. 372. - P. 1174-1183.
- Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. - 2001. - Vol. 24. - P. 1476-1485.
- Assert R., Scherk G., Bumbure A. et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro // *Diabetologia*. - 2001. - Vol. 44. - P. 188-195.
- Li Y., Woo V., Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca²⁺ homeostasis in diabetes mellitus // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2001. - Vol. 280. - H1480-H1489.
- Ceriello A., Giacomello R., Stel G. et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress // *Diabetes*. - 1995. - Vol. 44. - P. 924-928.
- Ceriello A., Giugliano D., Quatraro A. et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans // *Diabetologia*. - 1990. - Vol. 33. - P. 163-167.
- Sakata T., Kario K., Matsuo T. et al. Suppression of plasma-activated factor VII levels by warfarin therapy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1995. - Vol. 15. - P. 241-246.
- Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2001. - Vol. 21. - P. 1378-1382.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. - 2002. - Vol. 324. - P. 71-86.
- Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators // *JAMA*. - 1992. - Vol. 268. - P. 1292-1300.
- Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1488-1497.
- Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2767-2771.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 494-502.
- Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 90. - P. 625-628.
- Wallander M., Malmberg K., Norhammar A. et al. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31. - P. 36-38.
- Hu D.Y., Pan C.Y., Yu J.M. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2573-2579.
- Johansen O.E., Birkeland K.I., Brustad E. et al. Undiagnosed dysglycaemia and inflammation in cardiovascular disease. *Eur J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 36. - P. 544-551.
- Norhammar A., Lindback J., Ryden L. et al. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission // *Heart*. - 2007. - Vol. 93. - P. 1577-1583.

- Gitt A.K., Schiele R., Wienbergen H. et al. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study // *Acta Diabetol.* - 2003. - Vol. 40 (Suppl. 2). - S343-S347.
- Lenzen M., Ryden L., Ohrvik J. et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2969-2974.
- Mehta S.R., Yusuf S., Diaz R. et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial // *JAMA.* - 2005. - Vol. 293. - P. 437-446.
- Selker H.P., Ingwall J., Rackley C.E. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with STEMI // *JAMA.* - 2008. - Vol. 299. - P. 2385; author reply, 2387-2388.
- Malmberg K., Norhammar A., Wedel H. et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 2626-32.
- Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 650-661.
- Cheung N.W., Wong V.W., McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29. - P. 765-770.
- Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R. et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control // *Crit. Care Med.* - 2003. - Vol. 31. - P. 359-366.
- Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 1610-1619.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2560-2572.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2545-2559.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32. - P. 193-203.
- Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J. et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* - 2007. - Vol. 298. - P. 1180-1188.
- Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1279-1289.
- Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A. et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 166-176.
- Riveline J.P., Danchin N., Ledru F. et al. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications // *Diabetes Metab.* - 2003. - Vol. 29. - P. 207-222.
- Radke P.W., Schunkert H. Glucose-lowering therapy after myocardial infarction: more questions than answers // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 141-143.
- Anselmino M., Ohrvik J., Malmberg K. et al. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 177-184.
- Carson J.L., Scholz P.M., Chen A.Y. et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 418-423.

Mak K.H., Faxon D.P. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1087-1103.

Lee M.S., Jamal F., Kedia G. et al. Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 123. - P. 34-42.

Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E. et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 585-591.

Muhlestein J.B., Anderson J.L., Horne B.D. et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 146. - P. 351-358.

Lindsay J., Sharma A.K., Canos D. et al. Preprocedure hyperglycemia is more strongly associated with restenosis in diabetic patients after percutaneous coronary intervention than is hemoglobin A1C // *Cardiovasc. Revasc. Med.* - 2007. - Vol. 8. - P. 15-20.

The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 217-225.

The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1600-1606.

Timmer J.R., Ottervanger J.P., de Boer M.J. et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial // *Arch. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 167. - P. 1353-1359.

Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Duran J.M. et al. Subacute occlusion, bleeding complications, hospital stay and restenosis after Palmaz-Schatz coronary stenting under a new antithrombotic regimen // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 27. - P. 22-29.

Van Belle E., Bauters C., Hubert E. et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 1454-1460.

Elezi S., Kastrati A., Pache J. et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 1866-1873.

Abizaid A., Costa M.A., Centemero M. et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 533-538.

Rozenman Y., Sapoznikov D., Mosseri M. et al. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. Balloon Angioplasty Revascularization Investigation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 1420-1425.

West N.E., Ruygrok P.N., Disco C.M. et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 867-873.

Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1315-1323.

Schofer J., Schluter M., Gershlick A.H. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 1093-1099.

Scheen A.J., Warzee F., Legrand V.M. Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 2167-8; author reply, 2168-2169.

Jimenez-Quevedo P., Sabate M., Angiolillo D.J. et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1946-1952.

Marso S.P., Lincoff A.M., Ellis S.G. et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 2477-2484.

Bhatt D.L., Marso S.P., Lincoff A.M. et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 922-928.

Theroux P., Alexander J., Jr., Pharand C. et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 2466-2472.

Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators // *Diabetes Care*. - 1999. - Vol. 22. - P. 1077-1083.

Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. - 1993. - Vol. 16. - P. 434-444.

Rohr J., Kittner S., Feeser B. et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study // *Arch. Neurol.* - 1996. - Vol. 53. - P. 603-607.

Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J. et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study // *Stroke*. - 1998. - Vol. 29. - P. 2491-2500.

Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population // *Stroke*. - 1996. - Vol. 27. - P. 210-215.

Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 383-393.

Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H. et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 580-591.

Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. - 2001. - Vol. 358. - P. 1033-1041.

Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. - 2002. - Vol. 288. - P. 2981-2997.

Lindholm L.H., Hansson L., Ekblom T. et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group // *J. Hypertens.* - 2000. - Vol. 18. - P. 1671-1675.

A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet*. - 1996. - Vol. 348. - P. 1329-1339.

Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 331-337.

Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 1706-1717.

Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *JAMA*. - 1995. - Vol. 273. - P. 1421-1428.

Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325. - P. 445-453.

Aziz I., Lewis R.J., Baker J.D. et al. Cardiac morbidity and mortality following carotid endarterectomy: the importance of diabetes and multiple Eagle risk factors // *Ann. Vasc. Surg.* - 2001. - Vol. 15. - P. 243-246.

Akbari C.M., Pomposelli F.B., Jr., Gibbons G.W. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for carotid endarterectomy? // *J. Vasc. Surg.* - 1997. - Vol. 25. - P. 1070-1075; discussion 1075-1076.

Pistolese G.R., Appolloni A., Ronchey S. et al. Carotid endarterectomy in diabetic patients // *J. Vasc. Surg.* - 2001. - Vol. 33. - P. 148-54.

Roubin G.S., New G., Iyer S.S. et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 532-537.

Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study // *Am. J. Med.* - 1990. - Vol. 88. - P. 376-381.

Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N. et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome // *Diabetes Care*. - 2001. - Vol. 24. - P. 1433-1437.

- Sumpio B.E. Foot ulcers // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 787-793.
- Jirkovska A., Boucek P., Woskova V. et al. Identification of patients at risk for diabetic foot: a comparison of standardized noninvasive testing with routine practice at community diabetes clinics // Journal of diabetes and its complications. - 2001. - Vol. 15. - P. 63-68.
- Peters E.J., Lavery L.A. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot // Diabetes Care. - 2001. - Vol. 24. - P. 1442-1447.
- Gardner A.W., Poehlman E.T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis // JAMA. - 1995. - Vol. 274. - P. 975-980.
- Dawson D.L. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication // Am. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 87. - P. 19D-27D.
- Dormandy J.A., Rutherford R.B. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) // J. Vasc. Surg. - 2000. - Vol. 31. - P. S1-S296.
- Spence L.D., Hartnell G.G., Reinking G. et al. Diabetic versus nondiabetic limb-threatening ischemia: outcome of percutaneous iliac intervention // AJR Am. J. Roentgenol. - 1999. - Vol. 172. - P. 1335-1341.
- Clark T.W., Groffsky J.L., Soulen M.C. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry // J. Vasc. Interv. Radiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 923-933.
- Vainio E., Salenius J.P., Lepantalo M. et al. Endovascular surgery for chronic limb ischaemia. Factors predicting immediate outcome on the basis of a nationwide vascular registry // Ann. Chir. Gynaecol. - 2001. - Vol. 90. - P. 86-91.
- Ziegler D., Gries F.A., Spuler M. et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group // J. Diabetes Complications. - 1992. - Vol. 6. - P. 49-57.
- O'Brien I.A., O'Hare J.P., Lewin I.G. et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability // Q. J. Med. - 1986. - Vol. 61. - P. 957-967.
- Vinik A.I. Diagnosis and management of diabetic neuropathy // Clin. Geriatr. Med. - 1999. - Vol. 15. - P. 293-320.
- Burgos L.G., Ebert T.J., Asiddao C. et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy // Anesthesiology. - 1989. - Vol. 70. - P. 591-597.
- Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study // Diabetes Care. - 2001. - Vol. 24. - P. 1793-1798.
- Wackers F.J., Young L.H., Inzucchi S.E. et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27. - P. 1954-1961.
- Janand-Delenne B., Savin B., Habib G. et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen // Diabetes Care. - 1999. - Vol. 22. - P. 1396-1400.
- Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy // Cleve. Clin. J. Med. - 2001. - Vol. 68. - P. 928-930, 932, 934-944.
- 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.
- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // JAMA. - 1994. - Vol. 271. - P. 840-844.
- Ostgren C.J., Merlo J., Rastam L. et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community // Diabetes Obes. Metab. - 2004. - Vol. 6. - P. 367-374.
- Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // Diabetes Metab. Res. Rev. - 2006. - Vol. 22. - P. 423-436.
- Cooper M.E., Tikellis C., Thomas M.C. Preventing diabetes in patients with hypertension: one more reason to block the renin-angiotensin system // J. Hypertens Suppl. - 2006. - Vol. 24. - P. S57-S63.
- Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system // Drugs. - 2004. - Vol. 64. - P. 2537-2565.
- Strazzullo P., Galletti F. Impact of the renin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 2004. - Vol. 13. - P. 325-332.

Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* - 1994. - Vol. 154. - P. 1449-1457.

Hart R.G., Benavente O., McBride R. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 131. - P. 492-501.

Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030.

Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *JAMA.* - 2001. - Vol. 285. - P. 2864-2870.

18 Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 1834-1840.

Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2667-2677.

Forleo G.B., Mantica M., De Luca L. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2009. - Vol. 20. - P. 22-28.

Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology, Summary of recommendations // *Europace.* - 2002. - Vol. 4. - P. 3-18.

Kannel W.B., Wilson P.W., D'Agostino R.B. et al. Sudden coronary death in women // *Am. Heart J.* - 1998. - Vol. 136. - P. 205-12.

Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F. et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 2096-2101.

Curb J.D., Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 2591-2595.

Balkau B., Jouven X., Ducimetiere P. et al. Diabetes as a risk factor for sudden death // *Lancet.* - 1999. - Vol. 354. - P. 1968-1969.

Jouven X., Lemaitre R.N., Rea T.D. et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2142-2147.

Ziegler D., Gries F.A., Muhlen H. et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers // The Diacon Multicenter Study Group // *Diabetes Metab.* - 1993. - Vol. 19. - P. 143-151.

Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabet. Med.* - 1993. - Vol. 10. - P. 820-824.

Weston P.J., Gill G.V. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited // *Diabet. Med.* - 1999. - Vol. 16. - P. 626-631.

Stevens M.J., Dayanikli F., Raffel D.M. et al. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 1575-1584.

Bellavere F., Ferri M., Guarini L. et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? // *Br. Heart J.* - 1988. - Vol. 59. - P. 379-383.

Marques J.L., George E., Peacey S.R. et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes // *Diabet. Med.* - 1997. - Vol. 14. - P. 648-654.

Svensson A.M., McGuire D.K., Abrahamsson P. et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1255-1261.

Pinto D.S., Skolnick A.H., Kirtane A.J. et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 178-180.

Landray M.J., Toescu V., Kendall M.J. The cardioprotective role of beta-blockers in patients with diabetes mellitus // *J. Clin. Pharm. Ther.* - 2002. - Vol. 27. - P. 233-242.

Sawicki P.T., Siebenhofer A. Betablocker treatment in diabetes mellitus // J. Intern. Med. - 2001. - Vol. 250. - P. 11-17.

Wilhelmsen L., Rosengren A., Eriksson H. et al. Heart failure in the general population of men--morbidity, risk factors and prognosis // J. Intern. Med. - 2001. - Vol. 249. - P. 253-261.

Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20. - P. 447-455.

Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Thorgeirsson G. et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28. - P. 612-616.

Amato L., Paolisso G., Cacciatore F. et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group // Diabetes Metab. - 1997. - Vol. 23. - P. 213-218.

Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Gudnason V. et al. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study // Eur. J. Heart Fail. - 2007. - Vol. 9. - P. 1051-1057.

Coughlin S.S., Pearle D.L., Baughman K.L. et al. Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. The Washington, DC Dilated Cardiomyopathy Study // Ann. Epidemiol. - 1994. - Vol. 4. - P. 67-74.

Coughlin S.S., Tefft M.C. The epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in women: the Washington DC Dilated Cardiomyopathy Study // Epidemiology. - 1994. - Vol. 5. - P. 449-455.

Bell D.S. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? // Diabetes Care. - 1995. - Vol. 18. - P. 708-714.

Mizushige K., Yao L., Noma T. et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 899-907.

Ahmed S.S., Jaferi G.A., Narang R.M. et al. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus // Am. Heart J. - 1975. - Vol. 89. - P. 153-158.

Borow K.M., Jaspan J.B., Williams K.A. et al. Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise // J. Am. Coll. Cardiol. - 1990. - Vol. 15. - P. 1508-1517.

Jarnert C., Melcher A., Caidahl K. et al. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes // Eur. J. Heart Fail. - 2008. - Vol. 10. - P. 1080-1087.

Francis G.S. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? // Heart. - 2001. - Vol. 85. - P. 247-248.

Depre C., Young M.E., Ying J. et al. Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction // J. Mol. Cell Cardiol. - 2000. - Vol. 32. - P. 985-996.

Avendano G.F., Agarwal R.K., Bashey R.I. et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation // Diabetes. - 1999. - Vol. 48. - P. 1443-1447.

Schaffer S.W., Mozaffari M. Abnormal mechanical function in diabetes: relation to myocardial calcium handling // Coron. Artery Dis. - 1996. - Vol. 7. - P. 109-115.

Akella A.B., Sonnenblick E.H., Gulati J. Alterations in myocardial contractile proteins in diabetes mellitus // Coron. Artery Dis. - 1996. - Vol. 7. - P. 124-132.

Koya D., King G.L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications // Diabetes. - 1998. - Vol. 47. - P. 859-866.

Frustaci A., Kajstura J., Chimenti C. et al. Myocardial cell death in human diabetes // Circ. Res. - 2000. - Vol. 87. - P. 1123-1132.

Cai L., Li W., Wang G. et al. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway // Diabetes. - 2002. - Vol. 51. - P. 1938-1948.

Dandona P., Thushu K., Cook S. et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus // Lancet. - 1996. - Vol. 347. - P. 444-445.

Vinten-Johansen J. Physiological effects of peroxynitrite: potential products of the environment // Circ. Res. - 2000. - Vol. 87. - P. 170-172.

- von Bibra H., Hansen A., Dounis V. et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 1483-144.
- Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 1318-1327.
- De Groote P., Lamblin N., Mouquet F. et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 656-662.
- Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Hardarson T. et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2005. - Vol. 12. - P. 465-471.
- Thrainsdottir I.S., von Bibra H., Malmberg K. et al. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 101-108.
- Schmidt-Schweda S., Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure // *Clin. Sci. (Lond.)*. - 2000. - Vol. 99. - P. 27-35.
- Tuunanen H., Engblom E., Naum A. et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. - P. 1250-1258.
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. - 1988. - Vol. 37. - P. 1595-1607.
- Alberti K.G., Gray D.P. The care of diabetes // *Diabet Med.* - 1998. - Vol. 15 (Suppl. 3). - P. S3-S4.
- Grundy S.M., Brewer H.B., Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 433-438.
- Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 427-436.
- Kereiakes D.J., Willerson J.T. Metabolic syndrome epidemic // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1552-1553.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1059-1062.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report // National Institutes of Health // *Obes. Res.* - 1998. - Vol. 6 (Suppl. 2). - P. 51S-209S.
- Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity // *Prog. Lipid Res.* - 1995. - Vol. 34. - P. 53-70.
- Nieves D.J., Cnop M., Retzlaff B. et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat // *Diabetes*. - 2003. - Vol. 52. - P. 172-179.
- Smith S.R., Lovejoy J.C., Greenway F. et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity // *Metabolism*. - 2001. - Vol. 50. - P. 425-435.
- Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 3109-3116.
- Hanley A.J., Williams K., Stern M.P. et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25. - P. 1177-1184.
- Chiaasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // *JAMA*. - 2003. - Vol. 290. - P. 486-494.
- Bogardus C., Lillioja S., Mott D.M. et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol. 248. - P. E286-E291.

- Reilly M.P., Rader D.J. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1546-1551.
- Howard G., Bergman R., Wagenknecht L.E. et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators // *Ann. Epidemiol.* - 1998. - Vol. 8. - P. 358-369.
- Hanley A.J., Karter A.J., Festa A. et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes*. - 2002. - Vol. 51. - P. 2642-2647.
- Ginsberg H.N., Huang L.S. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis // *J. Cardiovasc. Risk*. - 2000. - Vol. 7. - P. 325-331.
- Brunzell J.D., Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // *Diabetes Care*. - 1999. - Vol. 22 (Suppl. 3). - C10-C13.
- Khovidhunkit W., Memon R.A., Feingold K.R. et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins // *J. Infect. Dis.* - 2000. - Vol. 181 (Suppl. 3). - S462-S472.
- Jin W., Marchadier D., Rader D.J. Lipases and HDL metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* - 2002. - Vol. 13. - P. 174-178.
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1267-1278.
- Rubins H.B. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials // *J. Cardiovasc. Risk*. - 2000. - Vol. 7. - P. 339-345.
- Rocchini A.P., Key J., Bondie D. et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321. - P. 580-585.
- Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why) // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 523-528.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289(19). - P. 2560-2572.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.
- Prasad A., Quyyumi A.A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1507-1512.
- Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321. - P. 868-873.
- Niskanen L., Hedner T., Hansson L. et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project // *Diabetes Care*. - 2001. - Vol. 24. - P. 2091-2096.
- Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. et al. Ramipril and the development of diabetes // *JAMA*. - 2001. - Vol. 286. - P. 1882-1885.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363. - P. 2022-2031.
- Festa A., D'Agostino R., Jr., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 42-47.
- Schmidt M.I., Duncan B.B., Sharrett A.R. et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study // *Lancet*. - 1999. - Vol. 353. - P. 1649-1652.
- Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus // *JAMA*. - 2001. - Vol. 286. - P. 327-334.

Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 391-397.

Festa A., D'Agostino R., Jr., Tracy R.P. et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study // *Diabetes*. - 2002. - Vol. 51. - P. 1131-1137.

Anselmino M., Malmberg K., Ohrvik J. et al. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2008. - Vol. 15. - P. 216-223.

Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study // *Diabetes Care*. - 1997. - Vol. 20. - P. 537-544.

Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368. - P. 1673-1679.

Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 393-403.

Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 2072-2077.

Ryden L., Martin J., Volqvartz S. The European Heart Health Charter: towards a healthier Europe // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2007. - Vol. 14. - P. 355-356.

ГЛАВА 15. СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Frank Ruschitzka

ВВЕДЕНИЕ

Новое в медицине зарождается на стыке различных специальностей.

Пауль Хугенхольц

В то время как происходит быстрое внедрение новых подходов к визуализации, интервенционным вмешательствам, а различные устройства и приборы существенно изменили структуру нашей специальности, кардиологам по-прежнему необходим взгляд, выходящий за рамки своей дисциплины. Обеспечение контакта с коллегами других специальностей не только еще более оптимизирует ведение наших пациентов, особенно пожилых, у которых часто имеется сопутствующая патология, но также важно с точки зрения научного обмена, что лучше всего описывается термином взаимообогащения. В связи с этим в данное издание книги была добавлена настоящая глава, которая дает шанс тем, кто уже знает "все о чем-либо" узнать "кое-что обо всем". В частности, были добавлены разделы об инсульте, патологии почек и эректильной дисфункции (ЭД).

ЭД, патология почек и инсульты широко распространены у больных с сердечно-сосудистой патологией. Исходы и течение этих состояний существенно выигрывают от возрастающего внимания к мониторингованию сердечно-сосудистых факторов риска и их коррекции, и усиливают внимание к ассоциированным факторам риска, которые должны тщательно выявляться и соответствующим образом лечиться.

Патология почек может быть как причиной, так и следствием болезней сердечно-сосудистой системы. Продолжительность жизни больных с заболеваниями почек в большой степени зависит от сердечно-сосудистых проблем. Так, среди пациентов на гемодиализе риск сердечно-сосудистой смерти в 10 раз превышает таковой в общей популяции, и даже незначительное нарушение функции почек существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск. В связи с этим выявление ССЗ у больных с патологией почек является важнейшей задачей, даже среди тех, у кого отсутствуют какие-либо симптомы.

И напротив, наличие почечного повреждения является установленным фактором риска развития патологии сердца. В связи с этим, больные с патологией сердца нуждаются в обязательной тщательной оценке функции почек (креатинина сыворотки, скорости клубочковой фильтрации и протеинурии).

Во всем мире инсульт является третьей по частоте причиной смерти после ИМ. 80% инсультов связаны с локальной ишемией, а оставшиеся 20% приходится на кровоизлияния. Атеросклероз (ведущий к тромбоэмболии или локальной окклюзии артерии) и сердечные эмболии - ведущие причины инсультов. Между немодифицируемыми (возраст старше 55 лет, афроамериканская раса, мужской пол, предшествовавшая транзиторная ишемическая атака, отягощенная наследственность) и модифицируемыми (гипертензия, дислипидемия, курение) факторами риска инсульта и патологии сердца существуют четкий параллелизм.

Тогда как основным звеном первичной профилактики инсульта является контроль уровня АД, при остром инсульте снижение АД производится только при очень высоких значениях, превышающих 220/110 мм рт.ст.

Вторичная профилактика инсульта после кардиогенных транзиторных ишемических атак или инсульта, как правило, производится при помощи антикоагулянтов для приема внутрь, которые превосходят ацетилсалициловую кислоту по эффективности. Антиагрегантная терапия показана пациентам с ишемическим инсультом и отсутствием источника эмболии. Как монотерапия клопидогрелом, так и его комбинация с медленно высвобождающимся дипиридамолом превосходят по эффективности АСК.

У пациентов с симптомным стенозом внутренней сонной артерии хорошо изучена эффективность стентирования и эндартерэктомии, которые имеют равнозначные исходы.

ЭД - преимущественно сосудистое заболевание с факторами риска, схожими с ИБС. Поражает примерно две трети пациентов с ИБС. Любой пациент с ЭД, даже в отсутствии сердечных симптомов должен рассматриваться как больной с сердечно-сосудистой патологией, пока не доказано обратное. Поскольку ЭД может быть ранним маркером коронарной или иной сосудистой патологии, мужчины с ЭД должны быть тщательно обследованы и стратифицированы в отношении сердечно-сосудистого риска, а их сердечно-сосудистые факторы риска должны быть соответствующим образом скорректированы.

Хотя ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5) существенно преобразовали возможности лечения ЭД, они противопоказаны больным, получающим нитраты.

ГЛАВА 15А. СЕРДЦЕ И МОЗГ

Hans-Christoph Diener, Heinrich Mattle,

Michael Böhm and Frank Ruschitzka

РЕЗЮМЕ

Среди наиболее распространенных причин смертности третье место занимает инсульт. Примерно в 25% случаев всех инсультов источником эмболии служит сердце, чаще предсердия. Лечение острого инсульта следует проводить в специализированных инсультных отделениях. Системная тромболитическая терапия с применением тканевого рекомбинантного активатора плазминогена (в пределах терапевтического окна 4,5 ч) или эндоваскулярная реканализация (до 6 ч) позволяют снизить частоту инвалидизации после ишемического инсульта. Вторичную профилактику инсульта после кардиогенной транзиторной ишемической атаки или инсульта целесообразно проводить антикоагулянтами для приема внутрь, которые предпочтительнее ацетилсалициловой кислоты (аспирина^{*}). Антиагрегантная терапия показана пациентам с ишемическим инсультом при отсутствии кардиальных источников эмболии. Как монотерапия клопидогрелом, так и комбинация клопидогрела с медленно высвобождающимся дипиридамолом предпочтительнее монотерапии аспирином^{*}. У пациентов с клиническими проявлениями стеноза внутренней сонной артерии высокой степени эндартерэктомия реже, чем стентирование и баллонная ангиопластика, сопровождается осложнениями при сопоставимых отдаленных результатах.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

У пациентов с острым ишемическим инсультом внезапно возникает очаговая неврологическая симптоматика, сохраняющаяся более 24 ч. Смертность после ишемического инсульта в 20-30% случаев обусловлена отеком головного мозга и вторичными осложнениями, такими как аспирационная пневмония, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, сепсис или СН. Прогностическими признаками неблагоприятного исхода считают:

- утрату сознания в начале заболевания;
- возраст старше 70 лет;
- гемиплегию с насильственной девиацией глаз;
- наличие инсульта в анамнезе;
- сопутствующую ИБС [1].

Снижение кровотока приводит к гибели нейронов и глиальных клеток в ядре инфаркта. Ядро окружено так называемой зоной пенумбры, в которой отмечается снижение мозгового кровотока и происходят потенциально обратимые функциональные нарушения нейронов и глии. Наилучшей стратегией для восстановления жизнеспособности данной ткани считают реканализацию. Ишемия запускает сложный каскад высвобождения возбуждающих аминокислот, приток и высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} и продукцию свободных радикалов. Нейропротективная терапия с целью прерывания данных процессов до настоящего времени не показала своей эффективности в лечении инсульта у человека [2].

Первая диагностическая процедура после физикального и неврологического осмотра - КТ или МРТ головного мозга для исключения внутримозгового кровоизлияния. Косвенные признаки ишемии мозга могут быть видны при КТ через 2-3 ч. МРТ в диффузионно-взвешенном режиме выявляет ишемию сразу (рис. 15а.1), даже в зонах, визуализация которых затруднена при проведении КТ, например задняя черепная ямка. При помощи КТ- или МРТ-ангиографии или ультразвуковой доплерографии можно выявить значимый стеноз или окклюзию церебральных и прецеребральных артерий. Диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ позволяет выявить зону пенумбры и отобрать пациентов для проведения системного или местного тромболизиса в пределах терапевтического окна 4,5 ч.

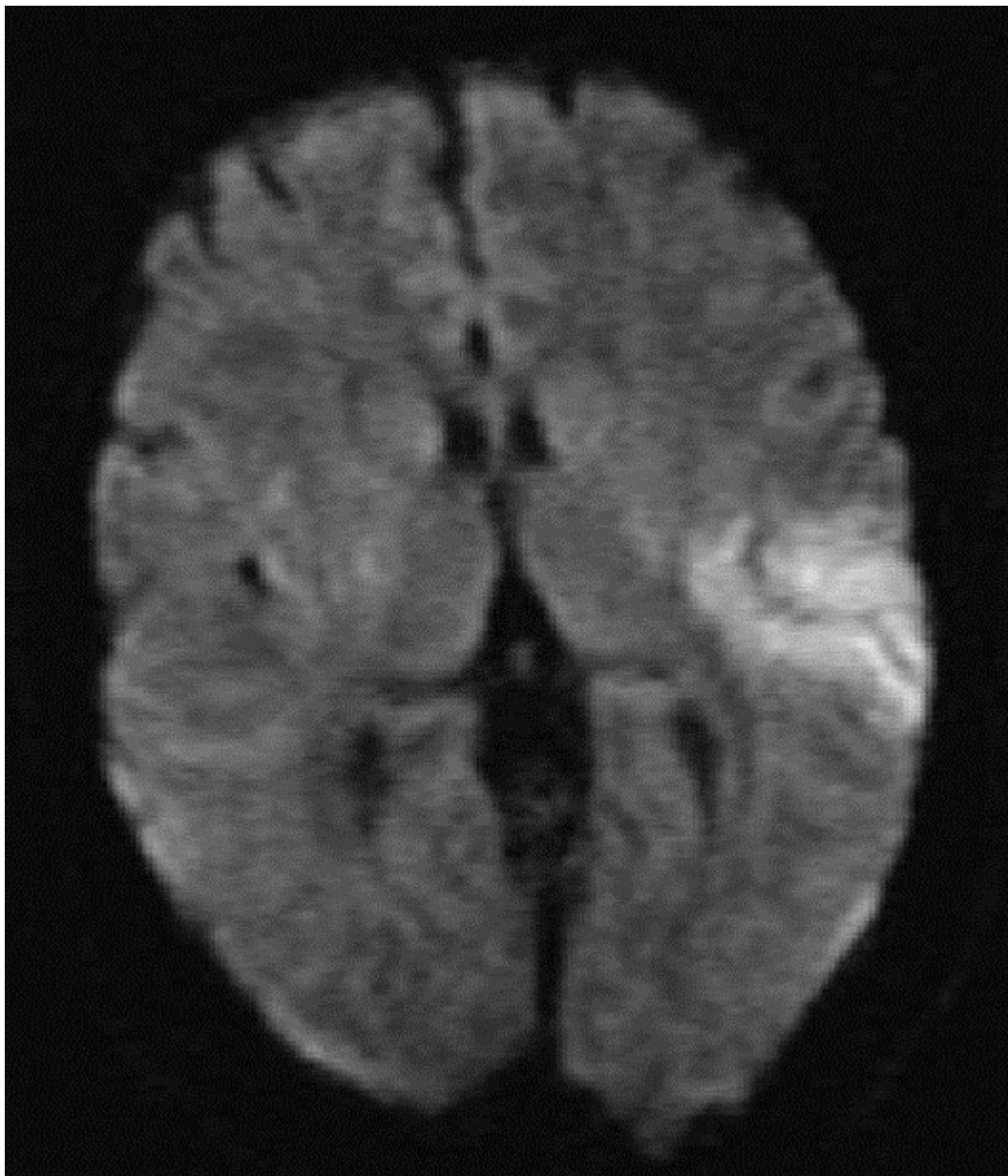


Рис. 15а.1. Диффузионно-взвешенная МРТ острого инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии через 1,5 ч после появления симптомов. Белым цветом показана зона мозга с отсутствием кровотока.

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Инсульт вследствие кардиогенной эмболии развивается внезапно, обычно без дальнейшего усугубления симптомов [3]. Клинические симптомы зависят от локализации поражения головного мозга. Они включают гемипарез, гемигипестезию, нарушение полей зрения, речевые нарушения, дезориентацию, головокружение, атаксию и утрату сознания и могут сопровождаться вначале сильным сердцебиением или загрудинной болью. Эмболы чаще попадают в основной ствол церебральных артерий или в ветви артерий сосудистой оболочки, чем в мелкие глубокие пенетрирующие артерии. В результате появляется очаг клиновидной формы в корково-подкорковой зоне и, реже, лакунарный в глубоких отделах. Иногда выявляют множественные инфаркты в одном или нескольких сосудистых бассейнах, а геморрагическая трансформация инфаркта встречается чаще, чем при атеротромботическом инсульте. При растворении тромба может происходить быстрое исчезновение полушарной симптоматики ("стремительно регрессирующий дефицит"). Эмболы, образующиеся вследствие инфекционного эндокардита или миксомы предсердия, могут приводить к формированию цереброваскулярных аневризм, обычно фузиформных.

Ни клинические проявления, ни данные нейровизуализации не являются специфичными. Следовательно, если выявляется заболевание сердца или аритмия и исключены иные причины инсульта, следует всегда подозревать кардиоэмболический инсульт. Относительно диагноза кардиоэмболического инсульта у экспертов существуют разногласия. Если данные анамнеза и физикального осмотра, ЭКГ, телеметрия, рентгенография грудной клетки, КТ или МРТ головного мозга указывают на первичное кровоизлияние или церебральную микро- или макроангиопатию, дальнейшие исследования для выявления сердечной патологии могут не потребоваться. Если клинические признаки или дополнительные данные указывают на заболевание сердца, рациональным подходом может быть проведение трансторакальной ЭхоКГ, но если клинические признаки или дополнительные данные в норме, более уместным будет проведение чреспищеводной ЭхоКГ и длительного мониторингирования для выявления аритмии. Экономически эффективным может быть проведение трансторакальной ЭхоКГ, минуя трансторакальную, также у молодых пациентов, у которых диагностическая значимость чреспищеводной ЭхоКГ низкая [4].

ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Пациентов с острым инсультом следует госпитализировать в специализированное инсультное отделение (табл. 15а.1). Лечение в инсультных блоках снижает смертность и тяжелую инвалидизацию на 20% [5, 6]. В остром периоде инсульта целью лечения считают поддержание физиологических функций. Проспективные исследования показали негативное влияние на исход следующих факторов:

- слишком низкое или высокое АД;
- эпизоды внезапного падения АД;
- повышение уровня глюкозы плазмы крови;
- повышение температуры;
- обезвоживание;
- гипоксия.

Таблица 15а.1. Рекомендуемые требования к центрам, осуществляющим лечение пациентов с острым ишемическим инсультом

Первичный инсультный центр	Многопрофильный инсультный центр
24-часовая доступность КТ	МРТ/магнитно-резонансная ангиография/ компьютерная ангиография
Установленный порядок диагностических и лечебных процедур при инсульте, включая внутривенный тромболизис (рекомбинантным тканевым активатором плазминогена) 24/7	Чреспищеводная ЭхоКГ
Взаимодействие неврологов, терапевтов и специалистов по реабилитации	Церебральная ангиография
Специально подготовленный средний медицинский персонал	Транскраниальная доплерография
Ранняя мультидисциплинарная реабилитация в остром периоде инсульта, включающая занятия логопеда, эрготерапевта и врача лечебной физкультуры	Экстракраниальное и интракраниальное дуплексное УЗИ
24-часовая доступность нейросонографических исследований (доплерография экстракраниальных артерий)	Специализированная нейрорадиологическая, нейрохирургическая и сосудистая хирургическая бригады (включая возможности телемедицины)

Трансторакальная ЭхоКГ	Сосудистая (каротидная) хирургия
Лабораторные исследования (включая исследования гемокоагуляции)	Ангиопластика и стентирование
Мониторирование АД, ЭКГ, насыщения крови кислородом, уровня глюкозы плазмы крови, температуры тела	Автоматизированный мониторинг пульсоксиметрии, АД
Прикроватные мониторы ЭКГ	Реабилитационные мероприятия, включая сотрудничество с другими реабилитационными центрами

Изменено (с разрешения): European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc. Dis. - 2008. - Vol. 25. - P. 457-507.

АД повышается в острую фазу инсульта и возвращается к нормальному или предшествующему заболеванию уровню через несколько дней. Следовательно, снижать следует только очень высокое АД - 200/110 мм рт.ст и более [7]. Рекомендуют следующий подход, хотя он не подтвержден рандомизированными исследованиями.

- Систолическое АД должно поддерживаться в пределах 120-200 мм рт.ст.
- Если предполагается проведение системной тромболитической терапии, АД должно быть снижено до значений менее 180 мм рт.ст.
- Гипергликемию следует корригировать посредством введения инсулина.
- Повышенную температуру следует снизить при помощи парацетамола или охлаждающих одеял.
- Инфекции, приводящие к развитию лихорадки, следует лечить антибиотиками.
- Необходимо мониторирование P_aO_2 , а также сердечного ритма.
- Профилактика тромбоза глубоких вен у пациентов с парезом ног или обездвиженных пациентов при помощи низкомолекулярного гепарина, гепарина, компрессионных чулок или лечебной физкультуры.
- Ранняя мобилизация, лечебная физкультура, занятия с логопедом, эрготерапия и нейропсихологическая терапия необходимы в зависимости от неврологической симптоматики.

Единственная специфическая методика лечения острого инсульта - проведение системной тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена [8] (рис. 15а.2). Первоначально эффективность такой терапии была продемонстрирована в пределах 3-часового терапевтического окна, но в последних исследованиях показана эффективность в пределах 4,5 ч [9]. Основными противопоказаниями считают:

- внутримозговое кровоизлияние;
- тяжелый инсульт;
- возраст старше 80 лет;
- недавнее хирургическое вмешательство;
- нарушения свертывания крови;
- АД >180 мм рт.ст.

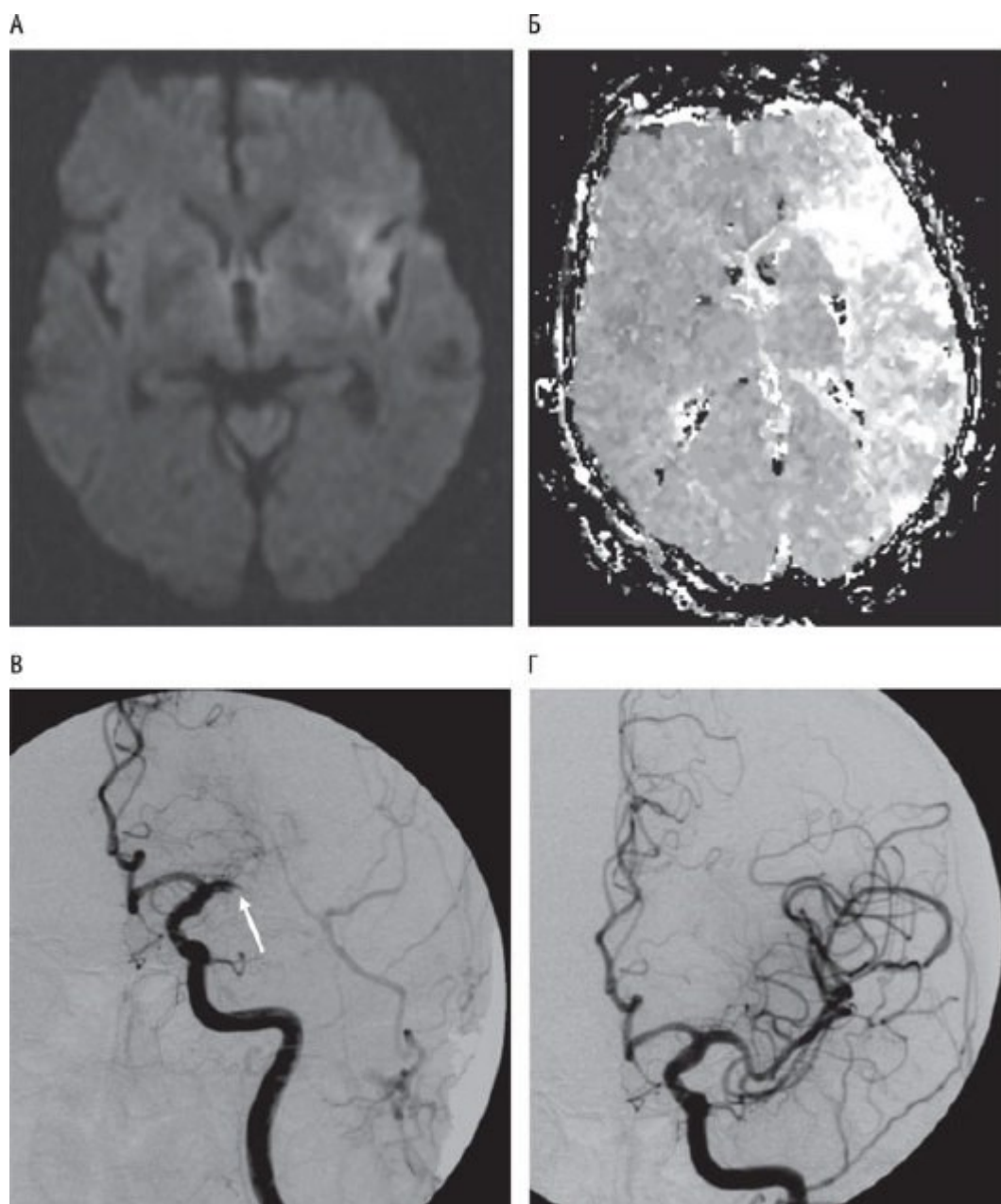


Рис. 15а.2. 74-летняя женщина с остро развившейся правосторонней гемиплегией, гемипарестезией и афазией. Выявлены небольшой очаг на диффузионно-взвешенных изображениях (А) и значительное снижение перфузии (Б), что указывает на "несоответствие" и жизнеспособность ткани в бассейне левой средней мозговой артерии. Ангиография показала окклюзию основного ствола левой средней мозговой артерии, которая была реканализирована при помощи внутриартериальной тромболитической терапии (В, Г).

Тромболизис эффективен в отношении инсультов в бассейне сонных и позвоночных артерий. Наиболее опасное осложнение - внутримозговое кровоизлияние, которое наблюдают примерно у 5% всех пациентов. Некоторые центры проводят тромболитическую терапию за пределами 4,5-часового терапевтического окна на основании данных диффузионно-взвешенной и перфузионно-взвешенной МРТ, когда все еще выявляется наличие зоны пенумбры. Специализированные центры также могут проводить местный тромболизис через микрокатетер с применением урокиназы или рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, применять специальные устройства для экстракции тромба, например, аппарат MERCI retriever, или аспирационные устройства, например, PENUMBRA.

Инсульт в задней черепной ямке может привести к развитию окклюзионной гидроцефалии, требующей установки шунта. При объемных инфарктах мозжечка необходимы проведение краниэктомии в задней черепной ямке и резекция ишемизированной ткани головного мозга. Злокачественный инфаркт в бассейне средней мозговой артерии у пациентов старше 60 лет

может потребовать проведения гемикраниэктомии. Данная процедура значительно снижает смертность (с 80 до 30%), кроме того, отмечена тенденция к снижению заболеваемости у выживших пациентов [10, 11]. Применение глюкокортикоидов, гемодилюции или системное использование стрептокиназы неэффективны и могут быть даже вредны.

КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ И ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО

Распространенность открытого овального окна в общей популяции достигает 25%. До настоящего времени эпидемиологические исследования не подтвердили более высокую встречаемость тромбоэмболических событий у пациентов с открытым овальным окном, и, следовательно, нет необходимости проведения первичных специализированных вмешательств [12]. Однако у пациентов с инсультами неизвестной этиологии (криптогенными инсультами) частота встречаемости открытого овального окна значительно выше - приблизительно 40% [13]. В отдельных сообщениях о клинических случаях и исследованиях случай-контроль, сравнивавших криптогенные инсульты с инсультами известной этиологии или с контрольной группой без инсульта, подтверждена взаимосвязь открытого овального окна и инсульта. Следовательно, наличие открытого овального окна после инсульта или эмболии в иные органы поднимает важный вопрос о ведении таких пациентов. Проспективные популяционные исследования показали, что применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина[®]) или антикоагулянтов - антагонистов витамина К, таких как варфарин, снижает риск повторного инсульта у пациентов с открытым овальным окном до уровня, сходного с таковым у пациентов без него. Так как аспирин[®] показал такую же эффективность, как и антикоагулянты, его назначение следует считать методом выбора [14]. Риск повторного инсульта выше (по сравнению с другими пациентами с открытым овальным окном) при одновременном наличии одного из следующих состояний:

- спонтанные или массивные право-левые шунты;
- сопутствующая септическая аневризма предсердия;
- множественные ишемические события в анамнезе до выявления открытого овального окна.

Следовательно, чрескожные устройства для закрытия становятся привлекательной альтернативой консервативному лечению таких пациентов, но все же недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность чрескожных окклюдировующих устройств и консервативной терапии [15]. В настоящее время рутинное применение таких устройств не рекомендуют.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

По данным исследования European Atrial Fibrillation Trial (Европейского исследования ФП), применение антикоагулянтов внутрь предотвращает развитие повторных инсультов у пациентов с ФП [16]. Данное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало относительное снижение риска (ОСР) повторного инсульта у пациентов с ФП, принимавших варфарин, на 68%, по сравнению лишь с 19% у пациентов, получавших 300 мг аспирина[®] в сутки. Количество пациентов, нуждающихся в лечении, составляет 12 в год. Следовательно, применение антикоагулянтов для приема внутрь у пациентов с ФП в настоящее время является наиболее эффективной стратегией для вторичной профилактики инсульта. Аналогично, Кокрейновский анализ показал, что применение антикоагулянтов для приема внутрь более эффективно, чем аспирин[®], в профилактике сосудистых событий (относительный риск 0,67; 95% ДИ, 0,50-0,91) или повторного инсульта (относительный риск 0,49; 95% ДИ, 0,33- 0,72) [17]. Как и предполагалось, риск осложнений в виде массивного кровоизлияния повышен при назначении антикоагулянтов, однако риск внутричерепного кровоизлияния - нет. При ФП риск инсульта сопоставим у пациентов с постоянной и пароксизмальной формой заболевания [18, 19]. Оптимальным значением МНО при назначении антикоагулянтов считают 2-3 [20]. Значения МНО >4,0 приводят к повышению риска осложнений в виде массивного кровоизлияния, особенно у пациентов пожилого возраста [21]. При отсутствии адекватного лечения высокого АД также повышается риск кровоизлияний при назначении антикоагулянтов.

В исследовании ACTIVEW сравнивали комбинацию аспирина[®] и клопидогрела с антикоагулянтами для приема внутрь у пациентов с ФП [22]. Исследование было прекращено досрочно, так как выявлено значительное уменьшение риска инсульта и системной эмболии при назначении варфарина. Уровень осложнений в виде массивного кровоизлияния не различался между группами.

Итак, пациентам с инсультом и наличием кардиальных источников эмболии, в особенности ФП, следует назначать антикоагулянты внутрь (МНО 2-3). У пациентов с протезированными клапанами сердца МНО при применении антикоагулянтов должно поддерживаться в пределах 2-3,5. У пациентов с транзиторными ишемическими атаками или "малым" инсультом терапия антикоагулянтами для приема внутрь должна быть начата немедленно после исключения внутримозгового кровоизлияния. Пациенты с противопоказаниями или отказывающиеся принимать антикоагулянты для приема внутрь должны получать аспирин* в дозировке 300 мг в сутки.

АНТИАГРЕГАНТЫ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА

Антиагреганты - эффективное средство вторичной профилактики после ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак. Это было показано во многих плацебо-контролируемых исследованиях и нескольких метаанализах. ОСР инсульта без летального исхода, достигнутое при помощи антиагрегантной терапии у пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом, составляет 23% (снижение с 10,8 до 8,3% в течение 3 лет). Частота конечных точек инсульта, ИМ или сосудистой смерти снижается на 17% (с 21,4 до 17,7% за 29 мес).

Метаанализ одиннадцати рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований, изучающих монотерапию аспирином* как средство вторичной профилактики инсульта определил значение ОСР приблизительно 13% (ДИ 95%, 6-19%) для комбинированных конечных точек инсульта, ИМ или сосудистой смерти. [26]. Не существует взаимосвязи дозы аспирина* с его эффективностью при вторичной профилактике инсульта [26, 27]. Побочные явления со стороны ЖКТ и кровотечения, тем не менее, дозозависимы, и число кровотечений значительно увеличивается при приеме 150 мг аспирина* в сутки [28, 29]. Именно поэтому рекомендуемая суточная доза аспирина* 75-150 мг.

В исследовании Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE, Клопидогрел против аспирина* у пациентов с риском ишемических событий) клопидогрел в качестве монотерапии (75 мг/сут) сравнивали с ацетилсалициловой кислотой (325 мг/сут) почти у 20 000 пациентов с инсультом, ИМ и заболеваниями периферических сосудов [30]. Частота комбинированных конечных точек инсульта, ИМ или сосудистой смерти снижалась на 8,7% при приеме клопидогрела, АСР - 0,51% за год. Наибольшая эффективность клопидогрела отмечена у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Риск желудочно-кишечных кровотечений (1,99 против 2,66%) и побочных эффектов со стороны ЖКТ (15 против 17,6%) был ниже при лечении клопидогрелом по сравнению с аспирином*.

В исследовании Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH, Лечение атеротромбоза у пациентов высокого риска с недавними транзиторными ишемическими атаками или ишемическими инсультами) сравнивали комбинированную терапию клопидогрелом 75 мг и аспирином* 75 мг в сутки с монотерапией клопидогрелом у пациентов с высоким риском транзиторной ишемической атаки (ишемического инсульта). Оно не показало преимуществ комбинированной антиагрегантной терапии в отношении комбинированных конечных точек инсульта, ИМ, сосудистой смерти и госпитализации в связи с наличием сосудистого эпизода. Напротив, комбинированная терапия привела к увеличению геморрагических осложнений, поэтому ее применение не рекомендуется.

В исследовании Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA, Клопидогрел для высокого риска атеротромбоза и ишемической стабилизации, лечение и профилактика) изучали как первичную, так и вторичную профилактику у 15 603 пациентов и сравнивали комбинацию клопидогрела с аспирином* и монотерапию аспирином* [32]. Так же как и исследование MATCH, оно не показало преимуществ комбинированной терапии, только выявило более высокий риск кровотечений. Пациенты с наличием клинических проявлений, тем не менее, получили значительную выгоду при использовании двойной антиагрегантной терапии.

Изучение сочетания низких доз аспирина* и дипиридамола с замедленным высвобождением проводилось в рамках The second European stroke prevention study (ESPS2, Второе Европейское исследование по предупреждению инсультов) с участием 6602 пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом [34]. Пациенты были рандомизированы в следующие группы: аспирин* (25 мг дважды в день), дипиридамол замедленного высвобождения (200 мг дважды в день), сочетание аспирина* и дипиридамола замедленного высвобождения, а также плацебо. В отношении первичных конечных точек инсульта сочетание препаратов было эффективнее монотерапии аспирином* (ОСР 23%; АСР 3%) и плацебо (ОСР 37% АСР 5,8%). При монотерапии аспирином* ОСР инсульта снижался на 18% (АСР 2,9%), а при монотерапии дипиридамолом - на 16% (АСР 2,9%) по сравнению с плацебо. Осложнения в виде массивных кровотечений чаще наблюдались у пациентов, получавших аспирин* или аспирин* в сочетании с дипиридамолом

замедленного высвобождения, тогда как частота кровотечений в группе пациентов, получавших дипиридамола, была сходна с таковой в группе, получавшей плацебо. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы развивались с одинаковой частотой у пациентов, получавших аспирин* или дипиридамола. У пациентов с ИБС не увеличился риск развития ангинозных приступов или ИМ при назначении дипиридамола замедленного высвобождения [35]. В инициированном исследователем открытым исследованием European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT, Профилактика инсульта при обратимой ишемии в Европе/Австралии) были рандомизированы 2739 пациентов с предполагаемыми атеротромботическими транзиторными ишемическими атаками или малым инсультом в следующие группы: аспирин* (30-325 мг в день), комбинация аспирина* с дипиридамолом, с последующим наблюдением в течение 3,5 года. Первичной конечной точкой исследования являлась комбинация смерти от сосудистых причин, инсульта, ИМ и значительных кровотечений. Частота первичных конечных точек составила 16% у пациентов, получавших аспирин*, и 13% у пациентов, получавших аспирин* в сочетании с дипиридамолом, с ОСР 20% (АСР 1%) [36]. В группе, получающей комбинированную терапию, 34% пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании в основном вследствие таких нежелательных явлений, как головная боль (13% в группе пациентов, получающих аспирин*). Метаанализ всех исследований по профилактике развития инсульта, изучающих монотерапию аспирином* по сравнению с комбинацией аспирина* и дипиридамола, показал ОСР в пользу комбинированной терапии в отношении комбинированных сосудистых конечных точек на 18% (95% ДИ, 9-26%).

Непосредственное сравнение клопидогрела и аспирина* в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения проводилось в рамках исследования PROFESS [37]. Не было выявлено различий эффективности относительно всех конечных точек и в различных подгруппах пациентов. Аспирин* в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения чаще, чем клопидогрел, вызывал внутричерепные кровоизлияния, а также в данной группе пациенты чаще преждевременно прекращали исследование из-за головной боли (5,9% по сравнению с 0,9%). В табл. 15a.2 представлены рекомендации Совета по инсульту Американской ассоциации кардиологов по проведению антиагрегантной терапии [38].

Таблица 15a.2. Рекомендации по антиагрегантной терапии Совета по инсульту Американской ассоциации кардиологов

Антиагрегант	Рекомендации	Класс, уровень доказательности
Аспирин*	В дозировке 50-325 мг/сутки является приемлемым для первоначальной терапии	IIa, A
	Дополнительное назначение аспирина* к клопидогрелу повышает риск кровотечений и не рекомендуется при ишемическом инсульте или транзиторной ишемической атаке	III, A
	Нет доказательств, что повышение дозы аспирина* у пациентов с ишемическими цереброваскулярными событиями, на фоне его приема, является эффективным	IIa, B
Клопидогрел	Клопидогрел приемлем для первоначальной терапии	IIa, A
	Клопидогрел может иметь преимущество по сравнению с изолированным применением аспирина* на основании прямых сравнительных исследований	IIb, B
	Клопидогрел может применяться у пациентов, имеющих аллергические реакции на аспирин*	IIa, B
Дипиридамола	В комбинации с аспирином* дипиридамола приемлем для первоначальной терапии	IIa, A

	Предполагается, что комбинация аспирина [*] с дипиридамолом эффективнее изолированного применения аспирина [*]	Ila, A
	В сравнении с изолированным применением аспирина [*] комбинация аспирина [*] с дипиридамолом безопасна	Ila, A
Общие	Для пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой рекомендуется антиагрегантная, а не антикоагулянтная, терапия для снижения риска повторного инсульта или других сердечно-сосудистых событий	I, A
	Недостаточно данных для разработки доказательных рекомендаций относительно выбора между аспирином [*] и другими антиагрегантами. Выбор антиагреганта должен быть индивидуальным на основании факторов риска, толерантности и других клинических характеристик пациента	IIb, B
	Хотя для пациентов с некардиоэмболическим инсультом предлагаются различные антиагреганты, не было исследований препарата или комбинаций препаратов у пациентов, у которых произошло цереброваскулярное ишемическое событие на фоне приема аспирина [*]	Ila, B

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальную гипертензию считают самым важным фактором риска развития инсульта (табл. 15а.3, см. также главу 13) [39]. Смертность от инсульта тесно связана с уровнем АД (рис. 15а.3) [40]. Лишь в нескольких исследованиях изучали эффективность различных классов антигипертензивных препаратов в отношении вторичной профилактики инсульта. Метаанализ включал семь исследований и 15 527 пациентов с транзиторной ишемической атакой, ишемическим или геморрагическим инсультом, которые наблюдались в течение 2-5 лет [41]. Лечение антигипертензивными препаратами снижало риск инсульта (относительный риск 0,76), инсульта без летального исхода (относительный риск 0,79), ИМ (относительный риск 0,79) и всех сосудистых событий (относительный риск 0,79). Для профилактики инсульта наиболее эффективным представляется сочетание иАПФ с мочегонными. Предполагают, что иАПФ и БРА обладают, помимо снижения высокого АД, плеiotропным и защитным сосудистым эффектами. Согласно этому предположению, в исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) сравнили рамиприл с плацебо [42]. В подгруппе пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в качестве квалифицирующего события применение рамиприла привело к относительному снижению частоты комбинированных конечных точек инсульта, ИМ или сосудистой смерти на 24% или АСР на 6,3% в течение 5 лет.



Рис. 15а.3. Смертность от инсульта и артериальное давление. Источник (с разрешения): Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - 1903-1913.

Таблица 15а.3. Распространенность и относительный риск модифицируемых факторов риска ишемического инсульта в общей популяции

Фактор риска	Распростра-ненность	Относи-тельный
--------------	---------------------	----------------

	(%)	риск
Гипертензия	25-40	3-5
Повышенный уровень общего ХС (>240 мг/дл, или 6,21 ммоль/л)	6-40	1,8-2,6
Курение	25	1,5
Отсутствие физической активности	25	2,7
Ожирение	18	1,8-2,4
Бессимптомный стеноз сонных артерий (>50%)	2-8	2
Злоупотребление алкоголем (>5 доз в сутки)	2-5	1,6
ФП	1	5 (неклапанная), 17 (клапанная)

Источник (с разрешения): Straus S.E., Majumdar S.R., McAlister F.A. New evidence for stroke prevention: scientific review // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 1388-1395.

Исследование Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS, Исследование профилактики повторного инсульта при помощи периндоприла) было первым крупномасштабным исследованием по вторичной профилактике инсульта у 6105 пациентов, которые были рандомизированы в следующие группы: периндоприл в комбинации с индапамидом или без него и плацебо [43]. В течение 4-летнего периода наблюдения АД в группе лечения было снижено в среднем на 9/4 мм рт.ст. (систолическое/диастолическое). АСР для повторного инсульта составляло 4%, а ОСР составляло 28%. Для комбинации периндоприла и индапамида ОСР составляло 43%, тогда как при изолированном применении иАПФ не было достигнуто такого же уровня снижения АД и не отмечалось превосходства по сравнению с плацебо.

Исследование Morbidity and Mortality After Stroke - Eprosartan vs Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES, Заболеваемость и смертность после инсульта - Эпросартан против Нитрендипина для вторичной профилактики) включало 1352 пациента с артериальной гипертензией, которые перенесли инсульт в течение предыдущих 24 месяцев [44]. Пациенты были рандомизированы в следующие группы: эпросартан (600 мг в день) или нитрендипин (10 мг в день) дополнительно к антигипертензивной терапии, когда это было целесообразно. Несмотря на одинаковое снижение АД, эпросартан превзошел нитрендипин по предотвращению повторных сосудистых событий (ОСР на 21%). Оптимальное систолическое АД в исследовании MOSES составило 120-140 мм рт.ст.

В исследовании Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PRoFESS, Режим профилактики для эффективного избегания повторных инсультов) были рандомизированы 20 332 пациентов с недавним ишемическим инсультом в группы, получающие терапию телмисартаном 80 мг в сутки или плацебо в дополнение к другим антигипертензивным препаратам, средняя продолжительность наблюдения составила 2,4 года [45]. Среднее АД в группе, получавшей лечение телмисартаном, было снижено на 3,8/2,0 мм рт.ст. за период испытания. Повторные инсульты произошли в 8,7% случаев в группе с телмисартаном по сравнению с группой плацебо (9,2%), разница не была статистически значимой. Назначение телмисартана в раннем периоде после инсульта при средней продолжительности приема 2,4 года не привело к снижению частоты повторных инсультов, сосудистых эпизодов или новых случаев заболевания сахарным диабетом.

Итак, все антигипертензивные препараты, по всей вероятности, эффективны для вторичной профилактики инсульта. β-Адреноблокаторы (атенолол) показали наименьшую эффективность. Более важной, чем выбор антигипертензивных препаратов, является степень достигаемого снижения АД. В настоящее время рекомендованные целевые показатели систолического и диастолического давления составляют 140/90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета и

130/80 мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом. Однако даже более низкий уровень АД может обеспечить дополнительный положительный эффект. Для достижения целевого уровня АД часто необходима комбинированная терапия. При этом должны быть учтены сопутствующие заболевания (ХПН, ХСН). Изменение образа жизни также будет способствовать снижению уровня АД и должно быть рекомендовано в дополнение к лекарственной терапии.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В своей клинической практике кардиологи и неврологи встречаются с пациентами с клиническими проявлениями поражения венечных артерий и инсультом или транзиторной ишемической атакой. В данной главе мы даем рекомендации по лечению пациентов с инсультом и ОКС, а также пациентов с ИБС и острым инсультом. Все эти рекомендации не являются научно обоснованными.

Пациентам с ишемическим инсультом в анамнезе, у которых развивается ОКС, может проводиться тромболизис, стентирование и/или лечение гепарином. Напротив, пациентам с инвалидизирующим инсультом и внутримозговым кровоизлиянием следует воздержаться от проведения тромболизиса и назначения стандартных доз гепарина. Применение клопидогрела в сочетании с аспирином* после развития ОКС и/или стентирования сопровождается более высоким риском кровотечения, чем монотерапия. Однако преимущества двойной антиагрегантной терапии относительно профилактики сосудистых событий и тромбоза стента очевидно выше, чем монотерапии. Пациентам с кардиоэмболическим инсультом в анамнезе, которые получают антикоагулянтную терапию и нуждаются в проведении стентирования, можно назначать тройную терапию на небольшой срок (аспирин*, клопидогрел и антикоагулянты для приема внутрь). Оптимальная продолжительность лечения, при которой повышенный риск развития кровотечений будет менее значим, чем риск развития тромбоза стента, неизвестна.

У пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, при развитии геморрагического инсульта необходимо прекратить терапию антикоагулянтами. Возобновить эту терапию можно только в том случае, когда вероятность развития кардиоэмболического инсульта выше, чем риск повторного внутримозгового кровоизлияния.

Пациентам с ФП на фоне стабильной ИБС кардиологи обычно назначают антикоагулянты для приема внутрь в сочетании с аспирином* в низких дозах. Однако в двух исследованиях SPORTIF было показано, что сочетание антикоагулянтов для приема внутрь с ацетилсалициловой кислотой не снижает риск сосудистых событий, но приводит к значительному повышению риска развития кровотечений [46].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ СТЕНОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Два крупных рандомизированных исследования - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET, Североамериканское исследование каротидной эндартерэктомии) и European Carotid Surgery Trial (ECST, Европейское исследование операций на сонных артериях) показали значительное преимущество каротидной эндартерэктомии перед медикаментозными методами лечения у пациентов с клиническими проявлениями стеноза внутренней сонной артерии высокой степени [47, 48]. Согласно данным, полученным в этих исследованиях, АСР комбинированных конечных точек инсульта и смерти на протяжении 5 лет составляло 13,5% в пользу каротидной эндартерэктомии [49]. Снижение риска было выше у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии >90%. У пациентов со стенозом внутренней сонной артерии 50-69% 5-летнее АСР ипсилатерального инсульта составило 4,6%. Это снижение более очевидно у мужчин. У пациентов со стенозом <50% нет преимуществ от проведения каротидной эндартерэктомии. Краткосрочная частота осложнений (инсульт и смерть) составила 6,2% у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии более 70% и 8,4% со стенозом внутренней сонной артерии 50-69%. Аспирин* следует назначать перед оперативным вмешательством на сонных артериях, во время и после него [50]. Также был проведен ряд исследований, в которых пациентам со значительным стенозом внутренней сонной артерии проводили либо эндартерэктомию сонных артерий, либо баллонную ангиопластику со стентированием (рис. 15а.4). Хирурги и интервенционные нейрорадиологи должны были соблюдать определенные стандарты качества. В исследовании Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy (SPACE, Чрескожная ангиопластика со стентированием сонных артерий по сравнению с эндартерэктомией сонных артерий) были рандомизированы 1200 пациентов с клиническими проявлениями стеноза более 50% (согласно критериям NASCET) или более 70% (согласно критериям Европейского общества кардиологов) в течение 6 мес после транзиторной ишемической атаки либо малого инсульта для

проведения эндартерэктомии сонных артерий или стентирования [51]. Первичные конечные точки, ипсилатеральный инсульт или смерть в течение 30 дней наблюдались у 6,84% пациентов после стентирования и у 6,34% пациентов после эндартерэктомии сонных артерий. Вторичный анализ подгрупп показал, что возраст моложе 68 лет является фактором, связанным с более низкой частотой осложнений у пациентов после стентирования. Частота развития осложнений у пациентов после хирургического вмешательства не зависела от возраста [52]. В данном исследовании использование защитных систем не повлияло на частоту развития осложнений. В исследовании SAPHIRE, в котором участвовали пациенты высокой степени риска, осложнения при стентировании встречались даже немного реже, чем при эндартерэктомии сонных артерий (табл. 15а.4) [53]. Напротив, исследование Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic Carotid Stenosis (EVA 3-S, Эндартерэктомии сонных артерий по сравнению с ангиопластикой у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий) было досрочно прекращено после включения 527 пациентов из-за значительного различия в частоте развития осложнений в течение 30 дней (в пользу эндартерэктомии сонных артерий: 9,6 против 3,9%; относительный риск 2,5; 95% ДИ 1,25-4,93) [54]. Примечательно, что в исследовании EVA 3-S принимали участие значительное количество центров с недостаточным опытом проведения стентирования сонных артерий, что делает интерпретацию полученных данных неоднозначной. Более того, количество осложнений после хирургического вмешательства было значительно ниже, чем в исследовании SPACE. Опубликованные к настоящему времени результаты исследований демонстрируют одинаковую, а в некоторых случаях и более низкую частоту развития осложнений после эндартерэктомии сонных артерий по сравнению со стентированием [55]. Опубликованные промежуточные результаты 2-4-летнего наблюдения сопоставимы, но рестенозирование чаще возникает после стентирования сонных артерий [56, 57]. Вероятно, успех стентирования сонных артерий (так же как и эндартерэктомии сонных артерий) напрямую зависит от опыта конкретного центра.



Рис. 15а.4. Выраженный стеноз внутренней сонной артерии до (А) и после (Б) стентирования.

Таблица 15а.4. Риск инсульта или смертности по данным крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эндоваскулярное (ЭЛ) и хирургическое (ХЛ) лечение у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий

Исследования	Любой инсульт или смерть до 30 дней		Инвалидизирующий инсульт или смерть до 30 дней		Ипсилатеральный инсульт после 30 дней	
	ЭЛ n (%)	ХЛ n (%)	ЭЛ n (%)	ХЛ n (%)	ЭЛ n (%)	ХЛ n (%)

CAVATAS [58]	25 (10,0)	25 (9,9)	16 (6,4)	15 (5,9)	6*	10 [†]
SAPPHIRE [53]	8 (4,8)	9 (5,4)	неизв.	неизв.	неизв.	неизв.
SPACE [51]	46 (7,7)	38 (6,5)	29 (4,8)	23 (3,9)	4 (0,7)**	1 (0,2)**
EVA3S [54]	25 (9,6)	10 (3,9)	9 (3,4)	4 (1,5)	2 (0,6)**	1 (0,3)**

* - продолжительность наблюдения (в среднем) 1,95 года; ** - после 6 мес.

Примечание. Изменено (с разрешения): European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc. Dis. - 2008. - Vol. 25. - P. 457-507.

Итак, пациентам с клиническими проявлениями значимых стенозов внутренней сонной артерии предпочтительно выполнение каротидной эндартерэктомии. В специализированных центрах стентирование сонных артерий может быть ценной альтернативой каротидной эндартерэктомии. Успех хирургического вмешательства (и, вероятнее всего, именно стентирования) возрастает с увеличением степени стеноза в пределах 70-95%. Положительный эффект хирургического лечения является наиболее высоким в первые 2-4 нед с момента развития первой транзиторной ишемической атаки или малого ишемического инсульта. Положительный эффект хирургического лечения наиболее низок у пациентов со стенозами в пределах 50-70%, у пациентов со стенозом очень высокой степени (псевдоокклюзия), у женщин или в случае, когда хирургическое вмешательство выполняется более чем через 12 нед после первоначального сосудистого эпизода. Эффект нельзя считать положительным, если количество осложнений превышает 6%. Пациенты должны получать аспирин* до эндартерэктомии, во время и после нее. Вместо клопидогрела следует назначить аспирин* за 5 дней до операции. В настоящее время уровень краткосрочных осложнений, так же как и промежуточных исходов, при стентировании сонных артерий немного выше (особенно для менее квалифицированных центров). Использование защитных систем не снижает уровень осложнений в некоторых исследованиях, но положительные результаты исследования SAPPHIRE позволяют предположить, что следует отдать предпочтение применению таких устройств. Частота рестенозирования выше после стентирования. На данный момент достоверно неизвестно, приводит ли это к увеличению долговременной частоты сосудистых событий. Уровень осложнений после стентирования сонных артерий зависит от возраста и увеличивается после 65-68 лет. В течение первых 1-3 мес после стентирования рекомендована комбинированная терапия клопидогрелом (75 мг) и аспирином* (75-100 мг).

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Исследование SAVE у пациентов после ИМ с нарушенной функцией ЛЖ, так же как и исследование SOLVD при стабильной ХСН, показало, что риск развития инсульта увеличивается параллельно с нарушением функции ЛЖ, оцениваемой по ФВ [59, 60]. По-видимому, дилатация ЛЖ и нарушение ФВ повышают вероятность возникновения тромбов в ЛЖ при кардиомиопатии [61]. Нарушение функции ЛЖ приводит к дилатации предсердия и его растяжению, соответственно увеличивая частоту ФП параллельно тяжести ХСН, которая может достигать 49,8% при тяжелой ХСН. В некоторых исследованиях частота развития тромбоэмболических инсультов была даже выше, чем у пациентов без ФП. Таким образом, спорным моментом было, нужно ли назначать антикоагулянтную терапию пациентам со значительно нарушенной функцией ЛЖ и тяжелой ХСН, даже при наличии синусного ритма. Однако частота всех случаев смерти, так же как и сердечно-сосудистых конечных точек, увеличилась у пациентов, получавших терапию варфарином [62]. Следовательно, пациентам с синусовым ритмом не рекомендуется проведение терапии антикоагулянтами для приема внутрь, пока не выявлена ФП или другие убедительные показания. Хотя есть аргументы в пользу использования антиагрегантов, таких как аспирин* [63], существуют доказательства того, что аспирин* при ХСН нивелирует положительные эффекты иАПФ [64].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В профилактике и лечении инсульта на основании рандомизированных контролируемых исследований достигнут существенный прогресс в последние 20 лет. Однако внедрение новой терапии в практику происходит слишком медленно. Многие страны до сих пор не обеспечены отделениями для лечения пациентов с острым инсультом, поэтому там редко проводится

тромболитическая терапия. Вторичная профилактика инсультов у пациентов с ФП или открытым овальным окном - хороший пример необходимости сотрудничества кардиологов и неврологов в достижении оптимального лечения. В настоящее время существует множество методов для вторичной профилактики инсульта. Однако долгосрочная приверженность к лечению остается низкой. Одна из возможностей улучшения этой ситуации - внедрение в структуру медицинской помощи специализированных отделений для пациентов с инсультом, которые бы контролировали факторы риска и проводили медикаментозное или хирургическое (эндоваскулярное) лечение таких больных. Позднее, когда риск повторного инсульта уменьшается, пациента можно отправить под наблюдение терапевта или врача общей практики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 1647-1652.

Doufekias E., Segal A.Z., Kizer J.R. Cardiogenic and aortogenic brain embolism // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1049-1059.

European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // *Cerebrovasc. Dis.* - 2008. - Vol. 25. - P. 457-507.

O'Donnell M.J., Hankey G.J., Eikelboom J.W. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 1638-1646.

Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. - 2008. - Vol. 133. - P. 546S-592S.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frankel M.R., Morgenstern L.B., Kwiatkowski T. et al. Predicting prognosis after stroke a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke trial // *Neurology*. - 2000. - Vol. 55. - P. 952-959.

2. Savitz S.I., Fisher M. Future of neuroprotection for acute // *Stroke*. In the aftermath of the SAINT trials // *Ann. Neurol.* - 2007. - Vol. 61. - P. 396-402.

3. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1049-1059.

4. Harloff A., Handke M., Reinhard M. et al. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503. patients with ischemic // *Stroke* - 2006. - Vol. 37. - P. 859-864.

5. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2007. - Vol. 4: CD000197.

6. Candelise L., Gattinoni M., Bersano A. et al. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study // *Lancet*. - 2007. - Vol. 369. - P. 299-305.

7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // *Cerebrovasc. Dis.* - 2008. - Vol. 25. - P. 457-507.

8. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study // *Neurology*. - 2000. - Vol. 55. - P. 1649-1655.

9. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3. to 4.5. hours after acute ischemic // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1317-1329.

10. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials // *Lancet Neurol.* - 2007. - Vol. 6. - P. 215-222.

11. Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R. et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 797-802.

12. Overell J.R., Bone I., Less K.R. Interatrial septal abnormalities and A meta-analysis of case-control studies // *Neurology*. - 2000. - Vol. 55. - P. 1172-1179.

- 13.Serena J., Marti-Fabregas J., Santamarina E. et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 3131-3136.
- 14.Windecker S., Wahl A., Nedeltchev K. et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 750-758.
- 15.EAFT Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor // *Lancet*. - 1993. - Vol. 342. - P. 1255-1262.
- 16.Saxena R., Koudstaal P.J. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2004. - Vol. 2: CD000185.
- 17.Hart R., Pearce L., Miller V. et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: Frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies // *Cerebrovasc. Dis.* - 2000. - Vol. 10. - P. 39-43.
- 18.Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2422-2434.
- 19.Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006. guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Euro. PACE*. - 2006. - Vol. 8. - P. 651-745.
- 20.Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 2689-2696.
- 21.Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W) : a randomised controlled trial // *Lancet*. - 2006. - Vol. 367. - P. 1903-1912.
- 22.Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // *BMJ*. - 1994. - Vol. 308. - P. 81-106.
- 23.Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. - 2002. - Vol. 324. - P. 71-86.
- 24.Born G., Patrono C. Antiplatelet drugs // *Br. J. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 147(Suppl.1): S241-S51.
- 25.Algra A., van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 1999. - Vol. 65. - P. 255.
- 26.Patrono C., Garcia Rodriguez L.A., Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 2373-2383.
- 27.Topol E., Easton D., Harrington R. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist Icatran in coronary and cerebrovascular disease // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 16-23.
- 28.Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 494-502.
- 29.CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. - 1996. - Vol. 348. - P. 1329-1339.
- 30.Diener H., Bogousslavsky J., Brass L. et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack. The MATCH trial results // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 331-334.
- 31.Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 1706-1717.
- 32.Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1982-198.

33. Diener H.C., Cuhna L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of // *J. Neurol. Sci.* - 1996. - Vol. 143. - P. 1-13.
34. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M. et al. Cardiac safety in the European stroke prevention study 2 (ESPS2) // *Int. J. Clin. Pract.* - 2001. - Vol. 55. - P. 162-163.
35. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 1665-1673.
36. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1238-1251.
37. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113: e409-e449.
38. Straus S.E., Majumdar S.R., McAlister F.A. New evidence for stroke prevention: scientific review // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 1388-1395.
39. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61. prospective studies // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 1903-1913.
40. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review // *Stroke.* - 2003. - Vol. 34. - P. 2741-2749.
41. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial // *BMJ.* - 2002. - Vol. 324. - P. 699-702.
42. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 1069-1075.
43. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.* - 2005. - Vol. 36. - P. 1218-1226.
44. Yusuf S., Diener H., Sacco R. et al. Randomized trial of telmisartan therapy to prevent recurrent strokes and major vascular events among 20,332. individuals with recent // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1225-1237.
45. Diener HC. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies // *Cerebrovasc. Dis.* - 2006. - Vol. 21. - P. 279-293.
46. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 1415-1425.
47. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351. - P. 1379-1387.
48. Rothwell P., Eliasziw M., Gutnikov S. et al. - Carotid Endarterecto-my Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // *Lancet.* - 2004. - Vol. 363. - P. 915-924.
49. Chaturvedi S., Bruno A., Feasby T. et al. Carotid endarterectomy - an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* - 2005. - Vol. 65. - P. 794-801.
50. Ringleb P.A., Allenberg J., Bruckmann H. et al. 30day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial // *Lancet.* - 2006. - Vol. 368. - P. 1239-1247.
51. Stingele R., Berger J., Alfke K. et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30. days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study // *Lancet Neurol.* - 2008. - Vol. 7. - P. 216-222.
52. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1493-1501.

53. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. et al, for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 1660-1671.
54. Kern R., Ringleb P.A., Hacke W. et al. Stenting for carotid artery stenosis // Nat. Clin. Pract. Neurol. - 2007. - Vol. 3. - P. 212-220.
55. Eckstein H.H., Ringleb P., Alken J.R. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial // Lancet. Neurol. - 2008. - Vol. 7. - P. 893-902.
56. Mas J.L., Trinquart L., Leys D. et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial // Lancet Neurol. - 2008. - Vol. 7. - P. 885-892.
57. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial // Lancet. - 2001. - Vol. 357. - P. 1729-1737.
58. Dries D.L., Rosenberg Y.D., Waclawiw M.A. et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 29. - P. 1074-1080.
59. Loh E., Sutton M.S., Wun C.C. et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 251-257.
60. Roberts W.C., Siegel R.J., McManus B.M. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 1340-1355.
61. Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M. et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31. - P. 749-753.
62. McAlister F.A., Ghali W.A., Gong Y. et al. Aspirin use and outcomes in a community-based cohort of 7352 patients discharged after first hospitalization for heart failure // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 2572-2578.
63. Guazzi M., Brambilla R., Reina G. et al. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure: a dose-related adverse effect of aspirin // Arch. Intern. Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 1574-1579.

ГЛАВА 15Б. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Eberhard Ritz и Andrew Remppis

РЕЗЮМЕ

Еще недавно при оценке больных с заболеваниями сердца не уделялось должного внимания нарушению функции почек. Точно так же не придавалось существенного значения и состоянию сердца у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако к настоящему времени убедительно доказано, что продолжительность жизни больных с ХПН в значительной степени определяется состоянием сердечно-сосудистой системы. Ее исследование у больных с явной ХПН считается обязательным. Следует иметь в виду, что наличие ХПН не является основанием для отказа от выполнения инвазивных диагностических процедур и реваскуляризации у больных с ишемией миокарда.

И наоборот, у больных с заболеваниями сердца столь же обязательной признают оценку функции почек с использованием современных критериев (расчетной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии). Это связано с тем, что системная нейрогуморальная активация тесно ассоциирована с функцией почки.

Адекватный контроль уровня АД - важный аспект терапии нефрологических больных, а профилактика сердечно-сосудистой патологии у них обеспечивается блокадой β -адренорецепторов, РААС, использованием ацетилсалициловой кислоты и статинов.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Лишь недавно было установлено, что даже в начальной стадии ХПН является значительным фактором сердечно-сосудистого риска [1]. Поэтому, по заключению экспертов, оценку состояния почек необходимо включать в обследование кардиологических больных [2].

Оценка функции почек исходно основывается на двух параметрах - скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и экскреции альбумина с мочой (или неселективной протеинурии в далеко зашедшей стадии ХПН)

При клинической оценке СКФ следует принимать во внимание, что на ранних этапах ХПН значительное снижение СКФ может сочетаться с нормальной концентрацией креатинина сыворотки крови, поскольку последняя зависит и от непочечных факторов, в частности от мышечной массы. Это нередко является причиной недо-оценки тяжести ХПН у пожилых и истощенных больных.

В связи с этим был предложен прием более точного расчета СКФ (вычисление расчетной СКФ - СКФ_{расч}) путем стандартизации определения креатинина сыворотки крови (кливлендский клинический протокол) и использования алгоритмической поправки для возраста, пола и этнической принадлежности:

$$\text{СКФ}_{\text{расч}} = 175 \times (\text{стандартизованная концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл})^{-1,154} \times \text{возраст (годы)}^{-0,203},$$

для женщин результат дополнительно умножают на 0,742 [3].

При значениях СКФ_{расч} >60 мл/мин/1,73 м² получаемый результат неточен, в связи с чем в ответе из лаборатории ограничиваются только указанием данного порогового уровня, т.е. >60 мл/мин/1,73 м².

В то же время, судя по результатам обследования больших когорт больных, даже небольшое снижение СКФ_{расч} в пределах, близких к 60 мл/мин/1,73 м², сочетается с ростом сердечно-сосудистого риска [4]. Одним из оснований для широкого использования СКФ для выявления ранних стадий поражений почек является то, что уменьшение числа здоровых нефронов сопровождается развитием в остальных компенсаторной гиперфильтрации. При этом сохраняющаяся в нормальных пределах суммарная СКФ маскирует объем повреждения почки. Следует иметь виду, что при нормальных и почти нормальных показателях СКФ использование для оценки почечной функции цистатина С обеспечивает более точные результаты, чем определение СКФ_{расч}. Однако этот метод является дорогостоящим и еще не нашел применения в повседневной практике.

С недавних пор используется следующая градация тяжести ХПН - от ХПН-1 до ХПН-5 (рис. 156.1).

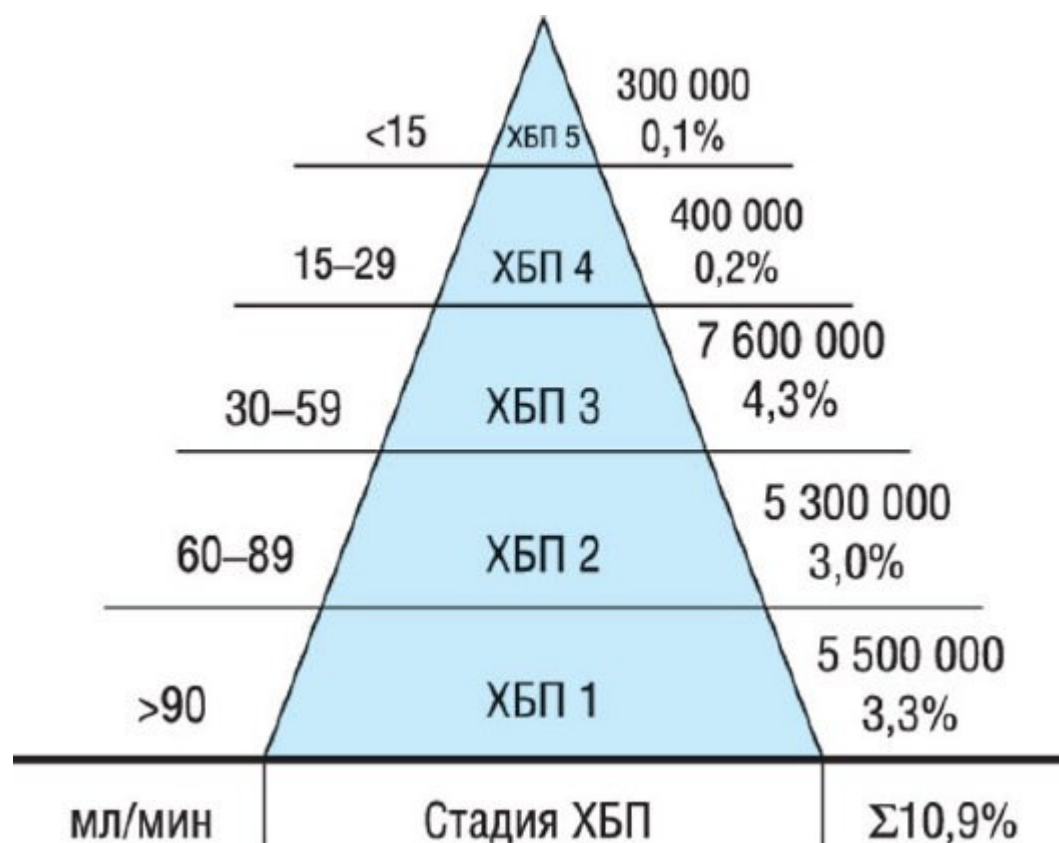


Рис. 156.1. Стадии ХПН и их частота в общей популяции. Изменено (с разрешения): K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. - 2002. - Vol. 39. - Suppl. 1. - P. 1-266.

Наряду с СКФ, экскреция альбумина с мочой считается значимым независимым предиктором сердечно-сосудистого риска, возрастающего пропорционально увеличению концентрации альбумина в моче. Исторически принято различать нормоальбуминурию и микроальбуминурию, под которой понимают экскрецию 30-300 мг альбумина в сутки. Однако и при нормоальбуминурии установлен неуклонный рост сердечно-сосудистого риска. Наиболее удобно и правильно исследовать альбумин в утренней порции мочи без определения соотношения альбумин/креатинин.

Важно отметить, что как СКФ, так и альбуминурия - независимые предикторы сердечно-сосудистого риска [5]. В отсутствии альбуминурии сердечно-сосудистый риск при сниженной функции почки существенно ниже, чем в случае сочетания низкой СКФ и альбуминурии (рис. 156.2)

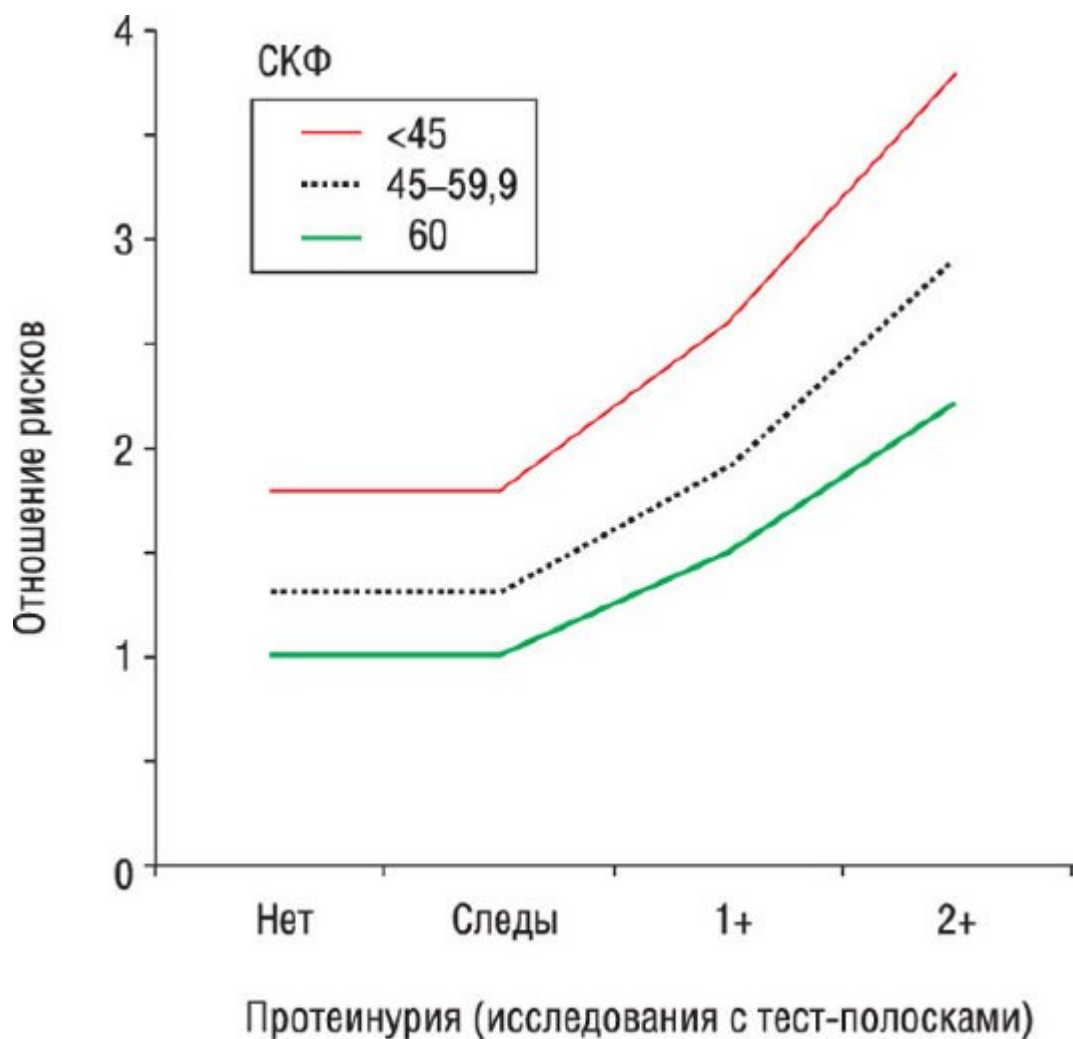


Рис. 156.2. Смертность с учетом протеинурии и функции почек. Изменено (с разрешения): Tonelli M., Jose P., Curhan G. et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - P. 1426.

Вклад нарушения функции почек в сердечно-сосудистый риск отмечается не только у больных с первичной патологией почек, но он столь же выражен и у больных с первичной кардиальной патологией, особенно у пациентов с ОКС. Как показано на рис. 156.3, у больных с ОКС спектр осложнений существенно изменяется по мере увеличения тяжести ХПН [6]. СКФ - также значимый предиктор риска у больных с ХСН.

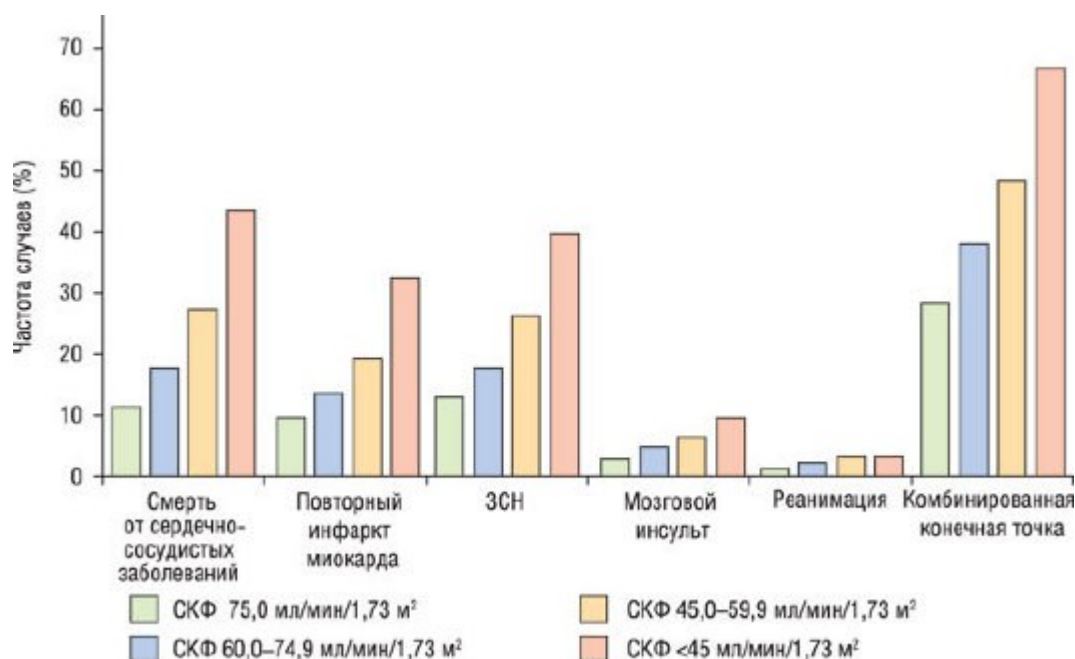


Рис. 156.3. Вклад ХПН в частоту и характер различных ССЗ у больных с ИМ. Изменено (с разрешения): Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. -P. 1285-1295.

Одним из важных моментов в обследовании больных с ХПН является оценка уровня АД. При решении этой, казалось бы, простой проблемы у больных с патологией почек имеются свои трудности (табл. 156.1). "Офисное" измерение АД имеет свои известные недостатки. Согласно многочисленным исследованиям, более точные результаты обеспечивает самоконтроль АД. Больным с патологией почек, особенно страдающим сахарным диабетом, осложненным нефропатией, на ранних стадиях ХПН свойственно отсутствие ночного снижения АД ("*non-dipping*"), в связи с чем наиболее адекватным считают амбулаторное мониторирование АД.

Таблица 156.1. Артериальное давление при хронической почечной недостаточности

Измерение АД медицинским персоналом: есть риск ложных результатов из-за гипертензии "белого халата" и маскированной гипертензии
Измерение АД дома: самостоятельное измерение АД пациентом имеет преимущество перед "офисным" измерением АД
Амбулаторное мониторирование АД полезно из-за частого повышения АД в ночное время при ХПН
Систолическое АД обладает наибольшей прогностической ценностью в отношении сердечно-сосудистых явлений
Пульсовое давление: обладает дополнительной прогностической ценностью
Диастолическое АД: уровень <70 мм рт.ст. - предиктор более высокого риска смерти у больных с ИБС

Повышение жесткости сосудистой стенки - основное следствие нарушения функции почки. При этом меняется сосудистый импеданс и увеличивается вариабельность показателей АД. У больных с патологией почек центральное АД (в аорте) обычно значительно выше, чем в плечевых артериях, что усложняет оценку целевых уровней АД на фоне терапии. Поскольку перфузия венечных артерий происходит только во время диастолы, представляется рациональным не опускать уровень диастолического АД ниже 70 мм рт.ст., [7] по крайней мере, у больных с явной ИБС. Согласно современным рекомендациям, с целью уменьшения прогрессирования ХПН для больных с диабетической и недиабетической ХПН целевым уровнем АД считается 130/80 мм рт.ст.

или ниже, если протеинурия превышает 1 г/сут [8]. Блокада РААС снижает степень протеинурии независимо от уровня АД [8]. Так как уменьшение альбуминурии существенно коррелирует с изменением частоты сердечно-сосудистых событий [9], следует стремиться к усилению блокады РААС для снижения протеинурии хотя бы <1 г/сут. Для этого, если нужно, показано назначение ИАПФ в дозах, превышающих обычно используемые для контроля АД.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ

Установлено, что у больных с первичной патологией почек потребность в гемодиализе возникает значительно реже, чем смерть от сердечно-сосудистых причин - в 20 раз при ХПН 2 степени и в 3 раза при ХПН 4 степени [10]. Это диктует необходимость выявления ранних стадий ХПН с целью полной оценки сердечно-сосудистого риска у больных с первичной патологией почек. С учетом системного вклада почечной недостаточности в нейрогуморальную активацию, наряду с другими факторами, считается, безусловно, важной диагностика ХПН у больных с первичной патологией сердца.

Механизмы негативного влияния поражения почек на функции сердца до конца не ясны, но актуальными для лечения больных считается раннее возникновение:

- симпатической гиперактивности и уменьшения распада катехоламинов;
- липидных нарушений, касающихся, в частности, ЛПВП, ЛПОНП, ремнантов, модифицированных аполипопротеинов;
- усиленного оксидативного стресса и микровоспаления;
- повышения уровня фосфатов сыворотки крови (которые расцениваются как фактор сердечно-сосудистого риска у кардиологических больных, даже при нормальной функции почек)[11];
- раннее увеличение асимметричного диметиларгинина - важного фактора риска, не поддающегося воздействию современной терапии [12].

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРИЧИНЫ СМЕРТИ

В ходе проспективного исследования 4D [13], включавшего больных сахарным диабетом типа 2, находящихся на гемодиализе, установлено, что для них смерть от остановки сердца (26% смертей), СН (6%) и других кардиальных причин (3%) более свойственна, чем от ИМ (9%), хотя ИМ в данной группе больных также регистрировался более часто, чем в общей популяции. Это совпадает с материалами USA Renal Data System Registry в отношении больных без сахарного диабета.

Известно, что *систолическая дисфункция* ЛЖ с низкой ФВ, по данным ЭхоКГ, является предиктором выживания больных с ССЗ [14]. Значение диастолической дисфункции, типичной ранней находки при недостаточности почек, в прошлом явно недооценивалась.

Быстро прогрессирующее заболевание крупных сосудов со свойственным ему повышением жесткости и кальцификацией артериальных стенок сопровождается увеличением постоянной нагрузки на сердце, приводящей к развитию гипертрофии ЛЖ независимо от уровня АД. До сих пор окончательно не установлено, каковы (помимо объема и давления) механизмы влияния ХПН на сердце. Возникающая в итоге *уремическая кардиомиопатия* характеризуется главным образом развитием на месте погибших кардиомиоцитов интерстициального фиброза, выявляемого при магнитно-резонансном исследовании, гипертрофией ПЖ и ЛЖ и поражением мелких сосудов с утолщением стенок венечных артериол и дефицитом капилляров, что сопровождается выраженным снижением коронарного резерва. Кроме того, согласно результатам наших экспериментов, снижается инсулинзависимое потребление глюкозы. Актуально, что в этих условиях - (формирования гипертрофии) запускаются *аритмогенные механизмы*, включающие нарушение регуляции входа Ca^{2+} в клетку и формирующие механизмы *re-entry*, являющиеся причиной ЖТ.

Потеря эластичности сосудистой стенки сопровождается увеличением *скорости распространения пульсовой волны*, в результате чего возрастают пульсовое давление и ток крови по периферическим сосудам, что, в свою очередь, усугубляет повреждение мелких сосудов и ведет к дисфункции органа. Более того, увеличивающаяся в итоге амплитуда АД сопровождается ухудшением коронарного кровотока.

Для диагностики поражения крупных сосудов, значимо увеличивающего сердечно-сосудистый риск, полезно ориентироваться на результаты рентгенологического исследования областей живота и таза, выявляющего кальцификацию подвздошных артерий и аорты, наличие которых в обоих случаях - сильный предиктор сердечно-сосудистого риска.

ИССЛЕДОВАНИЯ, КОТОРЫЕ ПОКАЗАНЫ БОЛЬНЫМ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кардиологическое обследование больного с патологией почек включает регистрацию ЭКГ и выполнение ЭхоКГ с целью оценки выраженности гипертрофии ЛЖ и наличия перикардального выпота. Свойственная больным в терминальной стадии почечного заболевания метаболическая миопатия затрудняет оценку результатов тредмил-теста, поэтому "золотым стандартом" для неинвазивного выявления ишемии миокарда считается фармакологический стресс-тест. Согласно результатам исследования последних лет, использование МРТ позволяет дифференцировать два основных типа уремической кардиомиопатии: характеризующийся преимущественно субэндокардиальными изменениями, видимо, являющимися следствием безболевого ишемии, и обусловленный диффузными изменениями, свойственными больным с более выраженной гипертрофией ЛЖ. Кроме того, МРТ - метод выбора для выявления амилоидоза сердца. К сожалению, возможность использования гадолиния в терминальной стадии болезни почек исключается из-за его токсичности (см. ниже).

Коронарография считается "золотым стандартом" в диагностике ИБС для определения показаний к реваскуляризации миокарда. До сих пор она используется недостаточно широко из-за опасности развития рентгеноконтрастной нефропатии. Однако от нее не следует отказываться у больных с ОКС, поскольку риск смерти от ИБС значительно превосходит риск дальнейшего прогрессирования патологии почек. Согласно накопленному опыту, ЧТА со стентированием обеспечивает наилучшие краткосрочные результаты, тогда как АКШ с использованием внутренней грудной артерии обеспечивает лучшее выживание в течение первого года [15,16]. В будущем, будут доказаны преимущества использования, особенно для пожилых больных с сопутствующей патологией других систем и органов, гибридных технологий, сочетающих комбинацию минимально инвазивного прямого коронарного шунтирования и ЧТА.

НЕФРОПАТИЯ, СВЯЗАННАЯ С РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Острая почечная недостаточность (ОПН, или, по современной номенклатуре, острое повреждение почек), развивающаяся в ответ на введение рентгеноконтрастного вещества - нередкое осложнение у больных ХПН, в частности диабетической природы.

У больных с ОПН в 30-35% случаев имеет место ХПН. У них "независимость от диализа" через 90 дней меньше, чем у больных без ХПН. Отдаленные последствия у больных с ОПН также хуже в случае наличия у них предшествующей ХПН: 28,2% через 3 года по сравнению с 7,6% у пациентов без предшествующей ХПН. Эти отдаленные последствия приводят к большей потребности в повторных госпитализациях и экономических затратах, связанных с рентгеноконтрастной нефропатией. Согласно результатам нескольких исследований, значительно возрастает и смертность (относительный риск увеличивается до 5-10). Увеличение частоты отсроченной смерти также зарегистрировано после ОПН, индуцированной введением рентгеноконтрастных средств во время ЧТА [17].

В недавно выполненных исследованиях показано, что использование маркеров повреждения почек (молекула-1 повреждения почки, желатиназа-ассоциированный липокалин нейтрофилов и другие) позволяет выявить больных с высоким риском поражения почек в течение нескольких часов после повреждающего воздействия, т.е. операции на сердце. Ожидается, что указанные показатели окажутся клинически полезными. Возможно ли будет по ним предсказывать развитие рентгеноконтрастной нефропатии - остается не ясным.

Первый шаг в профилактике рентгеноконтрастной нефропатии предполагает выделение группы больных с высоким риском ее развития. К факторам риска относятся: пожилой возраст, сахарный диабет, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и артериальная гипертензия. К числу препаратов, приема которых следует избегать перед рентгеноконтрастным исследованием, относятся НПВП, аминогликозиды, циклоспорины, такролимус, амфотерицин и др. Недавно появилась информация относительно того, что интенсивная блокада РАС способна увеличить риск возникновения ОПН.

Для профилактики рентгеноконтрастной нефропатии предлагались различные меры. Единственное, для чего были получены не противоречащие друг другу данные, было введение полунормального [19] или лучше нормального раствора хлорида натрия [20]. Высказывались предложения вместо него назначать N-ацетил цистеин [21] или бикарбонат натрия [22], однако результаты этих исследований оказались противоречивы. Не установлена и профилактическая ценность гемодиализа.

Самым важным является выбор применяемого рентгеноконтрастного средства. Имеются сообщения о преимуществах иодксинола - изоосмолярного димера, неионного рентгеноконтрастного препарата перед иохексолом - низкоосмолярным мономером, неионным препаратом [23]. Однако это не подтверждено соответствующими сравнительными исследованиями. До сих пор остается неясным, какое значение для развития рентгеноконтрастной нефропатии имеет ионность препарата, его осмолярность и вязкость. Поэтому лучшим профилактическим приемом считается проведение гидратации с помощью раствора хлорида натрия, наряду с использованием у больных высокого риска минимальных доз рентгеноконтрастных препаратов.

ОСТРЫЕ РЕАКЦИИ И НЕФРОГЕННЫЙ ФИБРОЗ КОЖИ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГАДОЛИНИЕМ

MPT была признана в кардиологии высокоинформативным методом с тех пор, как при использовании Gd-содержащих препаратов была продемонстрирована их высокая чувствительность для выявления рубцовых изменений в миокарде при ИБС, миокардитах, кардиомиопатиях, амилоидозе и т.д. Хотя вначале Gd-содержащий препарат считался нетоксичным для больных с патологией почек, однако и острый, и хронические его токсические эффекты описаны преимущественно у больных с терминальной стадией заболевания почек, получавших гемодиализ или хронический перитонеальный диализ в амбулаторных условиях.

Нефрогенный системный фиброз - редкое, но потенциально смертельное патологическое состояние, ранее описанное как склеромикседемоподобный фиброзирующий синдром, ассоциированный с ХПН [24]. В начале заболевания характерно появление отека и красных болезненных бляшек. Впоследствии развиваются утолщение, индурация и отверждение кожи дистальных отделов конечностей и туловища. Кожа лица обычно не страдает. В патологический процесс могут также вовлекаться другие органы - легкие, печень, мышцы и сердце, что и определяет тяжесть и характер клинических проявлений и может стать причиной летального исхода. В качестве ведущего механизма развития явлений рассматривается трансметалляция, выражающаяся в высвобождении из хелата в обмен на эндогенные металлы свободного гадолиния, связывающегося затем с тканями. В процесс вовлекаются циркулирующие клетки, вызывающие фиброз через активацию продукции цитокинов и Т-клеток. Поскольку эффективная терапия неизвестна, особое значение приобретает идентификация больных с высоким риском возникновения нефрогенного системного склероза. Ввиду того что большинство больных с нефрогенным системным склерозом были в претерминальной стадии или получали заместительную ренальную терапию (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), по мнению экспертов, гадолиний-содержащее контрастное средство должно использоваться только у больных с ХПН 1-3. К числу факторов, увеличивающих риск, относят воспалительные состояния, метаболический ацидоз, высокие уровни кальция и фосфатов в крови, назначение больших доз эритропоэтина. Следует иметь в виду, что в абсолютном большинстве случаев нефрогенный системный фиброз развивался у больных, которым вводили гадолиамид^P (Omniscan^P)- рентгеноконтрастное средство с линейной и незаряженной молекулярной конфигурацией. В связи с этим рекомендуется не только уменьшать дозу назначаемого контрастного препарата, но также использовать Gd-содержащее контрастное вещество с циклической и заряженной конфигурацией с наименьшим риском трансметалляции.

В недавно проведенном исследовании у 13 из 136 больных, находящихся на диализе, зарегистрирована индуцированная гадолинием (в виде Gd-DTPA-Magnevist^{®P}) системная воспалительная реакция [25]. У них наблюдались септицемие-подобная клиническая картина, включающая лихорадку, недомогание, гипотензию, рвоту и одышку. Назначение стероидов не привело к клиническому улучшению. Оно было достигнуто на фоне диализа продолжительностью 5 ч. При этом значительно повышенный уровень С-реактивного белка сохранялся до 14 ч, всем больным были свойственны лимфопения, нормальное количество полимононуклеаров, и ни у одного из больных не возник нефрогенный системный фиброз.

ПУТИ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Необходимо учитывать, что в прошлом больные с патологией почек сознательно исключались из большинства исследований, посвященных медикаментозным вмешательствам. В результате современные терапевтические рекомендации основываются на результатах наблюдений или последующего анализа больных с начальными стадиями ХПН, принимавших участие в крупных кардиологических исследованиях. Только несколько исследований (табл. 15б.2) содержат данные контролируемых проспективных наблюдений.

Таблица 15б.2. Перечень исследовавшихся препаратов

Статины [#]
Блокада РААС [#]
Эритропоэтин [§]
β-Адреноблокаторы [§]
Витамин D [§]
Фосфат-связывающие средства ^{*,§}
Ограничение соли [*]
Фолаты [†]

Примечания: # - доказано результатами контролируемых исследований у больных ХПН; * - предложено по результатам клинических наблюдений; § - по результатам наблюдений за больными на гемодиализе; † - доказательства отсутствуют.

КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Контроль АД считают наиболее важной составляющей лечения (целевые значения АД приводятся в разделе "Хроническая почечная недостаточность как фактор сердечно-сосудистого риска"). Однако существуют особенности, касающиеся больных, получающих заместительную терапию гемодиализом. У них часто при удалении жидкости в ходе ультрафильтрации возникают эпизоды гипотензии. У этих больных высокого риска предиктором смерти служат не только высокие, но и, в большей степени, низкие цифры АД. В первую очередь это относится к больным пожилого возраста с высокой коморбидностью и низким уровнем диастолического АД. Выходом из положения считают постепенное снижение АД, стремление поддерживать его в нормальных или близких к ним пределах, сведение до минимума числа и выраженности эпизодов гипотензии.

СТАТИНЫ

Статины оказались столь же и даже более эффективными у больных со сниженной функцией почек, принимавших участие в исследованиях, оценивавших эффективность этих препаратов. Статины безопасны. У больных ХПН не наблюдалось роста частоты рабдомиолиза. В одном из исследований (4D, включавшем больных сахарным диабетом типа 2, находящихся на лечении гемодиализом) не удалось документировать значимого влияния терапии на первичную суммарную конечную точку. Однако частота коронарной смерти оказалась выше, чем, по данным других исследований, у пациентов без поражения почек. Поэтому, согласно общепринятому мнению, все больные с патологией почек должны получать статины. Фибраты используются реже, так как они метаболизируются почками и из-за риска рабдомиолиза их уровень в крови должен мониторироваться, а доза корректироваться.

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

Из выполненных ранее исследований следует, что при назначении эритропоэтина больным, получающим гемодиализ с исходным уровнем гемоглобина <10 г/дл, увеличение последнего сопровождается улучшением функционального состояния сердца и частичной регрессией

гипертрофии ЛЖ. Однако в недавно выполненных контролируемых исследованиях не выявлено нарастание этого эффекта при увеличении на фоне терапии эритропоэтином концентрации гемоглобина выше рекомендуемого целевого уровня - 11-12 г/дл [26]. Вызывает озабоченность и рост числа побочных эффектов при увеличении уровня гемоглобина выше указанных значений. Поэтому не рекомендуется, чтобы последний превышал 13 г/дл.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

С помощью микронефрографии установлено повышение симпатической активации у больных с первичной болезнью почек и гипертензией даже в отсутствие снижения СКФ. Наряду с этим, у больных с далеко зашедшей ХПН уменьшается разрушение циркулирующих катехоламинов в связи с уменьшением продукции почками аминоксидазной реналазы, участвующей в распаде катехоламинов. Избыточная симпатическая активность априори указывает на рациональность использования β-адреноблокаторов. Предпочтение отдается современным β-адреноблокаторам (карведилол, небиволол) с менее выраженными метаболическими и циркуляторными (на уровне почек) побочными эффектами [27]. Доказательным в отношении положительного сердечно-сосудистого эффекта является лишь одно исследование [28], включающее больных с кардиомиопатией и снижением ФВ, находившихся на гемодиализе. В нем документируется значимое снижение общей и сердечно-сосудистой смертности. Ввиду высокой частоты внезапной смерти, по мнению многих исследователей, применение β-адреноблокаторов показано во всех случаях, за исключением тех, когда имеются специфические противопоказания.

ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

Неадекватная активация РАС - особенность ХПН. В исследовании PEACE [29] выявлено значимое снижение общей смертности у больных со стабильной ИБС и СКФ_{расч} <60 мл/мин/1,73 м² на фоне лечения трандолаприлом в дозе 4 мг. Подобный эффект отсутствовал у пациентов с СКФ_{расч} >60 мл/мин/1,73 м². Тем самым подтверждается либо увеличенная активность РАС при ХПН, либо чувствительность этих больных к блокаде РАС. Исследования, выполненные у больных нефрологического профиля для оценки возможности профилактики прогрессирования ХПН, недостаточно мощны для заключения о значимых изменениях конечных точек. Это относится и к одному исследованию, выполненному с участием больных, находящихся на гемодиализе [30]

У больных ХПН блокада РАС с помощью иАПФ или БРА показана и потому, что имеется достаточная доказательная база относительно ее влияния на прогрессирование ХПН. В целом их использование безопасно. Нельзя лишь забывать о возможности развития гиперкалиемии [31].

У больных, находящихся на лечении гемодиализом, сохранение резидуальной функции почек ассоциируется с лучшим выживанием. Лечение как иАПФ, так и БРА способствует более длительному сохранению резидуальной функции почек, что позволяет считать их использование рациональным даже при отсутствии доказательств, полученных в контролируемых исследованиях.

До сих пор нет убедительных доказательств безопасности дополнительной блокады альдостерона у больных с нарушенной функцией почек, тем более что на фоне комбинированной терапии имеется риск развития гиперкалиемии.

ВИТАМИН D

Недавно выполненные исследования у больных с ИБС и ХПН (до лечения диализом и на фоне его) выявили улучшение выживания и уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий при назначении как предшественника 25(ОН)витамина D₃, так и активного витамина D, не связанных с их влиянием на костную ткань и минеральный обмен. В настоящее время в этом новом направлении проводятся многочисленные исследования. У больных ХПН рекомендуется исследовать концентрацию 25(ОН)D. Определение 1,25(ОН)₂D₃ считается нецелесообразным, за исключением редких случаев - при уровне 25(ОН) <30 мг/мл. Назначение активного витамина D, согласно современным рекомендациям, ограничивается необходимостью снижения повышенного уровня паратиреоидного гормона, но, вероятно, в недалеком будущем витамин D станет использоваться как средство сердечно-сосудистой протекции.

ФОСФАТЕМИЯ

Даже у больных без патологии почек уровень фосфата сыворотки крови расценивается как предиктор сердечно-сосудистых явлений [11]. В прошлом влияние фосфатемии на выживаемость и развитие ИБС явно недооценивался. Согласно современным представлениям, у больных ХПН нормальный уровень фосфатемии следует поддерживать ограничением фосфатов в пищевом рационе и, если этого оказывается недостаточно, применением внутрь фосфат-связывающих

препаратов. У больных, получающих терапию диализом, уровень фосфатов в сыворотке крови должен быть <6 мг/дл.

ОГРАНИЧЕНИЕ СОЛИ И КОНТРОЛЬ ОБЪЕМА ЖИДКОСТИ

Задержка натрия и гиперволемиа свойственны больным с патологией почек. Ограничение потребления хлорида натрия (рекомендуется до 6 г/сут) и использование диуретиков - составная часть лечения больных. Обоснованность данной рекомендации подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными, согласно которым соль, помимо влияния на уровень АД, обладает и независимым повреждающим влиянием на органы-мишени.

Противоречивы взгляды на необходимость ограничения соли у больных, находящихся на гемодиализе. Как упомянуто выше, одним из важных предикторов их выживания является сохранение или отсутствие остаточной функции почек или диуреза. Диуретики увеличивают объем мочевыделения, но не продлевают сроки сохранения резидуального диуреза. Наоборот, блокада РАС их увеличивает.

Что касается контроля объема жидкости, показано: использование постоянного амбулаторного перитонеального диализа в этом отношении имеет преимущества, поскольку обеспечивает медленное удаление жидкости, исключая резкие колебания ее объемов, наблюдаемые при гемодиализе. В настоящее время изучается возможность использования с данной целью ежедневного режима гемодиализа.

ГОМОЦИСТЕИН

Установлена тесная связь между концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови и выживанием на фоне диализа. В одном из недавно завершенных исследований не удалось доказать эффективность использования фолата с целью снижения уровня гомоцистеина.

АПНОЭ ВО СНЕ И ДЕПРЕССИЯ

Эти два фактора - сильные предикторы смертности и развития сердечно-сосудистых событий как у больных с ХПН, так и у получающих заместительную терапию гемодиализом. К сожалению, доказательная база в этом плане еще отсутствует.

Реабсорбция Na^+ увеличивается и под влиянием альдостерона. Концентрация его в плазме снижается в ранние сроки после назначения иАПФ и БРА, но в дальнейшем часто наблюдается вторичное повышение альдостерона в плазме, как следствие "ускользания" из-под действия этих средств. При ХПН это обычно ассоциируется с ростом протеинурии. В такой ситуации может оказаться эффективным *спиронолактон*, особенно у больных с низким уровнем K^+ сыворотки крови.

Частой причиной недостаточного эффекта лечения диуретиками является избыточное *потребление натрия* или в/в введение содержащих его растворов. В таких случаях даже адекватное форсирование диуреза не означает достижения отрицательного баланса натрия в организме больного.

У больных с отеками, выраженной СН вследствие отека слизистой кишечника и *замедленной интестинальной абсорбцией диуретиков*, они в меньшем количестве достигают почечных канальцев, что и определяет неадекватный натрийуретический ответ. Если в такого рода случаях диурез не удастся обеспечить и в/в введением препаратов, предлагается прибегать к таким мерам, как ультрафильтрация, гемодиализ, инотропная поддержка, или специальным устройствам в зависимости от патофизиологических особенностей течения почечной или сердечной недостаточности (табл. 15б.3).

Таблица 15б.3. Как поступать при недостаточной эффективности терапии диуретиками у больных с почечной недостаточностью и у больных с сердечной недостаточностью

Ограничение натрия в диете, ограничение инфузии растворов, содержащих Na^+
Выбор наиболее подходящего диуретика в адекватной дозе (с учетом периода его полувыведения, фармакокинетики, СКФ и выраженности протеинурии)
Учет взаимодействия диуретиков со средствами, влияющими на функцию почек (НПВП, тиазолидинеон)

Потенцирование эффекта диуретиков путем комбинации петлевых диуретиков и действующих в дистальных отделах нефрона - так называемая "последовательная блокада нефрона"

Гемодиализ/ультрафильтрация, положительная инотропная поддержка, внутриаортальное баллонирование, вспомогательные устройства

У больных пожилого возраста, преимущественно женщин, назначение тиазидных диуретиков (особенно в сочетании с петлевыми диуретиками, обеспечивающими "последовательную блокаду нефрона"), может спровоцировать развитие *гиповолемической гипонатриемии*. Обычно это ассоциируется с избытком антидиуретического гормона. Отмены тиазидов обычно бывает достаточно для коррекции этого состояния. Гиповолемическая гипонатриемия - предиктор неблагоприятного исхода, особенно при тяжелой ХСН. Лечение в значительной степени эмпирическое: ограничение потребления жидкости ($<1,5$ л) и прекращение использования диуретиков. В ряде небольших исследований продемонстрирована эффективность инфузии гипертонического раствора хлорида натрия. Однако, поскольку первопричиной является избыток антидиуретического гормона, определяющий задержку жидкости, такой подход не может быть рекомендован, так как при этом в случаях неадекватного диуреза возможно значительное увеличение объема циркулирующей крови [32]. Ретенция жидкости, лежащая в основе гипонатриемии при ХСН, - результат активации барорецепторов вследствие несоответствующего высвобождения аргинин вазопрессина. Использование блокаторов рецепторов вазопрессина V_2 рассматривается как новый терапевтический подход в лечении гиповолемической гипонатриемии. Однако доказательств преимуществ длительной терапии такого рода пока нет.

Петлевые диуретики и, в меньшей степени, тиазиды усиливают продукцию *простагландинов*. Они действуют как вазодилататоры и участвуют в регуляции почечного кровотока. НПВП нарушают синтез простагландинов и тем самым могут провоцировать возникновение ишемии почки, поскольку простагландины противодействуют эффекту ангиотензина II. НПВП также уменьшают натрий-урез. Поэтому назначение их больным с ХПН и тяжелой сердечной патологией рискованно.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Что касается будущего, то представляется крайне важным добиться улучшения взаимодействия кардиологов и нефрологов и сделать оценку состояния почек интегральной частью кардиологического обследования. В связи с крайне высокой смертностью среди больных с терминальной стадией ХПН необходимо стремиться к максимально раннему началу лечения, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска. До настоящего времени большинство больных с терминальной стадией болезни почек нередко попадают под наблюдение и начинают получать адекватную терапию незадолго до или одновременно с началом заместительной терапии.

Патогенез удивительно быстрого (ускоренного) атерогенеза и развития специфической формы кардиомиопатии уже на очень ранних стадиях болезни почек до сих пор недостаточно ясен. Новые данные получены в отношении роли соли и кардиотонических стероидов. Неожиданными "новичками" в списке факторов сердечного риска оказались фосфаты сыворотки крови и витамина D. Это требует дальнейшего анализа с патофизиологических позиций. Несомненно, и в дальнейшем нас ждет еще немало сюрпризов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 1105-1187.

Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 2154-2169.

Stevens L.A., Coresh J., Greene T. et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 2473-2483.

Tonelli M., Jose P., Curhan G. et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial // BMJ. - 2006. - Vol. 332. -

P. 1426.

de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2. diabetic patients with nephropathy // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 921-927.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 2154-2169.

2.Brosius F.C., 3rd, Hostetter T.H., Kelepouris E. et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council. - the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention. - and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 1083-1087.

3.Stevens L.A., Coresh J., Greene T. et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 2473-2483.

4.Van Biesen W., De Bacquer D., Verbeke F. et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 478-483.

5.Tonelli M., Jose P., Curhan G. et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - P. 1426.

6.Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1285-1295.

7.Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? // Ann. Intern. Med. - 2006. - Vol. 144. - P. 884-893.

8.Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 1105-1187.

9.de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2. diabetic patients with nephropathy // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 921-927.

10.Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization // Arch. Intern. Med. - 2004. - Vol. 164. - P. 659-663.

11.Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 2627-2633.

12.Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T. et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study // J. Am. Soc. Nephrol. - 2005. - Vol. 16. - P. 2456-2461.

13.Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2. diabetes mellitus undergoing hemodialysis // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 238-2348.

14.Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia // Nephrol. Dial. Transplant. - 1996. - Vol. 11. - P. 1277-1285.

15.Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2207-2211.

16. Herzog C.A., Strief J.W., Collins A.J. et al. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23. - P. 2629-2633.
17. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 13-19.
18. Waikar S.S., Bonventre J.V. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury // *Nephron. Clin. Pract.* - 2008. - Vol. 109: c192-c197.
19. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 1416-1420.
20. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2. hydration regimens in 1620. patients undergoing coronary angioplasty // *Arch. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 162. - P. 329-336.
21. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343. - P. 180-184.
22. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial // *JAMA.* - 2004. - Vol. 291. - P. 2328-2334.
23. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 491-499.
24. Shellock F.G., Spinazzi A. MRI safety update. - 2008. - Vol. P. part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2008. - Vol. 191. - P. 1129-1139.
25. Steen H., Giannitsis E., Sommerer C., Bahner U., Brandl M., Merbach C., Merten C., Ritz E., Katus H.A., Zeier M., Schwenger V. Acute phase reaction to gadolinium-DTPA in dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* - 2009. - Vol. 24. - P. 1274-1277.
26. KDOQI. - National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* - 2006. - Vol. 47(5. Suppl.3): S11-145.
27. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease // *Kidney Int.* - 2006. - Vol. 70. - P. 1905-1913.
28. Cice G., Ferrara L., D'Andrea A. et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1438-1444.
29. Solomon S.D., Rice M.M., A Jablonski K. et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 26-31.
30. Zannad F., Kessler M., Lehter P. et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies // *Kidney Int.* - 2006. - Vol. 70. - P. 1318-1324.
31. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H. et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 131-140.
32. Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A. et al. Hyponatremia Treatment Guidelines. - 2007. - Vol. P. expert Panel Recommendations // *Am. J. Med.* - 2007. - Vol. 120: S1-S21.

ГЛАВА 15В. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Graham Jackson

РЕЗЮМЕ

Эректильная дисфункция (ЭД) - довольно распространенное заболевание, поражающее до 2/3 мужчин с подтвержденной ИБС (ИБС), а эндотелиальная дисфункция в настоящее время считается общим фактором, объясняющим связь между органической эректильной дисфункцией и ИБС у мужчин старше 40 лет. Появление ЭД может предшествовать развитию симптомов ИБС при эндотелиальной дисфункции одинаковой степени выраженности вследствие малого размера артерий пениса (1-2 мм) по сравнению с венечными артериями (3-4 мм). В настоящее время доказано, что ЭД может быть маркером и, возможно, является независимым фактором риска бессимптомного течения ИБС, с временным окном около 2-5 лет с момента возникновения ЭД до первых проявлений ИБС. Это открывает дополнительные возможности для снижения риска развития ССЗ у мужчин с ЭД при отсутствии кардиальной симптоматики. Таким образом, ЭД можно рассматривать как эквивалент сосудистой или кардиальной патологии. ЭД может предшествовать как хроническому течению ИБС, так и острому. Выполнение нагрузочных тестов не позволяет определить субклиническое состояние - наличие богатых липидами и склонных к разрыву атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет венечных артерий менее чем на 50%. Однако новейшие методы исследования с использованием 64-слойной МСКТ позволяют выявлять атеросклеротические изменения при нормальной ЭКГ на максимальной нагрузке тредмил-теста у пациентов с ЭД при отсутствии кардиальной симптоматики.

Как мужчины, так и женщины с кардиальной патологией должны быть должным образом проинформированы о характере возможной сексуальной активности в рамках комплексного подхода к реабилитации. Некоторые методы терапии дают обнадеживающие результаты в отношении лечения ЭД. В настоящее время не существует никаких доказательств того, что терапия ЭД увеличивает риск развития ССЗ при условии, что мужчины (и их партнеры) были должным образом обследованы. Половая жизнь является частью нормальной жизни для всех возрастных групп, и не существует никаких причин, по которым пациенты с кардиальной патологией не могут удовлетворять желания в сексуальных отношениях.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эректильная дисфункция (ЭД) - довольно частое состояние, поражающее более 150 млн мужчин по всему миру [1]. По результатам Массачусетского исследования процесса старения у мужчин частота встречаемости ЭД составила 52% у американских мужчин в возрасте 40-70 лет [2], прогрессируя пропорционально возрасту. Таким образом, мужчины старше 70 лет подвержены ЭД в три раза чаще, чем мужчины в возрасте 40 лет. Учитывая общее старение человеческой популяции, возраст уже не является препятствием для сексуальной активности, тем самым возрастает важность задачи по выявлению и лечению пациентов с ЭД. По прогнозу к 2025 г. ЭД будет поражено более 300 млн человек.

В настоящее время довольно большое количество проведенных исследований подтверждают теорию о том, что ЭД является преимущественно сосудистой патологией с общими факторами риска с ИБС и зачастую возникает за 2-5 лет до появления кардиальной симптоматики. Наличие общего патофизиологического фактора в виде эндотелиальной дисфункции, а также возможность использования ЭД как маркера или независимого фактора риска бессимптомного течения ИБС вызывает большой интерес в связи с возможностью сокращения факторов риска ИБС у мужчин с ЭД в целях предотвращения дальнейших кардиальных событий.

Несмотря на то что самая распространенная причина ЭД у мужчин старше 40 лет носит органический (сосудистый) характер, в данной ситуации очень важен комплексный подход, так как органический генез заболевания неизменно имеет психологические последствия в виде депрессий, снижения самооценки и возникновения чувства собственной неполноценности. ЭД является довольно частой причиной разрушения половых отношений, в связи с чем к решению данной проблемы желателен также привлечение полового партнера. Таким образом, помимо поддержания эректильной функции, пациенту также необходимо оказание адекватной психосоциальной поддержки. В свою очередь пациенты с преимущественно психосоматической природой ЭД могут также иметь факторы риска развития ССЗ, требующие особого внимания.

При консультации кардиологических пациентов об объеме возможной сексуальной активности очень важен индивидуальный подход, несмотря на наличие статистически стандартизованных рекомендаций. Так, например, учитывая функциональное состояние сердца (в том числе после перенесенного ИМ), требуется ограничение физической нагрузки в зависимости от объема зоны инфаркта. Кроме того, у каждого пациента возникают индивидуальные вопросы, касающиеся безопасности секса, лечения ЭД, а также возможности возвращения к привычной повседневной активности, включая сексуальную. Давая рекомендации по сексуальной активности, необходимо

помнить, что многие проблемы в этой сфере могут предшествовать развитию сердечно-сосудистых событий и иметь серьезные последствия для взаимоотношений с партнерами.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ ВО ВРЕМЯ ПОЛОВОГО АКТА

Сердечно-сосудистая реакция во время полового акта аналогична умеренной или среднеинтенсивной повседневной физической нагрузке. Было выполнено несколько исследований с применением амбулаторного мониторингирования ЭКГ и АД, целью которых было сравнение ЧСС, показателей ЭКГ и АД в течение повседневной нагрузки, а также во время полового акта. Немек (Nemec) и коллеги обследовали десять здоровых женатых мужчин [5]. Ими были выявлены только умеренные различия вне зависимости от позиции во время полового акта. Так, в положении "мужчина сверху" была зарегистрирована пиковая ЧСС до 114 ± 14 в минуту, снижавшаяся до 69 ± 12 в минуту через 120 с после оргазма. В положении "мужчина снизу" пиковая ЧСС составила 117 ± 4 в минуту. Пик подъема АД, одинаковый в обеих позициях, составил 160 мм рт.ст. в момент оргазма. Бохлен (Bohlen) и его коллеги, также при обследовании десяти здоровых мужчин, оценили показатели во время полового акта в различных позициях, при мастурбации, а также при стимулировании партнеров и не обнаружили существенной разницы в показателях ЧСС и АД [6]. Хотя исследований женщин, перенесших ИМ, значительно меньше, сердечно-сосудистая реакция у мужчин и женщин имеет сходные показатели с пиковой ЧСС 111 в минуту у мужчин и 104 в минуту у женщин, с периодом восстановления 3,1 и 2,6 мин соответственно [7]. При суточном мониторингировании ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией средняя ЧСС составила 122 в минуту с диапазоном 102-137 в минуту (30 мужчин и 5 женщин) во время полового акта в сравнении с максимальной ЧСС 124 в минуту в течение дня [8].

Выраженная в единицах метаболического эквивалента нагрузки сексуальная активность у пар, состоящих в длительных сексуальных отношениях, на пике нагрузки во время оргазма составляет 3-4 MET (метаболический эквивалент нагрузки, 1 единица соответствует расходу энергии в покое, а именно 3,5 мл кислорода на килограмм массы тела в минуту). Молодые пары, в силу своей большей активности, затрачивают до 5-6 MET во время коитуса. Продолжительность полового акта в среднем составляет примерно 5-15 мин, таким образом, секс не является продолжительной или чрезмерной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. Однако случайные половые контакты могут быть сопряжены с большой сердечно-сосудистой нагрузкой вследствие отсутствия близкого общения или несоответствия в возрасте партнеров, чаще всего у пожилых мужчин с молодыми женщинами [9].

Таким образом, с помощью единиц MET мы можем консультировать наших пациентов об объеме возможной сексуальной нагрузки, используя простые и понятные сравнения, такие как ходьба в умеренном темпе на 1,6 км (1 миля) за 20 мин (табл. 15в.1).

Таблица 15в.1. Метаболические единицы (MET) как возможность сопоставления повседневных нагрузок и сексуальной активности

Повседневные нагрузки	MET
Половой контакт с постоянным партнером	
Низкий уровень (обычный)	2-3
Оргазм при обычном коитусе	3-4
Высокий уровень (высокая активность)	5-6
Подъем и перенос тяжестей (9-20 кг)	4-5
Спортивная ходьба в течение 20 мин на расстояние 1,6 км (1 миля)	3-4
Игра в гольф	4-5
Занятия в саду (земляные работы)	3-5

Ремонт в домашнем хозяйстве, самодельное изготовление чего-либо, оклейка стен обоями и др.	4-5
Домашняя работа легкой интенсивности, например глажение, вытирание пыли	2-4
Тяжелая домашняя работа, например уборка постели, мытье полов, окон	3-6

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Существует довольно невысокий риск развития ИМ, связанный с сексуальной активностью [10]. Относительный риск развития ИМ в течение 2 ч после полового акта представлен в табл. 15в.2.

Таблица 15в.2. Относительный риск развития ИМ в течение двух часов после полового акта: физическое здоровье отражает возможность сексуальной активности

Пациент	Относительный риск (95% ДИ)
Все пациенты	2,5 (1,7-3,7)
Мужчины	2,7 (1,8-4,0)
Женщины	1,3 (0,3-5,2)
ИМ в анамнезе	2,9 (1,3-6,5)
Малоподвижный образ жизни	3,0 (2,0-4,5)
Физически активные люди	1,2 (0,4-3,7)

Риск развития ИМ при нормальной повседневной жизни довольно низок - 1 случай на миллион в час для здорового взрослого и 10 случаев на миллион в час для пациентов с документально подтвержденной сердечно-сосудистой патологией. В течение 2 ч после полового акта риск возрастает до 2,5 на миллион для здорового взрослого и до 25 на миллион - для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Однако важно отметить, что риск не увеличивается для физически активных людей [11].

Аналогичное исследование в Швеции дало похожие результаты [12]. Если взять базовый ежегодный уровень в 1% для 50-летнего мужчины, то в результате сексуальной активности еженедельный риск повторного ИМ увеличивается до 1,1% в случае уже перенесенного ИМ и до 1,01% у мужчин без ИМ в анамнезе.

Внезапная смерть во время полового акта встречается довольно редко. В трех больших исследованиях смертельных исходов, связанных с сексуальной активностью, риск составил 0,6% в Японии, 0,18% во Франкфурте и 1,7% в Берлине [13]. В большинстве случаев это были внебрачные сексуальные связи - 75, 75 и 77% соответственно, и погибшими в основном были мужчины - в 82, 94 и 93% случаев соответственно. Почти во всех случаях это были контакты пожилых мужчин с молодыми партнерами. Часто это было связано с чрезмерным употреблением алкогольных напитков и сексом, который следовал вскоре после обильного приема пищи.

ОЦЕНКА РИСКА, СВЯЗАННОГО С СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Несмотря на тщательный сбор анамнеза, использование эквивалентов физических нагрузок, рассчитанных в метаболических единицах (МЕТ) по табл. 15с.1, индивидуальные физические возможности отдельных пациентов остаются неясными. В таких случаях можно использовать тест с физической нагрузкой. В единицах МЕТ половой акт по энергетическим затратам эквивалентен 3-4 мин стандартного протокола Брюса при тредмил-тесте. Если пациент может пробежать, по крайней мере, 4 мин без появления существенной симптоматики, ЭКГ признаков ишемии, снижения систолического АД или развития жизнеугрожающих аритмий, то с большой долей

уверенности можно говорить о безопасности секса. Используя амбулаторное ЭКГ-мониторирование и велоэргометрический тест, Дрори (Drory) и его коллеги обследовали 88 мужчин с ИБС, не получающих медикаментозную терапию. У одной трети мужчин была выявлена ишемия миокарда во время полового акта, и почти у всех отмечалось появление ишемических изменений на ЭКГ во время велоэргометрии. У пациентов без ишемических изменений во время нагрузочного теста ($n = 34$) также не было изменений на ЭКГ-мониторе во время полового акта. Все ишемические эпизоды в течение полового акта были ассоциированы с повышением ЧСС, что свидетельствует о важной роли медикаментозной терапии, снижающей ЧСС (β -адреноблокаторы, ивабрадин, верапамил, дилтиазем).

Если пациент не может выполнить нагрузочный тест из-за ограничения возможности передвижения, необходимо проведение фармакологического стресс-теста (стресс-ЭхоКГ с добутамином).

Пациент, не сумевший достичь 3-4 MET, в дальнейшем должен быть обследован с использованием ангиографических методов диагностики.

Рекомендации пациентам по вопросам половой жизни, основанные на принципах определения MET в клинической ситуации, должны включать советы по избеганию стресса, ограничению приема обильной пищи или избыточного потребления алкогольных напитков перед половым актом.

Хотя ЭКГ-мониторирование при пробе с физической нагрузкой и является методом оценки риска развития коронарных событий у пациентов с эректильной дисфункцией, оно не позволяет выявить наличие богатых липидами и склонных к разрыву атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, окклюзирующих просвет менее чем на 50% [15].

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ЭД и ИБС - две патологии с общими факторами риска, обычно встречающиеся в комплексе с эндотелиальной дисфункцией, выступающей в роли объединяющего звена [16].

Клиническим следствием эндотелиальной дисфункции можно назвать развитие атеросклероза, ОКС, ХСН и ЭД. В настоящее время известно, что дефект в NO-циклической гуанозин-3'-5'-монофосфатной системе гладкомышечных клеток служит ранним маркером системного сосудистого повреждения, появляющегося до развития клинически явного ССЗ у мужчин с ЭД.

Показатели функции эндотелия, как было установлено, улучшались на фоне приема препаратов, снижающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (иАПФ при ХСН; статинов и иАПФ при ИБС), а также препаратов, применяемых для лечения эректильной дисфункции, ХСН и сахарного диабета (ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа). За последние десять лет, после того как была выявлена прямая связь между эректильной и эндотелиальной дисфункцией, стало очевидным, что ЭД можно лечить с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы-5, действуя на гладкомышечные клетки и тем самым улучшая функцию эндотелия [17].

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К общим факторам риска развития ССЗ и ЭД относят курение, гиперлипидемию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение и малоподвижный образ жизни (см. табл. 15в.2).

В Массачусетском исследовании процесса старения у мужчин в большой популяционной рандомизированной выборке из 1290 здоровых мужчин 40-70 лет стандартизированная по возрасту вероятность полной ЭД составила 15% у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, и 9,6% во всей популяции [2]. В другом исследовании наличие ЭД было отмечено у 17% мужчин с нелеченной артериальной гипертензией по сравнению с 25% мужчин, получавших антигипертензивную терапию.

Однако более поздние исследования больных с гипертонической болезнью показывают, что распространенность ЭД при артериальной гипертензии выше. Бурхардт (Burchardt) с соавт. разослали вопросник международного показателя эректильной функции 476 пациентам мужского пола с артериальной гипертензией [18]. Сто четыре больных (средний возраст 62,2 года) заполнили вопросник. Из них 68,3% имели единичные проявления ЭД, в 7,7% случаев ЭД была слабой, в 15,4% умеренной и тяжелой в 45,2% случаев. По сравнению с общей популяцией у пациентов с артериальной гипертензией ЭД была более тяжелой (45,2% у пациентов с артериальной гипертензией против примерно 10% населения в целом, как об этом сообщалось по результатам Массачусетского исследования процесса старения у мужчин). Авторы пришли к выводу, что ЭД является более распространенной патологией у больных с артериальной гипертензией, даже с учетом поправки на возраст, а степень ЭД более тяжелой, чем у мужского

населения в целом. Другое исследование также подтвердило очень высокий показатель ЭД среди пациентов с артериальной гипертензией [19]. В ходе обследования 7689 больных (средний возраст 59 лет) с помощью вопросника Сексуального здоровья мужчин (Sexual Health Inventory in Men, SHIM questionnaire) у 3906 человек только с артериальной гипертензией (без сахарного диабета) ЭД присутствовала в 67%, что сопоставимо с вышеуказанными данными - 68%. У 2377 мужчин, страдающих сахарным диабетом, ЭД присутствовала в 71%, а у 1186 мужчин с гипертензией и сахарным диабетом ЭД присутствовала в 77%. В 65% случаев ЭД оставалась без терапии, хотя большинство мужчин были согласны с необходимостью лечения. Становится очевидным, что у значительного числа больных с артериальной гипертензией может быть клиника ЭД.

По результатам исследования Массачусетского исследования процесса старения у мужчин, курение удваивало вероятность развития ЭД за 8-летний период наблюдения и увеличивало частоту ее возникновения у мужчин с артериальной гипертензией. Курение также известно как фактор риска повреждения эндотелия и развития сосудистых заболеваний. И, хотя отказ от курения в более позднем возрасте может положительно влиять на состояние венечных артерий, имеющих диаметр 3-4 мм, может быть слишком поздно, чтобы обратить вспять нанесенный вред малым (1-2 мм) артериям полового члена [20].

Гиперлипидемия увеличивает риск развития ЭД в 1,8 раза, а повышение уровня ЛПВП, напротив, обладает защитными свойствами. Увеличение уровня ХС на 1 ммоль/л ведет к повышению риска развития ЭД в 1,32 раза. Увеличение уровня ЛПВП на 1 ммоль/л ведет к уменьшению риска развития ЭД в 0,38 раза. В противоположность ожидаемому действию гиполипидемическая терапия не только не улучшает эректильную функцию, а в некоторых случаях может даже стать причиной или усугубить ЭД, возможно, вследствие центрального действия и проникновения через гематоэнцефалический барьер, хотя нельзя исключить и дополнительное влияние множественных факторов риска [21].

У пациентов с сахарным диабетом развивается ЭД как эндотелиального, так и неврологического генеза, а частота встречаемости достигает 80% у лиц старше 60 лет. Вполне возможно, что ранний и жесткий контроль уровня глюкозы может быть мерой профилактики ЭД. Кроме того, раннее начало применения статинов и, возможно, профилактический прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в повседневной терапии теоретически могут сохранить эндотелиальную функцию [22].

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ БЕССИМПТОМНОГО ПОРАЖЕНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

На вопрос, "является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний?", в результате ряда исследований в настоящее время дан положительный ответ [23]. Чтобы объяснить, как ЭД выступает в качестве маркера различных латентных сосудистых заболеваний и, что более важно, в качестве маркера ИБС, была использована гипотеза о размере артерии [24]. Диаметр артерии значительно варьирует в зависимости от местоположения в рамках сосудистой системы (табл. 15в.3). Например, просвет артерий пениса значительно меньше (1-2 мм), чем диаметр венечных (3-4 мм), сонных (5-6 мм) и бедренных (6-8 мм) артерий. Из-за меньшего размера при том же объеме атеросклеротического поражения и эндотелиальной дисфункции влияние на ток крови в артериях полового члена значительно больше, чем в венечных, сонных и бедренных артериях. Поэтому клинические проявления эндотелиальной дисфункции артерий полового члена могут дебютировать раньше сосудистой патологии венечных или других артерий. К тому времени, когда просвет более крупных артерий стенозируется более чем на 50%, кровоток в артериях полового члена может значительно уменьшиться, что объясняет, почему большинство мужчин с ИБС имеют ЭД.

Таблица 15в.3. Диаметр артерии и атеротромбоз. Значимое ограничение кровотока в артериях полового члена может сочетаться с субклиническим поражением более крупных артерий

Артерия	Диаметр (мм)	Клинические проявления
Полового члена	1-2	ЭД
Коронарные	3-4	ИБС
Сонные	5-7	Транзиторная ишемическая атака /инсульт

Бедренные	6-8	Перемежающаяся хромота
-----------	-----	------------------------

Таким образом, на основе гипотезы о калибре артерии и того факта, что эндотелий одинаково выстилает сосуды на протяжении всего артериального дерева, дисфункция артерий полового члена, вызывая ЭД, может быть предиктором латентных субклинических ССЗ. Кроме того, если учесть, что причиной развития ОКС зачастую является разрыв покрышки латентно прогрессирующей атеросклеротической бляшки, наличие ЭД может быть ранним маркером острых коронарных событий или предшественником прогрессирующего течения ИБС [25].

В 1999 г. Прицкер (Pritzker) представил предварительный доклад, озаглавленный "Пенильный стресс-тест: окно в сердце человека" [26]. Он проанализировал результаты стресс-тестов, факторы риска и, в отдельных случаях, результаты ангиографии у 50 мужчин с ЭД, без кардиальной симптоматики. Наличие нескольких факторов риска развития ССЗ отмечалось в 80% случаев. В 28 из 50 случаев были выявлены ишемические изменения по результатам проб с физической нагрузкой. По результатам коронарографии, выполненной 20 мужчинам, было выявлено поражение ствола ЛВА или тяжелое трехсосудистое поражение в 6 случаях, умеренное поражение двух сосудов - в 7 и значимое однососудистое поражение также в 7 случаях. Это исследование позволило выявить значительное распространение латентной коронарной патологии с бессимптомным течением у мужчин с ЭД, обращавшихся к урологам. В других исследованиях отмечались подобные результаты с возникновением ЭД до появления кардиальной симптоматики [3]. В исследовании по сравнению скорости кровотока в артериях кавернозных тел у мужчин с ЭД и ИБС низкая пиковая систолическая скорость являлась предиктором наличия ИБС [27]. Пиковая систолическая скорость <35 см /с была связана с ИБС в 41,9% случаев, а скорость выше 35 см/с - только у 3,7% мужчин.

В поддержку этой концепции 300 больных с острой болью в грудной клетке и ангиографическими признаками ИБС были обследованы для оценки течения основного заболевания и сексуального статуса [25]. Распространенность ЭД среди этих больных составила 49% (n = 147). Из 147 мужчин с ЭД и ИБС 99 пациентов (67%) отметили появление ЭД до возникновения симптомов ИБС. Средний интервал времени между появлением ЭД и возникновением клиники ИБС составил 38,8 мес. Интересно, что все мужчины с ЭД и сахарным диабетом 1-го типа также отметили расстройство сексуальной функции до появления симптомов ИБС. Авторы указывают на отсутствие контрольной группы с ИБС и нормальной эрекцией, однако их выводы однозначно говорят о необходимости проведения оценки риска ССЗ у всех мужчин с ЭД без очевидных психосексуальных причин, особенно у пациентов с сахарным диабетом.

Спил (Spreel) с коллегами обследовали 158 мужчин в возрасте 40-69 лет при помощи контрастного дуплексного УЗИ полового члена, чтобы определить, существует ли кавернозная артериальная недостаточность и как она связана с фремингемскими факторами риска, с учетом экстраполяции результатов на пожилое мужское население Голландии [28]. Наличие кавернозной недостаточности определило значительное повышение риска ИБС в возрастной группе 50-59 лет, но не в группах 40-49 и 60-69 лет. В целом предполагалось, что у одного мужчины из четырех с ЭД в возрасте 40-69 лет без коронарной симптоматики в течение 12 лет разовьется ИБС.

Румежер (Roumeguere) с коллегами сравнили 215 пациентов с ЭД и 100 пациентов без ЭД для оценки недиагностированной гиперлипидемии и коронарного риска [29]. Распространенность гиперхолестеринемии составила 79,6 против 52% в группах с ЭД и без нее. Увеличение 10-летнего риска развития ИБС составило 56,6 против 32,6% соответственно. Низкий уровень ЛПВП и высокий уровень общего ХС по отношению к ЛПВП, как важные факторы риска развития ИБС, были определены в качестве прогностических факторов развития ЭД. Это исследование показало, что ЭД может служить "сигнальным маркером" ССЗ.

ЭД чаще встречается у больных сахарным диабетом с латентной ИБС. В исследовании мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (n = 260) заболеваемость ЭД (по вопроснику Международного показателя эректильной функции) была значительно выше у людей с бессимптомной ИБС, чем у населения без ИБС (33,8 против 4,7%) [30]. В данном исследовании наличие ЭД не только позволяло прогнозировать развитие ИБС независимо от других факторов риска, но также являлась основным прогностическим фактором латентной ИБС

Большое исследование по профилактике рака предстательной железы предоставило первые доказательства тесной связи между ЭД и последующим развитием сердечно-сосудистых событий [31]. Было установлено, что уже существующая или возникшая в ходе исследования ЭД предшествует коронарным событиям с коэффициентом риска 1,45 (95% ДИ 1,25-1,69). Данные также показали, что сердечно-сосудистый риск, связанный с возникновением ЭД (возникшей в

ходе исследования) так же велик, как риск, связанный с семейным анамнезом ИМ, курением или гиперхолестеринемией.

Подобная значимая корреляция между ЭД и увеличением риска развития ССЗ отмечалась также в проекте скрининга здоровья при использовании анкет Международного показателя эректильной функции-5 [32]. При анализе результатов обследования 2561 пациента оказалось, что наличие умеренной и тяжелой ЭД (5-16 баллов по Международному показателю эректильной функции-5) в последующие 10 лет ассоциировалось с увеличением относительного риска развития ИБС на 65% и инсульта на 43%. Умеренная ЭД (17-21 баллов по Международному показателю эректильной функции-5) была связана с повышением риска на 18-24%, однако корреляция была статистически незначимой.

В недавно опубликованном исследовании [исследование Кримпена (Krimpen)] было показано, что эректильная функция (по вопроснику Сексуального здоровья мужчин) может служить прогностическим фактором развития острого ИМ, инсульта и внезапной смерти, независимо от наличия прочих фремингемских факторов риска [33]. Мужчины в возрасте 50-75 лет, не страдающие заболеваниями предстательной железы и мочевого пузыря, находились под наблюдением в среднем в течение 6,3 года. Из пациентов, не страдавших ССЗ в начале исследования (n = 1248), у 258 (22,8%) было обнаружено значительное снижение эректильной функции. Из 7945 человек у 58 имели место коронарные события в течение одного года наблюдения. После поправки на возраст и оценки риска ССЗ относительный риск (95% ДИ) составил 1,6 (1,2-2,3) и 2,6 (1,3-5,2) для умеренного и значительного снижения эректильной функции соответственно.

Результаты недавних исследований показывают, что существует четкая временная взаимосвязь ЭД с ИБС,

с периодом от 2 до 5 лет с момента развития ЭД до появления симптоматики ИБС. Эта взаимосвязь была изучена в Великобритании в анкетном исследовании, включавшем 207 пациентов с ССЗ, проходивших программу реабилитации, и 165 пациентов контрольной группы одного возраста [34]. Пациенты заполняли до четырех вопросников, в том числе анкету Международного показателя эректильной функции. Что касается лиц с ССЗ, то 56% испытывали симптомы ЭД на момент исследования и в среднем около 5±5,3 года в дальнейшем. Напротив, 37% мужчин контрольной группы отмечали симптомы ЭД в среднем 6,6±6,8 года. В исследовании подчеркивается, что только 53% мужчин из группы с ССЗ и 43% из контрольной группы действительно обсуждали свои проблемы с врачом.

При обследовании 147 мужчин с ОКС (разрыв бляшки) с документально подтвержденной ЭД и ИБС Мон-торси (Montorsi) и его коллеги сообщили о наличии клинических симптомов ЭД у 99 пациентов (67%), возникших примерно за три года (в среднем 38,8 мес, диапазон 1-168 мес) до развития ОКС [25].

В недавнем исследовании Association Between eRectile dysfunction and coronary Artery disease (COBRA, Связь эректильной дисфункции и ИБС) о взаимосвязи ЭД и ИБС 93% пациента с хроническим течением ИБС отметили возникновение ЭД до появления ангинозных болей, с временным интервалом около 24 мес (в диапазоне 12-36 мес) [35]. Этот факт еще больше подтверждает концепцию о наличии 2-5-летнего периода между развитием ЭД и появлением симптоматики ИБС. Временные интервалы для пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением составили 12 (9,5-24), 24 (16,5-36) и 33 (21-47) мес соответственно. Была также выявлена значимая взаимосвязь временного периода между ЭД и ИБС и количеством сосудов, вовлеченных в патологический процесс. Важно отметить, что такие продолжительные временные интервалы обеспечивают возможность раннего начала профилактических мер для снижения риска развития ССЗ [4].

ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Признавая необходимость в рекомендациях по лечению эректильной дисфункции, две группы специалистов (в Великобритании и США) разработали аналогичные принципы деления риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на три практические категории, с рекомендациями по тактике ведения [36, 37]. Недавно были обновлены рекомендации международной группы экспертов "Принстонский консенсус". Ими предложено, чтобы все мужчины с ЭД проходили полное медицинское обследование. Должна быть установлена базовая физическая активность и проведено деление риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на низкий, средний или высокий (табл. 15в.4). Большинство пациентов с

низким или промежуточным риском могут лечить ЭД в амбулаторных условиях или обратившись за первичной медицинской помощью.

Таблица 15в.4. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Конференция Второго принстонского консенсуса

Низкий риск: предполагает способность к выполнению физических нагрузок умеренной интенсивности без появления клинической симптоматики
Бессимптомное течение и наличие менее 3 факторов риска (исключая пол)
Главные факторы риска ССЗ включают возраст, мужской пол, артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, дислипидемию, малоподвижный образ жизни и наследственность, отягощенную по раннему развитию ИБС
Контролируемая артериальная гипертензия
Бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики могут предрасполагать к развитию эректильной дисфункции
Легкое течение, стабильная стенокардия напряжения
Рекомендовано проведение обследования неинвазивными методами
Может потребоваться изменение режима приема антиангинальных препаратов*
Состояние после операций реваскуляризации без значимой ишемии в послеоперационном периоде
Нагрузочный тредмил-тест помогает в оценке сердечно-сосудистого риска
Постинфарктный кардиосклероз (>6-8 нед), бессимптомный и при отсутствии ишемических изменений при нагрузочном тредмил-тесте или состояние после операции реваскуляризации
В случае успешной реваскуляризации или отсутствия ишемических изменений при проведении нагрузочного тредмил-теста возобновление сексуальных отношений можно рекомендовать через 3-4 нед после перенесенного ИМ
Легкое течение пороков клапанов сердца
Некоторые пациенты с легким течением аортального стеноза
Дисфункция ЛЖ (класс I по классификации NYHA)
Большинство пациентов относятся к категории низкого риска
Средний или неопределенный риск: проведение обследования для переоценки, возможен либо высокий, либо низкий риск
Бессимптомное течение и ≥ 3 факторов риска (исключая пол)
Повышенный риск развития ИМ и летального исхода
Проведение нагрузочного тредмил-теста может быть необходимым, особенно у пациентов,

ведущих малоподвижный образ жизни
Стабильная стенокардия напряжения средней степени тяжести
Для выяснения риска необходимо выполнение нагрузочного тредмил-теста
Перенесенный ИМ в предшествующие 2-6 нед
Повышенный риск ишемии, повторного ИМ и жизнеугрожающих аритмий
Для выяснения риска необходимо выполнение нагрузочного тредмил-теста
Дисфункция ЛЖ/ХСН (класс II по классификации NYHA)
Умеренный риск нарастания симптомов
Переоценка и переход в категорию низкого риска может произойти после обследования и выполнения программы реабилитации
Атеросклеротическое поражение артерий некоронарного русла (облитерирующие заболевания периферических артерий, инсульт или транзиторные ишемические атаки в анамнезе)
Повышенный риск развития ИМ
Высокий риск: возобновление сексуальных отношений необходимо отложить до проведения кардиологического обследования и лечения
Нестабильная или рефрактерная стенокардия
Повышенный риск развития ИМ
Неконтролируемая артериальная гипертензия
Повышенный риск развития острых коронарных и других сосудистых событий (в том числе инсульта)
ХСН (класс по классификации NYHA III, IV)
Повышенный риск развития декомпенсации
Острый ИМ (в течение 2 нед)
Повышенный риск развития повторного ИМ, разрыва миокарда, нарушений ритма сердца; однако влияние на риск полной реваскуляризации неизвестно
Жизнеугрожающие аритмии редко являются причиной внезапной смерти во время полового акта
ИКД и искусственные водители ритма снижают риск
Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
Риск сердечно-сосудистых осложнений вследствие сексуальной активности до конца не

определен
Кардиологическое обследование (в том числе проведение нагрузочного тредмил-теста и Эхо-КГ) поможет определить тактику ведения пациентов
Пороки клапанов сердца средней степени тяжести и тяжелые
Необходимо с осторожностью использовать вазоактивные препараты

* Необходимо избегать применения нитратов совместно с ингибиторами фосфодиэстеразы-5.

Изменено (с разрешения): Jackson G. Safety and efficacy of the medical treatment of erectile dysfunction // Heart Metab. - 2005. - Vol. 28. - P. 14-21.

Не существует доказательств, что лечение ЭД у пациентов с ССЗ увеличивает сердечно-сосудистый риск, но с оговоркой, что пациент обследован должным образом и что супруги или сам человек (в случае, если самостимуляция является единственной формой сексуальной активности) получили надлежащее консультирование. Применение ЛС для приема внутрь благодаря их доступности и эффективности наиболее широко используется, однако для каждого метода лечения существуют свои показания. Главное - всегда сохранять позитивное отношение к лечению, которое для многих мужчин и их сексуальных партнеров может растянуться на неопределенно долгое время.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Наиболее распространенными, поддающимися коррекции факторами образа жизни, связанными с ЭД, являются ожирение, курение, гиперлипидемия и сидячий образ жизни. Во "Втором Принстонском консенсусе по вопросу сексуальной дисфункции и риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий" подчеркнута роль факторов образа жизни в отношении связанного с ними риска и приведены доказательства благоприятного влияния их коррекции [3, 37].

ОЖИРЕНИЕ

В крупных перекрестных и продольных исследованиях было показано, что ожирение является фактором риска развития ЭД. В исследовании состояния здоровья медработников на протяжении 14 лет оценивалось влияние ожирения, физической активности, употребления алкогольных напитков и курения на развитие ЭД у 22086 мужчин в возрасте 40-75 лет [38]. У 17,7% здоровых мужчин без ЭД в 1986 г. в последующем развилась ЭД. Ожирение почти вдвое увеличило риск возникновения ЭД (относительный риск 1,9 по сравнению с риском у мужчин с идеальной массой тела в 1986 г.). В исследовании с участием 1700 голландских мужчин в возрасте 50-75 лет было выявлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) является важным предиктором ЭД, что согласуется с данными анкетирования по телефону мужчин в Австралии (исследование MATeS), продемонстрировавшего, что ожирение у мужчин является значимым независимым фактором риска развития ЭД [39,40].

Ожирение является независимым фактором риска развития ИБС и связано с повышенным уровнем маркеров воспаления, что в свою очередь связано с эндотелиальной дисфункцией. Это слабовыраженное воспаление может стать важным патофизиологическим звеном между ожирением, ЭД, ИБС, и "метаболическим синдромом" [17].

В исследовании принимали участие 110 мужчин с ожирением в возрасте 35-55 лет с ИМТ 30 кг/м² и выше (в норме ≤ 25 кг/м²; избыточная масса тела 25-30 кг/м²), у которых оценивали степень влияния потери массы тела в сочетании с повышенной физической нагрузкой на эректильную функцию [41]. У обследуемых пациентов не было сахарного диабета, артериальной гипертензии или гиперлипидемии. По протоколу одностороннего слепого исследования половина пациентов была рандомизирована для активного лечения, а другой половине были даны общие рекомендации по здоровому питанию и физическим нагрузкам. Пациентам, получавшим лечение, были даны всесторонние рекомендации о том, как достичь 10% и более снижения массы тела, они ежемесячно посещали групповые занятия, где им были даны целевые показатели, а также они были обучены системе уменьшения количества потребляемых калорий и ведению дневников питания. В дополнение к информации о питании с ними проводились персональные тренировки, в том числе им были даны рекомендации по вопросам физической активности, включая ходьбу,

футбол и плавание. Через год ежемесячных встреч с диетологами и тренерами встречи продолжались дважды в месяц еще в течение года.

При обследовании через два года ИМТ уменьшился с 36,9 до 31,2 кг/м² в группе лечения и с 36,4 до 35,7 кг/м² в контрольной группе. Немаловажно то, что уровень воспалительных маркеров интерлейкин-6 и С-реактивный белок также снизился. Физическая активность возросла больше в группе лечения от 48 до 195 мин в неделю, по сравнению с 51 до 84 мин в неделю в контрольной группе. ЭД улучшилось значительно больше в группе лечения, их международный индекс ЭД увеличился в среднем с 13,9 до 17 баллов, а у 17 мужчин оценка была >22 (норма). Средний показатель в контрольной группе был стабильным (13,5-13,6), хотя трое достигли оценки >22. Используя многомерный анализ, авторы показали, что уменьшение ИМТ и увеличение физической активности, а также снижение С-реактивного белка были независимо и достоверно связаны с улучшением международного индекса ЭД. Они пришли к выводу, что одна треть тучных мужчин с ЭД могут улучшить свою эректильную функцию в результате кардинального изменения образа жизни. Они также выявили уменьшение маркеров воспаления, которые вполне могут оказать существенное влияние на функции эндотелия, вновь подчеркнув связь между ожирением, ЭД, и ИБС.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

ЭД связана с малоподвижным, сидячим образом жизни. В исследовании состояния здоровья медработников была установлена связь ЭД как с уровнем физической активности, так и с ИМТ [38]. После распределения мужчин по группам, в зависимости от уровня их физической подготовки, была выявлена независимая связь ЭД с наименьшим уровнем активности (наивысшей степенью малоподвижного образа жизни). Все виды физической нагрузки привели к сокращению числа случаев заболеваемости ЭД. Занятия бегом, длившиеся, по меньшей мере, 2,5 ч в неделю, были ассоциированы с 30% снижением относительного риска ЭД по сравнению с обычной активностью. Кроме того, 1,5 ч бега или 3 ч напряженной ходьбы на открытом воздухе уменьшили относительный риск на 20%.

В исследовании Global Study of Sexual Attitudes and Behaviour (GSSAB, Глобальное исследование сексуального поведения) было показано, что мужчины, у которых физическая активность была ниже среднего уровня, имели ЭД в 31,8% случаев, в сравнении с 13,9% мужчин, которые активно занимались физическими упражнениями [42].

При ожирении наблюдается увеличение числа случаев заболеваемости ЭД на 30%, тогда как снижение массы тела в сочетании с физической активностью уменьшают количество заболеваний ЭД на 30%. В рекомендациях "Принстонского консенсуса" подчеркнута важность коррекции образа жизни, особенно у мужчин с ЭД и ИБС, поскольку это оказывает благоприятное влияние на все сосудистое русло.

КУРЕНИЕ

В исследовании состояния здоровья медработников курение увеличило риск развития ЭД на 50% [38]. В Массачусетском исследовании процесса старения у мужчин исходно курящие мужчины имели на 24% больший риск развития умеренной или полной ЭД, по сравнению с некурящими - 14% [2]. Было показано, что курение оказывает неблагоприятный эффект на кавернозный веноокклюзионный механизм и уменьшает эректильный ответ на интракавернозные инъекции. Принимая во внимание состояние сосудов в целом, рекомендации и помощь в прекращении курения являются необходимыми при коррекции образа жизни.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром представляет собой группу факторов риска, которые увеличивают вероятность развития ССЗ и сахарного диабета 2-го типа [17, 44]. Он характеризуется абдоминальной формой ожирения, гиперлипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, гипертензией и резистентностью к инсулину. Метаболический синдром ассоциируется с повышением уровней провоспалительных маркеров, эндотелиальной дисфункцией и увеличением случаев умеренной и тяжелой ЭД у мужчин старше 50 лет. Более того, ЭД может быть предшественником метаболического синдрома у мужчин с ИМТ <25 кг/м², которые в противном случае могут быть отнесены к группе с низким сердечно-сосудистым риском [45].

С ростом числа компонентов метаболического синдрома увеличивалась частота органической ЭД. Кроме того, как сообщалось ранее, отмечено трехкратное увеличение распространенности гипогонадизма, и заболеваемость гипогонадизмом повышалась с ростом числа компонентов метаболического синдрома [46]. Выявление тесной связи между метаболическим синдромом и

гипогонадизмом привело к возникновению предположения, что заместительная терапия тестостероном может применяться как вариант лечения. Однако на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о том, что лечение нужно начинать с коррекции образа жизни.

В одном исследовании проводилось обследование 35 мужчин, соблюдавших средиземноморскую диету (богатую цельным зерном, фруктами, овощами, бобовыми, орехами и оливковым маслом), и 30 человек контрольной группы. У всех мужчин были выявлены метаболический синдром и ЭД [47]. Мужчинам первой группы были даны подробные советы по питанию, установлены целевые показатели, и с ними ежемесячно проводились встречи в небольших группах для индивидуальной поддержки. Мужчинам контрольной группы была дана общая информация о здоровом питании в устной и письменной форме, но без индивидуального общения. Через 2 года показатели эндотелиальной функции и маркеры воспаления значительно улучшились в основной группе, в отличие от контрольной группы. У 13 мужчин в группе активного лечения, по сравнению с двумя в контрольной группе, по международному индексу эректильной функции результат составил 22 балла и выше. В этой же группе было достигнуто значительное снижение уровня глюкозы, инсулина, ХС ЛПНП, триглицеридов и АД при значительном увеличении уровня ХС ЛПВП. Исходно у четырнадцати мужчин в группе активного лечения было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, а у шестерых - сахарный диабет, но на 2-й год исследования их число уменьшилось до 8 и 3 человек соответственно.

Эти данные представляют доказательства того, что коррекция множественных факторов риска положительно влияет на риск развития и ЭД, и ИБС. Потенциально важной является связь, выявленная между воспалительными маркерами и их изменениями при ЭД/ИБС и лечении.

АЛКОГОЛЬ

Чрезмерное употребление этанола само по себе увеличивает риск возникновения ССЗ, но нет никаких доказательств о риске развития ЭД, за исключением острых эффектов обильной выпивки. Кроме того, мужчины, чрезмерно употребляющие алкогольные напитки, вряд ли будут участвовать в исследованиях факторов риска и их снижения, поэтому в настоящее время определения выводов данных недостаточно [3].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 изменили подход к лечению ЭД [48]. Механизм их действия обусловлен блокадой фосфодиэстеразы-5, метаболизирующей циклический гуанозин 3'5'-монофосфат (цГМФ), что приводит к повышению кровотока в половом члене и восстановлению эректильной функции. Они не инициируют эрекцию, и для достижения эрекции необходимо сексуальное возбуждение (рис. 15в.1). Они не являются афродизиаками.

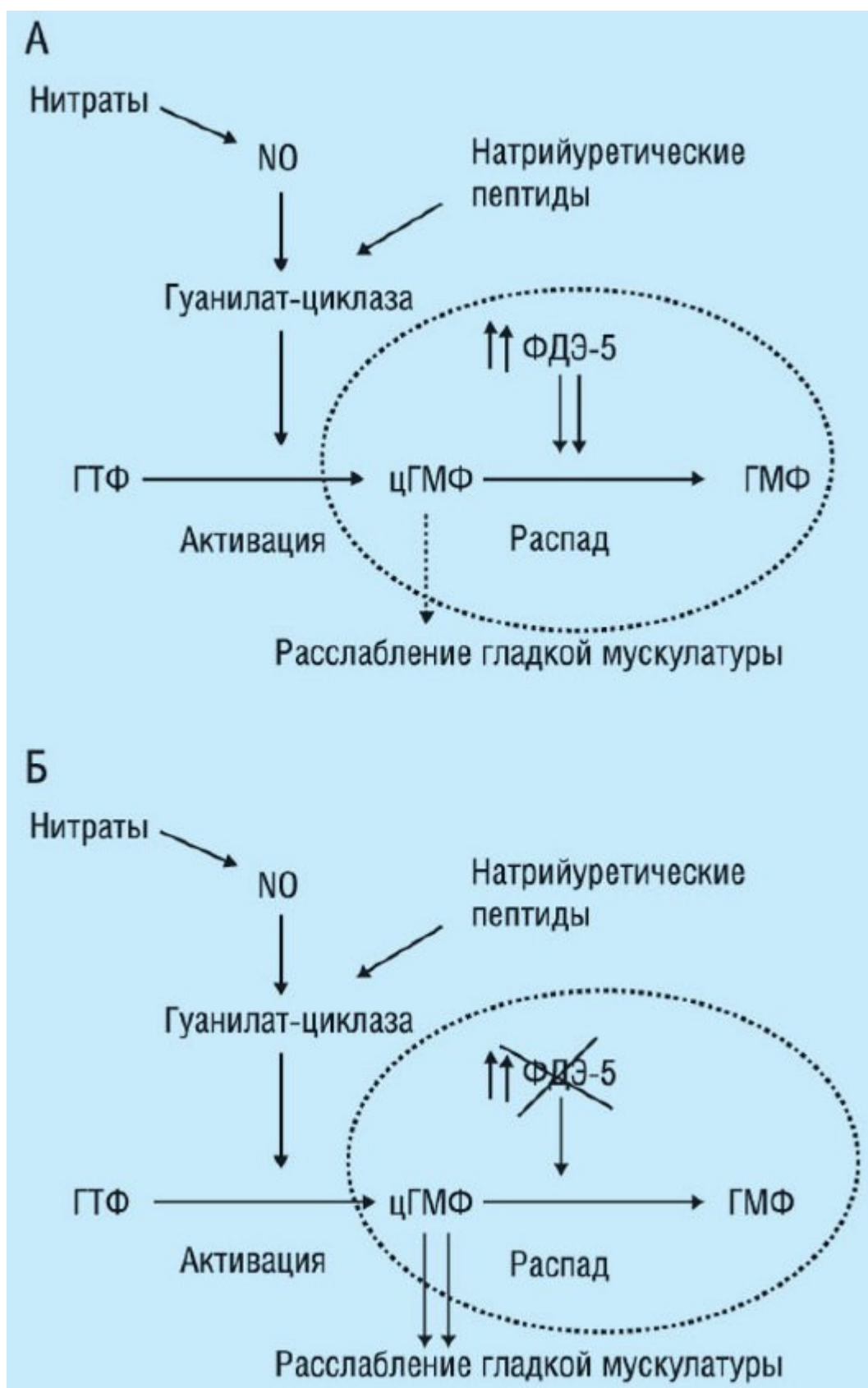


Рис. 15в.1. А - приводя к распаду циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), фосфодиэстераза-5 уменьшает расслабление гладких мышц, что при влиянии на кровоток в артериях полового члена может проявиться эректильной дисфункцией. Б - ингибиторы фосфодиэстеразы-5 уменьшают распад цГМФ, продлевая расслабление гладкомышечных клеток, что приводит к улучшению кровотока в артериях полового члена. В случае приема нитратов сосудорасширяющий эффект может быть чрезмерным и охватывать все сосудистое русло, что в результате может привести к выраженной гипотонии.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 оказывают мягкое нитратоподобное действие на гемодинамику (силденафил первоначально создавался с целью лечения стабильной стенокардии). Поскольку фосфодиэстераза-5 находится в гладкомышечных клетках всей сосудистой сети, а NO/цГМФ участвуют в регуляции АД, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 оказывают умеренное гипотензивное действие. У здоровых мужчин одна доза 100 мг силденафила временно снижала АД в среднем на 10/7 мм рт.ст. с возвращением к исходным значениям через 6 ч после приема препарата [49]. Влияния на ЧСС выявлено не было. Поскольку оксид азота является важным нейромедиатором всего сосудистого русла и участвует в регуляции тонуса гладких мышц сосудов, может произойти синергическое и клинически важное взаимодействие с пероральными или сублингвальными нитратами, что может привести к выраженному снижению АД [50]. Механизм включает сочетание повышенного образования цГМФ, когда нитраты активируют гуанилатциклазу, со снижением распада цГМФ в результате действия ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Следовательно, одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и нитратов противопоказано, и эта рекомендация распространяется также на другие доноры оксида азота, такие как никорандил. Клинические руководства рекомендуют прием сублингвальных нитратов только через 12 ч после приема ингибиторов фосфодиэстеразы-5 силденафила или варденафила; тадалафил, который имеет большой период полураспада, перестает взаимодействовать с нитратами только через 48 ч [3]. Пероральные нитраты не оказывают значимого прогностического эффекта, и их прием может быть прекращен при назначении, если необходимо, альтернативных ЛС [51]. После прекращения приема пероральных нитратов и при условии отсутствия клинического ухудшения можно безопасно использовать ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Рекомендуется, чтобы интервал времени до использования ингибиторов фосфодиэстеразы-5 соответствовал пяти интервалам полувыведения, т.е. 5 дням в случае применения наиболее распространенных пероральных нитратов, принимаемых однократно в сутки.

СИЛДЕНАФИЛ (ВИАГРА[®])

Силденафил стал первым пероральным средством для лечения ЭД и в настоящее время является наиболее изученным препаратом [52]. Опыт успешного применения составил 80% или больше у больных с ССЗ, без каких-либо указаний на переносимость. У пациентов с сахарным диабетом, факторами риска или без них, у которых патофизиологические процессы более сложные, положительный эффект отмечен в среднем в 60% случаев. К настоящему времени в рандомизированных, открытых исследованиях, а также исследованиях амбулаторного наблюдения не было выявлено связи приема силденафила с повышением риска развития ИМ, инсульта или смертельных исходов.

Не получено данных об ишемии у пациентов со стабильной стенокардией, вызываемой по механизму обкрадывания, а в одном большом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании силденафил в дозе 100 мг уменьшил проявления ишемии и увеличил время выполнения физических нагрузок [53]. Исследования влияния силденафила на гемодинамику у мужчин с тяжелыми проявлениями ИБС не выявили каких-либо неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему, к тому же отмечено потенциально положительное влияние препарата на коронарный резерв [54]. В исследовании, в котором принимали участие пациенты с сахарным диабетом и без него, отмечено улучшение эндотелиальной функции как за короткий срок, так и в течение длительного перорального приема, что говорит о более широких эффектах, а не только в рамках лечения эректильной дисфункции. Также было показано, что силденафил ослабляет стимуляцию активности тромбоцитарных IIb/IIIa-рецепторов [48]. У пациентов с повышенным АД, получавших моно- или комбинированную терапию, в основном не наблюдалось увеличения числа побочных эффектов, за исключением тех, кто получал доксазозин, являющийся неселективным антагонистом α -адренорецепторов. Редкие случаи постуральных эффектов при лечении силденафилом возникали в случае его приема в течение 4 ч после приема 4 мг доксазозина, в связи с чем для предотвращения нежелательного взаимодействия необходимо предупреждать пациентов о соблюдении временного интервала между приемом препаратов [55]. Была доказана эффективность силденафила у пациентов с ХСН, расцененных как подходящие для лечения эректильной дисфункции; распространенность эректильной дисфункции у стационарных больных с ХСН составляет 80%, что имеет весьма существенное клиническое значение [56]. В среднем доза силденафила составляет 50 мг; начальная доза 25 мг рекомендуется для лиц старше 80 лет в связи с медленным выведением препарата. Начало действия через 30-60 мин после приема с максимальным эффектом от 1 до 12 ч. Доза 100 мг показана пациентам с сахарным диабетом. Лучшему действию препарата способствуют прием его натощак и воздержание от алкогольных напитков и курения. Силденафил в дозе 100 мг не имеет никаких неблагоприятных кардиальных эффектов в дополнение к тем, которые связаны с приемом 50 мг, и должен быть назначен, если четырехкратные попытки назначения 50 мг оказались неэффективны.

Побочные эффекты, как правило, имеют легкое течение (табл. 15в.5), и их частота сопоставима с таковыми у плацебо в рандомизированных исследованиях.

Таблица 15в.5. Частые побочные эффекты ингибиторов фосфо-диэстеразы-5 (из описаний препаратов)

Побочный эффект	Силде-нафил	Тада-лафил	Варде-нафил
Головная боль	12,8%	14,5%	16%
Приливы	10,4%	4,1%	12%
Диспепсия	4,6%	12,3%	4%
Заложенность носа	1,1%	4,3%	10%
Сонливость	1,2%	2,3%	2%
Нарушения зрения	1,9%		<2%
Боль в спине		6,5%	
Миалгия		5,6%	

Короткий период полураспада у силденафила делает его препаратом выбора у пациентов с более тяжелыми ССЗ, что позволяет рано начать поддерживающее лечение в случае возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ТАДАЛАФИЛ (СИАЛИС[®])

Действие тадалафила также интенсивно исследовалось у больных с сердечно-сосудистой патологией, и результаты показали сопоставимые с силденафилом эффективность и безопасность. В исследованиях не было выявлено неблагоприятных эффектов на сократимость сердца, реполяризацию желудочков и пороги развития ишемии. Его гипотензивный эффект оказался таким же, как у доксазозина в дозе 8 мг, в связи с чем следует применять его с осторожностью: так как гипотензия не развивается, если больной находится в лежачем положении, а у тадалафила длительный период полураспада, рекомендуется принимать его утром, доксазозин - вечером. Тадалафил не взаимодействует с селективным блокатором α -адренорецепторов тамсулосином, который может быть назначен как альтернатива доксазозину при доброкачественной гиперплазии простаты. Действие тадалафила начинается через 30 мин после приема, но пик активности наступает через 2 ч. Действие продолжается до 36 ч и не зависит от приема пищи. Препарат назначается в дозе 10-20 мг. Рекомендуемая начальная доза 10 мг, которая должна корректироваться в соответствии с реакцией больного и побочными эффектами. Побочные эффекты обычно незначимы и соответствуют таковым у плацебо.

Тадалафил улучшал эрекцию на 67 и 81% у мужчин, принимавших соответственно 10 и 20 мг препарата, по сравнению с 30% в контрольной группе, получавшей плацебо [59]. Также тадалафил улучшал эрекцию в подгруппах больных, трудно поддающихся лечению. У больных сахарным диабетом улучшение эрекции было отмечено у 64% больных, а в контрольной группе - только у 25%.

Из-за длинного периода полураспада тадалафил не следует рассматривать как препарат первой линии выбора у больных с ССЗ. Однако так как 80% больных с ССЗ стратифицируются как больные с низким риском, этот препарат в действительности представляет альтернативу для большинства пациентов.

Сейчас тадалафил одобрен и разрешен к применению в качестве препарата для ежедневного приема (в дозах 2,5 и 5 мг), эффективность которого доказана [60].

ВАРДЕНАФИЛ (ЛЕВИТРА[®])

Поскольку варденафил имеет очень похожую химическую структуру с силденафилом, неудивительно, что он имеет аналогичное терапевтическое действие. В одном исследовании сообщалось об отсутствии ухудшения состояния у больных со стабильной ИБС, получавших варденафил в дозе 20 мг. Прием препарата в дневное время неэффективен из-за короткого периода полужизни препарата.

Варденафил оказывает эффект через 30 мин после приема. Его действие уменьшается после приема тяжелой жирной пищи. Он назначается в дозе 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза 10 мг, которая в дальнейшем корректируется в зависимости от эффективности и наличия побочных эффектов. Побочные эффекты обычно незначительные и проходят самостоятельно, как и при приеме плацебо.

В исследовании по влиянию дозировки препарата на эффективность после приема препарата в течение 12 нед установлено, что улучшение эрекции возникает у 66, 76 и 80% больных, получавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, в сравнении с улучшением у 30% мужчин, получавших плацебо. Варденафил также улучшает эрекцию в подгруппах больных, не поддающихся лечению. У больных сахарным диабетом улучшение эрекции наблюдается у 72% больных в сравнении с 13% в группе плацебо.

БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Результаты клинических и постмаркетинговых исследований силденафила, тадалафила и варденафила показали, что увеличение частоты развития ИМ у больных, получавших эти препараты, по сравнению с другими мужчинами этого же возраста отсутствует [64]. Ни один из ингибиторов фосфодиэстеразы-5 не оказывал неблагоприятного эффекта на порог развития ишемии во время нагрузки у мужчин со стабильной стенокардией. Аналогичные данные получены и в отношении легочной гипертензии, и ХСН [65].

Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат) и другие нитрат-содержащие препараты, используемые для лечения стенокардии, а также амилнитрит совершенно несовместимы с ингибиторами фосфодиэстеразы-5. Их совместное назначение приводит к увеличению уровня цГМФ в клетках, непредсказуемому падению АД и симптомам артериальной гипотензии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 для конкретных ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и нитратов изучается.

Если у больного, принимающего ингибиторы фосфо-диэстеразы-5, развивается загрудинная боль, нитроглицерин должен быть назначен не ранее чем через 12 ч в случае приема силденафила (или варденафила, у которого период полужизни 4 ч) и не ранее чем через 48 ч в случае применения тадалафила (период полужизни 17,5 ч). Если у больного развивается стенокардия во время приема ингибиторов фосфодиэстеразы-5, он должен быть информирован о необходимости прекратить половую активность и принять вертикальное положение, тогда образование пула в венозном русле будет имитировать венодилатирующее действие нитратов. Если боль сохраняется, необходимо под врачебным наблюдением в условиях стационара назначить другие препараты либо осуществить в/в введение нитратов под строгим врачебным контролем.

Совместное назначение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 с антигипертензивными средствами (иАПФ, БРА, блокаторы медленных кальциевых каналов, β -адрено-блокаторы, диуретики) может привести к небольшому усилению гипотензивного эффекта, что обычно несильно выражено. В целом побочные эффекты ингибиторов фосфодиэстеразы-5 не усиливаются на фоне антигипертензивной терапии, даже когда больной получает комбинированную антигипертензивную терапию.

ПАРЕНТЕРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Непосредственные внутрикавернозные инъекции вазодилататоров начали применять в 1980 г. Простагландин-Е₁ является веществом, вырабатываемым в организме, которое приводит к расслаблению клеток мышечной оболочки и расширению артериол, увеличивая кровоток в пенисе. Алпростадил[®] - коммерческое название лекарственной формы простагландина-Е₁, действие которого развивается в течение 5-15 мин, а возникающая при этом эрекция длится обычно дольше 30 мин, а иногда и несколько часов [66]. Начальная доза алпростадил[®] составляет 1,25 мкг, она может быть увеличена до 40 мкг в зависимости от эффекта. Важно информировать больного о правильной технике инъекции, больные с нарушением двигательной активности в руках (вследствие артрита суставов кисти, тремора) нуждаются в помощи партнера при выполнении инъекции. Известно, что проведение инъекции может быть частью сексуальной активности. После

введения препарата и удаления иглы место инъекции необходимо плотно прижать и аккуратно помассировать для лучшего распределения препарата в пенисе в течение примерно 30 с. В случае приема антикоагулянтов место инъекции необходимо прижимать в течение 5-10 мин.

Эрекция в результате действия алпростадил^{*} возникает без стимуляции, но стимуляция может усилить ее выраженность. Иногда эрекция может быть болезненной, но ощущения, как правило, соответствуют испытываемым при естественной эрекции. Препарат не следует применять чаще, чем 1 раз в 4 дня.

Алпростадил^{*} эффективен более чем в 80% случаев, и его применение сопровождается возобновлением спонтанных эрекций у 35% больных. Он эффективен и безопасен у больных с сахарным диабетом, которые получают инсулинотерапию. Несмотря на высокую эффективность, частота отказа от лечения алпростадил^{*} довольно высока, что чаще всего связано с локальными болевыми ощущениями и потерей спонтанных эрекций.

ВНУТРИУРЕТРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Внутриуретральная терапия алпростадил^{*} является альтернативой инъекционной терапии [67]. Система для внутриуретрального введения лекарств предназначена для однократного использования и подразумевает введение пилули 1,4 мм в диаметре с помощью ручного устройства после мочеиспускания и примерно за 15 мин до полового акта. Как и при использовании инъекционной терапии, больной должен быть информирован о правильной технике введения препарата. Больные должны получать начальную дозу 250 мкг препарата с постепенным титрованием в интервале 125-1000 мкг под врачебным контролем до тех пор, пока эффект не станет достаточным. Дозы препарата для внутриуретральной терапии значительно выше, чем для инъекционной терапии, так как препарат распределяется в общем объеме циркулирующей крови. В течение суток разрешается использовать не более 2 доз. Необходимо подобрать подходящую для больного дозу, при которой улучшение достигалось бы в 60%, хотя в исследовании с парентеральным введением этот показатель снижался до 43% (парентеральное лечение получали 70%).

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

ПСИХОТЕРАПИЯ

В случае развития психогенной ЭД пациентам необходимо оказание специализированной психотерапевтической помощи. Даже если причина ЭД - органическая патология, очень часто может иметь место вторичный психологический компонент, что требует совместной работы лечащего врача и психотерапевта.

ВАКУУМНЫЕ ПОМПЫ

Вакуумная помпа давно применяется как средство консервативной терапии ЭД [68]. Это неинвазивный метод, обеспечивающий эрекцию путем создания отрицательного давления до 250 мм рт.ст., тем самым вызывая приток крови в кавернозные тела. Далее эрекция поддерживается за счет резиновых колец, размещенных на основании полового члена. Однако время использования сужающего кольца не должно превышать 30 мин из-за риска развития ишемического повреждения.

Следует отметить, что на фоне приема антикоагулянтной терапии у пациентов могут развиваться гематомы (в 10% случаев незначительные кровоизлияния), что является относительным противопоказанием к применению помпы. Таким образом, перед началом использования вакуумных устройств требуются консультация врача и проведение специальной подготовки. Применение помп также не рекомендуется мужчинам с кривизной полового члена.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Когда консервативные методики лечения не дают положительных результатов, а также если в анамнезе была травма полового члена, еще одним способом лечения остается хирургическое вмешательство. Не следует лишать кардиологических пациентов этого вида лечения. Очевидно, что необходима консультация с врачом, а лечащему врачу следует проконсультироваться с урологом и совместно с кардиологом оценить риск кардиологических проблем.

ТЕСТОСТЕРОН

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что низкий уровень тестостерона у мужчин связан с общей смертностью, и особенно с сердечно-сосудистой смертью [69]. Таким образом, возникает вопрос: будет ли иметь благоприятный эффект заместительная терапия в пожилом возрасте, особенно с учетом возрастного снижения уровня андрогенов?

Низкий уровень тестостерона связан со многими факторами риска ССЗ, в том числе с висцеральным ожирением [70, 71]. Если учесть, что заместительная терапия тестостероном у пациентов с гипогонадизмом уменьшает ожирение, а ожирение, в свою очередь, служит независимым фактором риска развития ССЗ, то концепция заместительной терапии с целью снижения кардиальных факторов риска представляет значительный интерес [72]. Кроме того, низкий уровень тестостерона связан со снижением толерантности к глюкозе, с сахарным диабетом 2-го типа (вне зависимости от ожирения) и метаболическим синдромом [46]. Таким образом, увеличивается вероятность того, что заместительная терапия у мужчин с низким уровнем тестостерона поможет предотвратить развитие сахарного диабета 2-го типа, прогрессирование метаболического синдрома и снизить риск развития ССЗ, ассоциированный с этими заболеваниями [73].

Что касается свертывающей системы крови, существуют данные о том, что заместительная терапия тестостероном снижает уровень фибриногена и увеличивает активность фибринолитической системы, а также снижает агрегацию тромбоцитов [70]. Низкий уровень тестостерона связан с повышением содержания маркеров воспаления (интерлейкина-6 и С-реактивного белка), являющихся факторами риска ССЗ. Данные по поводу гиперлипидемии на фоне заместительной терапии довольно противоречивы (10% снижение уровня ЛПНП компенсируется 10% снижением ЛПВП) [74].

Сосудистый эффект тестостерона также считается потенциально благоприятным, оказывая воздействие на гладкомышечные клетки напрямую через калиевые и кальциевые каналы [75]. В эксперименте было выявлено развитие дилатации венечных артерий после однократного введения тестостерона [76]. У мужчин со стабильной стенокардией через 3 мес трансдермального введения тестостерона было отмечено уменьшение ишемии на фоне физических нагрузок, а также повышение порога возникновения стенокардии [77].

Недавно были опубликованы результаты исследования European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk, Европейское исследование рака в Норфолке) [78]. В течение 6-10-летнего изучения причин смерти от рака и ССЗ оценивался и уровень тестостерона. Базовый уровень эндогенного тестостерона находился в обратной зависимости от всех причин смерти. Хотя авторы пришли к выводу, что низкий уровень тестостерона может быть маркером высокого риска развития ССЗ, они отметили необходимость проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. В исследовании Ранчо-Бернардо были получены аналогичные результаты за 20-летний период наблюдения, в том числе у мужчин с уровнем тестостерона, соответствующим нижнему квартилю, риск смерти в основном от заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы на 40% выше. Интересно, что этот показатель не зависел от возраста, образа жизни, гиперлипидемии и ожирения [79].

В настоящее время пока нет достаточных доказательств того, что заместительная терапия тестостероном уменьшает риск развития ССЗ, в связи с чем возникает вопрос о необходимости проведения обширного плацебо-контролируемого исследования. Обнадешивает то, что заместительная терапия не увеличивает риск ССЗ, а также может безопасно применяться у пациентов с гипогонадизмом.

РЕКОМЕНДАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ ПО ВОПРОСАМ ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- Не является противопоказанием, если соблюдаются рекомендации по контролю уровня АД.
- Если пациент получает медикаментозную терапию: антигипертензивные препараты (моно- или комбинированная терапия) не являются противопоказанием, но необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина (и других неселективных α -адрено-блокаторов) и ингибиторов фосфодиэстеразы-5.
- Можно применять любые средства для лечения ЭД.
- К антигипертензивным средствам, реже всего вызывающим ЭД, относятся БРА и доксазозин.

СТЕНОКАРДИЯ

- У пациентов со стабильной стенокардией имеется минимальная вероятность возникновения осложнений при сексуальной активности или при лечении ЭД.
- Прием нитратов или никорандила является противопоказанием для назначения ингибиторов фосфо-диэстеразы-5. Их отмена безопасна в большинстве случаев.
- Препараты, уменьшающие ЧСС, являются наиболее эффективными антиангинальными средствами: β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем.
- Если необходимо, то для стратификации риска используйте ЭКГ с нагрузкой.

ПЕРЕНЕСЕННЫЙ ИМ В АНАМНЕЗЕ (ПОСТИНФАРКТНЫЙ КАРДИОСКЛЕРОЗ)

- Для определения возможности возобновления сексуальной активности можно провести нагрузочный тест с регистрацией ЭКГ до и после выписки; в случае удовлетворительных результатов не следует отсрочивать возобновление сексуальной активности.
- Учитывая снижение уверенности как пациента, так и его партнера, следует рекомендовать постепенный возврат к прежним сексуальным нагрузкам.
- Положительный эффект оказывают реабилитационные программы.
- Следует избегать сексуальных отношений в первые две недели (в период максимального риска).

СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ БОЛЬШИХ И ЧРЕСКОЖНЫХ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- В случае успешного вмешательства риск развития осложнений низкий.
- Стерильный шов может быть болезненным; рекомендуется позиция на боку и позиция, когда пациент находится сверху. Можно использовать мягкую подушку, располагая ее в области стерильного шва.
- В случае сомнений используйте нагрузочный тест с регистрацией ЭКГ.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Риск развития осложнений низкий, если переносимость нагрузок хорошая.
- При наличии симптомов подберите соответствующие препараты; пациенту следует принимать более пассивную сторону при сексуальных отношениях.
- В случае выраженной симптоматики сексуальная активность может быть недопустима вследствие ограничения физических нагрузок, а также может способствовать декомпенсации ХСН.
- Программа физической реабилитации может способствовать возвращению к сексуальной активности; физическое состояние отражает возможности для сексуальной активности.

КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ

- В легких случаях - низкий риск.
- Выраженный аортальный стеноз может привести к внезапной смерти и усугубляться при применении ингибиторов фосфодиэстеразы-5 вследствие их сосудорасширяющего эффекта.

АРИТМИИ

- Контролируемая ФП не повышает риск развития осложнений, который зависит от причины и способности к выполнению физических нагрузок.
- Варфарин не является противопоказанием для вакуумных устройств, но необходимо соблюдать осторожность при их использовании и при выполнении инъекций.
- Сложные нарушения ритма: проведите 24-48-часовое мониторирование ЭКГ и нагрузочный тест, а также повторное обследование после лечения.
- Наличие искусственных водителей ритма не является противопоказанием.
- При ИКД следует предварительно провести нагрузочный тест для определения возможности сексуальной активности. В большинстве случаев это не является помехой.

ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ

- В случае перикардита необходимо дождаться полного выздоровления, после этого повышения риска развития осложнений не отмечается.
- В случае наличия облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей, инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения повышен риск развития ИМ, поэтому прежде, чем давать рекомендации, необходимо провести дополнительные обследования.
- При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии существует повышенный риск развития обмороков и внезапной смерти при нагрузке. Рекомендуется выполнение пробы с нагрузкой с регистрацией ЭКГ. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и алпростадил* могут привести к повышению степени обструкции вследствие вазодилатирующего эффекта. Рекомендуется начать лечение с пробной дозы в условиях стационара под наблюдением медицинского персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с заболеваниями сердца могут возникать беспокойства в отношении половой активности в связи с их необоснованными убеждениями в возможном повышении риска развития осложнений. Эректильная дисфункция - частое явление у пациентов с ССЗ, так как имеются общие факторы риска, оказывающие негативное влияние на функцию эндотелия. Симптомы ЭД часто предшествуют появлению явных симптомов заболеваний сердца, поэтому клиническое обследование с целью выявления ССЗ оправдано у этих пациентов даже в отсутствие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. В настоящее время возрастает объем информации о лечении ЭД, но многие пациенты неохотно воспринимают советы. В рутинной клинической практике врачи должны обсуждать с пациентами с сердечно-сосудистой патологией проблемы возможности сексуальной активности и консультировать их по вопросам лечения ЭД. Лечение в настоящее время доступно. При поддержке, подбадривании и подробном объяснении пациенты с ССЗ, получившие соответствующие рекомендации, могут продолжать сексуальные отношения.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Зная, что ЭД - ранний признак, предупреждающий о наличии бессимптомного поражения венечных и других сосудов, всегда необходимо проводить скрининговое обследование мужчин с ЭД и без симптомов сердечно-сосудистой патологии. Согласно "Руководству Принстонского консенсуса", все мужчины с ЭД, не имеющие симптомов заболеваний сердца, должны рассматриваться как больные, имеющие сердечную (или сосудистую) патологию, до тех пор, пока не будет доказано обратное. Таким пациентам следует назначать полное медицинское обследование с определением уровня сердечно-сосудистого риска - высокого, среднего или низкого. Пациентам с низким риском следует рекомендовать изменение образа жизни, включая повышение двигательной активности и снижение массы тела, а также регулярное наблюдение и обследование у своего лечащего врача. Пациентам с повышенным риском возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий следует выполнить нагрузочный тест и пройти лечение, снижающее риск.

Несмотря на то что проведение нагрузочного теста с регистрацией ЭКГ приветствуется для выявления пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, этот метод поможет в определении только стенозирующего, ограничивающего кровоток, поражения венечных артерий. При любой возможности пациенты среднего и высокого риска должны быть направлены на избирательную КТ, коронарографию для выявления атеросклеротических бляшек, содержащих липиды, не ограничивающих поток крови, но склонных к разрыву. До выполнения этих исследований, воспользовавшись 2-5-летним "временным окном" между развитием симптомов ЭД и ИБС, следует по возможности начать раннюю агрессивную терапию, направленную на снижение риска развития ССЗ у пациентов с высоким риском. Однако для полной реализации этой возможности необходимо создание комплексной программы обучения, направленной на убеждение мужчин с ЭД обращаться к терапевту как можно раньше при появлении симптомов. Кроме того, требуется междисциплинарный подход, включающий совместную работу семейного врача, медицинских сестер, фармацевта, уролога, диabetолога и кардиолога.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Jackson G. Sex, The Heart and Erectile Dysfunction, 2004. London: Taylor and Francis.

Jackson G., Hutter A. Cardiovascular issues in male and female sexual dysfunction. In Porst H, Buvat J. (eds.) Standard Practice in Sexual Medicine, 2006. Oxford: Blackwell Publishing. - P. +376-386.

Kloner R.A. (ed.). Heart Disease and Erectile Dysfunction, 2004. Totoma, NJ: Humane Press.

Lue T.F., Basson R., Rosen R. et al. (eds.). Sexual Medicine, Sexual Dysfunction in Men and Women, 21st edn., 2004. Paris: Health Publications.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995. and 2025. and some possible policy consequences // BJU Int. - 1999. - Vol. 84. - P. 50-56.

Feldman H.A., Goldstein I Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. - 1992. - Vol. 148. - P. 54-61.

Jackson G., Rosen R.C., Kloner R.A. et al. The second Princeton Consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine // J. Sex. Med. - 2006. - Vol. 3. - P. 28-36.

Jackson G. Prevention of cardiovascular disease by the early identification of erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. - 2008. - Vol. 20: s9-s14.

Nemec E.D., Mansfield L., Kennedy J.W. Heart rate and blood pressure responses during sexual activity in normal males // Am. Heart J. - 1976. - Vol. 92. - P. 274-277.

Bohlen J.G., Held J.P., Sanderson M.O. et al. Heart rate, rate-pressure product and oxygen uptake during four sexual activities // Arch. Intern. Med. - 1984. - Vol. 144. - P. 1745-1748.

Garcia-Barreto D., Sin-Chesa C., Revas-Estany E. et al. Sexual intercourse in patients who have had a myocardial infarction // J. Cardiopulm. Rehabil. - 1986. - Vol. 6. - P. 324-328.

Jackson G. Sexual intercourse and angina pectoris // Int. Rehabil. Med. - 1981. - Vol. 3. - P. 35-37.

Jackson G., Hutter A. Cardiovascular issues in male and female sexual dysfunction. In Porst H, Buvat J (eds.) Standard Practice in Sexual Medicine, 2006. Oxford: Blackwell Publishing, pp.376-386.

Cheitlin M.D. Sexual activity and cardiac risk // Am. J. Cardiol. - 2005. - Vol. 96(Suppl). - P. 24M-28M.

Müller J.E., Mittleman M.A., Maclure M. et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators // JAMA. - 1996. - Vol. 275. - P. 1405-1409.

Möller J., Ahlbom A., Hulting J. et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP) // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P. 387-390.

Drory Y. Sexual activity and cardiovascular risk // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23(Suppl.H). - P. H13-H18.

Drory Y., Shapira I., Fisman E.Z. et al. Myocardial ischaemia during sexual activity in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 75. - P. 835-837.

Jackson G., Padley S. Erectile dysfunction and silent coronary artery disease: abnormal computed tomography coronary angiogram in the presence of normal exercise ECGs // Int. J. Clin. Pract. - 2008. - Vol. 62. - P. 973-976.

Solomon H., Man J.W., Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 251-253.

Vlachopoulos C., Rokkas K., Ioakeimidis N. et al. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links // Eur. Urol. - 2007. - Vol. 52. - P. 1590-1600.

Burchardt M., Burchardt T., Baer L. et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction // J. Urol. - 2000. - Vol. 164. - P. 1188-1191.

Guiliano F.A., Leriche A., Jaudinot E.O. et al. Prevalence of erectile dysfunction among 7689. patients with diabetes or hypertension, or both // Urology. - 2004. - Vol. 64. - P. 1196-1201.

Rosen R.C., Fisher W.A., Eardley I. et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population // Curr. Med. Res. Opin. - 2004. - Vol. 20. - P. 607-617.

Solomon H., Samarasinghe Y.P., Feher M.D. et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients // Int. J. Clin. Pract. - 2006. - Vol. 60. - P. 141-145.

Desouza C., Parulkar A., Lumpkin D. et al. Acute and prolonged effect of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2. diabetes // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25. - P. 1336-1339.

Kirby M., Jackson G., Betteridge J. et al. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? // *Int. J. Clin. Pract.* - 2001. - Vol. 55. - P. 614-618.

Montorsi P., Montorsi F., Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? // *Eur. Urol.* - 2003. - Vol. 44. - P. 352-354.

Montorsi F., Briganti A., Salonia A. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300. consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease // *Eur. Urol.* - 2003. - Vol. 44. - P. 360-365.

Pritzker M.R. The penile stress test: a window to the heart of man // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100. - P. 3751.

Kawanishi Y., Lee K.S., Kimura K. et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunction patients // *Int. J. Impot. Res.* - 2001. - Vol. 13. - P. 100-103.

Speel T.G., van Langen H., Meuleman E.J. The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction // *Eur. Urol.* - 2003. - Vol. 44. - P. 366-371.

Roumeguère T., Wespes E., Carpentier Y. et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk // *Eur. Urol.* - 2003. - Vol. 44. - P. 355-359.

Gazzaruso C., Giordanetti S., De Amici E. et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2. diabetic patients // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 22-26.

Thompson I.M., Tangen C.M. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease // *JAMA*. - 2005. - Vol. 294. - P. 2996-3002.

Ponholzer A., Temml C., Obermayr R. et al. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? // *Eur. Urol.* - 2005. - Vol. 48. - P. 512-518.

Schouten B.W., Bohnen A.M., Bosch J.L. et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study // *Int. J. Impot. Res.* - 2008. - Vol. 20. - P. 92-99.

Hodges L.D., Kirby M., Solanki J. et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Int. J. Clin. Pract.* - 2007. - Vol. 61. - P. 2019-2025.

Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2632-2639.

Jackson, G., Betteridge J., Dean J. et al. A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a Consensus Statement - update 2002 // *Int. J. Clin. Pract.* - 2002. - Vol. 56. - P. 663-671.

Kostis J.B., Jackson G., Rosen R. et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // *Am. J. Car-diol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 313-321.

Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I. et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction // *J. Urol.* - 2006. - Vol. 176. - P. 217-221.

Blanker M.H., Bohnen A.M., Groeneveld F.P. et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2001. - Vol. 49. - P. 436-442.

Holden C.A., McLachlan R.I., Pitts M. et al. Men in Australia Telephone Survey (MATeS): a national survey of the reproductive health and concerns of middle-aged and older Australian men // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 218-224.

Esposito K., Giugliano F., Di Palo C. et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial // *JAMA*. - 2004. - Vol. 291. - P. 2978-2984.

Laurmann E.O., Nicolosi A., Glassere D.B. et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 years: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviour // *Int. J. Impot. Res.* - 2005. - Vol. 17. - P. 39-57.

Juenemann K.P., Lue T.F., Luo J.A. et al. The effect of cigarette smoking on penile erection // J. Urol. - 1997. - Vol. 138. - P. 438-441.

Esposito K., Giugliano F., Martedì E. et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28. - P. 1201-1203.

Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B. et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. - 2006. - Vol. 176. - P. 222-226.

Makhsida N., Shah J., Yan G. et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy // J. Urol. - 2006. - Vol. 174. - P. 827-834.

Esposito K., Ciotola M., Giugliano F. et al. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome // Int. J. Impot. Res. - 2006. - Vol. 18. - P. 405-410.

Jackson G. Phosphodiesterase 5. inhibition: effects on the coronary vasculature // Int. J. Clin. Pract. - 2001. - Vol. 55. - P. 183-188.

Jackson G., Benjamin N., Jackson N. et al. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 83. - P. 13C-20C.

Giuliano F. Phosphodiesterase type 5. inhibition in erectile dysfunction: an overview // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 4(Suppl.H). - P. H7-H12.

Jackson G., Martin E., McGing E. et al. Successful withdrawal of oral long-acting nitrates to facilitate phosphodiesterase type 5. inhibitor use in stable coronary disease patients with erectile dysfunction // J. Sex. Med. - 2005. - Vol. 2. - P. 513-516.

Jackson G., Montorsi P., Cheitlin M.D. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective // Urology. - 2006. - Vol. 68(Suppl.3A). - P. 47-60.

Fox K.M., Thadani U., Ma P.T. et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina // Eur. Heart. J. - 2003. - Vol. 24. - P. 2206-2212.

Herrmann H.C., Chang G., Klugherz B.D. et al. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease // N. Eng. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 1622-166.

Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension // Int. J. Impot. Res. - 2007. - Vol. 19. - P. 296-302.

Webster L.J., Michelakis E.D., Davis T. et al. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial // Arch. Intern. Med. - 2004. - Vol. 164. - P. 514-520.

Jackson G., Kloner R.A., Costigan T.M. et al. Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events // J. Sex. Med. - 2004. - Vol. 1. - P. 161-167.

Kloner R.A., Jackson G., Hutter A.M. et al. Cardiovascular safety update of Tadalafil: a retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing // Am. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 97. - P. 1778-1784.

Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // J. Urol. - 2002. - Vol. 168. - P. 1332-1336.

McMahon C.G. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil // Eur. Urol. - 2006. - Vol. 50. - P. 215-217.

Thadani U., Smith W., Nash S. et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5. inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 2006-2012.

Zumbé J., Porst H., Sommer F. et al. Comparable efficacy of once-daily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study // Eur. Urol. - 2008. - Vol. 54. - P. 204-210.

Porst H., Rosen R., Padma-Nathan H. et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5. inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial // Int. J. Impot. Res. - 2001. - Vol. 13. - P. 192-199.

- Kloner R.A. Cardiovascular effect of the 3. phosphodiesteras-5. inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 3149-3155.
- Uthayathas S. Versatile effects of sildenafil: recent pharmacological applications // Pharmacological Reports. - 2007. - Vol. 59. - P. 150-163.
- Linnet O.I., Ogrinc F.G. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 334. - P. 873-877.
- Padma-Nathan H., Hellstrom W.J., Kaiser F.E. et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 1-7.
- Cookson M.S., Nadig P.W. Long-term results with vacuum constriction device // J. Urol. - 1993. - Vol. 149. - P. 290-294.
- Basaria S., Dobs A.S. Testosterone making an entry into the cardiometabolic world // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 2658-2661.
- Alexandersen P., Christiansen C. The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date // Atherosclerosis. - 2004. - Vol. 173. - P. 157-169.
- Allan C.A., Strauss B.J.G., McLachlan R.I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in aging men // Int. J. Impot. Res. - 2007. - Vol. 191. - P. 448-457.
- Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89. - P. 2595-2600.
- Shabsigh R., Arver S., Channer K.S. et al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism, and the metabolic syndrome // Int. J. Clin. Pract. - 2008. - Vol. 62. - P. 672-674.
- Tenover J.S. Effects of testosterone supplementation in the aging male // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1992. - Vol. 25. - P. 1092-1098.
- Channer K.S., Jones T.H. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause"? // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 121-122.
- Rosano G.M.C., Leonardo F., Pagnotta P. et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 83. - P. 437-439.
- English K.M., Steeds R.P., Diver M.J. et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 1906-1911.
- Khaw K.T., Dowsett M., Folkerd E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 2694-2701.
- Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93. - P. 68-75.

ГЛАВА 16. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Christian W. Hamm, Helge Möllmann,
Jean-Pierre Bassand и Frans van de Werf

РЕЗЮМЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) служит клиническим проявлением ИБС в ее критической фазе. Различают ОКС с подъемом сегмента ST, без подъема сегмента ST, а также с нестабильной стенокардией. Деление основывается на данных ЭКГ и биохимических маркерах. Общей

патофизиологической основой становится наличие нестабильной бляшки или ее эрозии с последующим формированием тромбоза. Несмотря на снижение смертности от ИМ, независимо от возраста, распространенность нефатальных случаев ОКС остается высокой, а экономические затраты на его лечение огромными. Цель лечения пациентов с ОКС - своевременное устранение ишемии с последующим предотвращением серьезных осложнений, таких как смерть, повторный ИМ и появление жизнеугрожающих аритмий. Главными диагностическими критериями служат данные ЭКГ и биохимические маркеры. Все пациенты должны находиться в стационаре при тщательном контроле с помощью ЭКГ для оценки жизненных функций и риска возникновения рецидива ишемии. Внедрение отделений интенсивной терапии и сети отделений с использованием стандартизированных подходов повышают качество оказываемой помощи. Основными составляющими лечения служат антикоагулянтная терапия, антитромботическая, фибринолитическая терапия, коронаропластика, а также АКШ. Для пациентов с подъемом сегмента *ST* (в течение 6 ч от начала болевого приступа) для восстановления коронарного кровотока по пораженной венечной артерии выполняют коронаропластику или тромболитизис, улучшающий ранние и последующие результаты. Для пациентов без подъема сегмента *ST* дальнейшее ведение определяется стратификацией риска с учетом исследования уровня тропонина, ЭКГ, данных шкалы риска. У пациентов высокой степени риска оправдано раннее, не позднее 72 ч инвазивное вмешательство. Показано, что терапия в соответствии с современными рекомендациями снижает смертность и заболеваемость у пациентов с высокой степенью риска.

ВВЕДЕНИЕ

Около 2600 лет до н.э. в египетских манускриптах упоминалось о высоком риске смерти у людей с болевым синдромом в грудной клетке. Сегодня термин ОКС используют для обозначения острой фазы ИБС с или без некроза миокардиальных клеток. Этот термин более предпочтителен для употребления в ранних симптомо-связанных ситуациях, так как он подразумевает общие патофизиологические процессы.

ОКС описывает ряд клинических проявлений, которые следуют за разрывом атеросклеротической бляшки, осложняясь тромбозом, эмболизацией и различной степенью обструкции перфузии миокарда. Клинические признаки зависят от степени и объема ишемии миокарда. Полная окклюзия венечной артерии при отсутствии коллатеральной перфузии проявляется ИМ с подъемом или без подъема сегмента *ST*. Транзиторная или частичная коронарная окклюзия также может приводить к некрозу кардиомиоцитов в результате эмболизации тромбами и фрагментами атеросклеротической бляшки дистального коронарного русла и изменений сосудистого тонуса. Повышение уровня чувствительных маркеров некроза миокарда (тропонина) рассматривается как показатель некроза клеток и служит составной частью определения ИМ. Если уровень маркеров повреждения не повышен, то используется термин "нестабильная стенокардия", и необходимо проведение дифференциальной диагностики данной патологии с некардиологическими заболеваниями.

В клинической практике термин "острый коронарный синдром" используется в качестве рабочего диагноза, пока не начат диагностический поиск (рис. 16.1). По данным ЭКГ и биохимическим маркерам определяется окончательный диагноз. Первый шаг в терапии основан именно на характеристике сегмента *ST* при первичном снятии ЭКГ.

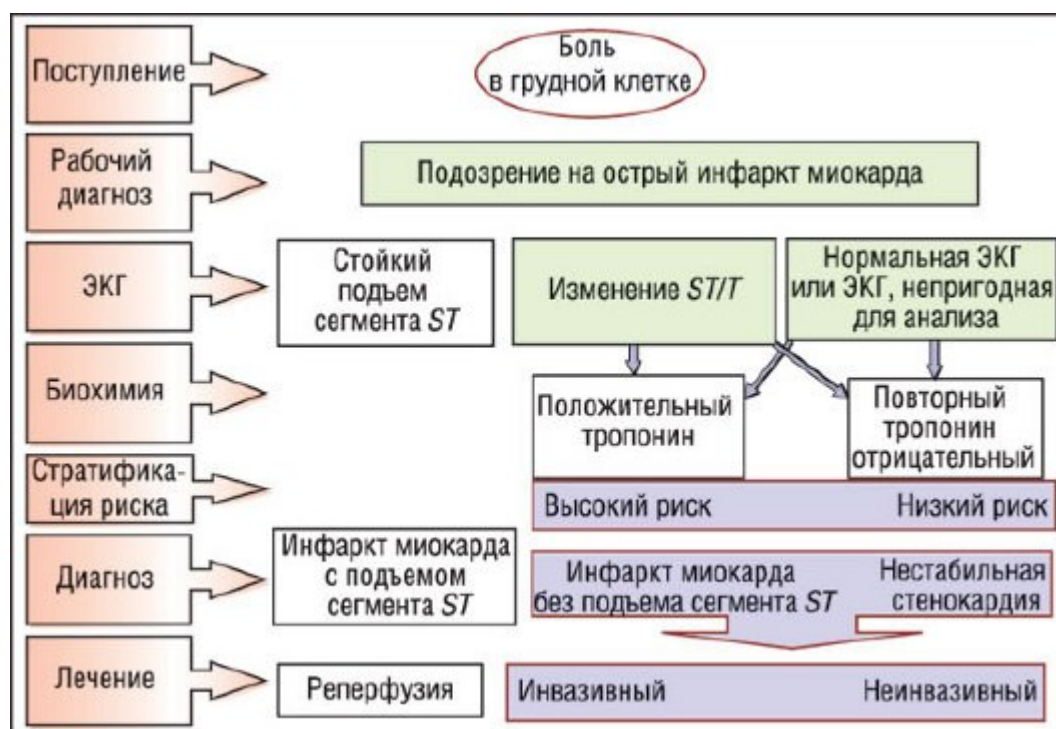


Рис. 16.1. Спектр вариантов ОКС.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Диагноз ОКС без подъема сегмента *ST* труднее установить, чем ОКС с подъемом сегмента *ST*, следовательно, и оценить его распространенность сложнее. Кроме того, в последние годы стали использовать более чувствительные и специфичные биохимические маркеры клеточной гибели для выявления ИМ. При введении такого нового способа диагностики статистически заболеваемость ИМ возрастет примерно на 10%.

С использованием международных данных собрана и документирована значительная информация о смертности от ИБС и ИМ, включая характеристику ЭКГ и ферментов/биохимических маркеров. По оценке Американской ассоциации кардиологов, 1,1 млн инфарктов происходит только в США, в 40% в дальнейшем это приводит к смерти данных больных. Примерно половина летальных исходов наблюдается до оказания какой-либо медицинской помощи. Совместно с соответствующими показателями для ИМ в Великобритании эти данные говорят о том, что распространенность ИМ находится в диапазоне от 1 на 250 до 1 на 500 жителей в год. В настоящее время нет достоверных данных по Европе в целом, так как отсутствует единый центр статистической обработки.

Распространенность ОКС без подъема сегмента *ST* относительно ОКС с подъемом сегмента *ST* была определена по данным многочисленных исследований и регистров. В целом, данные показывают, что ОКС без подъема сегмента *ST* выше, чем с подъемом *ST*. На основании данных регистров распространенность всех случаев ОКС примерно в три раза выше случаев ОКС с подъемом сегмента *ST*. Таким образом, ежегодная заболеваемость ОКС в Европе варьирует в пределах от 1:80 до 1:170 жителей в год. В случае болевого синдрома в грудной клетке, ведущего к госпитализации по подозрению на ОКС, цифры могут оказаться значительно выше и колебаться на региональном уровне, в зависимости от показаний к госпитализации и переводу в отделение неотложной помощи.

Соотношение между ОКС без подъема *ST* и с подъемом все время меняется; так, доля ОКС без подъема *ST* увеличилась относительно ИМ с подъемом *ST*, без четкого объяснения и понимания причин. Это изменение может быть связано с различиями в подходах к терапии и значительными усилиями, направленными на профилактику ИБС в последние 20 лет.

Явный парадокс существует в отношении распространенности ОКС. Несмотря на то что показатели возраст-усредненной смертности от ОКС снижаются во многих экономически развитых странах, распространенность заболевания растет. Это очевидное противоречие объясняется увеличением осведомленности как общественности, так и врачей первичного звена в отношении ОКС, особенно при подозрении на ИМ и одновременном снижении пороговых значений для клинических проявлений и проведения обследования при подозрении на ОКС. В настоящее время

это относится и к пациентам пожилого возраста, и к лицам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Раньше многие из этих пациентов могли не рассматриваться в рамках развития ОКС. Таким образом, несмотря на то что истинная заболеваемость ОКС может снижаться, рост показателей распространенности происходит за счет большего количества пациентов с подозрением на данный диагноз.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Анализ данных 10-летнего наблюдения центрами MONICA свидетельствует, что в среднем ежегодное снижение смертности от ИБС среди мужчин и женщин составляет 4%. Однако в некоторых странах, таких как Австралия, Финляндия, Швеция, доля колеблется в пределах 7-8% с ежегодным приростом в некоторых географических регионах. Снижение смертности от ИБС в странах с развитой экономикой в Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии варьирует (между 39 и 52% для смертности, стратифицированной по возрасту, за 1989-1999 гг. среди мужчин и женщин), что происходит на фоне увеличения смертности в ряде стран Восточной и Центральной Европы, прежде всего в странах бывшего СССР. Например, на Украине в промежуток 1989-1999 гг. показатели смертности среди мужчин и женщин увеличились на 60%.

В Великобритании за последние 10 лет показатели скорректированной по возрасту смертности снизились на 36% в зависимости от возраста: для мужчин в возрасте 35-74 лет смертность от ИБС на 100 000 населения снизилась с 364 до 199. Наиболее значительное снижение уровня смертности произошло среди мужчин в возрасте 55-64 лет и женщин в возрасте 55-64 лет с менее существенной динамикой для более пожилых и молодых лиц. Последние крупномасштабные многонациональные базы данных и регистры использовали четкие формулировки и методы с целью минимизации систематической ошибки к включению пациентов, что дало надежную информацию для всего спектра ОКС.

Одновременно проводимые исследования в пределах конкретных регионов могут предоставить важную информацию об изменениях в течение времени. На юго-западе Франции, например, 28-дневная летальность от ИМ снизилась на 3% в год за период 1985-1993 гг. Это позволило сделать вывод о том, что причиной послужило усовершенствование, главным образом, неотложной помощи, а не профилактических мероприятий. Кроме того, параллельные исследования в Швеции показали, что 2-годичная смертность после ИМ снизилась с 36 до 25% в период 1984-1991 гг. Большой процент смертности приходится на догоспитальный этап. Рассматривая снижение смертности от ИБС в Шотландии, было подсчитано, что 40% снижение произошло за счет улучшения терапевтического лечения и 51% за счет коррекции факторов риска. В то время как догоспитальная летальность значительно больше у пациентов с подъемом ST, отдаленная летальность выше при ИМ без подъема ST (рис. 16.2).

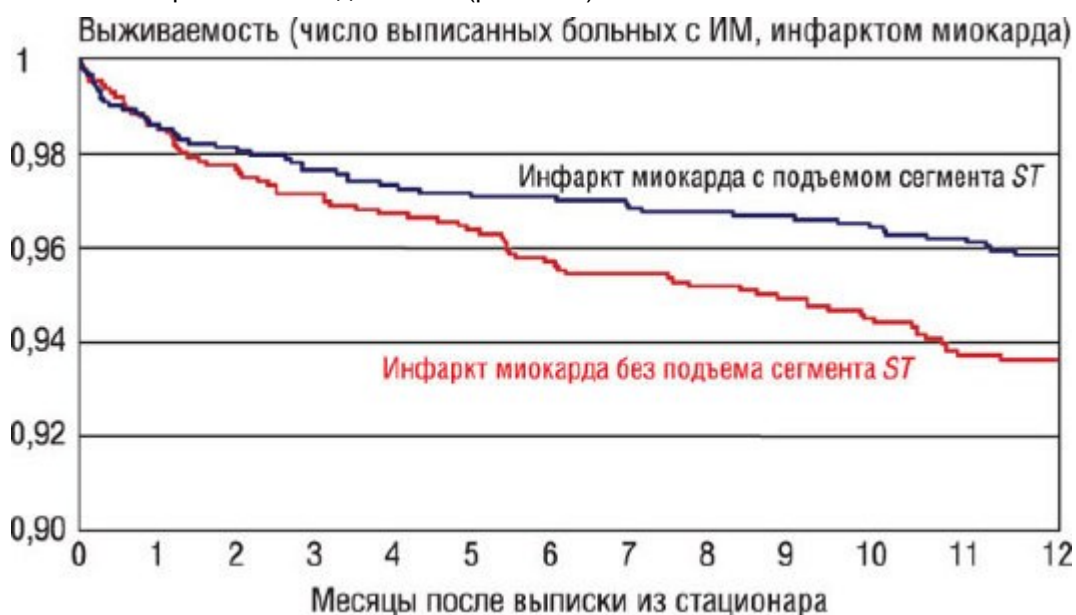


Рис. 16.2. Долгосрочная выживаемость пациентов, перенесших ИМ с подъемом ST и ИМ без подъема ST (согласно данным EuroHeart Survey).

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Несмотря на снижение смертности от ИМ с поправкой на возраст, распространенность нефатальных случаев ОКС остается высокой и несет в себе огромные экономические потери. Ежегодные затраты, связанные с ИБС, занимают первое место среди всех заболеваний, для которых был проведен сравнительный анализ.

Экономические затраты, связанные с ИБС, касаются не только прямых расходов со стороны системы здравоохранения, но и потери производительности труда, и предоставления формального и неформального ухода за больными. Например, в Великобритании экономические затраты на ИБС оцениваются в 2,6 млрд от всех прямых затрат на здравоохранение в 1999 г., и в дополнение 3,6 млрд для оказания помощи по ИБС и 4,4 млрд по утрате работоспособности.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

К изменяемым факторам риска, связанным с развитием атеросклероза и риском ОКС, относятся гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и метаболический синдром, к неизменяемым факторам риска - пол и возраст.

ПОЛ И ВОЗРАСТ

Наиболее независимым предиктором развития ОКС, в том числе и ИМ, становится возраст. Среди мужчин риск увеличивается с каждым годом жизни, сравнения между мужчинами и женщинами показывают, что у женщины, находящейся в предменопаузальном периоде, риск соответствует риску у мужчин, являющихся на 10 лет моложе. Для женщин в постменопаузальном периоде риск повышается, но остается ниже, чем у мужчин соответствующего возраста. Тем не менее интерпретация влияния возрастных аспектов риска ОКС сложна и зависит от различий в обращаемости и в диагностической чувствительности ЭКГ и стресс-тестов. На ангиографии среди женщин с подозрением на ОКС в большом проценте случаев обнаруживаются интактные венечные артерии. Например, в третьем исследовании RITA у 37% женщин, кому выполнялось исследование на основании клинических проявлений и по критерию ЭКГ для ОКС без подъема ST, не было стенозов у >50%, тогда как соответствующий показатель для мужчин составил 12%. Кроме того, 26% мужчин и только 16% женщин имели поражение трех и более венечных артерий. С поправкой на возраст, женщины чаще страдают сахарным диабетом и артериальной гипертензией, но реже курят.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Для всех известных факторов риска семейный анамнез остается независимым фактором риска развития ИБС. Кроме того, генетическая особенность несет определенный специфичный фенотипический риск, включающий связанную с ним гиперлипидемию. Проведенные с участием близнецов исследования показали более высокую конкордантность среди однояйцевых, чем среди неодняйцевых близнецов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Термин "метаболический" синдром описывает сочетание нескольких факторов, увеличивающих в совокупности риск развития сахарного диабета и ССЗ (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Определения метаболического синдрома согласно Национальной образовательной программе о холестерине - АТР III (NCEP-АТР III)

Минимум 3 из следующих 5 компонентов:

- центральное ожирение: обхват талии >102 см у мужчин, >80 см у женщин
- повышение уровня триглицеридов: >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл)
- ЛПВП <1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) у мужчин, <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) у женщин
- уровень АД: систолическое >130 мм рт.ст. и/или диастолическое >85 мм рт.ст., или предварительно пролеченная артериальная гипертензия
- тощаковый уровень гликемии: уровень глюкозы >6,1 ммоль/л (110 мг/дл) или первично диагностированный сахарный диабет типа 2

Резкое увеличение распространенности ожирения среди детей и подростков было продемонстрировано во многих экономически развитых и развивающихся странах. В 2000 г. >20%

взрослого населения США из 22 штатов имели ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$. С другой стороны, ни один из штатов не имел уровень $>20\%$ населения с таким же уровнем ожирения в 1990 г. Этот рост имеет серьезные последствия для будущих коронарных осложнений, в том числе развития ОКС. Среди тучных детей и подростков распространенность метаболического синдрома приближается к 50% ($38,7\%$ с умеренным ожирением и $49,7\%$ с выраженным ожирением). Уровень маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6, может быть использован в качестве предиктора будущих сердечно-сосудистых событий, концентрация этих маркеров увеличивается с ростом степени ожирения. Кроме того, уровень адипонектина, служащего биохимическим маркером чувствительности к инсулину, а также играющего определенную роль в предупреждении развитии атеросклероза, также уменьшается при ожирении. Описанное выше подтверждает связь между ожирением, метаболическим синдромом и будущим риском развития ОКС.

В исследовании TNHNES (Third National Health Nutrition Examination Survey, Третье национальное исследование питания), включающем более 10 000 человек, наличие метаболического синдрома независимо увеличивало риск ИМ вдвое (отношение шансов 2,01). Другими независимыми показателями сердечных событий служили низкий уровень ЛПВП (отношение шансов 1,35), артериальная гипертензия (отношение шансов 1,44) и гипертриглицеридемия (отношение шансов 1,66).

Наибольшее влияние на развитие компонентов метаболического синдрома оказывает образ жизни, а следовательно, основной акцент у таких пациентов должен быть сделан на его модификацию, уделяя особое внимание снижению массы тела и повышению физической активности. Было показано, что оба мероприятия радикально снижают риск развития сахарного диабета и благотворно влияют на другие факторы риска, такие как артериальная гипертензия и гиперлипидемия.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СМ. ГЛАВУ 14)

Клинические исследования и исследования на животных демонстрируют важность сахарного диабета как фактора риска развития атеросклероза и ОКС; увеличение распространенности ожирения среди конкретных групп населения также рассматривается как причина увеличения частоты метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2. Пациенты с сахарным диабетом типа 2 имеют риск смертности от сердечно-сосудистых причин, в 2-6 раз превышающий риск у лиц без сахарного диабета. Более одной четверти всех случаев смертности от ОКС и ССЗ приходится на больных сахарным диабетом. Интенсивные вмешательства, включая снижение множественных факторов риска среди пациентов с диабетом типа 2 и микроальбуминурией, показывают, что для предотвращения одного сердечно-сосудистого события в течение 8 лет необходимо пролечить пять пациентов.

Целевая долгосрочная программа вмешательств, направленная на изменение нескольких факторов риска у пациентов с диабетом типа 2 и микроальбуминурией, снижает риск сердечно-сосудистых и микрососудистых событий приблизительно на 50% .

Схема лечения больных сахарным диабетом должна не только концентрироваться на диетических рекомендациях и адекватном контроле уровня глюкозы. Первостепенное значение в лечении таких пациентов имеет антигипертензивная и гиполипидемическая терапия. Основные цели лечения пациентов с сахарным диабетом типа 2 представлены в табл. 16.2.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (СМ. ГЛАВУ 13)

Повышенное АД служит не только одним из факторов риска ИБС, но также развития СН, периферических заболеваний сосудов, а также ХПН у мужчин и женщин. Кроме того, повышенное АД оказывает сильное влияние на развитие инсульта. Болезни сосудов головного мозга и примерно половина заболеваемости ИБС объясняется повышенным АД. Смертность от инсульта и ИБС прогрессивно увеличивается с увеличением уровня АД выше даже такого низкого значения, как 115 мм рт.ст. для систолического и выше 75 мм рт.ст. для диастолического.

Исследование BPLTCT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Сообщество по исследованиям по снижению АД) изучило влияние снижения АД на уровень смертности и развития основных сердечно-сосудистых событий.

Выборка включала 29 случайных исследований ($N = 162\,341$ больных) и было показано, что снижение АД (независимо от схемы лечения) непосредственно связано с сокращением риска сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, снижение АД становится критически важным не только для вторичной профилактики, но и для первичной профилактики основных сердечно-сосудистых событий,

включая развитие ОКС. Снижать АД следует ниже значения 140/90 мм рт.ст. у всех пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на лечении, и даже ниже, если позволяет отсутствие побочных эффектов.

Пациенты с установленным кардиологическим заболеванием и сахарным диабетом относятся к высокому риску. Именно поэтому антигипертензивное лечение следует проводить более интенсивно до целевого уровня АД 130/80 мм рт.ст.

Таблица 16.2. Терапевтические мишени у пациентов с сахарным диабетом типа 2

HbA _{1c}	<6,5%, если возможно
Тошачковая глюкоза плазмы	<6,0 ммоль/л (<110 мг/дл)
АД	<130/80 мм рт.ст.
Общий ХС	<4,5 ммоль/л (<175 мг/дл)
ЛПНП	<4,0 ммоль/л (<155 мг/дл), если возможно <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) <2,0 ммоль/л (>80 мг/дл), если возможно

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (СМ. ГЛАВЫ 9 И 17)

Множественные исследования показали, что повышение в плазме свободного ХС, ЛПНП и ЛПОНП ассоциируется с атеросклерозом, а снижение общего ХС и ЛПНП связано с уменьшением атерогенеза. Снижение в плазме общего ХС на 10% снижает рост заболеваемости ИБС на 25% через 5 лет. Таким же образом снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (\approx 40 мг/дл) сопровождается снижением сердечно-сосудистых событий на 20%. Повышение уровня ЛПВП обладает протективным действием, тогда как его уменьшение приводит к увеличению риска.

Несколько крупномасштабных исследований продемонстрировали снижение числа ССЗ среди лиц, подвергающихся лечению без явных проявлений ИБС, на время включения в исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study, Западношотландское исследование по коронарной профилактике), AFCAPS/TexCAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, Исследование воздушных сил/Техасское исследование по профилактике коронарного атеросклероза). Среди пациентов с артериальной гипертензией на момент включения 3-летнее лечение статинами (аторвастатин) снижало риск основных сердечно-сосудистых событий приблизительно на одну треть (соотношение для ИМ или нефатальных форм ИБС составило 0,64, $p < 0,01$).

Первый терапевтический принцип должен заключаться в оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска и с учетом курения, физической активности, питания, контроля АД. В целом, общий ХС плазмы должен быть ниже 5 ммоль/л (190 мг/дл) и ЛПНП ниже 3 ммоль/л (115 мг/дл). Как и при лечении пациентов с артериальной гипертензией, у пациентов с высоким риском и установленными кардиологическими заболеваниями или сахарным диабетом следует назначать более агрессивную терапию по снижению общего ХС в плазме ниже, чем 4,5 ммоль/л (<175 мг/дл) или, если возможно, менее 4 ммоль/л (<155 мг/дл) и ЛПНП - 2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) с потенциалом до <2 ммоль/л (<80 мг/дл).

РАЗЛИЧНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Усиление системного воспалительного ответа служит механизмом ускорения развития атеросклероза и его острых осложнений. Ряд факторов риска могут быть прямо или косвенно связаны с увеличением коронарного и сосудистого риска (например, повышенный уровень гомоцистеина, С-реактивного белка, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена I типа, а также измененная реактивность тромбоцитов).

Ряд дополнительных факторов внешней среды находится под влиянием образа жизни и может взаимодействовать с другими, генетически обусловленными факторами, упомянутыми ранее. К ним относятся диеты с высоким содержанием жира и низким содержанием антиоксидантов (экспериментальные и клинические), курение, недостаток физической активности и ожирение.

Инфекционные агенты могут также способствовать усилению воспалительного ответа и ускорению атерогенеза.

Люди, рожденные с низкой массой тела, в последующей жизни имеют повышенный риск ИБС - в 2-3 раза, по сравнению с лицами, рожденными с нормальной массой тела. Низкая масса тела при рождении чаще ассоциируется с несколькими факторами риска ИБС, включающими последующее развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета типа 2, увеличение концентрации ХС и фибриногена. Факторы риска связаны не только с низкой массой тела при рождении, но и с другими показателями ограничения роста плода, включая малую окружность головы и нарушение развития плаценты. Связь между малыми размерами при рождении и ИБС не объясняется фактом преждевременного рождения. Данная связь также не зависит от риска последующего ожирения, курения и социально-экономической классификации. Эти результаты позволяют предположить, что ИБС запрограммирована на ранних этапах жизни (гипотеза Баркера). Внутритрубоное программирование стероидного метаболизма может объяснить, по крайней мере частично, перенастройку артериального сосудистого тонуса и чувствительности к инсулину.

На основании исследования INTERHEART с дизайном случай-контроль в 52 странах выявлено девять потенциально модифицируемых факторов риска, составляющих >90% риска ИМ, сохраняющих свою значимость во всех географических регионах и этнических группах. Выявленные факторы риска включают в себя дислипидемию, в частности изменение соотношения аполипопротеина В к аполипопротеину А₁, курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, потребление фруктов и овощей, алкоголя и регулярную физическую активность. Полученные данные говорят о том, что эти фенотипы потенциально поддаются коррекции в разных странах и различных этнических группах населения. Это имеет большое значение для стратегии первичной и вторичной профилактики.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Общие формы атеросклероза многофакторны и связаны чаще с полигенными механизмами, чем с дефектами одного гена. Тем не менее редкие менделевские заболевания привели к пониманию некоторых механизмов болезни. К ним относятся семейные дислипидемии с нарушением рецепторов ЛПНП и семейные заболевания с нарушением функции аполипопротеина В-100. Кроме того, есть одиночные дефекты генов, связанные с низким уровнем ЛПВП, включающие дефицит аполипопротеина А₁ и транспортера дефектов ABC (болезнь Танжер). Конкретные генетические признаки, связанные с нарушениями гемостаза и повышением уровня гомоцистеина, соотнесены с дефектом цистатионин β-синтазы (обменное заболевание с тяжелой окклюзией венечных артерий). Сахарный диабет типа 2 ассоциируется с изменением экспрессии нуклеарного фактора 4α гепатоцитов, нуклеарного фактора 1α гепатоцитов и глюкокиназы. Артериальная гипертензия может быть связана с аномалией 11β-гидроксилазы и дефектами рецепторов к минералокортикоидам.

С другой стороны, ряд относительно общих генетических вариаций способствует развитию ИБС и факторам риска ИБС. К ним относятся дефект аполипопротеина Е, объясняющий около 5% изменений в уровне ХС (ЛПНП и ЛПОНП). Различные полиморфизмы влияют на уровень ЛПВП через печеночную липазу, липопротеинлипазу, а также нарушение транспортных белков. Ряд аллелей объясняют >90% вариаций в уровне липопротеина (а). Полиморфизмы могут влиять на уровень тетрагидрофолатредуктазы и, следовательно, изменять уровень гомоцистеина. Конкретные полиморфизмы влияют на уровень фибриногена, ингибитора активатора плазминогена I типа, а также фактора свертывания крови VIII и, следовательно, дефекты коагуляции и эндогенных фибринолизом.

Аналогичным образом полиморфизмы ангиотензиногена, β-2 рецептора и α-аддуцина влияют на уровень АД. Конкретные полиморфизмы влияют на ангиотензин-превращающий фермент и эндотелиальную NO-синтазу, действуя на сосудистое сопротивление. Ряд полиморфизмов влияет на риск разрыва бляшки, включая матриксные металлопротеиназы. По мере появления новых данных раскрытие роли определенных групп полиморфизмов позволяет более точно прогнозировать риск атерогенеза и его острых осложнений. Генетические и экзогенные факторы взаимодействуют при развитии специфических клинических фенотипов, при этом генетический фактор риска усиливается и модифицируется факторами окружающей среды и терапевтическими вмешательствами.

Новым подходом к решению вопроса о сложной взаимосвязи окружающей среды с генетическими факторами ССЗ являются полногеномные ассоциативные исследования. Эти исследования с использованием чиповых технологий генотипирования способны определить сотни тысяч одиночных нуклеотидных полиморфизмов в короткие сроки, тем самым способствуя генетическим исследованиям в крупных когортах. Особой популярностью пользовалась публикация WTCCC

(Wellcome Trust Case Control Consortium), где анализировались данные более 2000 человек и 3000 образцов объединенного контроля для каждого из семи комплексных заболеваний, включая ИБС. Несмотря на то что ни один из генов-кандидатов для развития гипертонической болезни не был обнаружен, определено несколько генетических локусов, существенно влияющих на риск развития ИБС.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОГО КРОНАРНОГО СИНДРОМА

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз, безусловно, служит наиболее частой причиной заболеваний сонных и периферических артерий, но сам по себе редко заканчивается смертельным исходом [49]. ОКС - угрожающие жизни проявления атеросклероза - как правило, индуцированы острыми тромбозами. Эти тромбозы происходят в местах разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки, с или без сопутствующего сужения сосудов, и становятся причиной внезапного и критического снижения кровотока [49-51]. В редких случаях ОКС не имеет атеросклеротической этиологии и может быть связан с артериитом, травмой, спонтанным расслоением артерии, тромбоэмболией, врожденной аномалией, употреблением кокаина или осложнениями катетеризации сердца.

Атеросклероз - хроническое мультифокальное иммуновоспалительное, фибропролиферативное заболевание средних и крупных артерий, развивающееся, главным образом, за счет накопления липидов [51]. Атеросклероз начинается естественным образом в раннем возрасте и прогрессирует со временем. Скорость прогрессирования непредсказуема и существенно отличается между различными индивидуумами. Кроме того, есть существенные различия в степени развития атеросклероза в ответ на воздействие факторов риска, вероятно, потому, что индивидуальная восприимчивость к атеросклерозу и его факторам риск значительно варьирует. Однако даже у восприимчивых индивидуумов на развитие обструктивной или нестабильной бляшки, как правило, уходит несколько десятилетий. Именно поэтому в принципе достаточно времени, для того чтобы остановить или, по крайней мере, задержать развитие бляшки и ее осложнений путем своевременного обследования и, при необходимости, уменьшающих риск вмешательств (рис. 16.3 и 16.4) [52, 53].

Периодические ангиографические и анатомические наблюдения показывают, что естественное развитие заболевания венечных артерий включает в себя два отдельных процесса: фиксированный и, как правило, обратимый процесс, вызывающий постепенное сужение просвета, которое происходит медленно, в течение многих лет или десятилетий, этот процесс обусловлен в основном развитием атеросклероза; а также динамичный и потенциально обратимый процесс, который может внезапно и непредсказуемо прерывать медленное прогрессирование заболевания и приводить к быстрой коронарной окклюзии, вызванной тромбозом, спазмом сосудов или обоими факторами. Таким образом, симптомное поражение венечных артерий представляет совокупность хронического атеросклероза и острого тромбоза, но, поскольку точное соотношение этих процессов у отдельных пациентов неизвестно, часто используется термин "атеротромбоз". Как правило, атеросклероз преобладает в областях поражения, связанных с хронической стабильной стенокардией, а тромбоз служит критически важным компонентом поражений, связанных с ОКС [49, 51].

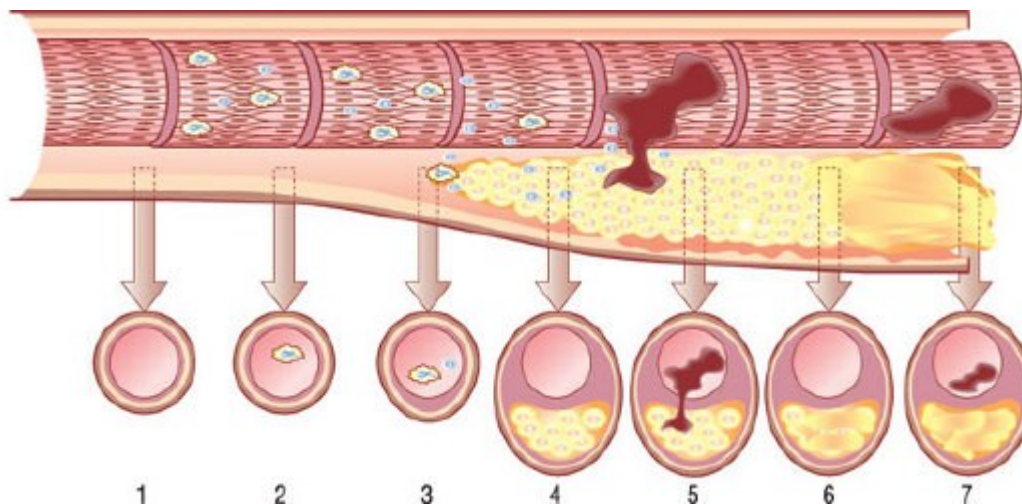


Рис. 16.3. Развитие нестабильной бляшки. Вверху - продольный разрез артерии, иллюстрирующий "хронологию" развития атеросклероза у человека от нормальных артерий (1) до атеромы, вызывающей в результате тромбоза или стеноза клинические проявления (5, 6, 7). Внизу - срезы артерии на различных этапах развития атеромы. 1 - нормальные артерии. 2 - поражение начинается, когда эндотелиальные клетки, активированные факторами риска, такими как гиперлипотеинемия, экспрессируют молекулы адгезии и хемоаттрактанты, которые привлекают воспалительные лейкоциты, такие как моноциты и Т-лимфоциты. На данном этапе внеклеточные липиды начинают накапливаться в интиме. 3 - развитие фиброзно-жировой стадии. Моноциты, привлеченные в стенку артерии, становятся макрофагами и экспрессируют сквенджер рецепторы, связывающие модифицированные липопротеины. Макрофаги превращаются в загруженные модифицированными липидами пенистые клетки. Лейкоциты и резидентные клетки сосудистой стенки могут секретировать цитокины и факторы роста, которые усиливают привлечение лейкоцитов и вызывают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. 4 - по мере развития поражения медиаторы воспаления вызывают экспрессию тканевого фактора, который служит прокоагулянт, и матрикс-расщепляющих протеиназ, ослабляющих фиброзную покрышку бляшки. 5 - если в области утончения фиброзная покрышка разрывается, факторы свертывания крови получают доступ к тромбогенному, включающему тканевой фактор содержимому липидного ядра, и вызывают тромбоз на неокклюзионной атеросклеротической бляшке. Если баланс между тромботическими и фибринолитическими механизмами, действующими в данном конкретном регионе и в данное время, становится неблагоприятным, может развиваться окклюзионный тромб, вызывающий ОКС. 6 - когда тромб резорбируется, продукты, связанные с тромбозом, такие как тромбин и медиаторы, освобожденные из дегранулирующих тромбоцитов, могут вызывать процесс заживления, приводя к повышенному накоплению коллагена и росту гладкомышечных клеток. Таким образом, состоящее из фиброзной и жировой ткани поражение может превратиться в фиброзную и часто кальцинированную бляшку, которая способна вызывать значительный стеноз и признаки стабильной стенокардии. 7 - в некоторых случаях окклюзионные тромбы возникают не от разрыва фиброзной покрышки, а от поверхностной эрозии эндотелиального слоя. Возникающий пристеночный тромбоз, зависящий от локального тромботического и фибринолитического баланса, может привести к острому ИМ. Поверхностные эрозии часто осложняют позднестадийные и стенозирующие поражения. Изменено: Libby P. Current concepts in of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 365-372.

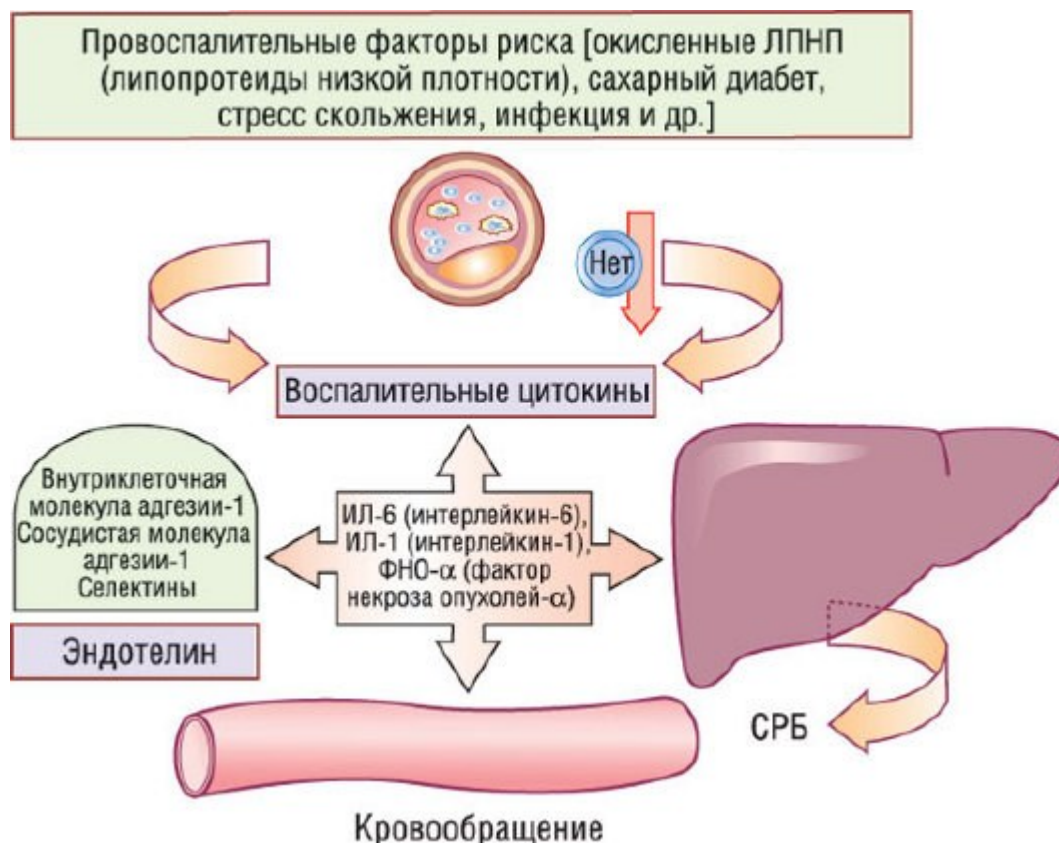


Рис. 16.4. Патофизиология атеросклероза по отношению к развитию поражения, прогрессированию и дестабилизации. Биомаркеры с различными патофизиологическими профилями могут быть использованы для оценки активности заболевания. СРБ - С-реактивный белок.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОВЫШЕНИЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Эндотелий играет особую роль в регуляции сосудодвигательного тонуса и влияет на риск тромбообразования, секретируя простагландин, эндотелин-1, гиперполяризующий фактор и оксид азота. Эндотелиальная дисфункция связана с повышенным окислительным стрессом и снижением биодоступности оксида азота. Оксид азота синтезируется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы и служит ключевым, синтезируемым эндотелием, расслабляющим фактором, играющим важную роль в поддержании сосудистого тонуса и реактивности [54]. Помимо того, что оксид азота становится основным фактором, определяющим базальный тонус гладкомышечных клеток, он также противодействует секретируемому эндотелием сократительным факторам, таким как ангиотензин-II и эндотелин-1. Кроме того, оксид азота тормозит активацию тромбоцитов и лейкоцитов и поддерживает гладкомышечные клетки в непролиферативном состоянии. Эта ключевая роль оксида азота находит отражение у больных сахарным диабетом, у кого, как известно, особенно повышен риск развития сердечно-сосудистых событий. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом может также появляться в результате пониженной биодоступности оксида азота (вторичной по отношению к резистентности к инсулину) в сочетании с увеличенным производством эндотелина-1 (стимулируемым гиперинсулинемией или гипергликемией) [55].

Эндотелиальная дисфункция вовлечена в патогенез и клиническое течение всех известных ССЗ и связана с будущим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [56]. Системная дисфункция эндотелия становится важным предиктором рецидива нестабильности у пациентов с ОКС [57].

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА

Типичная фибролипидная бляшка состоит из липидного ядра, окруженного плотной капсулой из соединительной ткани. Ядро содержит внеклеточные липиды и многочисленные макрофаги с интрацитоплазматическими запасами ХС. Кроме того, внеклеточные липиды - это в основном ХС или его эфиры, некоторые из них представлены в кристаллическом виде. Макрофаги, произошедшие из моноцитов, проникают в бляшку из просвета артерии, пересекая эндотелий. Эти

макрофаги называют пенистыми клетками, отмечая, таким образом, накопление ими липидов. Они высокоактивированы и продуцируют несколько прокоагулянтов и медиаторов воспаления, таких как тканевый фактор, фактор некроза опухоли α , интерлейкины и металлопротеины. Масса липидов и воспалительные клетки окружены соединительной тканью капсулы, состоящей в основном из коллагена, синтезируемого фибробластами, миофибробластами и гладкомышечными клетками. Часть фиброзной капсулы, находящейся между просветом артерии и бляшкой, называется покрывшей бляшки [58].

Коронарные атеросклеротические бляшки очень неоднородны структурно и биологически, и даже соседние бляшки в одной артерии могут заметно отличаться (рис. 16.5). Подавляющее большинство коронарных бляшек является и остается спокойными, по крайней мере, с клинической точки зрения. В самом деле, в течение всей жизни одна или только несколько коронарных бляшек могут осложниться клинически значимым тромбозом, и эти редкие, но опасные, подверженные тромбозу бляшки называются нестабильными. Таким образом, нестабильные бляшки - подверженные в ближайшей перспективе высокому риску тромбоза, т.е. вызывающие ОКС [59]. Задача состоит в том, чтобы определить наличие подверженных тромбозу бляшек, лечить их (или, вернее, пациентов с такими бляшками), и тем самым избежать возникновения ОКС [60, 61].

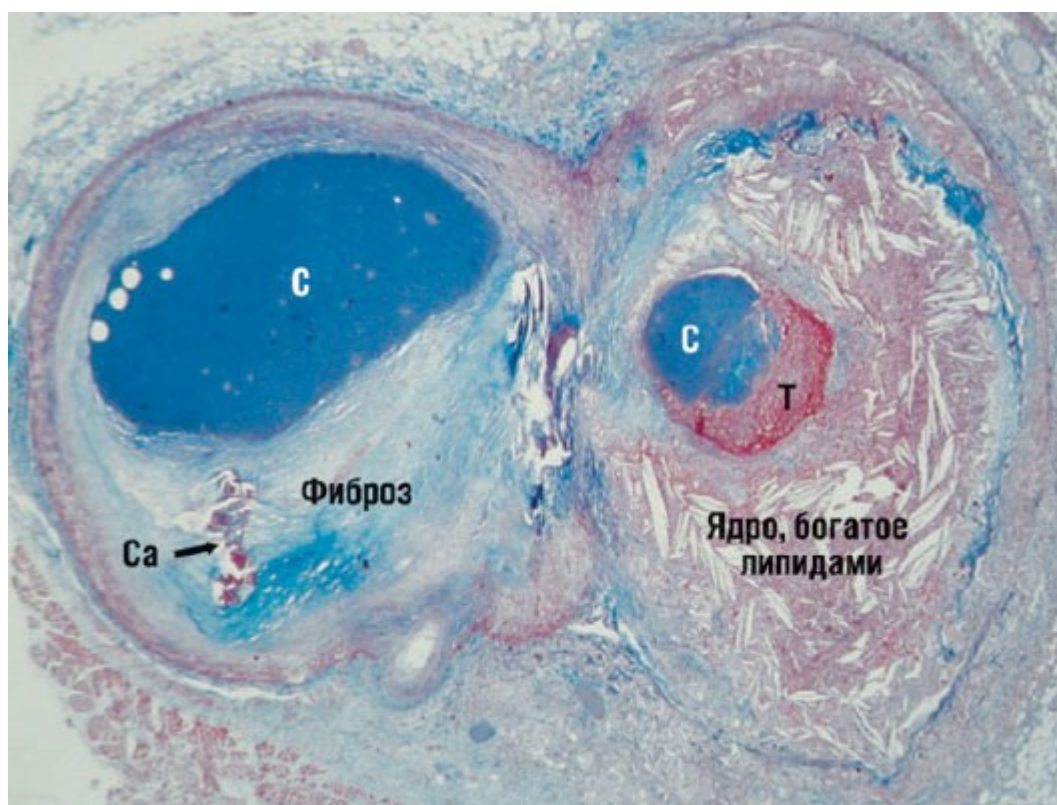


Рис. 16.5. Атеротромбоз: различное сочетание хронического атеросклероза и острого тромбоза. Срезы артериальной бифуркации, иллюстрирующие богатую коллагеном (окрашено синим) бляшку в огибающей ветви (слева) и богатую липидами и разорванную бляшку вместе с неокклюзионным тромбозом в глухой ветви (справа). Са - обызвествление; Т - тромб; С - контрастное вещество в просвете. Материал предоставлен E. Falk.

Артериальное ремоделирование является двунаправленным. Бляшки, ответственные за ОКС, как правило, относительно большие и связаны с компенсационным расширением, называемым положительным, или внешним, ремоделированием, что способствует сохранению нормального просвета, несмотря на присутствие значительного и потенциально опасного заболевания сосудистой стенки [62, 63]. Такие поражения, скрытые в сосудистой стенке, не видны на ангиографии. Три четверти всех тромбов, вызывающих ИМ, развиваются в бляшках, сопровождающихся только легким или умеренным стенозом, отчасти из-за их склонности к внешней реконструкции, отчасти потому, что их гораздо больше по сравнению с распространенностью стенозирующих бляшек. Таким образом, подавляющее большинство ИМ происходят из атеросклеротических бляшек, которые до острых событий были гемодинамически незначительными и, вероятно, протекали бессимптомно. Напротив, бляшки, ответственные за

стабильную стенокардию, как правило, меньше, но, тем не менее, могут вызвать более серьезные сужения просвета из-за сопутствующего местного спазма артерии (негативное, или обратное, ремоделирование) [63].

НЕСТАБИЛЬНАЯ БЛЯШКА

Примерно 75% всех коронарных тромбов, ответственных за ОКС, преципитируют в результате разрыва бляшки [49]. Разрывы бляшки вызваны структурными дефектами (разрывами) в фиброзной покрывке, которая обычно отделяет липидное ядро воспаленной бляшки от просвета артерии (рис. 16.6). На основании морфологических свойств разорванных бляшек предполагается, что подверженные разрыву бляшки обладают характеристиками, показанными на рис. 16.7 и 16.8. Накопление липидов [64], истончение фиброзной покрывки с местной потерей гладкомышечных клеток [48], а также воспаление со многими активированными макрофагами и несколькими тучными клетками и нейтрофилами [51, 65, 66] и внутрибляшечное кровоотечение [67] дестабилизируют бляшки, делая их уязвимыми для разрыва. Напротив, гладкомышечные клетки способствуют заживлению и стабилизации бляшек, защищая их от разрушения [68]. Размер бляшек или степень сужения сосуда практически ничего не говорит о стабильности бляшки [62].

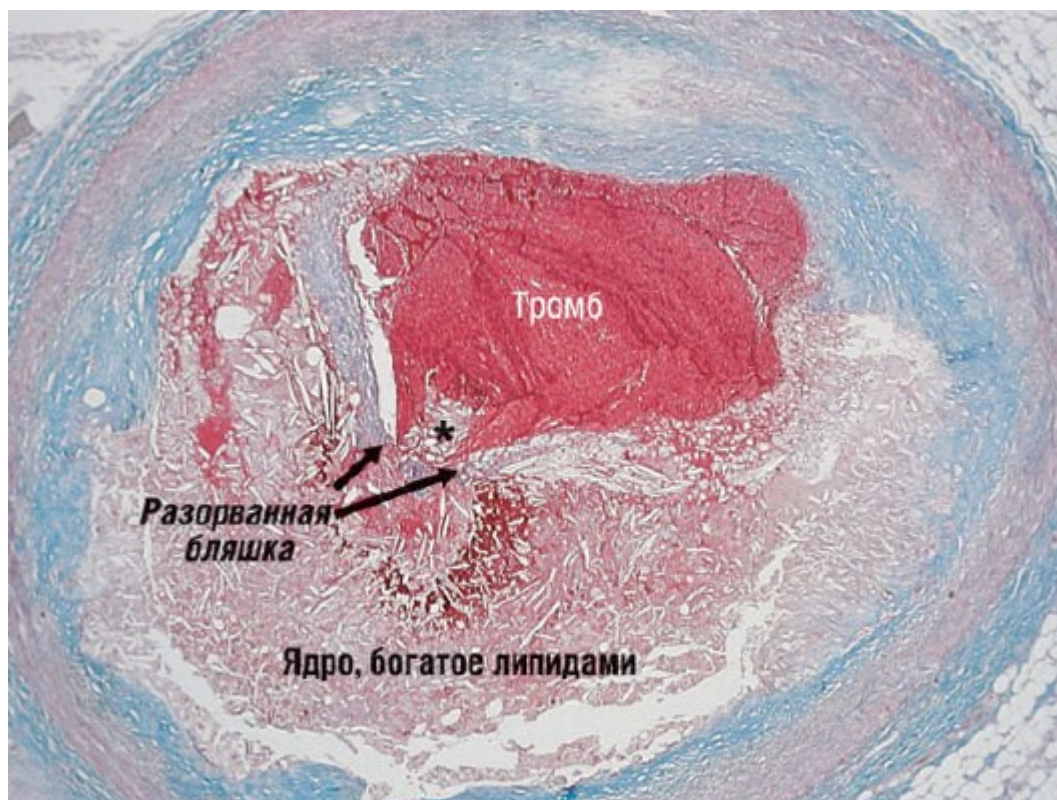


Рис. 16.6. Разрыв бляшки. Срезы венечной артерии, содержащие богатые липидами атеросклеротические бляшки вместе с окклюзионным тромбозом. Фиброзная покрывка, покрывающая липидное ядро, разорвана (между стрелками), экспонируя тромбогенное ядро крови в просвете сосуда. Атероматозное содержимое бляшки выходит через разрыв в просвет (кристаллы ХС помечены звездочкой), четко указывая последовательность событий: разрыв бляшки предшествует образованию тромба. Окрашивание trichrome, просвет и внутрибляшечное кровоотечение - красные, коллаген - синий. Материал предоставлен E. Falk.



Рис. 16.7. Нестабильная бляшка. Срез венечной артерии с бляшкой, склонной к разрыву, состоящей из относительно крупного липидного ядра, покрытого тонкой и хрупкой фиброзной покрышкой. Окрашивание trichrome, коллаген - синий, липиды - бесцветные. Материал предоставлен E. Falk.

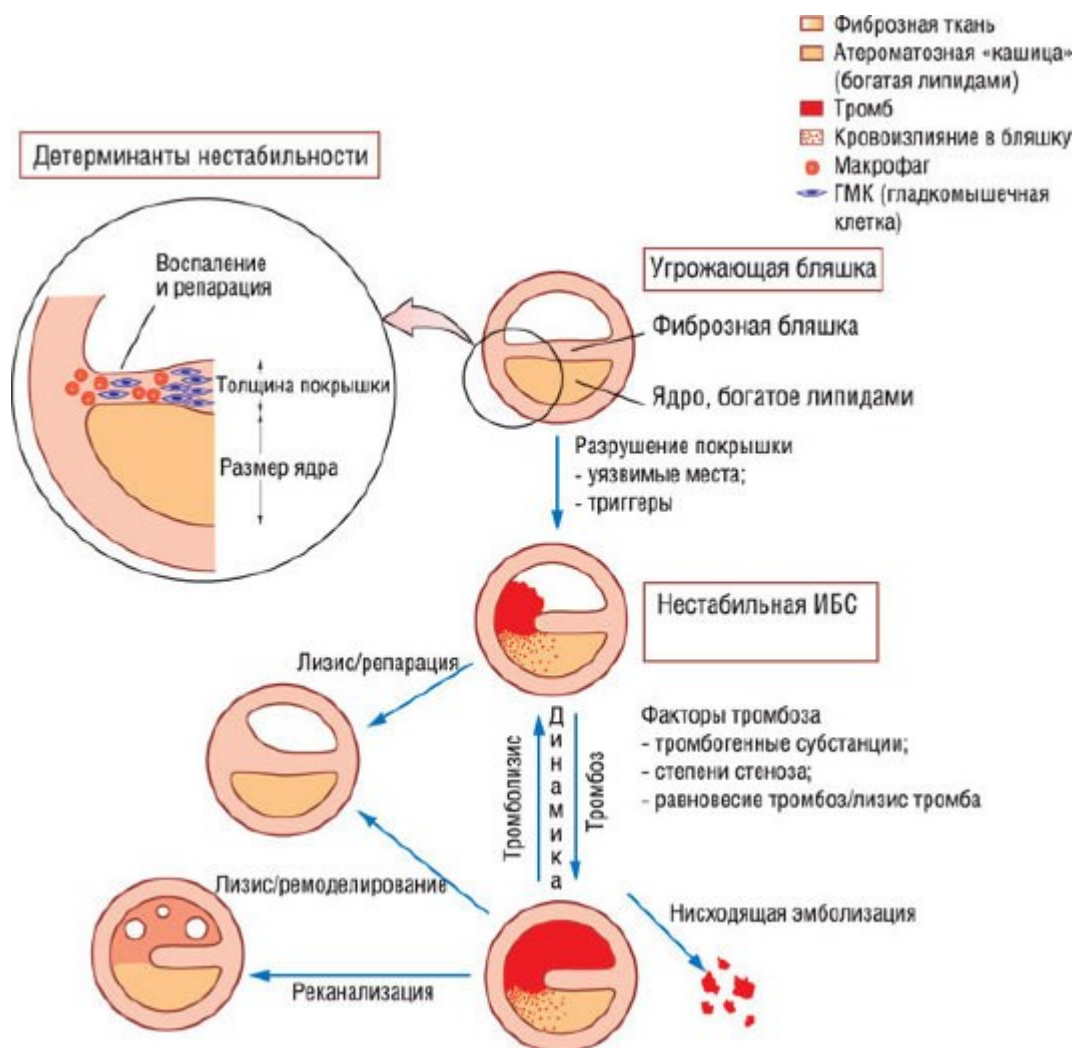


Рис. 16.8. Неустойчивость, разрыв и тромбоз бляшки. Накопление липидов, утончение покрышки, инфильтрация макрофагов, а также локальная потеря гладкомышечных клеток дестабилизируют бляшку, делая ее склонной к разрыву. Неизвестно, становится ли разрыв нестабильных бляшек случайным (спонтанным) или спровоцированным событием. Тромботический ответ на разрыв бляшки является динамическим и зависит от местных (например, экспонирующийся субстрат и поперечные силы), а также системных факторов (например, тромбоцитов, коагуляции и фибринолиза).

Клинические наблюдения показывают, что бляшки, ответственные за ОКС, как правило, менее кальцинированы, чем бляшки, ответственные за стабильную стенокардию, указывая на то, что кальций придает бляшкам устойчивость [69]. Общая степень кальцификации (показатель кальция) служит маркером подверженности атеросклеротическому процессу (и, следовательно, маркером сердечно-сосудистых рисков), а не маркером риска, предоставляемого отдельной кальцинированной бляшкой [70].

РАЗРЫВ БЛЯШКИ

Внезапный разрыв тонкой и воспаленной фиброзной покрышки может произойти спонтанно, но и инициирующие факторы могут сыграть свою роль, тем самым помогая объяснить неслучайный характер начала ОКС [71]. Потенциальными инициирующими факторами могут быть экстремальная физическая активность, особенно у нетренированных лиц, тяжелые эмоциональные травмы, сексуальная активность, воздействия запрещенных наркотиков, таких как кокаин или амфетамин, холод, а также острые инфекционные заболевания или просто повседневная деятельность [71]. Тем не менее тот факт, что осуществление стресс-тестирования у пациентов с коронарным атеросклерозом редко вызывает ОКС, позволяет предположить, что, в конечном счете, неустойчивость играет более важную роль в разрыве бляшки, чем физическое напряжение или другие потенциальные триггеры. Разрыв поверхности бляшки происходит часто в течение ее роста [72]. Чаще всего небольшой закрывающий пристеночный тромб образуется в месте разрыва, и лишь изредка развивается опасный для жизни тромбоз.

На протяжении следующих 3-6 мес после ОКС высок риск ишемических событий. Многие из этих "новых" событий, вероятно, вызваны реактивацией первоначального поражения (ретромбоз), но и посмертные, и клинические наблюдения показывают, что пациенты с ОКС часто имеют много разорванных и/или "активных" бляшек в венечных артериях, что свидетельствует о широком распространении заболевания [73]. Роль нестабильных бляшек в последующих ишемических событиях неизвестна.

ЭРОЗИЯ БЛЯШКИ

Термин "эрозия бляшки" обычно используется для интактной бляшки с протекающим тромбозом, т.е. для того случая, когда разрыва бляшки нет, но эндотелий в районе образования тромба отсутствует (рис. 16.9) [74]. Эти бляшки определяют себя как относительно тромбогенные, но фактор или условия преципитации могут, по сути, находится вне, а не внутри бляшки (например, гипертромбогенная тенденция или так называемая нестабильная кровь).



Рис. 16.9. Эрозия бляшки. Срез венечной артерии, содержащий атеросклеротическую бляшку с сильным стенозом и окклюзионным тромбозом. Липиды, находящиеся глубоко в бляшке, покрыты толстой и интактной фиброзной покрывкой. В области образования тромба эндотелий отсутствует, но поверхность бляшки тем не менее нетронута. Таким образом, нет никакой очевидной местной причины (без разрыва бляшки) тромбоза. Окрашивание trichrome, тромб - красный, коллаген - синий, липиды - бесцветные. Материал предоставлен E. Falk.

Термин "эрозия бляшки" является привлекательным для использования в отношении меньшинства тромбов, которым не предшествует разрыв бляшки ($\approx 20\%$ у мужчин и $\approx 40\%$ у женщин) [29, 74]. Он относится к разнородной группе атеротромботических бляшек, где нет глубоких повреждений, но отсутствует эндотелий, объясняя возникновение вышележащего тромба.

Точные механизмы развития тромбозов на эрозированных бляшках не до конца поняты, но, вероятно, отражают неоднородность этих бляшек. Можно предположить, что системные тромбогенные факторы, такие как повышенная агрегация тромбоцитов, повышенная свертываемость крови, циркулирующие тканевые факторы и/или подавленный фибринолиз, играют важную роль в тромбозе на бляшках, которые только эрозированы (в отличие от разорванных). Последние исследования показали, что активированные циркулирующие лейкоциты могут продуцировать активный тканевый фактор посредством испускания микрочастиц и предоставления их прикрепленным тромбоцитам [75, 76]. Соответственно такие циркулирующие источники тканевого фактора, а не тканевый фактор из бляшек могут способствовать тромбозу на участках денудации эндотелия, что наблюдается в процессе эрозии бляшек.

РЕАКТИВНЫЙ ТРОМБОЗ

Есть три основных детерминанты тромботического ответа на разрыв бляшки, или степени тромбоза на поверхности эрозированной бляшки:

- локальные тромбогенные субстраты;
- локальные нарушения потока;
- системная тромботическая предрасположенность.

ЛОКАЛЬНЫЕ ТРОМБОГЕННЫЕ СУБСТРАТЫ

Текущее воспаление с точки зрения дальнейшего проникновения и активации макрофагов несет дополнительный риск после разрыва бляшки, поскольку эти компоненты бляшки сильно тромбогенны при контакте с текущей кровью [77]. Активированные макрофаги экспрессируют тканевый фактор, а также богатое липидами атероматозное ядро содержит большое количество активного тканевого фактора, возможно, появившегося из мертвых макрофагов [75, 78]. Поражения, ответственные за развитие ОКС, содержат больше тканевого фактора, чем бляшки, ответственные за стабильную стенокардию [79]. Окисленные липиды в богатом липидами ядре могут также непосредственно стимулировать агрегацию тромбоцитов.

ЛОКАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОТОКА

В отличие от венозного тромбоза, быстрое течение и высокое напряжение сдвига способствуют артериальному тромбозу, вероятно, посредством активации тромбоцитов за счет касательного напряжения [80]. Богатые тромбоцитами тромбы могут действительно формироваться и расти в области сильного стеноза, где скорость кровотока и касательные силы максимальны. Неровности поверхности еще больше увеличивают образование тромба, опосредованное тромбоцитами.

СИСТЕМНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ТРОМБОЗАМ

Состояние активации тромбоцитов, коагуляция и фибринолиз имеют решающее значение для последствий разрыва бляшки, что подтверждается защитным действием антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с высоким риском коронарного тромбоза. Тканевый фактор, вероятно, играет важную протромботическую роль как локально, продуцируясь макрофагами в области поражения, так и системно, продуцируясь активированными лейкоцитами в периферической крови [75, 76, 79].

ТРОМБОЦИТЫ, ФИБРИН И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При коронарном тромбозе первоначальная обструкция протока обычно вызывается агрегацией тромбоцитов, но впоследствии фибрин имеет большее значение для дальнейшей стабилизации раннего и хрупкого тромба. Таким образом, и тромбоциты, и фибрин в равной степени участвуют в развитии стабильных и сохраняющихся коронарных тромбов.

Если богатые тромбоцитами тромбы (макроскопически белые) в месте разрыва бляшки закрывают просвет полностью, как это обычно бывает при ИМ с подъемом сегмента *ST*, кровь в проксимальной и дистальной по отношению к окклюзии области будет застаиваться и может свертываться, что приводит к вторично формирующемуся тромбозу по типу венозного застоя (макроскопически красный, рис. 16.10). Застойные тромбы могут вносить значительный вклад в общее бремя тромбообразования, особенно во время окклюзии вен трансплантатов (нет боковых ветвей), и тем самым сдерживают реканализацию. Клинические наблюдения показывают, что действительно очень трудно быстро реканализировать венозные трансплантаты после окклюзии только внутривенной тромболитической терапией.

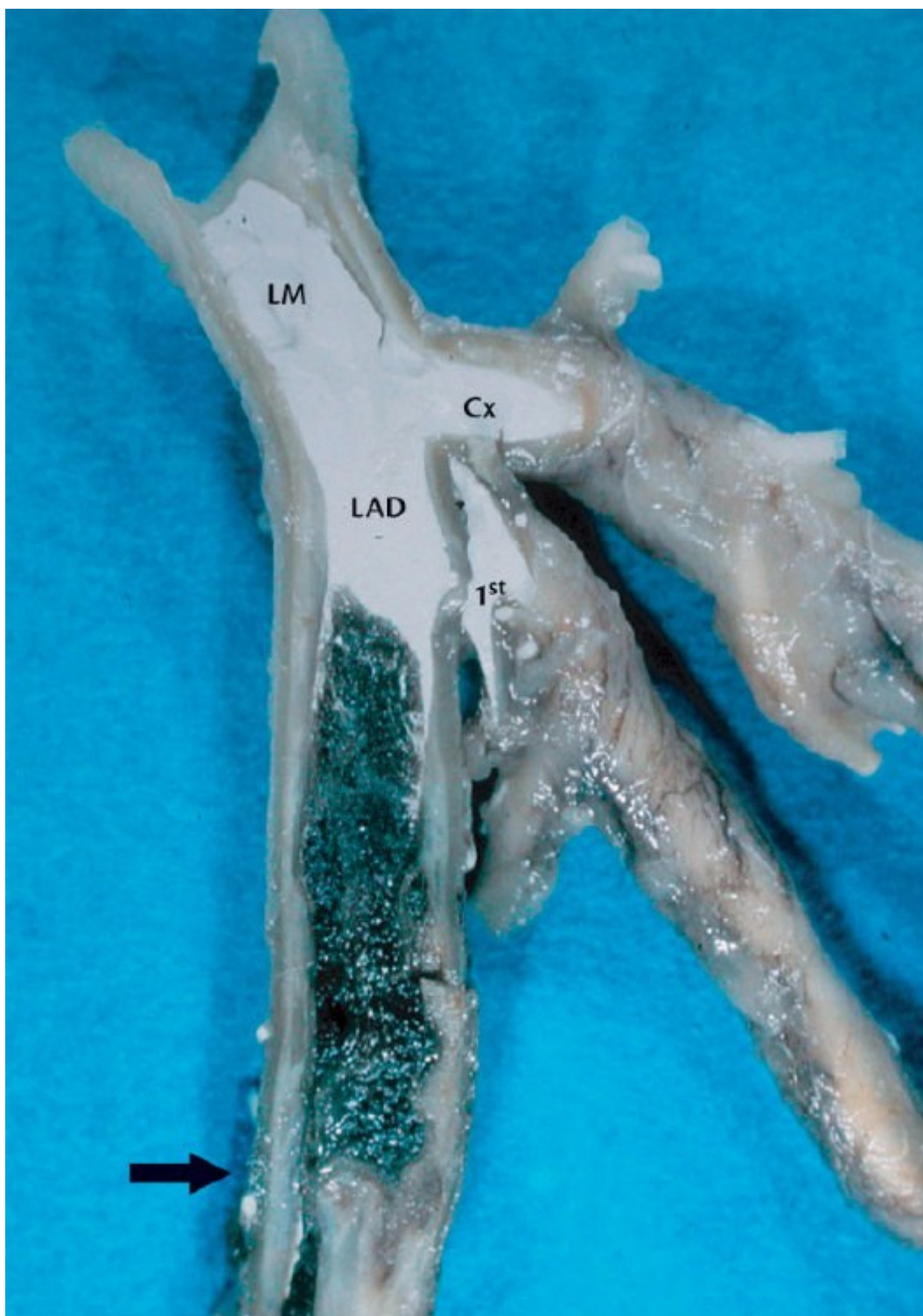


Рис. 16.10. Тромбическое бремя. Тромбированная венечная артерия разрезана продольно, иллюстрирует объемный богатый эритроцитами застойный тромбоз (черного цвета), развившийся вторично по отношению к застою крови, вызванному окклюзионным тромбом, богатым тромбоцитами (белый), сформировавшемся на поверхности сильно стенозированной и разорванной бляшки (стрелка). Белый материал в просвете - контрастное вещество, введенное после смерти. LM - левый главный стебель; LAD - левая передняя нисходящая венечная артерия; Cx - огибающая ветвь; 1st - первая диагональная ветвь. Материал предоставлен E. Falk.

РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗА И МИКРОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Тромботический ответ на разрыв бляшки является динамичным: тромбоз и тромболизис, часто связанные со спазмом сосудов, как правило, происходят одновременно, вызывая прерывистое

нарушение потока и дистальную эмболизацию (рис. 16.11) [29]. Последнее приводит к микрососудистой обструкции, которая может предотвратить реперфузию миокарда, несмотря на успешно реканализированную инфаркт-связанную артерию [81].

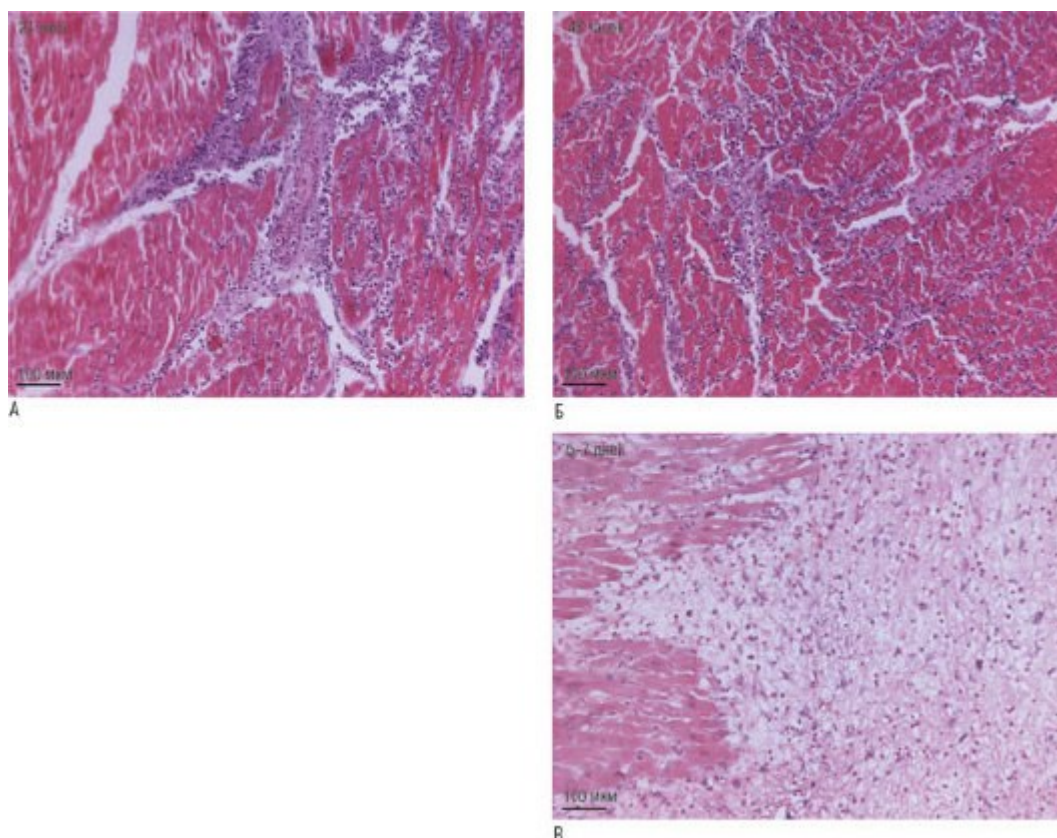


Рис. 16.11. Типичные гистологические изменения после перенесенного ИМ. Инвазия нейтрофилов в течение первых 24 ч. Миоцитоллиз с потерей ядер. Начало фиброзного замещения. Материал предоставлен E. Falk.

Цель коронарной реканализации - это, конечно, обеспечение богатой кислородом кровью ишемизированной сердечной мышцы, и считается, что "успешная" реканализация (проходимая артерия с быстрым кровотоком) может улучшить перфузию на тканевом уровне. Тем не менее механическое дробление и фрагментация атеротромботических поражений во время ЧТА стало одной из основных причин внутрикоронарной (микро)эмболизации, приводящей к окклюзии низлежащих капилляров, предотвращая таким образом оптимальную реперфузию ишемического миокарда, несмотря на успешную реканализацию инфаркт-связанной артерии [81]. И спонтанная, и ятрогенная коронарная микроэмболизация представляется связанной с неблагоприятными долгосрочными прогнозами.

РАЗВИТИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

ИМ (т.е. необратимое повреждение), вызванный полной окклюзией венечной артерии, развивается спустя 15-20 мин после начала значимой ишемии (недостаток прямого и коллатерального кровообращения). В области перфузии окклюзированной артерии прекращение кровотока и ишемия миокарда, как правило, наиболее значимы в субэндокардиальной зоне (за исключением 10 или около того внутренних слоев клеток, получающих питание напрямую из полости сердца), и, по крайней мере, у собак клеточная гибель происходит от субэндокарда к суб-эпикарду в прямой зависимости от времени прогрессии, это явление называется "феномен волнового фронта" (рис. 16.12 и 16.13). Несмотря на то что чувствительность к ишемическому некрозу значительно различается среди пациентов (будучи связана со степенью прекодиционирования, потребностью в кислороде и его потреблением), существуют два наиболее существенно обуславливающих размер инфаркта фактора: во-первых - локализация окклюзии, определяющая "площадь риска" (объем поврежденного миокарда), и, во-вторых, сила и длительность ишемии (остаточный кровоток и скорость реканализации).

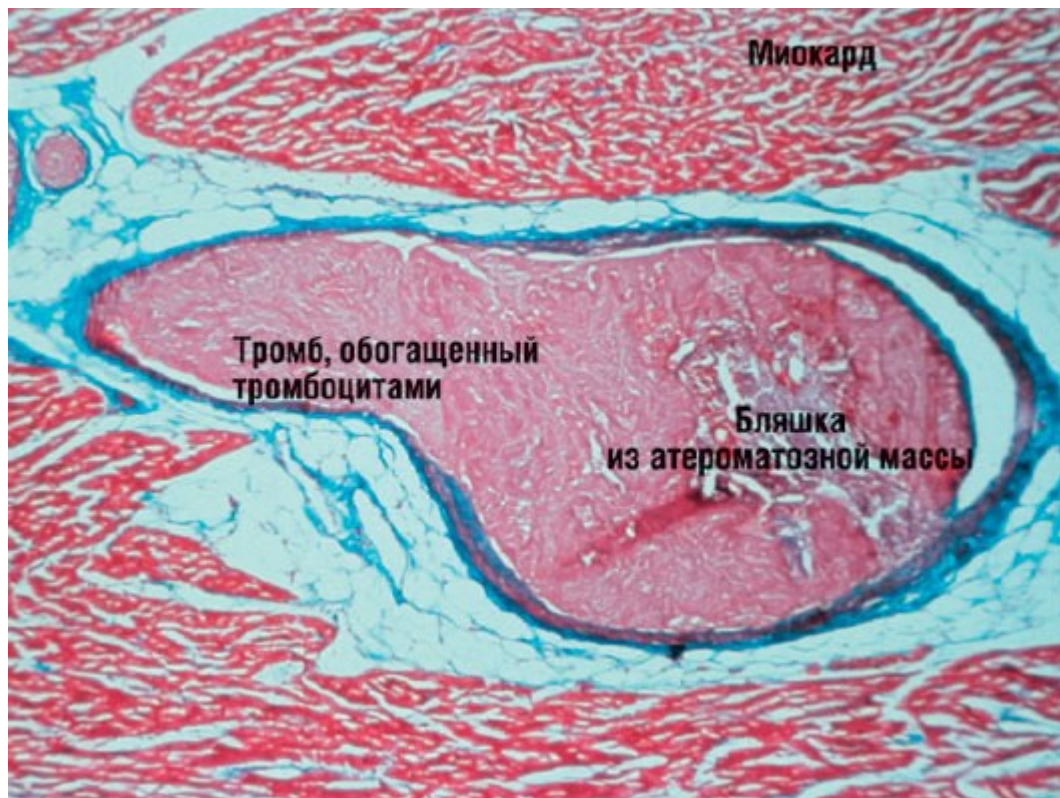


Рис. 16.12. Дистальная эмболизация. Микроваскулярная окклюзия, вызываемая эмболизированным обогащенным кровяными пластинками тромбом и атероматозной массой, в миокарде ниже тромбированной эпикардиальной артерии. Если смотреть в общем, микроваскулярная обструкция может предотвратить реперфузию миокарда, несмотря на успешную реканализацию артерии, относящуюся к инфаркту. Материал предоставлен E. Falk.



Рис. 16.13. Феномен волнового фронта. Коронарная окклюзия у собак, ишемическая гибель клеток прогрессирует от субэндокарда к суб-эпикарду в зависимости от времени - феномен волнового фронта. Изменено (с разрешения): Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size(myocardium at risk) and collateral flow // Lab. Invest. - 1979. - Vol. 40. - P. 633-644.

Скорость и завершенность развития инфаркта, а также соответственно потенциал действия реперфузионной терапии трудно оценить у каждого конкретного пациента, переносящего ИМ.

Объем остаточного и спонтанно-восстановленного антеградного кровотока и коллатерального кровотока значительно различается у разных пациентов. У некоторых пациентов отсутствует потенциальная возможность задействования коллатерального кровотока за счет предсуществующих коллатералей, поскольку они их не имеют. У таких больных быстро развивается ИМ (например, как у кроликов и свиней, у которых наблюдается отсутствие функциональных коллатералей), тогда как у других пациентов с ИМ коллатерали имеются, возможно, вследствие уже существующих значительных атеросклеротических повреждений, способствующих развитию коллатералей. У пациентов данной группы медленно развивается ИМ небольшого размера, или, возможно, не развивается совсем, как, например, у кошек или морских свинок, у которых существуют обширные естественные коллатерали.

Доступность коллатерального кровотока на момент окклюзии может ограничивать или даже предотвращать развитие ИМ. У пациентов с нестабильной стенокардией с болями в покое (около 10% больных) имеется полная окклюзия артерии на момент появления симптомов, но ИМ не развивается из-за наличия хорошего коллатерального кровообращения. При ИМ без зубца Q при раннем ангиографическом исследовании обнаруживается полная окклюзия причинной артерии, и эта цифра достигает 40% в течение последующих нескольких суток, но значительная часть миокарда сохраняет свою жизнеспособность вследствие развития коллатералей. В противоположность этому, при ИМ с подъемом сегмента ST практически у всех пациентов с самого начала обнаруживается полная окклюзия. Если нет реканализации, у таких больных обычно развивается обширный трансмуральный ИМ с зубцом Q вследствие недостаточного развития коллатералей. Таким образом, коллатеральное кровообращение способствует сохранению жизнеспособности миокарда в зоне риска и улучшает клинический прогноз.

РЕПЕРFUЗИЯ И РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Проведенная вовремя устойчивая и полная реперфузия может сохранить жизнеспособность миокарда в зоне риска и предотвратить некроз у больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Такие инфаркты при отсутствии реперфузии практически всегда анемические. В отличие от этого, терапевтическая реперфузия часто сочетается с экстравазацией эритроцитов в ишемизированной ткани, уже прошедшей точку возможного обратного возврата, приводя по существу к геморрагическому красному инфаркту. Однако, помимо положительных эффектов реперфузии в отношении сохранения жизнеспособности миокарда, собственно реперфузия может оказывать неблагоприятное воздействие, обозначаемое термином "реперфузионное повреждение". Основываясь на данных экспериментальных исследований, выделяют четыре категории реперфузионного повреждения:

- летальное реперфузионное повреждение кардиомиоцитов, сохранявших жизнеспособность до момента реперфузии;
- реперфузионное повреждение сосудов, ведущие к нарушению вазодилатации и обуславливающее феномен "отсутствия кровотока" - феномен "*no reflow*";
- станированный миокард, т.е. длительная сократительная дисфункция кардиомиоцитов вследствие глубокого нарушения внутриклеточного метаболизма и истощения энергетических запасов клетки;
- злокачественные аритмии в виде желудочковых аритмий (тахикардии или фибрилляции), возникающие после удачной коронарной реперфузии [83].

Однако достаточно сложно отнести эти нарушения изолированно на счет реперфузии, а не предшествующей ишемии. Таким образом, потенциальное реперфузионное повреждение не должно уменьшать усилий по проведению своевременной реперфузии при возникновении ИМ.

ФЕНОМЕН "NO REFLOW"

Феномен "*no reflow*" описывает отсутствие дистальной реперфузии миокарда, несмотря на успешную реканализацию окклюзированной артерии. Классическая экспериментальная "*no reflow*" модель выявляет механические и функциональные факторы, ответственные за нарушение кровотока. Механические факторы включают обструкцию просвета сгустками нейтрофилов и атеротромботическими эмболами (см. рис. 16.11), тромбоцитами, а также отек эндотелиальных клеток и внешнее сдавление венечных артерий, вызванное ишемией и кровоизлиянием [84].

Феномен "*no reflow*" при ИМ у человека имеет более комплексную природу, чем наблюдаемый при лигировании коронарной артерии у животных (классический феномен "*no reflow*"), поскольку клиническая картина включает динамическую атеротромботическую окклюзию как вследствие естественного риска дистальной эмболизации, так и с риском эмболизации вследствие

механического разрушения или фрагментации при ЧТА [81]. Таким образом, коронарный феномен "no reflow" и гипоперфузия миокарда вследствие успешной в остальном реканализации инфаркт-ассоциированной артерии не просто служит отражением отсутствия реперфузии в уже нежизнеспособном миокарде. Феномен "no reflow" также может быть следствием индуцированной ЧТА сосудистой обструкции, вызванной дистальной микроэмболизацией и микрососудистым спазмом [81].

ДИАГНОСТИКА И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Диагностика и стратификация рисков тесно связаны между собой у пациентов с ОКС. В ходе постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики риск оценивается неоднократно, результаты этой оценки используются в проведении терапии. Риск ни в коем случае не должен оцениваться как качественная характеристика, а должен восприниматься как количественный показатель в ряду от пациентов с очень высоким уровнем риска до пациентов с очень низким уровнем риска.

Прогноз у больных с ОКС может быть основан на результатах исследований, проведенных в разных странах мира, куда были включены свыше 100 000 больных. Данные уверенно демонстрируют, что среди участников исследований смертность в 1-й и 6-месячный период выше, чем в рандомизированных клинических испытаниях. Внутрибольничная смертность выше у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, чем у больных с ОКС без подъема сегмента ST (7 и 5% соответственно), но в 6 мес уровни смертности весьма схожи в обеих группах (12 и 13% соответственно) [85, 86] (см. рис. 16.2). Отсроченное повторное исследование у выживших и госпитализированных пациентов подтвердило, что уровень смертности выше среди больных с ОКС без подъема сегмента ST, чем у больных с ИМ с повышением сегмента ST, с двукратным превышением через 4 года после эпизода [87]. Подобная разница в средне- и долгосрочной перспективе может быть обусловлена особенностями групп больных, поскольку известно, что ОКС без подъема сегмента ST обычно развивается в более старшем возрасте и связан с повышением уровня коморбидности, особенно в отношении сахарного диабета и ХПН. Разница в прогнозе может быть также основана на более широкой распространенности ИБС либо на персистировании триггерных факторов, таких как воспаление [44, 88].

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Тщательный сбор анамнеза абсолютно необходим для дифференциальной диагностики начала ОКС с прочими заболеваниями. Существуют несколько клинических параметров, повышающих у пациента точность диагностики ИБС и соответственно ОКС. Они включают пожилой возраст, мужской пол, установленное наличие атеросклероза некоронарных артерий (включая периферические артерии и сонную артерию). Наличие факторов риска, в частности сахарного диабета и ХПН, а также ранняя клиническая манифестация ИБС (т.е. предшествующие ИМ, ЧТА или хирургическая реваскуляризация миокарда) повышают вероятность развития ОКС без подъемов сегмента ST. В то же время все перечисленные выше факторы не являются специфическими, и их диагностическая значимость не должна переоцениваться.

Продромальный период характеризуется ощущением дискомфорта в области груди, обычно во время отдыха или после минимальной физической нагрузки. Среди больных с ИМ с подъемом сегмента ST две трети испытывали продромальные симптомы в течение предшествовавшей недели и одна треть - в период до 4 нед. В целом, лишь у 20% больных длительность клинических проявлений была менее суток. Соответственно повышенная настороженность в отношении продромальных симптомов и верная интерпретация этих признаков во время сбора анамнеза могут предотвратить прогрессию заболевания в ИМ и внезапную смерть.

Клиническая картина ОКС включает в себя широкий спектр симптомов. Типичная клиническая картина включает чувство сдавления или тяжести за грудиной (стенокардия), с иррадиацией в левую руку, шею или нижнюю челюсть, которое может быть преходящим (обычно длится несколько минут) или персистирующим. Эти жалобы могут сопровождаться прочими симптомами, например выраженной потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой или обмороками.

Боль в груди может быть оценена согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (Canadian Cardiovascular Society, CCS). Характеристики боли в груди при ОКС таковы:

- длительная (>20 мин) ангинозная боль в покое;
- впервые возникшая (*de novo*) тяжелая (III класс по классификации CCS) стенокардия;

- дестабилизация ранее стабильной стенокардии с характеристиками, по крайней мере, III класса по классификации CCS (прогрессирующая стенокардия).

У больных ИМ с подъемом сегмента *ST* длительные эпизоды боли наблюдаются в 80% случаев, в то время как впервые возникшая (*de novo*) или нестабильная стенокардия наблюдается лишь у 20% больных [89]. В отличие от больных ИМ, у кого боль видоизменяется и убывает, зависит от уровня нагрузки и длится не более 20 мин, больные ИМ с подъемом сегмента *ST* обычно испытывают сильнейшую боль и страх смерти. Хотя боль обычно локализуется в центре груди или в ее левой половине и иррадирует в левое плечо, руку, шею или нижнюю челюсть, она также может локализоваться в эпигастрии, в особенности при нижних ИМ. Болезненные ощущения в правой половине груди не исключают ИМ. Если боль связана с вдохом (плевритическая боль) или иррадирует в спину, требуется дифференциальная диагностика с расслоением стенки аорты (табл. 16.3). Если боль сохраняется в течение многих дней или провоцируется механическим воздействием, вероятность ее ишемической природы ниже. Важно отметить, что надежное различие между ОКС с подъемом сегмента *ST* или без него не может быть основано исключительно на изучении симптомов.

Таблица 16.3. Дифференциальная диагностика при остром коронарном синдроме

Сердечные	Легочные	Гематологические	Сосудистые	Желудочно-кишечные	Ортопедические
Миокардиты. Перикардиты. Миоперикардиты. Кардиомиопатии. Болезни клапанов. Апикальное расширение - аневризма (синдром Такоцубо)	Легочные эмболии. Легочные инфаркты. Пневмонии, плевриты. Пневмотораксы	Серповидная-клеточная анемия	Рассечения аорты. Аневризмы аорты. Коарктации аорты. Цереброваскулярные заболевания	Пищеводные спазмы. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Панкреатит. Холецистит	Шейная дископатия. Реберные переломы. Мышечные повреждения/воспаления. Реберные хондриты

Атипичные клинические проявления встречаются при ОКС довольно часто [90]. Они могут включать боль в эпигастрии, недавно возникшие расстройства пищеварения, острую боль в груди, боль в груди с некоторыми свойствами плевритической боли или нарастающую одышку. Атипичные жалобы часто присущи более молодым людям (25-40 лет) или более старым (>75 лет) пациентам, женщинам и пациентам с сахарным диабетом, ХПН или деменцией [90, 91]. Отсутствие боли в груди приводит к недиагностируемости состояния и неадекватности проводимой терапии [92]. В мультицентровом исследовании боли в груди (Multicenter Chest Pain Study) острая ишемия миокарда диагностировалась у 22% больных, доставленных скорой помощью с жалобами на острую или пронзительную боль в груди, 13% больных с жалобами на боль в груди с некоторыми свойствами плевритической боли, и небольшой доле больных (7%) с болью, усиливающейся при пальпации [93]. В дополнение к этому, в спектр ОКС входит вариантная стенокардия как следствие коронарораспазма, которая может быть недиагностирована в ходе первичного эпизода. Диагностические и терапевтические сложности особо выражены при нормальной или почти нормальной картине ЭКГ, и наоборот, когда ЭКГ исходно ненормальна в связи с фоновыми состояниями, например нарушениями внутрижелудочковой проводимости или гипертрофией ЛЖ [14].

Определенные особенности клинической картины могут свидетельствовать в пользу диагноза ИБС и определять тактику ведения пациента. Обострение клинических проявлений при осмотре и их исчезновение в покое или после приема нитратов свидетельствует в пользу ишемии. Наличие симптомов в покое соответствует худшему прогнозу, чем их появление лишь при физической нагрузке. У больных с перемежающимися проявлениями возрастание числа эпизодов до знакового

явления также может воздействовать на исход. Наличие тахикардии, артериальной гипотензии или СН при проявлении заболевания служит неблагоприятным прогностическим признаком и требует быстрой диагностики и начала терапии. Важно идентифицировать клинические обстоятельства, которые могут обострить или форсировать ОКС без подъемов сегмента ST, например анемию, инфекцию, воспаление, лихорадку и метаболические либо эндокринные заболевания (в особенности патологию щитовидной железы).

У почти половины больных с ИМ с подъемом сегмента ST в продромальном периоде идентифицируются эпизоды физического или эмоционального напряжения, которые могли повлиять на разрыв бляшки. Хорошо документирован циркадный ритм клинических проявлений при ИМ с подъемом сегмента ST. Пик встречаемости симптомов приходится на раннее утро, что, возможно, обусловлено подъемом уровня катехоламинов и кортизола и повышением уровня агрегации тромбоцитов. Популяционные исследования позволили установить, что приблизительно 30% случаев ИМ бессимптомны или происходят на фоне слабой выраженности симптомов. Такие случаи обнаруживаются лишь как случайная находка в ходе последующих ЭКГ-исследований [94].

Чтобы разделить подгруппы пациентов с нестабильной стенокардией, находящиеся на разном уровне степени сердечного риска, была введена классификация Браунвальда (The Braunwald classification) [92]. Эта созданная эмпирическим путем классификация основана на симптомах и рассматривает интенсивность боли и ее продолжительность, так же как и патогенез ишемии миокарда; ее ценность была подтверждена в проспективных исследованиях [95, 96]. Как было показано, больные с нестабильной стенокардией покоя, эпизоды которой наблюдались в течение последних 48 ч (класс IIIB) находятся в группе наивысшего риска развития неблагоприятных явлений со стороны сердца (риск таких явлений составляет 11% для госпитализированных больных). Классификация Браунвальда была принята как стандарт сортировки пациентов, дизайна протоколов исследований и повышения сопоставимости результатов исследований. Для дальнейшей оценки степени риска в эту классификацию были включены данные по тропонинам (табл. 16.4) [97].

Таблица 16.4. Классификация нестабильной стенокардии по Браунвальду

Тяжесть	Клинические последствия		
	А - развивается в присутствии внесердечных факторов, усиливающих ишемию миокарда (вторичная нестабильная стенокардия)	В - развивается в отсутствии внесердечных факторов (первичная нестабильная стенокардия)	С - развивается в течение двух недель острого ИМ (постинфарктная нестабильная стенокардия)
I - новый приступ тяжелой стенокардии или предшествующая стенокардия, отсутствие боли в состоянии покоя	IA	IB	IC
II - стенокардия в состоянии покоя в течение последнего месяца, но не в течение последних 48 ч (стенокардия в состоянии покоя, подострая)	IIA	IIIB	IIIC
III - стенокардия в состоянии покоя в течение 48 ч (стенокардия в состоянии покоя, острая)	IIIA	IIIB-T _{нег} IIIB-T _{пос}	-

ОСМОТР

Обследование пациентов с болью в груди включает осмотр грудной клетки, аускультацию и измерение ЧСС и АД. Индивидуальных физикальных признаков ИМ с подъемом сегмента *ST* не существует, но у многих пациентов возникают признаки активации симпатической нервной системы (бледность, выраженная потливость) и либо артериальная гипотензия, либо низкое пульсовое давление. Признаки могут также включать неравномерность пульсовой волны, брадикардию или тахикардию, III тон сердца и хрипы в нижних отделах легких. Признаки СН или нестабильности гемодинамики должны заставить врача ускорить диагностику и лечение пациентов. Важной целью осмотра становится исключение ССЗ неишемической природы (например, эмболия легких, расслоение стенки аорты, перикардит, порок сердца) и возможных внесердечных заболеваний (например, пневмоторакс, пневмония, плевральный выпот). В этом смысле обнаружение разницы АД между верхними и нижними конечностями, неравномерность пульсовой волны, сердечные шумы, шум трения плевры, боль при пальпации или вздутие живота служат теми обнаруживаемыми при осмотре симптомами, которые свидетельствуют в пользу иного диагноза, чем ОКС с подъемом сегмента *ST*. Другие физикальные признаки, такие как бледность, повышенное потоотделение или тремор, могут ориентировать диагностику в сторону таких состояний, как анемия или тиреотоксикоз. Также см. главу 1.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ЭКГ в покое играет центральную роль в ранней оценке состояния больных с подозрением на ОКС. Всем пациентам, обследуемым по поводу острой боли в груди, должно быть проведено ЭКГ в покое по 12 отведениям; запись исследования должна быть вычитана опытным врачом в течение 10 мин [95]. Динамические изменения, в особенности на фоне эпизодов болей в груди, имеют чрезвычайно высокое диагностическое значение. Было показано, что постоянный мониторинг сегмента *ST* по ЭКГ имеет важное прогностическое значение, но этот фактор не должен замедлять проведение инвазивного вмешательства у симптомных пациентов [98]. В идеале, запись должна быть снята на фоне выраженных клинических проявлений и сравнена с записью после их исчезновения. Чрезвычайно ценно сравнение с предшествующими ЭКГ (если они есть), особенно для больных с наличием фоновой сердечной патологии, например гипертрофии ЛЖ или ИМ в анамнезе [93, 98]. Проведение проб с физической нагрузкой противопоказано пациентам с острыми симптомами и пациентам с подъемом уровня биохимических маркеров типа тропонинов. После стабилизации и в случае отсутствия иных факторов высокой степени риска тредмил-тест становится полезным для оценки степени риска (главы 1 и 25).

Сдвиг сегмента *ST* и изменения зубца *T* служат главенствующими ЭКГ-признаками нестабильной ИБС [85, 99]. Число отведений, в которых обнаруживается снижение сегмента *ST*, и степень такого снижения становятся показателями объема и степени ишемии, и коррелируют с прогнозом [100]. Снижение сегмента *ST* на $\geq 0,5$ мм (0,05 мВ) в двух или более соседних отведениях, в сочетании с соответствующим клиническим состоянием, предполагает диагноз ОКС без подъема сегмента *ST* и определяет соответствующий прогноз [101]. В клинической практике оценка незначительного (0,5 мм) снижения сегмента *ST* затруднена. Более важно снижение сегмента *ST* на величину ≥ 1 мм (0,1 мВ), связанное с 11% риском смерти и развитием ИМ в течение 1 года [99]. Снижение сегмента *ST* на величину ≥ 2 мм связано с приблизительно шестикратным увеличением риска смертности [102]. Сочетание снижения сегмента *ST* с транзиторным подъемом сегмента *ST* также служит признаком принадлежности пациента к подгруппе высокой степени риска [103].

Пациентам со снижением сегмента *ST* присущ более высокий риск развития последующих сердечных явлений по сравнению с больными с изолированной инверсией зубца *T* (>1 мм) в отведениях с преобладанием зубца *R*. Таким больным, в свою очередь, присущ более высокий риск, чем лицам с нормальной картиной ЭКГ при обследовании. Некоторые исследования ставят под сомнение прогностическую значимость изолированной инверсии зубца *T*. Однако глубокая симметричная инверсия зубца *T* в передних грудных отведениях часто указывает на значимый стеноз проксимальной левой передней нисходящей венечной артерии или ствола венечной артерии [104].

Вновь возникшие эпизоды снижения сегмента *ST* в сочетании с соответствующей клинической картиной указывают на трансмуральную ишемию как следствие острой окклюзии венечных артерий. В острой фазе ИМ крупноамплитудные зубцы *T* обнаруживаются редко. Персистирующий подъем сегмента *ST* в точке J (в отсутствие БЛНПГ) с отсечкой по $\geq 0,2$ мВ для мужчин или $\geq 0,15$ мВ для женщин в отведениях с V_2 по V_3 и/или $\geq 0,1$ мВ в прочих отведениях

соответствует развивающемуся ИМ (ИМ с подъемом сегмента *ST*). Вектор сегмента *ST* указывает на участок поражения, позволяющий во многих случаях идентифицировать вызывающую инфаркт артерию (табл. 16.5). Правые прекардиальные отведения (от V_{3r} до V_{6r}) могут быть полезны в идентификации поражения ПЖ, а отведения с V_7 по V_9 - в диагностике истинного заднего инфаркта.

Таблица 16.5. Диагностика острого инфаркта миокарда, основанная на критериях записей электрокардиограммы с ангиографической корреляций

Локализация	Анатомия окклюзии	ЭКГ	Смертность в течение 1 года (%) [*]
Проксимальный левый передний нисходящий	Проксимальная до первой септальной перфорации	<i>ST</i> - V_1 - V_6 , I, aVL и блокада пучка или ветвей ножек пучка Гиса	25,6
Средний левый передний нисходящий	Проксимальная до большой диагонали, но дистальная до первой септальной перфорации	<i>ST</i> - V_1 - V_6 , I, aVL	12,4
Дистальный левый передний нисходящий или диагональный	Дистальная до большой диагонали или до самой диагонали	<i>ST</i> - V_1 - V_4 или <i>ST</i> - I, $V_{5,6}$ aVL, V_5 - V_6	10,2
От умеренного до большого нижний (задний, боковой, правый желудочковый)	Проксимальная правая венечная артерия или левая огибающая	<i>ST</i> - II, III, aVF и любой из нижеприведенных: V_1 , V_{3R} , V_{4R} V_5 - V_6 $R > S$ в V_1 , V_2	8,4
Маленький нижний	Окклюзия дистальной правой венечной артерии или ветви левой огибающей	<i>ST</i> - II, III, только aVF	6,7

^{*} Основано на данных о когорте GUSTO-I, полученных в каждой 5-летней категории, все пациенты получали реперфузионную терапию.

Транзиторное повышение сегмента *ST* может наблюдаться у больных ОКС, и особенно в случае стенокардии Принцметала. Для подтверждения или исключения транзиторных изменений сегмента *ST* в ходе повторных эпизодов болей в груди или при немой (безболевой) ишемии полезным может оказаться продолжительное/непрерывное мониторирование сегмента *ST* во многих отведениях.

Снижение сегмента *ST* может наблюдаться в обратных отведениях (рис. 16.14 и 16.15) как отражение истинной ишемии в иных участках ("*ischemia at a distance*"). В отсутствие подъема сегмента *ST* снижение этого сегмента указывает на субэндокардиальную ишемию. В отсутствие типичного подъема сегмента *ST* лишь биохимические маркеры поражения кардиомиоцитов (например, тропонины) могут позволить определить, имеется ли у больного ИМ без подъема сегмента *ST*. Изолированное снижение сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях может обнаруживаться при чисто заднем ИМ. Пограничные уровни подъема сегмента *ST*, ограниченные отведениями V_1 и V_2 , могут быть вызваны ранней реполяризацией и должны восприниматься критично в случае, если отсутствует типичная клиническая картина.

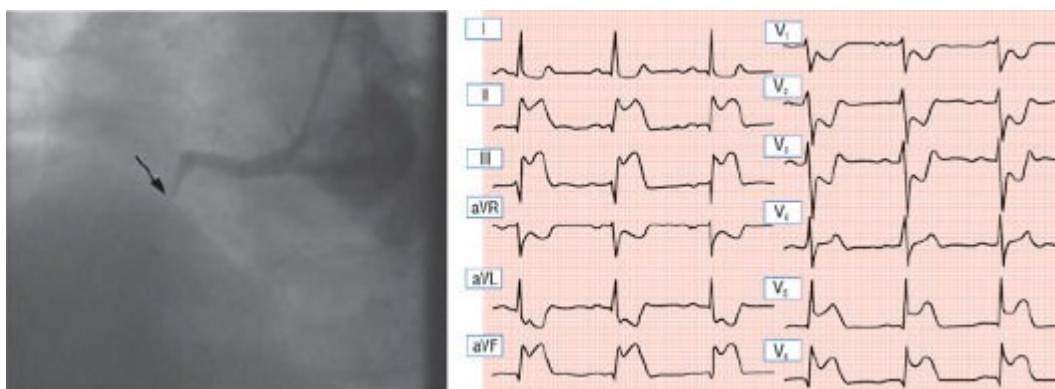


Рис. 16.14. Нижний острый ИМ: окклюдированная правая венечная артерия, подъем сегмента ST в отведениях II, III и aVF; ST угнетение от V1 до V4.

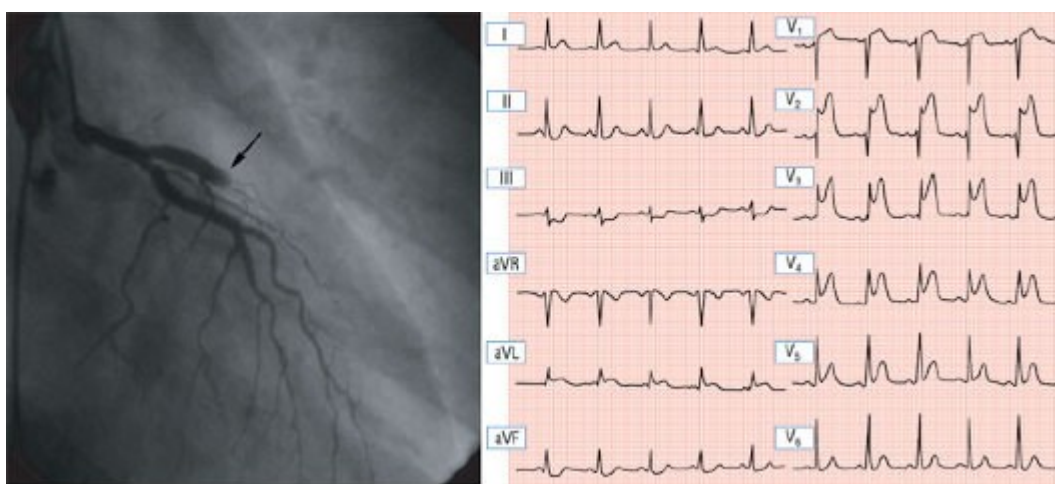


Рис. 16.15. Передний острый ИМ: окклюдированная левая передняя нисходящая венечная артерия, подъем сегмента ST.

В ходе прогрессии клеточного некроза амплитуда зубца *R* снижается, зубец *T* становится отрицательным, и появляются зубцы *Q*. Клинически установленный ИМ определяют по появлению любых зубцов *Q* в отведениях от V_2 до $V_3 \geq 0,02$ с, или зубцов $Q \geq 0,03$ с и $\geq 0,1$ мВ или комплекса *QS* в отведениях I, II, aVL, aVF, или от V_4 до V_6 в любых группах соседних отведений (I, aVL, V_6 ; V_4 - V_6 ; II, III, aVF). В то же время отсутствие или наличие зубцов *Q* не является надежным признаком экспансии зоны трансмурального или нетрансмурального инфаркта. Кроме того, уровни креатинкиназы не всегда коррелируют с появлением зубцов *Q*. Соответственно термины "ИМ с зубцом *Q*" и "ИМ без зубца *Q*" вышли из обращения [105].

Важно отметить, что даже полностью нормальная ЭКГ у демонстрирующего подозрительные симптомы пациента не исключает возможность ОКС. В нескольких исследованиях около 5% пациентов с нормальной ЭКГ, выписанные из отделений скорой помощи, были в конечном итоге поставлены диагнозы либо ИМ, либо нестабильной стенокардии [104, 106, 107]. Ошибочные диагнозы особенно распространены в случаях, когда стеноз левой огибающей артерии становится ведущим. В то же время запись полностью нормальной ЭКГ в ходе эпизода выраженной боли в груди должна привлечь внимание врача к возможности наличия прочих причин, лежащих в основе имеющихся у пациента жалоб.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Биохимические маркеры играют центральную роль в оценке состояния пациентов с болью в груди. Помимо стандартных лабораторных исследований (гемоглобин, лейкоциты, тиреоидные гормоны и т.д.), в наши дни центральную роль в оценке состояния пациентов из этой группы высокого риска играют особые маркеры, отражающие конкретные патофизиологические процессы. Многие из новых биохимических маркеров оказались полезны в выявлении лежащих в основе ОКС механизмов, но лишь некоторые из них стали широко применяться в практике [108].

МАРКЕРЫ НЕКРОЗА МИОКАРДА

Патофизиологические исследования у больных с нестабильной стенокардией раскрыли наличие очагов фокального клеточного некроза в миокарде дистально по отношению к вызывающей инфаркт артерии. Их наличие объясняют повторной эмболизацией тромбов [109, 110]. Фокальный клеточный некроз лишь изредка обнаруживается при исследовании уровня креатинкиназы и миокардиальной фракции креатинкиназы (КФК и КФК-МВ). Даже улучшенная, основанная на иммунологической диагностике тест-система для количественной оценки уровня КФК-МВ, превосходящая системы, основанные на измерении ферментативной активности, не сумела заметно повысить чувствительность в обнаружении минимальных повреждений миокарда. Миоглобин служит маркером, чей уровень при ИМ повышается раньше, чем КФК-МВ, но в приложении к специфичности его применение связано со сходными ограничениями (рис. 16.16; табл. 16.6).

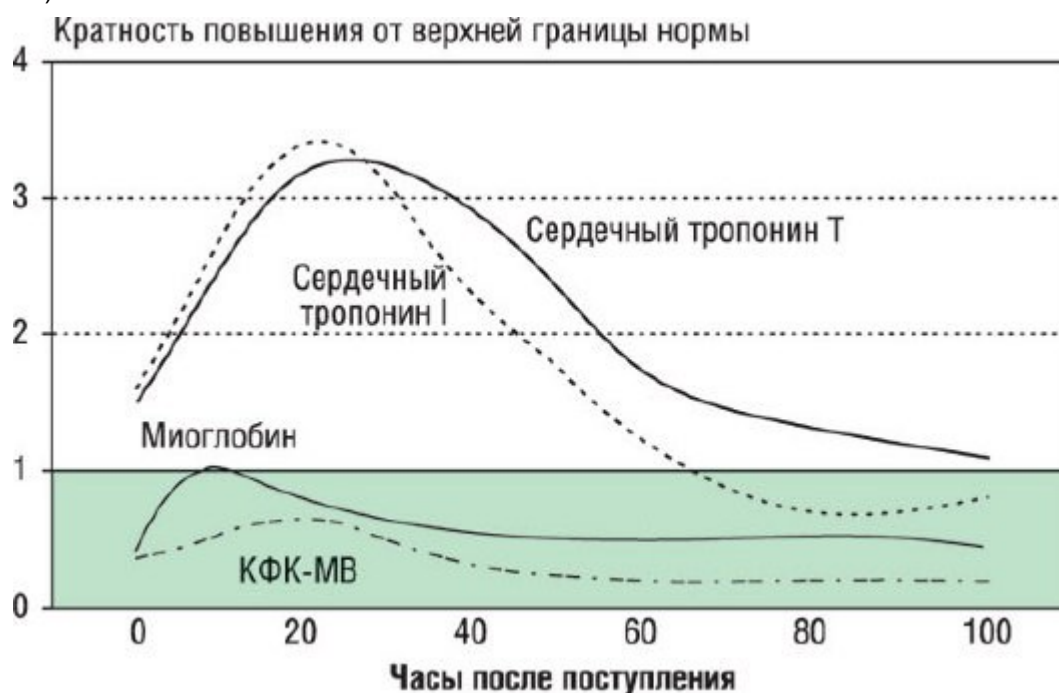


Рис. 16.16. Типичный период появления сердечных ферментов у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. КФК-МВ - МВ-фракция креатинфосфокиназы.

Таблица 16.6. Биохимические маркеры для детекции некроза миокарда

Маркеры	Молекулярная масса, кДа	Специфичность	Чувствительность	Первый подъем после ИМ	Пик после ИМ	Возвращение к норме
КФК-МВ	85,0	++	+	4 ч	24 ч	72 ч
Миоглобин	17,8	+	+	2 ч	6-8 ч	24 ч
Тропонин Т	33,0	+++	+++	4 ч	24-48 ч	5-21 сут
Тропонин I	22,5	+++	+++	3-4 ч	24-36 ч	5-14 сут

Биохимические сложности, связанные с ограничением возможности использования биохимических измерений уровня КФК-МВ и миоглобина для обнаружения минимальных повреждений миокарда, были разрешены после появления в начале 90-х годов анализов на сердечный тропонин Т и тропонин I. Комплекс тропонинов составляют три различных структурных белка (тропонины I, С и Т); он локализован в актиновых (тонких) нитях сократительного аппарата как скелетной, так и сердечной мышечной ткани, регулируя кальций-зависимое взаимодействие миозина и актина. Однако сердечные изоформы всех трех типов тропонина кодируются отдельными генами и могут

быть идентифицированы с использованием моноклональных антител, узнающих специфические для сердечных изоформ аминокислотные последовательности [111]. В то же время в кардиомиоцитах экспрессируются сердечные изоформы лишь тропонина Т и тропонина I. Соответственно обнаружение сердечного тропонина Т и тропонина I является высокоспецифичным для повреждения миокарда, что позволило сделать эти маркеры новым "золотым стандартом". В условиях ложноположительных повышений уровня КФК-МВ (например, при травме скелетных мышц) анализ на тропонин окажется способен выявить любое поражение миокарда. Таким образом, определение ИМ основывается на биохимических маркерах некроза, т.е. тропонинах.

Повышение уровня тропонина в периферической крови больных с ИМ может впервые быть обнаружено не позже, чем через 3-4 ч после инфаркта. Это связано с высвобождением маркеров цитозольного пула (см. рис. 16.16), за чем следует продолжительное (длительностью до 2 нед) появление маркера, связанное с продолжающимся протеолизом сократительного аппарата в некротизированном миокарде. Пропорциональный подъем уровня тропонина до высоких значений, в сравнении с низким уровнем тропонина плазмы у здоровых людей, делает возможным идентификацию поражения миокарда приблизительно у трети пациентов с признаками нестабильной стенокардии даже без повышения уровня КФК-МВ [112-120].

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Традиционное клиническое определение ИМ ВОЗ не учитывало повышения уровня биохимических маркеров, и вследствие этого было исправлено Объединением Европейского общества кардиологов и Комитетом Американского кардиологического колледжа (Joint European Society of Cardiology, American College of Cardiology Committee). Новое определение ИМ было основано на критерии биохимических маркеров, а именно на повышении уровня тропонина в результате необратимого повреждения клеток, в сочетании с клиническими признаками [121]. Эта концепция была дополнительно усилена в 2007 г. "Универсальным определением ИМ" ("Universal definition of myocardial infarction") [1]. Согласно последнему документу, ИМ определяют благодаря типичному повышению уровня сердечных тропонинов в сочетании с одним из следующих клинических симптомов ишемии миокарда: типичные симптомы, изменения картины ЭКГ, потеря жизнеспособного миокарда, или региональные нарушения подвижности сердечной стенки, обнаруженные с использованием визуализирующих технологий (табл. 16.7). Более того, в обращение была введена классификация пяти типов ИМ, отражающая механизм поражения клеток (табл. 16.8). Обновление определения повысило частоту диагностики ИМ и имело важные последствия для интерпретации результатов эпидемиологических исследований и клинических испытаний, как и собственно для лечения больных. Хотя многие врачи столкнулись с концептуальными трудностями в трансляции этого принципиального обновления в клиническую практику, ценность обновленных критериев обоснована ростом уровня риска у больных с повышением уровней тропонина.

Таблица 16.7. Определение инфаркта миокарда

Критерии острого инфаркта миокарда
<p>Термин ИМ следует использовать, когда есть признаки некроза миокарда, согласующиеся в клинической картине с ишемией миокарда. При этих условиях любой из нижеприведенных критериев соответствует диагнозу ИМ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обнаружение подъема и/или падения уровня сердечных биохимических маркеров (преимущественно тропонина), чтобы по меньшей мере хотя бы одно значение было выше 99-го перцентиля верхнего относительного лимита, а также при наличии признаков ишемии миокарда совместно с одним из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> □ симптомы ишемии; □ изменения ЭКГ, указывающие на новую ишемию (новые <i>ST-T</i> изменения или новая БЛНПГ); □ развитие патологических зубцов Q на ЭКГ; □ визуализация признаков новой потери жизнеспособности миокарда или новой региональной аномалии движения стенки • ВСС, включающая остановку сердца, часто с симптомами, предполагающими ишемию миокарда, и сопровождающуюся, по-видимому, новым подъемом <i>ST</i> или вновь возникшей БЛНПГ, и/или со свидетельством наличия свежего тромба на коронарографии и/или аутопсии. Но смерть наступает еще до того, как становится возможным получить образцы крови или в то

<p>время, когда сердечные биохимические маркеры еще не появились в крови</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для ЧТА у пациентов с нормальным уровнем тропонина подъем сердечных биомаркеров выше 99-го перцентилля верхнего относительного лимита служит указателем на перипроцедурный некроз миокарда. По соглашению, увеличение уровня биохимических маркеров больше, чем в три раза по отношению к уровню 99-го перцентилля верхнего относительного лимита, было признано как определяющее ИМ, относящийся к ЧТА. Определен субтип, относящийся к стентовому тромбозу • Для АКШ у пациентов с нормальным уровнем тропонина подъем сердечных маркеров больше, чем 99-го перцентилля верхнего относительного лимита, служит указателем на перипроцедурный некроз миокарда. По соглашению, подъем уровней биохимических маркеров больше, чем в пять раз по отношению к уровню 99-го перцентилля верхнего относительного лимита, а также либо патологические зубцы Q, либо БЛНПГ, либо ангиографически задокументированная окклюзия венечной артерии или шунта, или визуализация признаков потери жизнеспособности миокарда, являются признаками ИМ вследствие АКШ • Патоморфологические находки, свидетельствующие об остром ИМ
Критерии для постановки диагноза первичный инфаркт миокарда
Любой из нижеприведенных критериев удовлетворяет диагнозу первичного ИМ
<ul style="list-style-type: none"> • Развитие новых патологических зубцов Q с или без симптомов • Визуализация свидетельств о регионе потери жизнеспособности миокарда, то есть истончение стенки и утеря способности к сокращению, при отсутствии неишемических причин • Наличие вылеченного или лечящегося ИМ

Таблица 16.8. Клиническая классификация разных типов инфаркта миокарда

Тип 1
Спонтанный ИМ образуется в результате ишемии, вызванной первичными коронарными событиями, например эрозия или разрыв/рассечение бляшки
Тип 2
Вторичный ИМ, образующийся из-за ишемии, вызванной либо возросшей потребностью в кислороде, либо сниженным уровнем снабжения кислородом, например спазмом венечной артерии, эмболией венечной артерии, анемией, аритмией, артериальной гипертонией или гипотонией
Тип 3
ВСС, включая остановку сердца, часто с симптомами, предполагающими ишемию миокарда, сопровождаемую, по-видимому, подъемом сегмента ST или БЛНПГ, а также наличием свежего тромба в венечной артерии, доказанным результатами ангиографии и/или аутопсии. Однако смерть наступает до того, как появляется возможность собрать образцы крови, или в то время, когда биохимические маркеры в крови еще не появились
Тип 4а
ИМ, ассоциированный с ЧТА
Тип 4b
ИМ, ассоциированный с тромбозом стента, подтвержденный результатами ангиографии или

аутопсии
Тип 5
ИМ, ассоциированный с АКШ

ТРОПОНИНЫ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКОВ

В ходе многочисленных клинических испытаний было показано, что уровни тропонина Т и тропонина I сильно связаны с возрастанием риска как в острой фазе госпитализации, так и в ходе отдаленного этапа восстановительного периода. В первом сообщении об уровнях тропонина Т в небольшой когорте пациентов с нестабильной стенокардией сообщалось, что уровень риска смерти и развития ИМ в ходе госпитализации был повышен даже при проведении антитромботической терапии аспирином* и гепарином [113]. В позднейшем клиническом испытании было показано, что прогноз коррелирует с абсолютными значениями концентрации тропонина Т в течение 5-месячного периода наблюдения [116]. Пиковые значения в течение первых 24 ч представляют лучший независимый прогностический фактор, а отсутствие тропонина Т превосходит результаты анализа на КФК-МВ в отношении идентификации группы низкого риска [122]. Более того, сочетание анализа на тропонин Т с ЭКГ напряжения представляет отличную систему для оценки степени риска при нестабильной стенокардии [123]. В ходе 5-месячного периода наблюдения смерть и развитие ИМ произошли лишь у 1% больных, если и результаты анализа на тропонин, и ЭКГ напряжения были нормальными. В то же время вероятность развития этих явлений достигла 50%, когда результаты обоих тестов были патологическими. Более того, прогностический потенциал тропонина Т в полном спектре больных с ОКС, включая ИМ, был оценен в разделе клинического испытания фазы IIA с акронимом GUSTO (Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries) [124]. Проведение единичного анализа в течение 2 ч после госпитализации позволяло с высокой точностью прогнозировать 30-суточную смертность и тяжкие осложнения. Прогностическая значимость была независима от результатов ЭКГ-исследований и превосходила результаты анализов на КФК-МВ.

Было доказано, что подъем уровня сердечного тропонина I имеет прогностическое значение, сходное с подъемом уровня тропонина Т. В клиническом испытании TIMI фазы IIIB (в которое включали больных с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q) уровень смертности у больных соответствовал уровню тропонина I, достигая у больных максимального значения 7,5% после 42-дневного периода наблюдения [115].

Тропонин становится особо привлекательным маркером, поскольку в добавление к своему прогностическому значению анализ имеет важные области терапевтического применения. Возрастание риска у больных с повышением уровней тропонинов обратимо применением ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и ранним проведением инвазивного вмешательства [125].

ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПОНИНОВ

Поскольку измерение уровня тропонинов играет центральную роль в диагностике ИМ и выборе схем лечения у больных с ОКС, ясное определение пороговых значений становится совершенно необходимым. Трудность определения верных диагностических порогов для тропонинов умножается существованием многих видов анализов на тропонин I, с разными значениями норм [126]. Рекомендуемый порог для уровня тропонина при патологии - это концентрация выше 99-го перцентиля здоровой контрольной популяции [1, 125]. Кроме того, качество анализа зависит от достаточности аналитической точности, определяющейся как соответствующая коэффициенту вариации <10%. В прошлом коммерчески доступные наборы для анализа на тропонин не были способны измерить концентрацию тропонина на уровне 99-го перцентиля с необходимой точностью. Наиболее низкая концентрация, которая могла быть измерена с помощью коэффициента вариации <10%, была фактически в 1,4-4,4 раза выше, чем концентрация на уровне 99-го перцентиля [127]. С появлением вновь разработанных наборов для высокочувствительного и ультрачувствительного анализа на тропонин измерение концентрации тропонина на уровне 99-го перцентиля с необходимой точностью стало возможным. Некоторые из таких вновь разработанных наборов для анализа уже появились на коммерческом рынке и в настоящее время являются доступными; другие станут использоваться в рутинной клинической практике в ближайшем будущем.

Поскольку пороги чувствительности этих новых высокочувствительных наборов для анализа на тропонин ниже, чем для уже имеющихся наборов, число диагностируемых случаев ИМ будет

возрастать. Кроме того, диагностика ИМ будет возможна на более ранних сроках. С другой стороны, при использовании этих новых высокочувствительных наборов повышение уровня тропонина станет возможным не только при ИБС, но и при иных хронических ССЗ. Возможно, повышение уровня тропонина будет также обнаруживаться после значительной физической нагрузки или в результате серьезного воздействия на сердце других некоронарогенных факторов. В результате для верной сортировки больных с ИМ и выбора правильной стратегии лечения станет важным проведение дифференциальной диагностики повышения уровня тропонина и тщательной оценки динамики подъемов и снижений уровня тропонина.

Трудность с определением верных диагностических порогов для тропонинов умножается существованием многих видов анализов на тропонин I, с разными значениями норм. Многие производители сообщают о наличии двух порогов: "диагностического" порога, используемого для точной диагностики ИМ на основе сравнения с предшествующими показателями КФК-МВ, и более низкого "рекомендательного" порога, указывающего на возможность ИМ, что важно для прогноза. Хотя трудности в развитии терминологии и выборе диагностических пороговых значений для невысокого подъема уровня тропонина обсуждаются до сих пор, клиническая значимость повышения уровня тропонинов при подозрении на ОКС считается неопровержимо установленной.

Клинической разницы между тропонином Т и тропонином I не обнаружено. Разница в результатах исследований объясняется преимущественно различиями в критериях включения, составе выборки и применением наборов для анализа, имеющих разную диагностическую чувствительность. Диагностические значения должны быть основаны на результатах тщательно проведенных клинических испытаний для индивидуальных типов наборов для анализа на тропонин I; их генерализация для разных типов наборов для анализа на тропонин I недопустима.

Подозрение на ОКС соответствует наличию потенциально угрожающего состояния, и экономия времени на этапе выбора схемы лечения и в ходе дальнейшего ведения пациента может стать решающей. В проспективных исследованиях было показано, что стратификация рисков, основанная на протоколах, предусматривающих немедленное проведение исследования тропонина при госпитализации больного по скорой, и повторное исследование спустя 6-12 ч являются, в целом, надежными [117, 125]. Одиночного исследования, проведенного при госпитализации больного, недостаточно для стратификации рисков, поскольку оно упускает до 10% больных с высокой степенью риска.

ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ

Единственным препятствием, исходно стоявшем на пути общего признания определения уровня тропонинов "золотым стандартом" в диагностике поражений миокарда, стало наблюдение повышения концентрации тропонинов в редких случаях, обусловленных внесердечными причинами, чаще всего у пациентов с ХПН. Хотя измерение уровней сердечных тропонинов в целом расценивается как высокоспецифичное для повреждения миокарда, повышение уровня сердечного тропонина без повреждения миокарда было описано для ряда состояний, включая черепно-мозговые травмы, субарахноидальные кровоизлияния, эндокринные заболевания, полимиозит, дерматомиозит и онкогематологические заболевания [127, 128] (табл. 16.9). Проведенные в отделениях интенсивной терапии исследования показали, что уровни тропонина повышены у септических больных. Важно, что концентрации тропонина у таких больных коррелировали с дисфункцией ЛЖ и наличием полиорганной недостаточности. Однако остается неизвестным, может ли подъем уровня тропонина повлиять на длительность госпитализации или выживаемость [129].

Таблица 16.9. Причины подъема уровня тропонина

Сердечные повреждения, а также хирургические вмешательства, ампутация, электростимуляция и др.
Выраженная СН - острая и хроническая
Расслоение аорты
Заболевания аортальных клапанов
Гипертрофическая кардиомиопатия

Тахикардия или мерцательная брадикардия, или блокада сердца
Синдром апикального вздутия
Острый некроз скелетных мышц с повреждением сердца
Легочная эмболия, тяжелая легочная гипертензия
ХПН
Острая неврологическая болезнь, включая инсульт или субарахноидальное кровоизлияние
Инфильтрирующие болезни, например амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз и склеродермия
Воспалительные заболевания, например миокардиты или эндо- и перикардиты, распространившиеся на миокард
Лекарственная токсичность или токсины
Серьезно больные пациенты, особенно с дыхательной недостаточностью или сепсисом
Ожоги, особенно если поражено больше 30% поверхности тела
Чрезмерные физические усилия

Повышение уровней сердечных тропонинов часто обнаруживается у пациентов с терминальным поражением почек в отсутствие нестабильной стенокардии. Даже при использовании более специфичных наборов для анализа тропонина Т второго поколения, у 53% асимптомных больных с терминальным поражением почек подтверждается повышение уровня сердечного тропонина Т [130-132]. Повышенная концентрация указывает на повышенный риск смертности от всех причин [130-133]. Учитывая низкую распространенность патологических значений тропонина I среди асимптомных пациентов с терминальным поражением почек, было предложено, что в этой группе пациентов он может служить более специфичным маркером ишемии миокарда, чем тропонин Т [133, 134]. Вероятно, несколько факторов могут объяснить расхождение между тропонинами I и Т. При повреждении клетки свободные цитозольные белки высвобождаются рано: оценочные значения составляют 7% для тропонина Т в сравнении с 3,5% для тропонина I [135]. Объем тропонина Т на грамм миокарда двукратно превышает объем тропонина I [136]. Более того, при уремии концентрация сыворотки и высвобождение связывающих белки факторов увеличены. Поскольку тропонин I высвобождается из миокарда лишь в форме комплексного соединения, а тропонин Т - и в форме комплексного соединения, и в свободной форме, то возможно, что уремия может влиять на обнаружение, высвобождение и клиренс различных субъединиц тропонина. Поскольку молекулы свободного и связанного тропонина Т имеют большие размеры (37 и 77 кДа соответственно), почки вряд ли могут быть ответственными за их клиренс. Разумеется, значения времени полужизни и клиренса тропонина I после ИМ выглядят сходными у пациентов с нормальной функцией почек и с терминальным их поражением [137].

В нескольких исследованиях изучение прогностической роли тропонинов сыворотки больных с ХПН проводилось с использованием более современных наборов для анализа. В крупнейших из таких исследований [138] было обнаружено, что уровень тропонина Т повышен чаще, чем тропонина I, но оба предсказывают увеличение смертности. В приложении к ОКС исследование свыше 7000 пациентов показало, что тропонин Т служит важным фактором, предсказывающим неблагоприятный исход как у больных с ХПН, так и без нее [139]. В заключение скажем: значения концентрации сердечного тропонина сыворотки крови часто повышены у асимптомных больных с ХПН. Вероятно, это обусловлено мультифакторной природой патологии, потенциально включающей дисфункцию сердца, гипертрофию ЛЖ, а также субклинический ИМ, и связано с повышением риска заболеваемости и смертности.

МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА (НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ)

Миокардиальный стресс, ведущий к нейрогуморальной активации со стороны сердца, может мониторироваться измерением системных уровней натрийуретических пептидов, секретируемых сердцем. Предсердные натрийуретические пептиды типа А (ANP) синтезируются преимущественно в предсердиях, в то время как натрийуретические пептиды типа В (BNP) синтезируются преимущественно в миокарде желудочков сердца. Оба типа пептидов синтезируются как прогормоны (*proANP* и *proBNP*), которые после секреции преобразуются в биологически активные пептиды (*ANP* и *BNP*) и N-терминальные фрагменты прогормона (*NT-proANP* и *NT-proBNP*). Натрийуретические пептиды высвобождаются в основном в ответ на увеличение степени растяжения или напряжения стенки и вовлекаются в регуляцию АД, объема крови и баланса натрия путем модуляции натрийуреза, вазодилатации и ингибирования РААС, так же как и симпатической нервной системы. В патологических состояниях уровни *BNP* и *NT-proBNP* пропорционально становятся выше, чем уровни *ANP* и *NT-proANP*, что привлекает больше интереса с точки зрения применения в клинической практике [140].

Хотя существуют различия между физиологическими свойствами *BNP* и *NT-proBNP*, параметрами их полужизни и клиренса, судя по всему, не существует клинически значимых различий в применении этих двух маркеров в диагностике и прогнозе.

Оба натрийуретических пептида - высокочувствительные и достаточно специфические маркеры обнаружения дисфункции ЛЖ. В результате исследователи исходно концентрировались на предикативной ценности натрийуретических пептидов в отношении больных с ХСН. Однако, помимо этого, существуют полученные в экспериментах на животных твердые доказательства того, что ишемия миокарда сама по себе, независимо от наблюдаемых гемодинамических изменений, служит стимулятором высвобождения *BNP* и *NT-proBNP* [141, 142]. Отсюда фокус исследований был расширен, и началось изучение диагностической и прогностической ценности пептидов у больных с ИБС, стабильной стенокардией, а также с ОКС.

У пациентов со стабильной стенокардией уровни натрийуретических пептидов типа В повышены пропорционально степени индуцированной ишемии миокарда и степени вовлечения венечных артерий [143]. Однако *BNP* и *NT-proBNP* имеют недостаточную чувствительность и специфичность, чтобы использоваться для указания на ишемию миокарда. В результате они не являются полезными диагностическими маркерами в обычной клинической практике этой патологии. Было показано, что натрийуретические пептиды типа В служат важными прогностическими факторами смертности, не зависящей от функции ЛЖ, клинических признаков СН и традиционных факторов риска [144, 145]. Аналогично в результатах многочисленных клинических исследований сообщалось, что пациентам с симптомами ОКС и повышенными уровнями натрийуретических пептидов типа В присуща в 3-5 раз более высокая смертность по сравнению с такими же больными с более низкими уровнями *NT-proBNP* или *BNP* [146-151]. В самом деле, связь повышения уровней натрийуретических пептидов типа В со смертностью остается сильной даже после компенсации по возрасту, классу СН по Киллип (Killip), ФВ ЛЖ, определенной по данным ЭхоКГ и установленному значению шкалы клинического риска, например TIMI [152]. Однако важнее то, что определение натрийуретических пептидов типа В позволяет отличить пациентов высокого риска среди пациентов с предполагаемым ОКС или болью в груди без повышения уровней тропонина, которых обычно относят к группе низкой степени риска [153]. Вследствие этого проведение анализа на натрийуретические пептиды типа В было введено в современные руководства [125]. Следует отметить, что хотя по количеству натрийуретических пептидов типа В возможно предсказать уровень смертности и развития СН, нельзя прогнозировать рецидивы ишемических явлений [147].

Согласно существующим в настоящее время данным, в качестве пороговых уровней, указывающих на пациентов высокого риска, рекомендуется использование значений выше 80 пг/мл для *BNP* и выше 500 пг/мл для *NT-proBNP*.

Несмотря на высокое прогностическое значение натрийуретических пептидов типа В, остается невыясненным, могут ли быть выведены специфические клинические приложения из оценки уровней натрийуретических пептидов типа В у больных с ИБС. Данные ретроспективного анализа результатов клинических испытаний с включением больных с ОКС указывают на пользу раннего проведения инвазивного вмешательства у пациентов с повышением уровня *NT-proBNP*. Однако в настоящее время не могут быть даны общие рекомендации [148, 154-156]. Потенциал натрийуретических пептидов типа В в предсказании пользы терапии иАПФ у больных со стабильной стенокардией оценивался при ретроспективном анализе результатов двух масштабных клинических испытаний. В обоих случаях было обнаружено, что иАПФ в равной мере эффективны вне зависимости от уровней натрийуретических пептидов типа В [157].

В заключение следует указать, что оценка натрий-уретических пептидов типа В у пациентов с клиническими проявлениями ОКС представляет прогностическую информацию, дополнительную к получаемой в ходе традиционной оценки рисков. Однако существующие в настоящее время данные не позволяют выработать ясные рекомендации по ведению больных с повышенными уровнями BNP или NT-proBNP.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Среди многочисленных маркеров воспаления, исследованных за последнее десятилетие, высокочувствительный С-реактивный белок является наиболее полно изученным в полном спектре популяций: от практически здоровых до пациентов с факторами риска ССЗ, стабильной стенокардией и ОКС. Физиологическая роль С-реактивного белка ясна не полностью, но его свойства относятся к неспецифическим защитным механизмам. В ответ на повреждение миокарда или местное воспаление, С-реактивный белок синтезируется гепатоцитами, стимулируемыми различными цитокинами [158, 159]. Кроме того, существуют некоторые данные, позволяющие предположить местное высвобождение С-реактивного белка из атеросклеротических бляшек. У больных с ИМ повышению уровня С-реактивного белка также способствует острый воспалительный процесс, индуцированный повреждением миокарда [119, 147].

Результаты нескольких эпидемиологических исследований показали, что повышения концентраций высокочувствительного С-реактивного белка в пределах референтного интервала связаны с повышенным риском развития ИМ, инсульта, поражения периферических артерий и ВСС у практически здоровых мужчин и женщин [160-163]. Эти данные сочетаются с данными фундаментальных исследований, подтверждающими, что воспаление играет важную роль в запуске и прогрессии атеросклероза. Однако в сравнительных исследованиях С-реактивный белок мало добавил к прогностическим данным, получаемым в результате проведения анализа традиционных факторов риска, включая ХС ЛПНП [164-167].

В приложении к ОКС результаты большого числа исследований с включением тысяч больных подтвердили, что изменения уровня высокочувствительного С-реактивного белка определяют развитие сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся в краткосрочной, а также долгосрочной перспективе. Связь величины высокочувствительного С-реактивного белка с риском смерти у больных с ОКС оказалась независима от выбора стратегии лечения, и предикативная информация была инкрементна по отношению к шкале рисков TIMI и другим биохимическим маркерам. Существуют также твердые доказательства того, что среди больных с ОКС без повышения уровней тропонинов повышение уровня С-реактивного белка указывает на наличие риска [119, 168, 169]. Исследование FRISC подтвердило, что смертность связана с повышением уровня С-реактивного белка в момент знакового явления и что он продолжает расти в течение нескольких следующих лет [119, 168-174].

Поскольку С-реактивный белок не является "пассивным наблюдателем", а играет активную роль в прогрессии атеросклероза, исследования уровня высокочувствительного С-реактивного белка могут быть полезными для таргетной (целенаправленной) терапии. И действительно, результаты нескольких исследований продемонстрировали, что эффект агрессивного снижения уровня липидов статинами наиболее эффективен для больных, у которых ЛПНП были снижены ниже 70 мг/л и высокочувствительный С-реактивный белок ниже 2 мг/л [175-177]. После терапии высокими дозами статинов внутрисосудистое УЗИ может обнаружить даже регрессию бляшек, с наибольшим их уменьшением у тех пациентов, у кого уровни ЛПНП, и С-реактивного белка были ниже средних значений [178]. Следовательно, существуют значимые доказательства того, что анализ высокочувствительного С-реактивного белка должен применяться для выявления тех пациентов, для кого применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может быть наиболее благотворным.

Точно так же, как в случае классификации пациентов со стабильной стенокардией или в рамках первичной профилактики, значения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ниже 1 мг/дл выявляются у больных с низкой степенью риска, в пределах 1-3 мг/дл - у больных с умеренной степенью риска и выше 3 мг/дл - у больных высокого риска. Для оценки рисков в острой фазе ОКС в прогностических целях должно использоваться значение верхней границы, равное 10 мг/л [179].

АНАЛИЗ "НА МЕСТЕ"

Анализы "на месте" (*Point-of-care tests*) определяются как анализы, которые должны проводиться непосредственно у постели больного или поблизости - например, в пределах отделений скорой помощи, центра сортировки больных с болью в груди или в палате интенсивной терапии.

Соответственно, подоплекой проведения анализов "на месте" становится снижение затрат времени на проведение анализов.

Доступные типы анализов "на месте" включают анализы на тропонины, креатинфосфокиназы-MB, миоглобин и натрийуретические пептиды типа B [180-182]. Эти не требующие оборудования, одноразовые системы основаны на использовании небольших количеств смешанной с антикоагулянтами периферической крови и позволяют установить наличие или отсутствие отклонения концентраций сердечных белков от нормы в течение 15-20 мин. Будучи основанными на принципе иммунохроматографии, такие наборы для анализов обеспечивают количественное определение белков миокарда при помощи моно- или поликлональных антител, специфичных к белку-мишени. Процесс анализа запускается нанесением оговоренного количества цельной крови или плазмы на тестовую полоску. Клеточные компоненты крови отделяются из образцов цельной крови проницаемой мембраной. Если в образце присутствуют повышенные концентрации сердечных маркеров, меченные цветовыми индикаторами антитела связываются с белками. При помощи методов твердофазной технологии комплексы белок-антитело прикрепляются к иммобилизованному лиганду, входящему в состав системы. В конечном итоге, процессы связывания антител и миграции приводят к видимому изменению окраски определенного участка тест-системы.

Национальная академия клинической биохимии (The National Academy of Clinical Biochemistry) вместе со специальной группой Европейского общества кардиологов (ESC Task Force Report) рекомендуют применение анализов "на месте", если логистика клиники неспособна в любой момент обеспечить получение результатов исследования на сердечные маркеры в течение 1 ч [79, 183, 184]. Технология анализов "на месте" должна быть аналитически точной и сравнимой с методами, применяемыми в центральной лаборатории. В крупных исследованиях результаты анализов "на месте" были подтверждены сравнением с количественными измерениями; такие анализы могут проводиться средним медицинским персоналом [117, 118, 185-187].

Оценка результатов анализов "на месте" проводится визуально, и поэтому считается субъективной. Другим важным ограничением становится то, что визуальная оценка обеспечивает лишь указание "да/нет", без получения конкретной информации о концентрации маркера в крови. В целом, более яркий или проявляющийся раньше сигнал указывает на более высокую концентрацию маркера в образце, но это также субъективно. Чтобы избежать ложной интерпретации результатов, необходимо тщательно проверить сигнал тест-системы точно через указанное в инструкции к конкретному набору время и под хорошим освещением; особенно это важно в случае пограничной интенсивности связывания антител. Даже блеклое окрашивание может быть расценено как положительный результат анализа. Для оценки подобных тестов не требуются особые навыки и длительная подготовка. Соответственно такие анализы могут проводиться медицинским персоналом разного уровня [188]. Результаты многочисленных исследований показали, что анализы "на месте" надежны, если приняты во внимание перечисленные выше моменты [117, 189]. Было показано, что время до появления сигнала <10 мин позволяет идентифицировать подгруппу пациентов особого риска [190]. В наши дни появились оптические системы считывания для большинства анализов "на месте", способные также обеспечить распечатывание количественных результатов [187, 191].

КОМПЛЕКСНЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Поскольку ОКС является сложным (комплексным) явлением, для стратификации рисков может быть полезным использование нескольких маркеров, отражающих соответствующие патофизиологические направления (рис. 16.17). Здесь можно выделить маркеры для оценки острого риска ИМ и для оценки риска долговременной смертности. Комбинированное использование маркеров некроза миокарда, воспаления и нейрогуморальной активации может значительно расширить наши возможности верной идентификации пациентов с высоким уровнем риска в отношении будущего развития поражения сердечно-сосудистой системы. Результаты нескольких исследований продемонстрировали, что мультимаркерный подход улучшает качество стратификации рисков [27, 192]. В настоящее время рекомендуется применение анализов на тропонины для стратификации острых рисков по прибытии пациента в стационар. В последующие дни проведение анализов на BNP или *NTproBNP* позволяет оценить область, подверженную риску во время острого периода, и ее воздействие на исход в долгосрочной перспективе. В настоящее время лишь С-реактивный белок широко применяется для определения фоновой воспалительной активности, лежащей в основе смертности таких больных в отдаленном периоде; этот анализ может быть проведен до выписки больного.

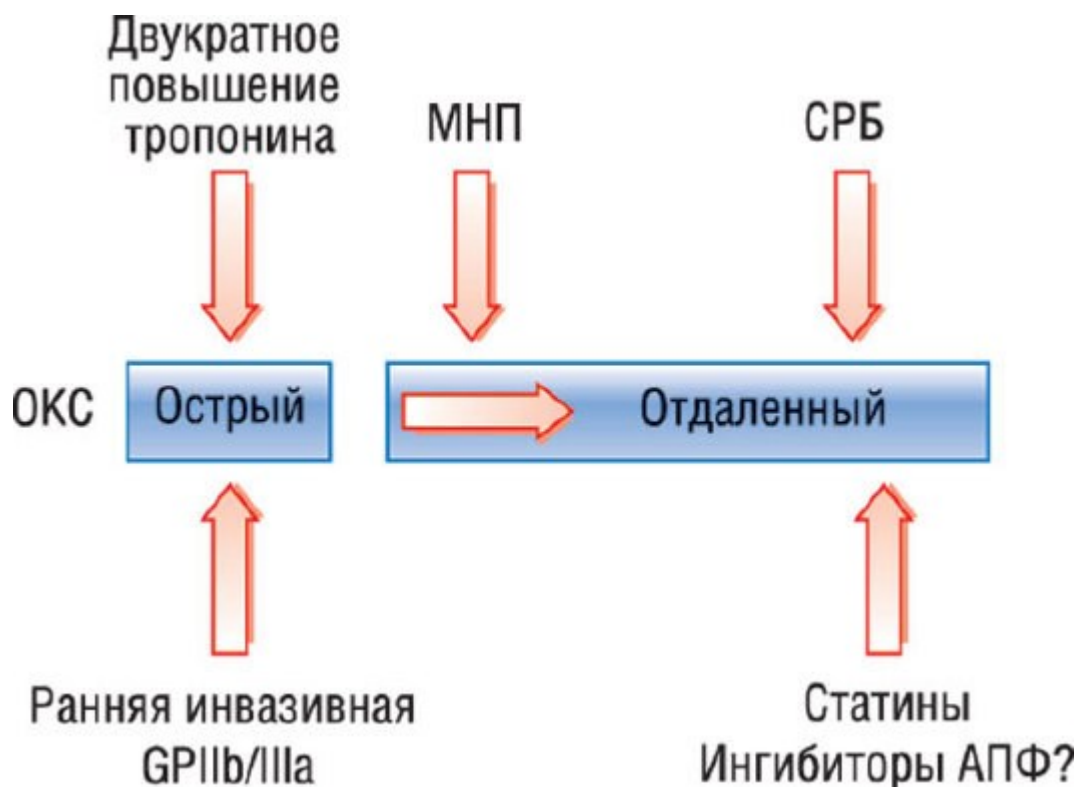


Рис. 16.17. Мультимаркерное тестирование при остром коронарном синдроме (ОКС) в течение госпитализации. СРБ - С-реактивный белок; МНП - мозговой натрийуретический гормон.

НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

По-прежнему большое число пациентов имеют высокую степень риска, неустановимого при помощи известных биохимических маркеров, широко используемых в настоящее время (т.е. тропонинов, BNP и высокочувствительного С-реактивного белка). Поскольку патофизиология ОКС сложна, скорее всего, в будущем будет использоваться не единственный маркер, а комбинация маркеров, соответствующих разным механизмам. В связи с этим с целью дальнейшего улучшения качества диагностики и оценки рисков проводится поиск комбинации идеальных маркеров.

В течение последнего десятилетия было обнаружено и исследовано огромное количество новых биомаркеров. Это стало возможным благодаря нескольким причинам. Возрастание понимания лежащих в основе атеросклероза и атеротромбоза патофизиологических процессов обеспечило возможность исследования многочисленных ферментов, цитокинов, молекул адгезии и растворимых рецепторов как потенциально применимых биохимических маркеров. Кроме того, новые технологии, основанные на принципах протеомики и геномики, оказались способны идентифицировать новые белки и гены, связанные с разными этапами заболевания. Наконец, существующие банки образцов сыворотки и плазмы, созданные в ходе масштабных клинических испытаний, были доступны для ретроспективного изучения прогностической и диагностической ценности этих новых биохимических маркеров.

С точки зрения науки, можно провести границу между маркерами, отражающими активацию тромбоцитов, коагуляцию, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, дестабилизацию и разрыв бляшек, ишемию и некроз, а также миокардиальный стресс (рис. 16.18). Применение многих из них позволяет получить обнадеживающие результаты, но они все еще находятся далеко от широкого внедрения в клиническую практику и должны пройти разные фазы испытаний. Этот путь включает различные этапы, от первых экспериментальных исследований, изучения аналитической и преаналитической природы, за которыми следуют клинические испытания как демонстрационные примеры, подтверждающие и сравнительные анализы, а также исследования с вмешательством. Новые маркеры могут быть рекомендованы для широкого применения в клинической практике, только если это твердо обосновано и если показано, что это повышает объем получаемой информации, применимой для улучшения лечения больных [193, 194].

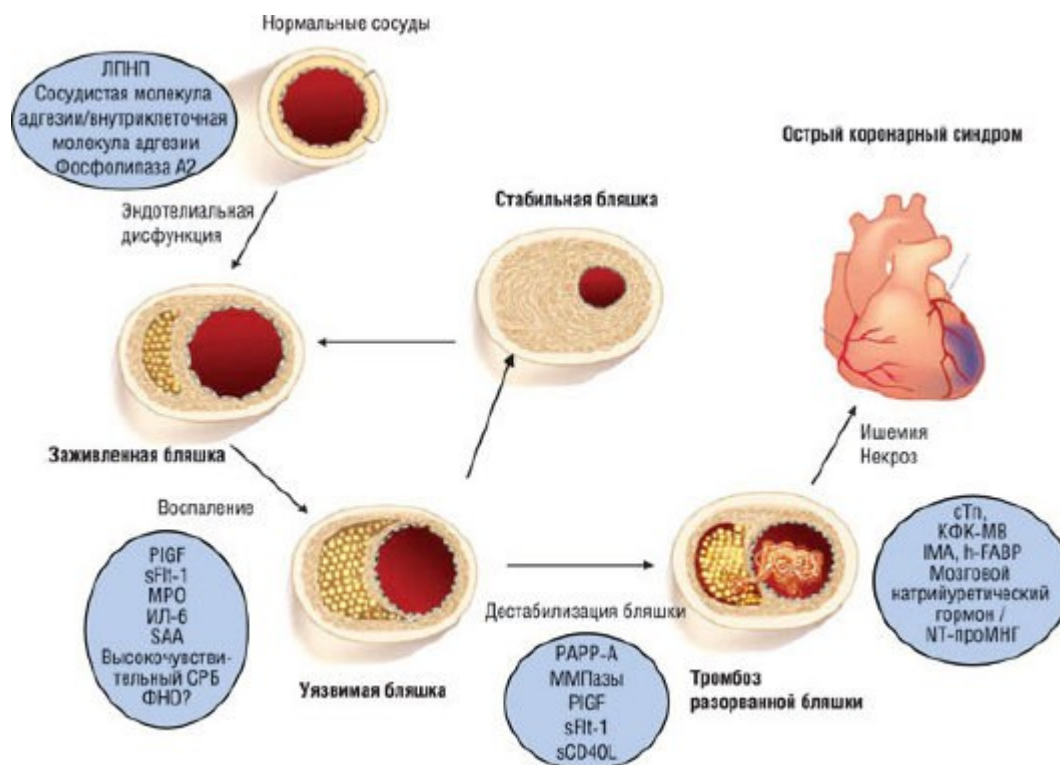


Рис. 16.18. Биомаркеры при ОКС. ММПазы - матриксные металлопротеиназы; МРО - миелопероксидаза; ИЛ-6 - интерлейкин-6; SAA - сывороточный амилоид А.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Методы визуализации являются вторичными в диагностике ОКС. Как правило, они только подтверждают или исключают рабочий диагноз, основанный на биохимических маркерах и ЭКГ.

КОРОНАРОГРАФИЯ

Это "золотой стандарт" диагностики ИБС. Больные с многососудистым поражением или поражением ствола левой венечной артерии имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий. Роль коронарографии в оценке критичности бляшки и других повреждений исключительно важна, если предполагается последующая реваскуляризация. Сложные стенозы, бифуркационные поражения и извитость стенозированных сосудов служат показателями высокого риска. Самый высокий риск имеется при дефектах наполнения, так как при этом существуют внутрисосудистые тромбы. У 10-15% пациентов с болью в груди нет поражения венечных артерий и у них диагноз ИБС исключается (также см. главу 8).

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

В настоящее время данное исследование не может заменить коронарографию при ОКС из-за субоптимальной диагностической точности. Более того, у больных с ОКС из-за высокой вероятности в необходимости выполнения коронарной ангиопластики со стентированием КТ сердца не является оптимальным методом диагностики, так как на него теряется время, пациент получает контрастный препарат и дозу облучения (см. также главу 6).

ДВУХМЕРНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Это полезное исследование, если оно выполняется опытными руками пациенту с болью в груди. Систолическая функция ЛЖ - важный прогностический показатель для больного с ИБС. Регионарные нарушения сократимости могут наступить сразу после ишемии, задолго до некроза, но они неспецифичны для острых событий и могут быть результатом старого ИМ. Транзиторная локальная акинезия и гипокинезия сегментов ЛЖ могут определяться в ходе ишемии, с восстановлением нормальной кинетики стенки при прохождении ишемии. Отсутствие нарушений локальной сократимости исключает наличие ИМ. ЭхоКГ имеет ценность для диагностики других причин болей в груди - расслоение и разрыв аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, перикардит и массивная ТЭЛА (также см. главу 4).

ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ

Обычно этот метод исследования недоступен, поэтому у острых больных он используется редко. Нормальная скintiграмма миокарда с ^{99}Tl в покое достоверно исключает крупноочаговый ИМ. Однако ненормальная скintiграмма не указывает на острый ИМ, если только нет данных, что раньше скintiграмма была нормальной, до наступления острого состояния, но она указывает на наличие ИБС и необходимость дальнейшего обследования.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Это новая технология, становящаяся в настоящее время все более доступной. МРТ сердца еще пока не стала рутинной процедурой для визуализации венечных сосудов, но позволяет получить информацию о регионарной сократимости, перфузии и жизнеспособности миокарда. Это позволяет идентифицировать больных с ОКС и острым ИМ. Кроме того, МРТ может исключить или подтвердить другие причины боли в груди - миокардит, перикардит, расслаивающую аневризму аорты и ТЭЛА (рис. 16.19) (также см. главу 5).

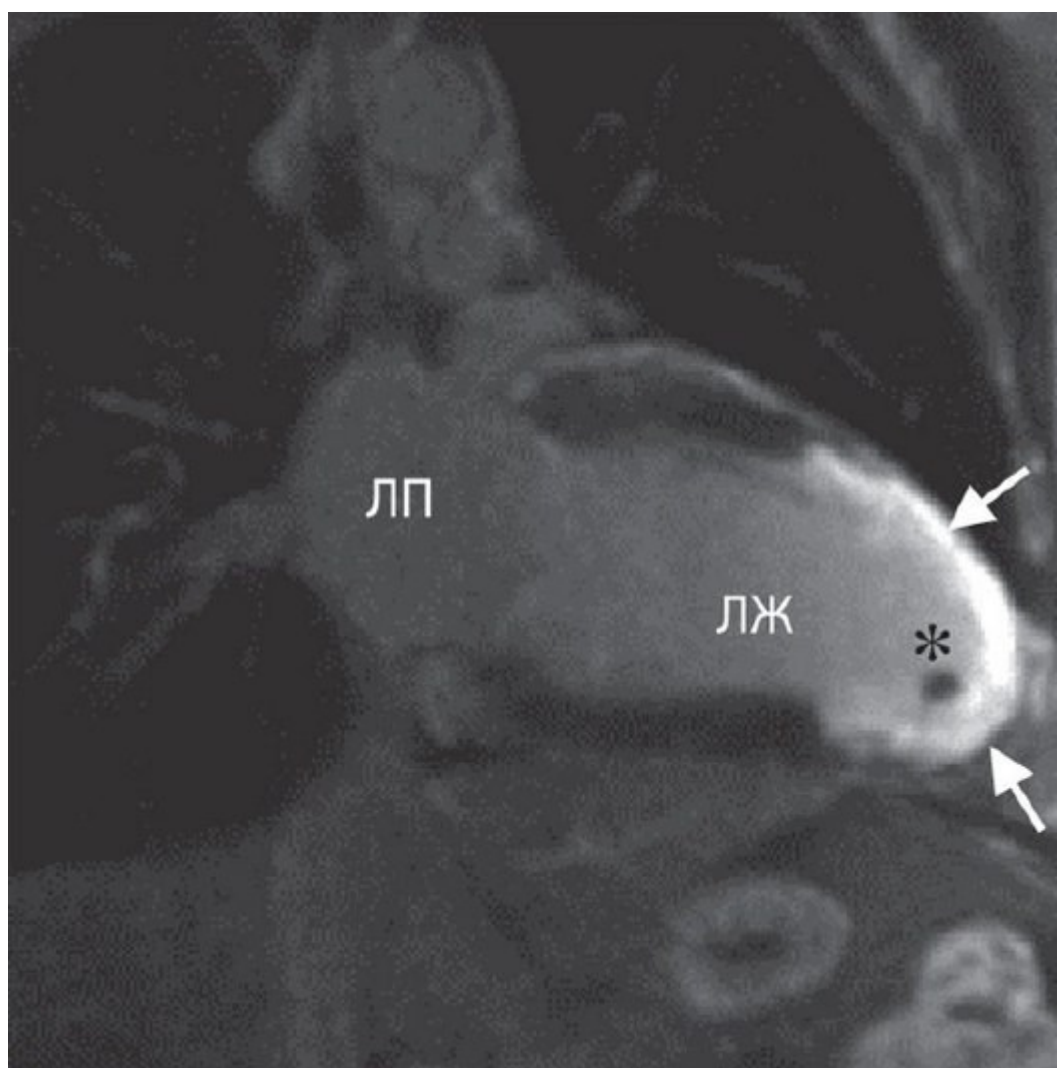


Рис. 16.19. Длинная вертикальная ось ЛЖ при инверсном рендеринге T1-взвешенного эхо-сигнала через 10 мин после введения гадолиний-содержащего контраста. Показан большой участок гипернакопления препарата в передней стенке и верхушке (позднее накопление), говорящее о трансмуральном инфаркте. Тромб в верхушке виден как дефект наполнения контраста.

ГРАДАЦИЯ РИСКА

Различные параметры для детекции уровня риска суммируют для оценки риска. С этой целью было разработано несколько шкал, прошедших исследования на различных выборках пациентов. Хотя вклад индивидуальных факторов риска трудно оценить у постели больного, шкалы GRACE и

TIMI дают простые методы оценки риска у больных с острым ИМ и определяют принципы ведения этих больных.

Шкала риска GRACE основана на большой выборке из регистра больных с ОКС. Простота оценки - возраст, ЧСС, систолическое АД, уровень креатинина, наличие отклонения сегмента ST и биохимические маркеры, а также факт остановки сердца включены в эту шкалу. Эта модель была изучена на разных выборках пациентов и показала себя хорошо. Но она сложна - нужны специальные графики, таблицы, программы, и это все надо изучить у постели больного.

Компьютерные программы обеспечения доступны на специальном ресурсе:

<http://www.outcomes.org/grace> (рис. 16.20). Согласно шкале GRACE, выделяют 3 категории риска у больных с ОКС с элевацией сегмента ST. Так как шкала GRACE основана на прямых сравнениях, она рекомендуется как наилучшая при ОКС для использования при поступлении больного и выписке в рутинной практике. Подобная предсказательная значимость получена и при ИМ с элевацией сегмента ST.

Рис. 16.20. Модель риска GRACE ACS.

Шкала риска TIMI для нестабильной стенокардии и острого ИМ без элевации сегмента ST разработана в исследованиях и опробована на разных пациентах для оценки эффективности лечения различных групп риска. Она менее точна в предсказании неблагоприятных событий, но простота делает ее полезной. Для ИМ с подъемом сегмента ST шкала TIMI представляет усложненную интегрированную шкалу, по которой можно легко оценить состояние пациента при поступлении. Эта шкала распределяет больных на основе анамнестических данных в дополнении к факту подъема сегмента ST или БЛНПГ на ЭКГ, а также времени реперфузии более 4 ч. Среди больных без реперфузии миокарда шкала риска недооценивала вероятность смерти и обеспечивала более низкую прогностическую ценность. Несмотря на это, данная шкала - простая и надежная для сортировки пациентов на разные категории риска.

Таблица 16. 10. Оценка риска согласно шкале GRACE [198, 199]

Категория риска (в клинике)	Уровень риска по шкале GRACE	Внутрибольничная смертность, %
Низкая	≤ 108	< 1

Промежуточная	109-140	1-3
Высокая	>140	>3
Категория риска (через 6 мес)	Уровень риска по шкале GRACE	Смертность в течение 6 мес после выписки, %
Низкая	≤88	<3
Промежуточная	89-118	3-8
Высокая	>118	>8

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Лечение острого ИМ без элевации сегмента ST выполняется с учетом риска последующих событий и должно оцениваться при поступлении, а также позднее при повторении симптомов и по мере получения дополнительной информации по лабораторным данным и методам визуализации. Следует различать краткосрочный и долгосрочный риск, краткосрочный связан с острым тромботическим событием, а долгосрочный - с прогрессированием основного заболевания.

Алгоритм обследования пациентов с болью в груди отображен на рис. 16.21. По данным ЭКГ пациент сортируется в группу с подъемом или без подъема сегмента ST. При ОКС без подъема сегмента ST повышение тропонина играет центральную роль в оценке острого риска. У больных с рецидивом ангинозного приступа часто наблюдаются динамика депрессии без подъема сегмента ST или глубоко отрицательный зубец T, аритмии, ЖТ, ФЖ или гемодинамическая нестабильность. Эти пациенты определяются в группу высокого риска до момента выявления уровня тропонина. Повышенный риск связан также с такими факторами, как сахарный диабет, дисфункция почек и низкая ФВ.

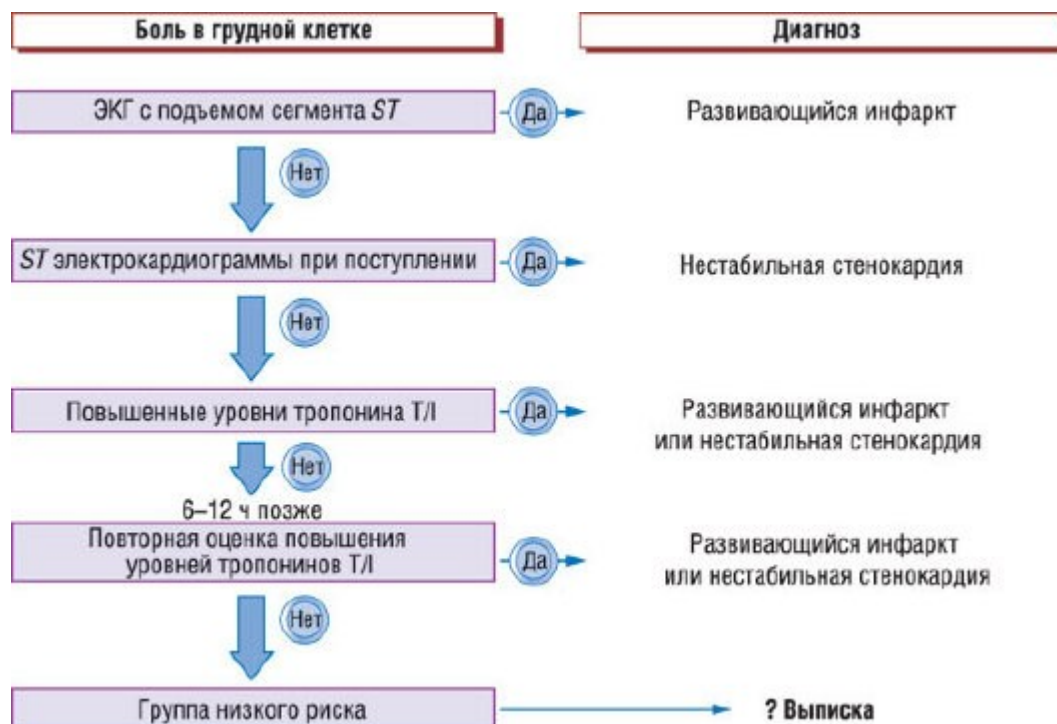


Рис. 16.21. Алгоритм обследования больного с болью в грудной клетке.

Долгосрочный риск смерти связан с хорошо изученными параметрами - возраст и известные факторы риска. Из визуализационных методов степень поражения венечных артерий и сниженная функция ЛЖ служат предикторами исхода (биохимические маркеры воспаления, С-реактивный

белок, предсердные натрийуретические пептиды и ХПН также ассоциированы с повышенной смертностью).

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Анализ риска неблагоприятного исхода после поступления больного ИМ с элевацией сегмента ST в стационар наиболее важен в выборе стратегии и метода лечения в острой фазе заболевания и после выписки. Однако использование любого способа оценки риска не должно приводить к промедлению зависящих от времени терапевтических и диагностических действий, которые необходимо выполнить при остром ИМ.

Пять простых исходных параметров могут использоваться для независимой оценки при боли в груди и с достоверностью 90% определяют 30-дневную смертность. Это - пожилой возраст, пониженное систолическое АД, класс Киллип (Killip), увеличенная ЧСС и передняя локализация острого ИМ. Другие независимые предикторы включают предшествующий ИМ, время до начала лечения, наличие сахарного диабета, избыточную массу тела, курение (рис. 16.22).



Рис. 16.22. Многомерная модель 30-дневной смертности согласно GUSTO I-исследованию. Изменено (с разрешения): Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 1659-1668.

Прогноз ИМ связан с размером зоны риска, а она зависит от места окклюзии венечной артерии. Больные с окклюзией ствола левой венечной артерии редко доживают до момента поступления в стационар. Окклюзия проксимальной части передней межжелудочковой артерии проксимальнее первой септальной ветви связана с увеличенным риском ранней и поздней смертности. Большой нижний ИМ в результате окклюзии доминантной правой венечной артерии тоже связан с высоким риском, особенно при вовлечении ПЖ. Другие локализации - верхушка (дистальная часть передней межжелудочковой артерии), боковая стенка (диагональная артерия) или маленький нижний острый ИМ (дистальная часть правой или огибающей артерии), если при этом элевация сегмента ST имеется только в небольшом числе отведений, - связаны с лучшим прогнозом. Задний ИМ (вследствие окклюзии маргинальной ветви) может быть не виден на стандартной ЭКГ и выявляется только по депрессии сегмента ST в отведениях V₁-V₄, но обычно имеет хороший прогноз.

ЭКГ позволяет грубо определить инфаркт-зависимую артерию и идентифицировать зону риска. Развитие БНПГ или АВ-блокады при переднем остром ИМ предполагает вовлечение септальной артерии и связано с повышенной смертностью. АВ-блокада при нижнем ИМ встречается редко и обычно временна.

Гемодинамические последствия развивающегося острого ИМ клинически наиболее четко проявляются симптомами кардиогенного шока.

Классификация Киллип хороша в использовании и связана с исходом. Киллип 4 (кардиогенный шок) обнаруживается у 5% больных с острым ИМ и связана с множественными окклюзиями, а также с разрывом МЖП.

Взятие крови на маркеры миокардиального некроза следует всегда выполнять в острую фазу, но не следует ждать результатов перед началом реваскуляризации. Обнаружение повышенного уровня маркеров миокардиального некроза необходимо, особенно у больных с БЛНПГ, но оно не должно замедлять принятие решения. Увеличение уровня тропонина при поступлении в стационар связано с плохим исходом. Увеличение уровня предсердных Na-уретических гормонов через 2-4 сут после поступления служит предиктором поздней смертности.

Судьба больных с острым ИМ с элевацией сегмента ST связана с успехом реперфузии, но эпикардиальный кровоток не является адекватным показателем полного восстановления перфузии миокарда. Нормальная или ненормальная перфузия микроциркуляторного русла - лучший прогностический показатель. Хорошие методики оценки микроциркуляторной перфузии - вспышки яркости при ангиографии и контрастной ЭхоКГ миокарда. Сравнительно простой и доступный метод определения адекватности реперфузии - оценка возвращения сегмента ST к изолинии в тех отведениях, где исходная элевация была наибольшей, оценивать следует на 60-90-й мин после реперфузии. Этот маркер также связан с улучшением восстановления функции ЛЖ и уменьшением размера острого ИМ.

В около 70% случаях восстановление сегмента ST имеет большую прогностическую ценность, чем проходимость инфаркт-зависимой артерии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Имеется несколько сердечных и несердечных состояний, которые могут имитировать ОКС (см. рис. 16.3). Хронические заболевания сердца - гипертрофическая кардиомиопатия, клапанные пороки - могут иметь типичные клинические симптомы ОКС с повышением уровня маркеров повреждения миокарда и изменениями ЭКГ. Поскольку некоторые пациенты с этими заболеваниями также имеют ИБС, диагностика может быть сложна.

Миокардит и перикардит различной этиологии могут сопровождаться болью в груди, как при стенокардии, и увеличением концентрации миокардиальных маркеров, изменениями на ЭКГ и нарушениями регионарной сократимости. Гриппоподобные состояния с лихорадкой и симптомами острого респираторного заболевания часто сочетаются с этими болезнями. Однако острые респираторные заболевания также часто связаны с последующим ОКС. Диагноз "миокардит" может быть поставлен при госпитализации.

Некоторые опасные заболевания, не связанные с сердцем, могут имитировать ОКС, - например, ТЭЛА (сопровождается одышкой, болью в груди, изменениями на ЭКГ, ростом концентрации миокардиальных маркеров). Аневризма аорты является другим состоянием, которое надо дифференцировать от ОКС. ОКС может быть осложнением аневризмы, если расслоение затрагивает устья венечных артерий. У пациентов с аневризмой использование антитромботических препаратов недопустимо. Изменения на ЭКГ, увеличение уровня маркеров некроза миокарда и нарушение сократимости может быть и при инсульте. Напротив, атипичные симптомы, такие как головная боль, обмороки, могут быть единственными признаками при ишемии миокарда.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Стратегия лечения таких пациентов основана на опыте многочисленных клинических исследований и метаанализе. Имеются четыре направления в неотложной помощи: антиишемическая, антикоагулянтная, антитромботическая терапия и реваскуляризация сердца. В общем, подходы к лечению дифференцируются в зависимости от того, лечится ли пациент только терапевтически или он подвергается коронарографии и последующей реваскуляризации.

АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Эти препараты уменьшают потребление миокардом кислорода (снижают ЧСС, АД и сократимость ЛЖ и/или вызывают вазодилатацию). Этим они уменьшают ишемию и купируют стенокардию.

НИТРАТЫ

Нитраты - это старейшие препараты для лечения стенокардии. Их использование у больных с ОКС основано на патофизиологическом подходе к лечению и клиническом опыте. Терапевтические эффекты нитратов и подобного им класса препаратов - сиднофарминов, основаны на их влиянии на периферическое и коронарное кровообращение. Главный механизм их действия связан с венодилатацией, что приводит к уменьшению преднагрузки на миокард и КДО наполнения ЛЖ, вследствие этого происходит уменьшение потребления миокардом кислорода. Кроме того, нитраты расширяют нормальные, не пораженные атеросклерозом венечные артерии и увеличивают коронарный кровоток.

Исследования, посвященные применению нитратов при нестабильной стенокардии, были немногочисленными и поверхностными. Нет рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, чтобы выявить положительные аспекты действия препаратов этого класса на уменьшение симптомов или на уменьшение поражения сердца от ишемии. Только очень небольшие исследования показали, что нитраты производят положительный эффект (при в/в или подъязычном приеме, при приеме внутрь), в ходе этих исследований были высказаны предположения об оптимальной дозе и продолжительности терапии.

У больных с ОКС без элевации *ST* в/в введение нитратов может быть рекомендовано в качестве рутинной процедуры. Дозу необходимо титровать до тех пор, пока не пройдут клинические симптомы (боль в груди или одышка) и при этом не допускать развития побочных эффектов (нестерпимая головная боль и артериальная гипотензия). Предел продолжительности терапии нитратами определяется феноменом толерантности, чье развитие зависит от дозы нитрата и длительности терапии. Когда симптомы купированы, в/в введение следует заменить на непарентеральное с безнитратным интервалом (чтобы предотвратить развитие толерантности). Альтернативой нитратам служат нитратоподобные препараты, такие как молсидомин или активаторы калиевых каналов.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Представление о положительных эффектах β-адрено-блокаторов при нестабильной стенокардии основано на рандомизированных исследованиях, имеющих под собой патофизиологическую основу и экстраполяцию на опыт применения этих препаратов при стабильной стенокардии и ИМ с элевацией сегмента *ST*. β-Адреноблокаторы хорошо уменьшают действие на миокард циркулирующих катехоламинов. У больных с ОКС без элевации сегмента *ST* первичные эффекты β-адреноблокаторов основаны на том, что они блокируют β₁-адренорецепторы, в результате чего снижается потребление миокардом кислорода.

Только в двух исследованиях проводились сравнения β-адреноблокаторов и плацебо при нестабильной стенокардии. Метаанализ позволил установить, что лечение β-адреноблокаторами сопровождается снижением риска развития острого трансмурального ИМ на 13%. Несмотря на то что не было продемонстрировано значимого эффекта на снижение смертности у больных с ОКС без элевации сегмента *ST* в этих небольших исследованиях, результаты могут быть экстраполированы с крупных исследований по β-адреноблокаторам на больных со всеми формами ИМ.

β-Адреноблокаторы рекомендованы при ОКС без подъема сегмента *ST* в самом начале лечения и обычно хорошо переносятся. В большинстве случаев прием препаратов внутрь приемлем. Уровень их накопления в сердце для хорошего лечебного эффекта должен составлять порядка 50-60%. Больные с тяжелым нарушением АВ-проводимости, бронхиальной астмой в анамнезе или острой сократительной дисфункцией ЛЖ не должны получать β-адреноблокаторы (см. главу 11).

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Существуют три подкласса блокаторов кальциевых каналов, различающихся между собой химически и имеющих различные фармакологические эффекты: дигидропиридины (такие, как нифедипин), бензотиазепины (такие, как дилтиазем), фенилалкиламины (такие, как верапамил). Препараты каждого подкласса в различной степени вызывают вазодилатацию, снижение сократимости миокарда и замедление АВ-проводимости. АВ-блокада может наступить при использовании недигидропиридинов. Нифедипин и амлодипин вызывают наибольшую периферическую артериодилатацию, тогда как дилтиазем имеет менее выраженный вазодилататорный эффект. Все подклассы вызывают примерно одинаковую дилатацию венечных артерий (см. главу 11).

Существуют только небольшие клинические исследования препаратов - кальциевых блокаторов у пациентов с ОКС без элевации сегмента *ST*. В общем, они показали эффективность в плане

уменьшения клинических проявлений и могут считаться эквивалентами β -адреноблокаторов. Большое рандомизированное исследование заключалось в тестировании нифедипина и метопролола. В нем не обнаружилось значимой статистической разницы между этими препаратами. Была выявлена тенденция к снижению риска развития острого ИМ и по снижению риска возобновления стенокардии при приеме нифедипина в сравнении с плацебо. Лечение метопрололом и комбинацией метопролола и нифедипина сопровождалось значимым снижением риска наступления этих событий.

Сохранение положительного эффекта после отмены препаратов противоречиво. Метаанализ влияния применения блокаторов кальциевых каналов на смертность или развитие нефатального ИМ при нестабильной стенокардии показал, что препараты этого класса не предотвращают развитие острого ИМ или снижение смертности. На самом деле, некоторые анализы базы данных больных из обзорных исследований позволяют предположить, что короткодействующий нифедипин связан с дозозависимым действием на смертность у больных с поражением венечных артерий. С другой стороны, показана протективная роль дилтиазема в одном исследовании при непроникающем ИМ. Помимо этого, блокаторы кальциевых каналов, особенно дигидропиридины - это препараты выбора при вазоспастической стенокардии.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Новые антиангинальные препараты с различными механизмами действия были исследованы в последние годы. Ранолазин^Р оказывает антиангинальное действие благодаря блокированию медленных натриевых каналов, но результаты его применения у больных с ОКС без элевации сегмента ST и у пациентов с непроникающим ИМ оказались отрицательными. Ивабрадин селективно ингибирует ионные каналы пейсмекеров первого порядка (в синусном узле) и может быть использован у больных, которым противопоказаны β -адреноблокаторы. Триметазидин оказывает метаболические эффекты без изменений гемодинамики. Никорандил оказывает схожие с нитратами эффекты и значительно уменьшает частоту коронарной смерти, нефатального ИМ и необходимость госпитализации из-за возникновения острой загрудинной боли у больных стабильной стенокардией. Однако ни один из этих препаратов не показал улучшений прогноза у больных с ОКС без элевации сегмента ST (см. главу 17).

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты используются в лечении ОКС без элевации сегмента ST для ингибирования продукции тромбина и его активности, снижая этим тромбообразование. Антикоагулянты эффективны в дополнение к антитромбоцитарным препаратам и такая комбинация более эффективна, чем каждый препарат в отдельности. При использовании любых антикоагулянтов возрастает риск кровотечения. Некоторые антикоагулянты исследовались у больных с ОКС без подъема сегмента ST, в частности нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс натрия, прямой ингибитор тромбина и антагонисты витамина K.

НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ ГЕПАРИН

Нефракционированный гепарин - это разнородная смесь полисахаридных молекул с молекулярной массой 2000-30 000 Дальтон (чаще 15 000-18 000). Одна треть из них представлена пентасахаридными фрагментами, которые и воздействуют на антитромбин и увеличивают его ингибирующую активность на активированный фактор Стюарта-Прауера (фактор X системы коагуляции).

Ингибирование активного тромбина (фактор II системы коагуляции) происходит также за счет воздействия на него антиромбина, активированного нефракционированным гепарином, а также за счет уменьшения образования протромбиназы, в чей состав входит активированный фактор X. Самый предпочтительный способ введения нефракционированного гепарина - в/в. Терапевтическое окно узкое, необходим постоянный мониторинг АЧТВ, оптимальные значения которого 50-75 с, что в 1,5-2,5 раза выше нормы. Дозы зависят от массы больного, начальная болюсная доза составляет 60-70 ЕД/кг, но не более 5000 ЕД. Последующая инфузия - в количестве 12-15 ЕД/кг в час, но не более 1000 ЕД/час. Гепарин-индуцируемая тромбоцитопения нередко при использовании нефракционированного гепарина и может сопровождаться тяжелыми осложнениями.

Метаанализ шести исследований, изучавших короткодействующий нефракционированный гепарин в сравнении с плацебо или в сравнении с отсутствием лечения антикоагулянтами, показал значительное снижение риска смерти и ИМ - на 33%. В исследованиях, где изучался нефракционированный гепарин у больных, получающих аспирин^{*}, лучшие результаты были

получены от комбинации нефракционированного гепарина и аспирина^{*}, но при этом возрастал риск развития кровотечения (рис. 16.23).

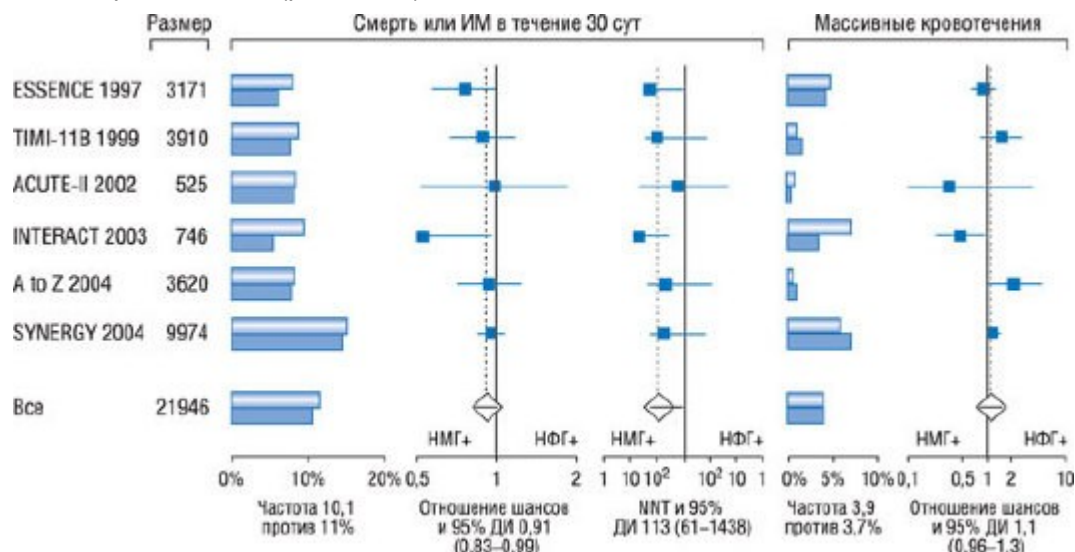


Рис. 16.23. Смерть, ИМ и обширные кровотечения в течение 30 сут. Данные получены в рандомизированных исследованиях препарата эноксапарина натрия (темно-синие полосы) и НФГ (светло-голубые полосы). НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; NNT - количество пациентов, которым необходимо лечение для того, чтобы избежать одно событие.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Низкомолекулярные гепарины представляют класс дериватов гепарина с молекулярной массой 2000-10 000 Дальтон. Их ингибирующая активность в отношении активированного X фактора связана с действием пентасахаридов на антитромбин. Его ингибирующая активность на второй активированный фактор коагуляции (тромбин) ниже, чем у нефракционированного гепарина, и зависит от молекулярной массы. Низкомолекулярный гепарин всегда хорошо всасывается при п/к введении. Активация тромбоцитов и связывание с белками плазмы при использовании низкомолекулярного гепарина меньше, чем у нефракционированного гепарина. Таким образом, зависимость эффекта от дозы более предсказуема. Риск гепарин-индуцируемой тромбоцитопении ниже при использовании низкомолекулярного гепарина, чем при использовании нефракционированного гепарина, поскольку низкомолекулярный гепарин практически полностью выводится через почки. У больных с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин доза должна быть подобрана индивидуально и с осторожностью. Низкомолекулярный гепарин вводится п/к каждые 12 ч больным с ОКС без элевации сегмента ST в дозе, зависящей от массы тела пациента. Первоначальное в/в болюсное введение у больных высокого риска должно проводиться под тщательным контролем. В мониторинге активности против X-фактора нет необходимости, за исключением особых групп больных, например при ХПН и ожирении.

Далтепарин натрия у пациентов, получающих аспирин^{*}, приводит к значительному снижению риска смерти и ИМ, но при этом увеличивается риск развития кровотечения. Показано, что далтепарин натрия и надропарин кальция эффективнее и безопаснее по сравнению с нефракционированным гепарином у больных, получающих аспирин^{*}. Эноксапарин натрия - наиболее широко изученный низкомолекулярный гепарин. В метаанализе всех исследований применение эноксапарина значительно, на 9%, снижало риск развития в конечном счете смерти или ИМ в течение 30 сут, было зафиксировано преимущество эноксапарина по сравнению с нефракционированным гепарином. Низкомолекулярные гепарины использовались в комбинации с аспирином^{*}, тенопиридинами и блокаторами IIb/IIIa рецепторов во многих исследованиях. Никакого значимого возрастания риска кровотечения в сравнении с нефракционированным гепарином при этом не наблюдалось (рис. 16.24).

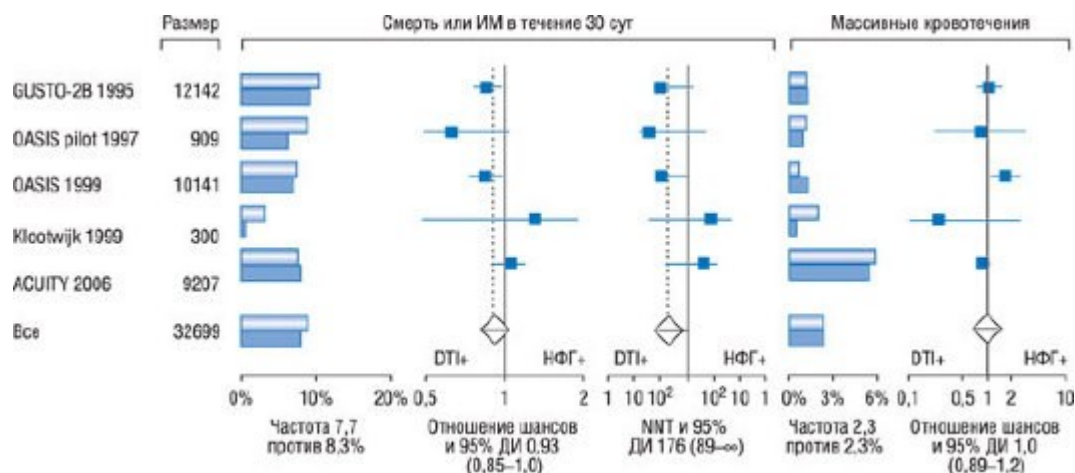


Рис. 16.24. Смерть, ИМ, обширные кровотечения в течение 30 сут. Данные получены в рандомизированных исследованиях прямых ингибиторов тромбина (темно-синие полосы) и нефракционированного гепарина/низкомолекулярного гепарина (светло-голубые полосы). NNT - количество пациентов, которым требуется лечение, чтобы избежать одно событие. Для ACUTY, данные по нефракционированному гепарину/низкомолекулярному гепарину и бивалирудинуР с ингибиторами гликопротеинов IIb/IIIa представлены как основание терапии. В дополнение сложная ишемическая конечная точка включает незапланированную реваскуляризацию.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ХА-ФАКТОРА (ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ)

Фондапаринукс натрия - это синтетический пентасахарид, являющийся селективным непрямым анти тромбин-опосредованным ингибитором активированного Х-фактора. Он имеет 100% биодоступность после п/к инъекции и длинный период полувыведения, и поэтому может быть назначен 1 раз в сутки. Он в основном элиминируется почками, и, если клиренс креатинина менее 20 мл/мин, то происходит его кумуляция в организме. Неизвестны случаи развития гепарин-индуцируемой тромбоцитопении при использовании этого препарата. Анализ на количество тромбоцитов при его использовании необязателен. Для лечения ОКС без элевации сегмента ST рекомендуется фиксированная доза 2,5 мг. Мониторинг активности против Ха-фактора не требуется.

Фондапаринукс натрия исследовался в сравнении с эноксапарином в исследовании OASIS-5. Одинаковое действие было зафиксировано для обоих препаратов на протяжении 9 сут по влиянию на смертность, развитие ИМ и рефрактерную ишемию. В этом же периоде времени более выраженные кровотечения были при использовании фондапаринукса. В течение 30 сут и 6 мес наблюдалось значимое снижение смертности. В конечном итоге смертность, развитие ИМ и инсульта были значительно ниже (на 11%) при использовании фондапаринукса по сравнению с эноксапарином (в сроки 30 сут и 6 мес). У больных, подвергнутых ЧТА венечных артерий, тромб в венечных артериях имелся в группах больных, получавших и тот, и другой препарат.

ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА

Прямые ингибиторы тромбина воздействуют непосредственно на активный тромбин и тем самым ингибируют тромбин-индуцируемый переход фибриногена в фибрин. Они инактивируют соединенный с фибрином и свободно растворенный тромбин. Поскольку они не связываются с белками плазмы, их антикоагулянтный эффект хорошо предсказуем. Известны следующие препараты этой группы - гирудин^Р, артатробан^Р, бивалирудин^Р. Мониторинг антикоагулянтной активности гирудина^Р и бивалирудина^Р может проводиться с помощью контроля АЧТВ. При их использовании отсутствует риск гепарин-индуцируемой тромбоцитопении. Гирудин^Р и его дериваты элиминируются почками. При тяжелой ХПН режим дозирования необходимо корректировать. Никаких отрицательных эффектов не было зафиксировано в исследовании гирудина^Р по сравнению с нефракционированными гепаринами у больных с ОКС без элевации сегмента ST.

Бивалирудин^Р изучался в исследовании ACUTY (оно посвящено неотложной ЧТА при ОКС), в которое были включены больные с ОКС без элевации сегмента ST, отнесенные к высокому риску. Бивалирудин^Р в виде моноантикоагулянтной терапии вместо комбинации антикоагулянта и блокатора IIb/IIIa рецепторов показал себя не хуже в плане предотвращения наступления ишемии (7,3 против 7,7%) во всей выборке пациентов. Более того, у пациентов, не получающих

клопидогрел, конечные точки по развитию ишемических событий были на 29% ниже, чем при использовании нефракционированных гепаринов или низкомолекулярных гепаринов вместе с блокатором IIb/IIIa рецепторов. Значительное снижение риска кровотечения (3 против 5,7-47%) также наблюдалось при использовании только одного бивалирудина^P, но при этом не было выявлено его преимуществ по влиянию на снижение смертности в отдаленном периоде (что было показано в других исследованиях).

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

Антикоагулянты для приема внутрь исследовались в качестве препаратов для длительной терапии. Применение препаратов данной группы самостоятельно или совместно с аспирином^{*} оказалось более эффективно, чем один аспирин^{*} в предотвращении в течение длительного времени смерти, повторного ИМ и инсульта, но при этом риск кровотечения увеличивается. Антагонисты витамина К наиболее часто используются, когда необходимость антикоагулянтной терапии обусловлена наличием мерцательной аритмии или механического клапана сердца. Лечение должно проводиться индивидуально, на основе данных исследования свертывающей системы крови и величины риска развития тромбоза. Тройная комбинация (антагонисты витамина К, аспирин^{*} и клопидогрел) должна избегаться из-за высокого риска кровотечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ВО ВРЕМЯ ЧРЕСКОЖНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Аспирин^{*} и системная антикоагуляция с помощью гепарина служит стандартным общепринятым обеспечением ЧТА. Гепарин вводится в/в болюсно в дозе 100 ЕД/кг или 50/60 ЕД/кг в сочетании с блокаторами рецепторов IIb/IIIa. Эффективность гепарина может быть мониторирована показателем АСТ, но реальная польза от этого показателя представляется сомнительной.

Бивалирудин^P изучался в течение ЧТА в сравнении с гепарином и низкомолекулярными гепаринами или в сочетании бивалирудин^P+блокатор рецепторов IIb/IIIa в исследовании ACUTY. Как и ожидалось, было отмечено значительное снижение риска кровотечения при использовании одного бивалирудина^P в сравнении с нефракционированными гепаринами, низкомолекулярными гепаринами или комбинации бивалирудин^P+блокатор IIb/IIIa. Однако отмечался значительно более высокий риск наступления ишемии у пациентов, получающих клопидогрел.

Эноксапарин натрия (в дозе 1 мг/кг дважды в сутки) сравнивался с гепарином при выполнении ЧТА в исследовании SYNERGY у 4687 больных с ОКС без элевации сегмента ST. Не было выявлено разницы в конечной точке во время и после ЧТА при использовании этих препаратов, но наблюдалась тенденция к снижению риска кровотечений при использовании эноксапарина по сравнению с гепарином. Более низкие дозы эноксапарина предпочтительнее в случаях высокого риска развития кровотечения. Рекомендуется следующий режим дозирования эноксапарина при выполнении ЧТА: 0,3 мг/кг в/в болюсно, если предыдущее введение было не раньше, чем за 8 ч до выполнения ЧТА.

Эноксапарин и фондапаринукс использовались при выполнении ЧТА у 6239 пациентов в исследовании OASIS-5 (5 организация по стратегии острого ишемического синдрома). Был значительно более высокий риск сосудистых осложнений (на 59%) при использовании эноксапарина по сравнению с фондапаринуксом. Однако тромбы в катетере обнаруживались значительно чаще при использовании фондапаринукса в сравнении с эноксапарином (0,9 против 0,4%). Болюсная доза гепарина (50 ЕД/кг) во время ЧТА была необходима тем пациентам, кому исходно назначался фондапаринукс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фондапаринукс натрия продемонстрировал лучшие результаты, чем эноксапарин, но он не может быть использован как препарат для монотерапии при выполнении ЧТА. В сочетании с ним должна применяться начальная болюсная доза гепарина. Эноксапарин может применяться как антикоагулянт в начале выполнения ЧТА, и ожидаемая польза от его использования должна быть сопоставлена с риском возможного кровотечения. Бивалирудин^P оказался настолько же эффективным, как комбинация антикоагулянтов и блокаторов IIb/IIIa при выполнении ЧТА у больных с ОКС без элевации сегмента ST, но более безопасным в плане риска развития кровотечения. Фондапаринукс, эноксапарин и бивалирудин^P в целом сопоставимы друг с другом, их дозы должны корректироваться при тяжелой ХПН. Гепарин может применяться во всех случаях, но его использование несколько сложно и неудобно.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Антиагрегантная терапия - это краеугольный камень лечения ОКС, так как повышенная агрегация тромбоцитов играет ключевую патогенетическую роль в его развитии. Тромбоциты следует рассматривать не только в рамках разрыва бляшки, но и как фактор последующего атеротромбоза. Эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов обеспечивается тремя стратегиями: ингибирование циклооксигеназы (аспирин^{*}) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации (клопидогрел, тиклопидин) и ингибирование гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (тирофибан^Р, эптифибатид, абксимаб^Р).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН^{*})

Ацетилсалициловая кислота, обычно именуемая аспирином^{*}, ингибирует активацию тромбоцитов путем необратимого блокирования в тромбоцитах ЦОГ₁, что приводит к уменьшению образования тромбоксана A₂. В трех исследованиях, проведенных 20 лет назад, было четко показано, что аспирин^{*} уменьшает смертность от ИМ пациентов с нестабильной стенокардией. В результате метаанализа, проведенного Антитромбоцитарной исследовательской ассоциацией, сделано заключение о 46% снижении числа сосудистых расстройств при приеме аспирина^{*}. В ходе этого же метаанализа установлено, что аспирин^{*} в дозе 75-150 мг так же эффективен, как и более высокие дозы при длительной терапии. Начальная доза при пероральном приеме (в/в или путем разжевывания) аспирина^{*} по 160-325 мг рекомендована, чтобы свести к минимуму время, в течение которого начнется ингибирование активности тромбоцитов. В другом метаанализе, включавшем четыре исследования, снижение числа сосудистых расстройств было на 53 и 17% меньше тех, где было проведено последующее лечение.

Наиболее общие побочные эффекты приема аспирина^{*} - это осложнения со стороны ЖКТ, развивающиеся в 5-40% случаев. Желудочно-кишечные кровотечения учащаются с увеличением дозы. Повышенная чувствительность к аспирину^{*} редка. Более серьезные осложнения, такие как анафилактический шок, крайне редки. Кроме того, иногда встречается аспириновая астма. Развитие аспирин-индуцируемой сыпи и других кожных проблем встречается у 0,2-0,3% пациентов в общей популяции.

Резистентность к аспирину^{*} связана с различиями в степени ингибирования агрегации тромбоцитов *in vivo*. Некоторые пациенты могут стать нечувствительными к аспирину^{*} через какое-то время, даже в случае увеличения дозы. В настоящее время не существует стандартного метода для выявления резистентности к аспирину^{*}.

ТИЕНОПИРИДИНЫ

Антагонисты рецепторов к АДФ блокируют АДФ-индуцируемый путь активации тромбоцитов путем специфического блокирования P2Y₁₂ рецептора. Первым таким используемым препаратом у больных с ОКС был тиклопидин, замененный в настоящее время на клопидогрел, так как первый может вызывать серьезные осложнения, такие как нейтропения или тромбоцитопения. Новые антитромбоцитарные препараты, блокирующие P2Y₁₂ рецепторы, с потенциально большим сродством к рецептору и более быстрым началом действия постепенно начинают внедряться на рынок или до сих пор дорабатываются (prasugrel^Р, AZD6240, кангрелор^Р).

Преимущество комбинации клопидогрела в сочетании с аспирином^{*} (в дозе 75-325 мг) по сравнению с применением лишь аспирина^{*} было продемонстрировано в большом исследовании CURE (клопидогрел при нестабильной стенокардии для предотвращения повторных ишемических атак). Пациенты получали либо плацебо, либо клопидогрел в дозе 300 мг после принятия 75 мг аспирина^{*} в сутки в дополнение к обычной терапии. При этом было зафиксировано снижение на 20% риска смерти от сердечно-сосудистых причин, а также нефатального ИМ и инсульта. Значительное снижение риска было отмечено применительно к ИМ. Уменьшение риска выявлено во всех группах пациентов - у пожилых, с отклонением сегмента ST, с повышением и без повышения уровня миокардиальных маркеров, а также у больных сахарным диабетом. Положительное действие от такой терапии наступало рано, со значительным - на 34% - снижением риска сердечно-сосудистой смерти, развития острого ИМ, инсульта в течение 24 ч, и продолжалось на протяжении 12 мес последующего периода (рис. 16.25).

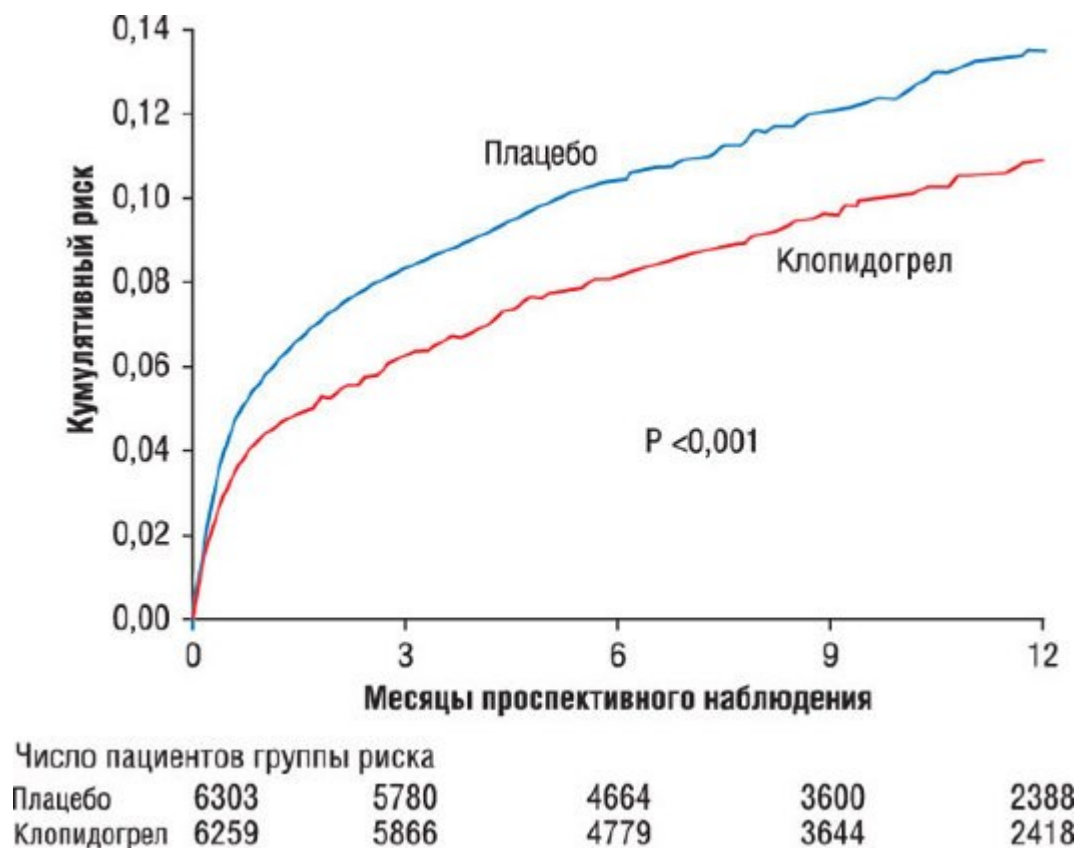


Рис. 16.25. Суммарные уровни риска по первым первичным исходам (смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальные ИМ или инсульты) в течение 12 мес исследования. Источник: Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 774-782.

В исследовании TRITON-TIMI (включающем 38 исследований) препарат третьего поколения тиенопиридинов - прасугрел^Р сравнивался с клопидогрелом у больных с ОКС, подвергнутых ЧТА. Прасугрел^Р начинает действовать быстрее, его действие стабильнее. В группе больных с острым ИМ без элевации сегмента ST через 6-15 мес количество сердечно-сосудистых смертей, нефатальных ИМ и инсульта у больных, получавших прасугрел^Р, было меньше на 18%.

РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ

При антитромбоцитарной терапии имеется высокий риск кровотечения, потому что на клопидогрел или другие ингибиторы АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов антидотов не существует (рис. 16.26). В исследовании CURE увеличение числа кровотечений наблюдалось у пациентов, получающих одновременно аспирин^А и клопидогрел (3,7 против 2,7%), с незначительным возрастанием жизнеопасных и фатальных кровотечений. Частота кровотечений была выше у пациентов, подвергнутых АКШ, но только у тех больных (912 человек), кому операция выполнялась в течение менее 5 сут после прекращения приема клопидогрела. У больных, закончивших прием клопидогрела более чем за 5 сут перед АКШ, не было значимого увеличения числа кровотечений. Польза от лечения клопидогрелом, в том числе у больных, подвергнутых и ЧТА, и АКШ вместе, перекрывает риск возможного кровотечения. В общем, в результате лечения 1000 больных зарегистрированы 21 летальный исход, развитие ИМ и инсульта. При этом только у 4 больных было жизнеугрожающее кровотечение. Снижение риска кровотечения у пациентов, подвергнутых операции, может быть достигнуто путем прекращения приема клопидогрела за 5 сут до операции. Тем не менее не известно, увеличивают ли эти результаты частоту осложнений после полного выведения препарата.

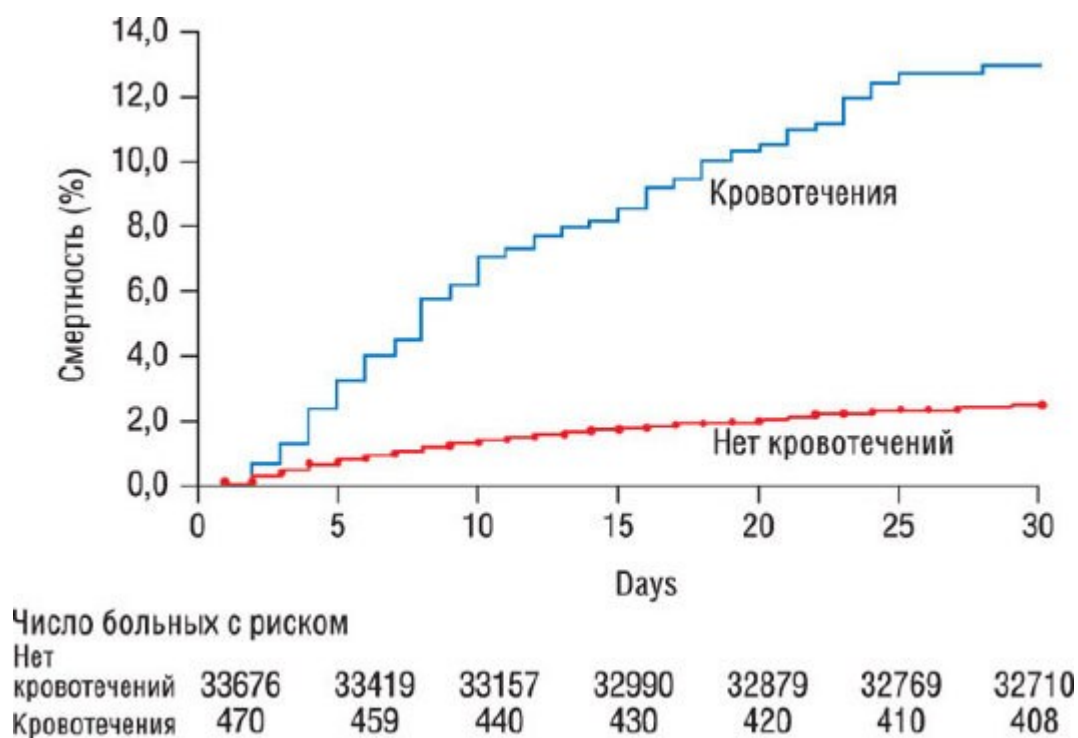


Рис. 16.26. Смертность в течение первых 30 сут среди тех пациентов, у кого развилось или не развилось массивное кровотечение. Источник: Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 774-782.

В исследовании TRITON-TIMI лечение прасугрелом^Р приводило к более высокому риску кровотечения по сравнению со стандартной дозой клопидогрела. Риск возрастал с 1,8 до 2,4% в течение более 15 мес. Сюда входит и увеличение жизнеугрожающих и фатальных кровотечений.

ДОЗЫ И РЕЖИМ ПРИЕМА КЛОПИДОГРЕЛА

Для больных с ОКС клопидогрел должен назначаться как можно раньше, чтобы предотвратить ухудшение до выполнения ЧТА и чтобы было время перед ЧТА для развития адекватного действия препарата. Было показано в нескольких исследованиях, что назначение клопидогрела пациентам перед ангиографией улучшает результаты ЧТА. Назначение клопидогрела после ангиографии, когда анатомия коронарного русла известна, не рекомендуется, поскольку в этом случае может быть больше проблем. Такая тактика оправдана, если планируется АКШ, для уменьшения риска кровотечения. Однако это бывает редко и неотложное хирургическое вмешательство может быть отложено на 5 сут без последствий для пациента. Если больному нельзя назначить клопидогрел, то как альтернатива могут быть использованы ингибиторы рецепторов IIb/IIIa.

В небольших исследованиях изучались высокие дозы клопидогрела (600 или 900 мг), при этом было выявлено более быстрое ингибирование агрегации тромбоцитов, чем при использовании дозы 300 мг. Никаких масштабных исследований по этому вопросу с участием больных с ОКС не проводилось. Первый клинический опыт позволил предположить, что более быстрая активация тромбоцитов более высокими дозами (600 мг за 2 ч) может быть эффективнее в снижении конечных клинических точек. Ответ на вопрос, что предпочтительнее - риск из-за повышения дозы или лучший результат, может быть получен только после завершения масштабных клинических исследований.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КЛОПИДОГРЕЛУ

Клопидогрел - неактивное соединение, требующее окисления печеночным цитохромом P450 для образования активного метаболита. CYP3A4 и CYP3A5 являются изоформами P450, ответственными за окисление клопидогрела и образование его активной формы. Стандартная доза клопидогрела приводит примерно к 30-50% уменьшению АДФ-индуцируемой активации тромбоцитов за счет антагонизма с АДФ-рецепторами на тромбоцитах.

Резистентность к клопидогрелу, чаще называемая вариабельностью ответа, до сих пор четко не описана и зависит от тестовой системы *in vitro*. С этими ограничениями резистентность к

клопидогрелу была описана у 4-30% пациентов, а двойная резистентность к клопидогрелу и аспирину* - у 6%. Механизм резистентности к клопидогрелу до сих пор не изучен. Несмотря на данные небольших исследований, продемонстрировавших более высокую частоту сердечно-сосудистых событий при недостаточно ингибированной агрегации тромбоцитов, клиническая значимость этого феномена до сих пор не ясна.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Снижение биодоступности в результате лекарственного взаимодействия обсуждалась совсем недавно, в частности, взаимодействие со статинами, метаболизирующимися CYP3A4 и CYP3A5, и, по данным исследования *in vitro*, снижающими превращение клопидогрела в активную метаболическую форму на 90%. Однако при этом не наблюдался негативный клинический эффект. В регистре GRACE комбинация клопидогрела и статинов предположительно имела аддитивный, положительный эффект.

Комбинация клопидогрела с пероральными антагонистами витамина К (варфарином) рекомендуется только после оценки преимуществ, так как при этом может повышаться риск кровотечения. Такая комбинация может быть необходима при искусственном механическом клапане сердца или повышенном риске тромбоза. В этих условиях следует добиваться наименьшего эффективного МНО и наиболее короткого периода продолжительности приема клопидогрела.

ОТМЕНА АНТИАГРЕГАНТОВ

В некоторых исследованиях у больных с ИБС установлено, что отмена антитромбоцитарных препаратов может приводить к увеличению риска повторных коронарных событий [273], подобно тому, как после ЧТА прекращение двойной антитромбоцитарной терапии вскоре после острой фазы ОКС может привести к увеличению риска повторных коронарных событий даже несмотря на то, что данных об этом немного. Однако может быть оправдано прекращение двойной антитромбоцитарной терапии при необходимости хирургической операции через 1 мес или позднее после ОКС у тех пациентов, кому в ходе ЧТА не были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Если в течение ранней фазы ОКС необходима отмена двойной антитромбоцитарной терапии, например при необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или при выраженном кровотечении, которое невозможно остановить местно, то для таких случаев доказанных альтернативных методов не существует. В данных ситуациях предлагалось использовать низкомолекулярные гепарины, но четкие доказательства их эффективности и безопасности в этих случаях отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендуемая нагрузочная доза клопидогрела у больных с ОКС составляет 300 мг, затем ежедневный прием по 75 мг. Клопидогрел надо принимать минимум в течение 12 мес, если нет риска кровотечения. Отмена аспирина*, клопидогрела или обоих этих препаратов не рекомендуется, за исключением особо строгих показаний. У всех пациентов с противопоказаниями к применению аспирина* вместо него необходимо назначать клопидогрел. У больных, подвергнутых ЧТА, клопидогрел следует использовать в нагрузочной дозе 600 мг для более быстрого развития антитромбоцитарного эффекта, хотя рандомизированные данные на этот счет пока отсутствуют. У пациентов, получавших клопидогрел, кому необходимо выполнить АКШ, данную процедуру следует выполнять через 5 сут после отмены клопидогрела. Тройная комбинированная терапия (аспирин*, клопидогрел и антагонист витамина К) должна применяться только по особо строгим показаниям, причем МНО следует поддерживать на максимально низком уровне, при котором достигается антикоагуляционный эффект, а продолжительность такой терапии должна быть минимальной.

ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ

Для клинического использования одобрены три препарата из этого класса: абциксимаб^а (фрагмент антитела), эптифибатид (низкомолекулярное соединение) и тирофибан^б. Они блокируют общий конечный путь активации тромбоцитов за счет связывания с фибриногеном и, в меньшей степени, с фактором Виллебранда. Таким образом, они ингибируют формирование мостиков между активированными тромбоцитами. Абциксимаб^а - это фрагмент моноклонального антитела, эптифибатид - циклический пептид, тирофибан^б - пептидоподобный ингибитор. Результаты рандомизированных исследований с ингибиторами IIb/IIIa рецепторов различаются в зависимости от того, подвергался ли больной с ОКС только консервативному лечению или ему выполнялась инвазивная процедура.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов имеют очень небольшой положительный эффект на исход в случае консервативного лечения ОКС. Метаанализ их применения, включающий 31 402 пациентов с ОКС, показал снижение смертности и ИМ в течение 30 сут только на 9%. Снижение риска было стабильным в различных группах больных и наиболее явным у пациентов высокого риска (с сахарным диабетом, депрессией сегмента ST, положительным тропониновым тестом), а также у тех лиц, кому было выполнена ЧТА в ходе первой госпитализации по поводу текущего ОКС. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов не оказывают положительного эффекта у пациентов с отрицательным тропониновым тестом и у женщин. Среди пациентов с повышенным уровнем тропонина данные препараты одинаково эффективны как у мужчин, так и у женщин. Использование ингибиторов IIb/IIIa рецепторов сопряжено с увеличением частоты геморрагических осложнений, но частота внутричерепных кровоизлияний при этом не увеличивается.

В дополнительных метаанализах изучался исход при использовании ингибиторов IIb/IIIa рецепторов у пациентов, получавших и консервативную терапию, и ЧТА. Снижение на 9% общего риска подтвердилось, но этот эффект был недостоверным у больных, которых лечили консервативно (в сравнении с плацебо) с риском развития ИМ и смерти в течение 30 сут (9,3 против 9,7%). Единственный достоверный положительный эффект наблюдался тогда, когда ингибиторы IIb/IIIa рецепторов использовались в ходе ЧТА. Эти данные подтверждены и в предыдущих исследованиях по снижению риска ишемических событий у больных, получавших ингибиторы IIb/IIIa рецепторов перед ЧТА. У пациентов с сахарным диабетом ингибиторы IIb/IIIa рецепторов продемонстрировали значимое снижение риска смерти в течение 30 сут, особенно если эти больные подвергались ЧТА.

Применение абциксимаба^а не показало положительного эффекта, но было связано с увеличением частоты развития кровотечений. Напротив, эптифибатид уменьшал конечную точку по смертности и развитию ИМ в течение 30 сут (14,2 против 15,7% в группе плацебо). Положительный эффект сохранялся в течение 6 мес. Имелся повышенный риск кровотечения по TIMI (10,6 против 9,1%) без увеличения риска внутричерепных кровоизлияний. Частота встречаемости средней и тяжелой тромбоцитопении не различалась в двух группах (с абциксимабом^а и эптифибатидом).

Тирофибан^Р изучался в двух рандомизированных исследованиях, сравнивалась комбинация его с нефракционированными гепаринами и тирофибан^Р без комбинации с нефракционированными гепаринами. Применение одного тирофибана^Р сопровождалось увеличением числа неблагоприятных исходов, но снижение на 32% риска смерти, ИМ и развития рефрактерной ишемии было зафиксировано на 7-е сут, сохранялось на 30-е сут и на 6-й мес. В группе, где комбинация тирофибана^Р с нефракционированными гепаринами сравнивалась с использованием только гепарина у пациентов высокого риска, серьезные геморрагические осложнения не были более частыми в группе тирофибана^Р без гепарина. У больных с невысоким риском отмечалось снижение на 33% композитной конечной точки (по смертности, ИМ и рефрактерной ишемии) на 48-м ч, и на 30-х сут, но позднее положительного эффекта уже не наблюдалось. Однако положительный эффект был высокодостоверен у больных с положительным тропониновым тестом, частота встречаемости тромбоцитопении (менее 90 000/мм³) была достоверно чаще при использовании тирофибана^Р, чем гепарина.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов показывают наилучший эффект у тех больных с ОКС, кому выполняется ЧТА. Схожие результаты были получены в трех разных метаанализах при изучении эффектов ингибиторов IIb/IIIa рецепторов в условиях ЧТА. Два метаанализа показали, что достоверное снижение риска смерти и ИМ на 30-е сут выявляется, когда ингибиторы IIb/IIIa рецепторов вводятся до поступления больного в рентген-операционную и продолжают вводиться в ходе ЧТА. Другой метаанализ показал снижение риска на 27% на срок до 30 сут в группе из 20 186 больных. Однако в этих исследованиях ни применение тиенопиридинов, ни имплантация стентов не были рутинными мероприятиями.

АБЦИКСИМАБ^Р

Он был первым препаратом, изучаемым в трех исследованиях в качестве дополнения к ЧТА у больных с ОКС. Всего включалось 7290 пациентов и было выявлено достоверное снижение смерти, ИМ и необходимости экстренной реваскуляризации в течение 30 сут. Данные этих исследований также продемонстрировали достоверное снижение поздней смертности.

В исследовании CAPTURE (с7Е3 антитромбоцитарная терапия у пациентов с нестабильной рефрактерной стенокардией) изучался эффект абциксимаба^а у больных с ОКС без элевации

сегмента ST с планировавшейся однососудистой ЧТА без имплантации стентов и использования клопидогрела. Лечение абциксимабом^а начинали за 24 ч до ЧТА и продолжали в течение 12 ч после ЧТА, при этом достоверно снижался риск смерти, ИМ и необходимости вмешательства по поводу повторной ишемии в течение 30 сут. Положительный эффект, как и в других исследованиях, был отмечен только у пациентов с положительным тропониновым тестом.

В более позднем исследовании пациенты высокого риска с ОКС без элевации сегмента ST были рандомизированы после лечения аспирином^а и клопидогрелом (в дозе 600 мг) на две группы - получающие абциксимаб^а или плацебо. В обеих группах имела одинаковая доля пациентов с сахарным диабетом (26,9%). 52% больных имели повышенный уровень тропонина, а 24,1% - ИМ в анамнезе. В течение 30 сут конечная точка коронарных событий была достоверно ниже при лечении абциксимабом^а (8,9% против в плацебо группе 11,9%; отношение шансов 0,75; 95% ДИ 0,58-0,97, $p=0,03$). Наибольшее снижение риска в этом случае было связано со снижением риска смерти и развития ИМ. Эффективность была более выражена в определенных подгруппах, например у пациентов с повышенным уровнем тропонина (13,1 против 18,3%; отношение шансов 0,71; 95% ДИ 0,54-0,95, $p=0,02$). Продолжительность лечения не имела никакого влияния на конечный исход, не наблюдалось положительного эффекта у пациентов с нормальным уровнем тропонина и у больных сахарным диабетом.

Исследование TARGET I (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial, Сравнение эффективности тирофибана и реопро) стало единственным большим исследованием, где сравнивались абциксимаб^а и тирофибан^р. В этом исследовании 2/3 пациентов имели ОКС без элевации сегмента ST. Абциксимаб^а был лучше тирофибана^р в стандартных дозах в плане снижения риска смерти, ИМ и необходимости реваскуляризации в течение 30 сут, но разница переставала быть достоверной через 6 мес и 1 год.

ЭПТИФИБАТИД

Этот препарат впервые был изучен с участием тех пациентов, кому выполнялась ЧТА (IMPACT-2), включая 38% больных с нестабильной стенокардией, и он не показал положительного эффекта в сравнении с плацебо. В дальнейшем препарат изучался в другом исследовании с применением в повышенной дозе. В это исследование входило 46% больных с ОКС. В сравнении с плацебо достоверное снижение риска смерти, ИМ и необходимости экстренной ЧТА было зафиксировано на сроках 48 ч, 30 сут и 6 мес (6,6 против 10,5%; отношение шансов 0,63; 95% ДИ 0,47-0,84, $p=0,0015$ на 48 ч). Вторичные комбинированные конечные точки - смерть, ИМ или срочная реваскуляризация - на данный момент времени отмечались гораздо реже (6,0 против 9,3%; отношение шансов 0,65; 95% ДИ 0,47-0,87, $p=0,0045$).

ТИРОФИБАН

Тирофибан^р был изучен с участием 2139 пациентов с недавним ОКС в исследовании RESTORE. Достоверное снижение первичной композитной точки (по смертности, ИМ и необходимости ЧТА) на 30% было зафиксировано в точках 48 ч, 7 сут, но не на 30 сут. В исследованиях TARGET и RESTORE применялся один и тот же режим дозирования препарата. Ретроспективно видно, что эта доза могла быть слишком низкой.

В последующих небольших исследованиях изучалась более высокая доза тирофибана^р (болюсно 25 мкг/кг в минуту и последующая инфузия 0,15 мкг/кг в минуту). В исследовании было включено 202 пациента, высокая доза уменьшила риск ишемических и тромботических осложнений в сравнении с плацебо в случаях, когда выполнялась технически сложная и рискованная ЧТА. Исследование TENACITY, задуманное как крупное исследование высокой дозы тирофибана^р в сравнении с абциксимабом^а, было прервано по паранаучным причинам после набора 380 пациентов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ПЕРЕД РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ

Широко обсуждалось, может ли предварительное введение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов принести положительный эффект перед ЧТА в плане снижения осложнений в период, когда больной ожидает ЧТА. Такая стратегия снижала риск смерти и ИМ в течение 30 сут по данным метаанализа, если ингибиторы IIb/IIIa рецепторов назначались до и в течение ЧТА. Этот вопрос будет дополнительно исследован проспективно в исследовании EARLY-ACS.

В исследовании ACUITY-TIMING сравнивалось избирательное и неизбирательное назначение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов использовались у 55,7% пациентов в течение 13,1 ч в селективной группе и у 98,3% больных в течение 18,3 ч в неселективной группе.

Селективная избирательная стратегия приводила к уменьшению 30-дневного риска кровотечений (4,9 против 6,1%; отношение шансов 0,80; 95% ДИ 0,67-0,95). Частота ишемических событий не удовлетворяла критериям "не хуже", но была обнаружена тенденция к повышению их частоты (7,9 против 7,1%; отношение шансов 1,12; 95% ДИ 0,97-1,29, $p=0,13$). Частота незначительных кровотечений по TIMI была достоверно ниже (5,4 против 7,1%, $p < 0,001$), а частота выраженных кровотечений не различалась. Конечная комбинированная ишемическая точка чаще достигалась у больных с ЧТА и избирательным применением ингибиторов IIb/IIIa рецепторов в противовес группе с неселективным их применением (9,5 против 8,0%; отношение шансов 1,19; 95% ДИ 1,00-1,42, $p=0,05$). Из этих результатов следует, что более частое и более продолжительное применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов приводит к увеличению риска кровотечений. Однако возможно усиление антиишемического пособия при этом более важно.

ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Ингибирование агрегации тромбоцитов увеличивает риск кровотечений, связанных с хирургическим вмешательством, но хирургическое вмешательство у пациента, получающего ингибиторы IIb/IIIa рецепторов, может быть безопасным, если используются соответствующие мероприятия для обеспечения адекватного гемостаза и принимается во внимание фармакокинетика ЛС. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов следует отменить во время начала операции. Эптифибатид и тирофибан^Р имеют короткий период полужизни - 4-6 ч, что обеспечивает восстановление функциональной активности тромбоцитов в конце АКШ. Абциксимаб^Р имеет более длительный период полужизни - 6-12 ч, что требует более ранней отмены. Если случается тяжелое кровотечение, можно выполнить инфузию тромбоцитарной массы. Введение фибриногена, свежезамороженной плазмы и криопреципитата также может быть использовано для коррекции системы гемостаза после введения низкомолекулярных гепаринов или ингибиторов IIb/IIIa рецепторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов должны использоваться вместе с антикоагулянтами. При хорошем подборе дозы нефракционированные гепарины безопасны. Несколько исследований по ЧТА показали, что низкомолекулярные гепарины, в основном эноксапарин, могут безопасно сочетаться с ингибиторами IIb/IIIa рецепторов без уменьшения эффективности. Комбинация с фондапаринуксом безопасна по данным исследования OASIS-5. Бивалирудин^Р и нефракционированные гепарины/низкомолекулярные гепарины имеют одинаковую эффективность и безопасность при сочетании с тройной антитромбоцитарной терапией, включая ингибиторы IIb/IIIa рецепторов в исследовании ACUTY.

Изолированное применение бивалирудина^Р было связано со снижением риска кровотечений в сравнении с любой комбинацией ингибиторов IIb/IIIa рецепторов и таким образом может использоваться как альтернатива у пациентов с высоким риском кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам со средним и высоким риском, а именно больным с повышенным уровнем тропонинов, ST-депрессией или сахарным диабетом, рекомендуется раннее назначение эптифибатида или тирофибана^Р, в дополнение к двойной пероральной антиагрегантной терапии. Назначение этих препаратов до ангиографии продлевается на время проведения ЧТА и после ее выполнения. Для пациентов с высоким риском, кому не назначался тирофибан^Р или эптифибатид и показана ЧТА, абциксимаб^Р является препаратом выбора. Доказательства необходимости использования эптифибатида или тирофибана в этом случае не являются столь убедительными. Бивалирудин^Р может быть использован как альтернатива блокаторам гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов с нефракционированными/низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском кровотечения.

ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

Некоторые пациенты имеют серьезный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в связи с этим могут быть рассмотрены альтернативные терапевтические стратегии. Существует большой "перехлест" между этими подгруппами, т.е. многие из пожилых пациентов - это женщины с или без нарушения функции почек, сахарным диабетом или анемией. Как правило, эти подгруппы имеют выше риск повторения эпизодов ишемии и смерти, а также выше риск кровотечения, чем у населения в целом. Кроме того, результаты исследований непрерывно показывают, что эти подгруппы лечатся не вполне оптимально по сравнению с общей популяцией.

ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ

В зависимости от того, как определяется группа "пожилых" (>65 или >75 лет), частота госпитализации пожилых пациентов в связи с ОКС в Европе колеблется от 27-34%. При ОКС риск смерти увеличивается непрерывным криволинейным образом с каждым десятилетием, начиная с 50 лет. У больных >75 лет смертность, по крайней мере, вдвое выше, чем у пациентов в возрасте до 75 лет. Пожилой возраст служит устойчивым предиктором геморрагических осложнений. Пожилые пациенты недостаточно представлены в клинических испытаниях, в результате данные этих исследований не всегда могут быть обобщены на этой группе пациентов. Как правило, лечение пожилых пациентов должно осуществляться на индивидуальной основе, с учетом опасности дальнейшего возникновения ишемических эпизодов и геморрагических осложнений. Следует обратить особое внимание на сочетание и дозу препаратов, поскольку часто превышает дозу у пожилых пациентов. Инвазивные методы лечения ведут к лучшим результатам у пациентов пожилого возраста, но при этом возрастает риск кровотечения [302, 303].

ПОЛ

Женщины, страдающие ОКС без подъема сегмента ST, как правило, старше и имеют различную патологию, в том числе ХПН, сахарный диабет и СН. В европейских регистрах пациентов средний возраст женщин с ОКС без подъема сегмента ST был на 6 лет выше, чем у мужчин (71 и 65 лет соответственно). После долгих споров, в данных исследований нашли подтверждение тому, что нет существенных различий с точки зрения эффективности в фармакологических подходах и процедурах реваскуляризации между мужчинами и женщинами. Существовавшие различия в результатах между мужчинами и женщинами исчезли после корректировки базовых характеристик и сопутствующих заболеваний [304].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СМ. ГЛАВУ 14)

Сахарный диабет служит независимым предиктором высокой смертности среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и связан с двукратным повышением риска смерти, по сравнению с пациентами без сахарного диабета, относя больных сахарным диабетом в категорию пациентов высокого риска. Встречаемость сахарного диабета, в основном типа 2, увеличивается у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, и колеблется в пределах 29-35% в Европе. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, встречаются чаще среди женщин (41,6 и 30,7% среди мужчин), среди людей с повышенным уровнем АД (81 и 66% у не страдающих сахарным диабетом пациентов) или с ожирением (ИМТ >30, 28,5 и 18,6% у больных сахарным диабетом и не страдающих диабетом пациентов соответственно) и чаще страдают от ХПН (7,2 и 2,4% среди пациентов, не больных сахарным диабетом). Если принять во внимание нарушения толерантности к глюкозе или нарушения гликемии натощак, в дополнение к уже установленному диабету типа 2, две трети всех больных с любой острой или хронической формой ИБС имеют нарушения регуляции глюкозы [305].

Нет убедительных доказательств того, что строгий гликемический контроль в острой фазе ОКС улучшает прогноз. Тем не менее уровень глюкозы при поступлении служит устойчивым независимым предиктором смертности в отдаленные сроки у пациентов с диабетом типа 2. Инфузии инсулина могут быть необходимы больным сахарным диабетом с высоким уровнем глюкозы в крови при поступлении в целях скорейшего достижения нормогликемии.

Оперативное лечение улучшает исход у больных сахарным диабетом. Тем не менее дискуссия продолжается вокруг выбора стратегии реваскуляризации (ЧТА или АКШ). В ходе исследования BARI было показано преимущество АКШ, но ЧТА проводилась с использованием старых технологий. Стенты с лекарственным покрытием были одинаково эффективны как у больных сахарным диабетом, так и у пациентов без диабета, когда сравнивались со стентами без покрытия [306]. Текущие испытания, сравнивающие случаи реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием и хирургические вмешательства помогут определить лучшую стратегию реваскуляризации у больных сахарным диабетом.

Поскольку больные сахарным диабетом являются пациентами с высоким риском возникновения осложнений, оптимальные фармакологические и инвазивные стратегии должны быть предложены в начале развития ОКС.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (СМ. ГЛАВУ 15)

ХПН служит фактором риска ИБС. Среди населения в целом ХПН связана с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности, который экспоненциально возрастает с прогрессивным снижением СКФ, с быстрым увеличением числа неблагоприятных исходов при СКФ <60 мл/мин на

1,73 м² [307]. Высокий уровень распространенности ИБС у больных с ХПН связан с широким распространением часто встречающихся, а также редких факторов риска, таких как выраженные провоспалительные состояния, гипергомоцистеинемия и протромботические состояния [308]. Сахарный диабет, на долю которого приходится около 50% всех случаев конечной стадии ХПН, является отягчающим обстоятельством.

Умеренные и тяжелые нарушения функции почек могут присутствовать у 40-50% больных, госпитализированных с ОКС. ХПН становится мощным независимым предиктором риска кровотечений. Большую осторожность следует уделять дозам антикоагулянтов и ингибиторам рецепторов IIb/IIIa, так как большинство из них, по меньшей мере, частично выводятся почками. Дозы НМГ должны быть тщательно отрегулированы у больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Фондапаринукс противопоказан, если клиренс креатинина <20 мл/мин. Коррекция дозы требуется при назначении бивалирудина^Р. В случае тяжелой ХПН нужно использовать нефракционированные гепарины, так как активность антикоагулянта можно контролировать по АЧТВ.

ХПН может усугубляться при использовании контрастного вещества для проведения ангиографии/ангиопластики. Контраст-индуцированная нефропатия оказывает влияние на прогноз, но может находиться под контролем при выполнении соответствующих превентивных измерений, в том числе гидратации, использования небольших количеств желательно-изоосмолярного контрастного вещества, а также поэтапного выполнения процедур ЧТА в случае мультисосудистого заболевания.

Пациенты с ХПН формируют группу высокого риска, и тактика ведения этих пациентов должна быть такой же, как и с любыми другими пациентами с ОКС без подъема сегмента ST, особенно в отношении реваскуляризации и использования аспирина, клопидогрела, статинов и иАПФ [309].

Увеличение уровня содержания тропонина иногда встречается у асимптомных пациентов с нарушением функции почек, особенно при гемодиализе, без убедительных доказательств текущего ОКС без подъема сегмента ST. В таких ситуациях могут возникать затруднения в постановке диагноза ОКС без подъема сегмента ST. Тем не менее прогноз у больных с ХПН ухудшается в случае каких-либо подъемов содержания тропонина вне зависимости от наличия стенокардии.

АНЕМИЯ

Согласно критериям ВОЗ (гематокрит <39% или уровень гемоглобина <13 г/дл у мужчин и <12 г/дл у женщин), анемия может встречаться у 5-10% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [256]. Анемия связана с более высокой смертностью по всему спектру ИБС, в том числе ИМ с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST, ЧТА и АКШ [310].

Анемия чаще встречается у пожилых пациентов и связана с большим количеством сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и ХПН, а также с не сердечно-сосудистыми патологиями (геморрагический диатез или злокачественные новообразования), которые могут вносить определенный вклад в неблагоприятный прогноз. Однако, как представляется, имеется причинно-следственная связь между анемией и риском возникновения сердечно-сосудистой смерти [247]. Было показано, что исходно низкий гемоглобин служит независимым фактором риска развития кровотечения.

НЕИЗМЕНЕННЫЕ ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ

Около 15% пациентов с установленным ОКС без подъема сегмента ST на самом деле имеют нормальные или почти нормальные венечные артерии. Патофизиология ОКС без подъема сегмента ST у пациентов с проходимыми венечными артериями не является однородной, и возможные механизмы включают:

- спазм венечной артерии (стенокардия Принцметала);
- интрамуральную бляшку, осложняющуюся острым тромбозом с последующей реканализацией;
- эмболии венечных артерий;
- синдром X.

Необходимо отметить, что атеросклероз может быть даже при отсутствии ангиографически значимого стенозирования и, протекая в диффузной форме, приводить к ремоделированию артериальной стенки, ее утолщению и расширению наружу, не вторгаясь в просвет.

Прогноз у пациентов с проходимыми венечными артериями зависит от причинных факторов. Стенокардия Принцметала может быть купирована при назначении соответствующего лечения.

Синдром Х имеет очень хороший прогноз. Во всех остальных случаях прогноз зависит от степени повреждения миокарда, склонности к повторению эпизодов, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Во всех случаях, когда установлен ОКС без подъема сегмента *ST* у пациентов с проходимыми венечными артериями, необходима оптимальная комплексная антиагрегантная терапия и вторичная профилактика со статинами и антиагрегантами.

Шарообразное расширение верхушки ЛЖ, так же известное как кардиомиопатия Такотсубо или стресс-индуцированная кардиомиопатия, клинически может проявляться ОКС без подъема сегмента *ST* и характеризуется интактными венечными артериями при ангиографии, сопровождается апикальной, а иногда и медиовентрикулярной акинезией, несвязанной с питающей венечной артерией. Это обычно происходит у женщин в постменопаузе после эпизода тяжелой эмоциональной или физической нагрузки. Патогенез малоизучен, но имеются данные, свидетельствующие о том, что важную роль может играть избыток катехоламинов. Шарообразное расширение верхушки ЛЖ может сопровождаться серьезными осложнениями, такими как кардиогенный шок или злокачественные аритмии. Локальные нарушения движения стенок сердца обычно нормализуются в течение недели [311, 312].

ОСЛОЖНЕНИЯ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Кровотечения - это наиболее часто встречающиеся неишемические осложнения при лечении ОКС без подъема сегмента *ST*. Частота кровотечений колеблется от 2 до 8% всех случаев ОКС без подъема сегмента *ST* и в значительной степени зависит от врачебной тактики, в частности от типа и дозы антитромботической и антиагрегантной терапии, инвазивных процедур, а также от исходного состояния пациентов, кроме того, от критериев, используемых для определения кровотечения.

Было показано, что преклонный возраст, женский пол, эпизоды кровотечения в прошлом, использование ЧТА, ХПН, а также использование IIb/IIIa ингибиторов служат достоверными и независимыми предикторами массивных кровотечений [313]. Чрезмерные дозы лекарств, особенно в случае нарушения функции почек, играют решающую роль, поскольку риск кровотечения экспоненциально возрастает с уменьшением клиренса креатинина (табл. 16.11).

Таблица 16.11. Многомерная модель для обширного кровотечения у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST*

Переменная	Установ- ленный коэффи- циент риска (OR)	95% ДИ	Критерий р
Возраст (увеличение на 10 лет)	1,22	1,10-1,35	0,0002
Женский пол	1,36	1,07-1,73	0,0116
ХПН	1,53	1,13-2,08	0,0062
Кровотечения в анамнезе	2,18	1,14-4,08	0,014
Среднее АД (увеличение на 20 мм рт.ст.)	1,14	1,02-1,27	0,019
Диуретики	1,91	1,46-2,49	<0,0001
Только низкомолекулярный гепарин	0,68	0,50-0,92	0,012
Низкомолекулярный гепарин и нефракционированный гепарин *	0,72	0,52-0,98	0,035
Только ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa	1,86	1,43-2,43	<0,0001

Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa и тромболитики	4,19	1,68-10,4	0,002
Интродупные агенты IV класса	1,88	1,35-2,62	0,0002
Катетеризация правого сердца	2,01	1,38-2,91	0,0003

Примечания. Контрольная группа: лица мужского пола, только нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и нефракционированный гепарин, отсутствие тромболитиков и ингибиторов GP IIb/IIIa, только ингибиторы GP IIb/IIIa и тромболитики и ингибиторы GP IIb/IIIa. Значение критерия Хосмера-Лемешова $p=0,70$; С-статистика $=0,73$.

Было показано, что массивные кровотечения связаны с четырехкратным увеличением риска смерти, в пять раз увеличивают риск рецидива острого ИМ, а также сопровождаются троекратным увеличением риска инсульта в течение 30 сут [314, 315]. Были обсуждены некоторые факторы, ведущие к ухудшению прогноза. Отмена антиагрегантных и антитромботических препаратов может играть важную роль, а также могут возникнуть протромботические и провоспалительные последствия кровотечения.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Было показано, что уменьшение эпизодов кровотечения улучшает прогноз и, таким образом, профилактика кровотечений стала важной задачей при лечении ОКС. Предупреждение кровотечений включает выбор более безопасных препаратов, соответствующих доз (с учетом возраста, пола и клиренса креатинина), сокращение продолжительности антитромботического лечения, осторожный подход при использовании комбинации антитромботической и антиагрегантной терапии, а также выбор в пользу радиального, а не феморального доступа при проведении ЧТА.

Если кровотечение невозможно остановить, то необходимо прервать антиагрегантную и антитромботическую терапию и нейтрализовать их действие. Это, конечно, повышает риск развития острых тромбозов, частота встречаемости которых максимальна через 4-5 сут, но сохраняется в течение 30 сут [315].

Протамина сульфат полностью восстанавливает активность фактора IIa, в результате чего он максимально эффективен с нефракционированным гепарином и лишь частично с низкомолекулярным гепарином. Рекомбинантный фактор VII рекомендован в случае массивного кровотечения, развивающегося при применении фондапаринукса [237, 238].

Переливанием тромбоцитов можно только обращать эффекты препаратов необратимого действия таких антиагрегантов, как аспирин* и клопидогрел. Кроме того, переливание тромбоцитов рекомендуется в случае кровотечения на фоне применения абциксимаба[®], но при терапии тирофибаном[®] или эптифибатидом может понадобиться фибриноген-содержащая плазма в дополнение к переливанию тромбоцитов из-за большого количества свободно циркулирующих молекул этих соединений [316].

ПОКАЗАНИЯ К ПЕРЕЛИВАНИЮ КРОВИ

Переливание крови может быть необходимо для лечения анемии и гемодинамических нарушений. Тем не менее продолжается спор о его реальной эффективности и безопасности, потому что было показано, что переливание крови связано с плохим прогнозом, даже после корректировки исходных показателей и процедур, выполненных в условиях стационара [317].

Остается неясным, почему переливание крови может быть связано с неблагоприятным исходом. Были выдвинуты гипотезы о возможных изменениях в эритроцитах, изменении биологии оксида азота в клетках консервированной крови и нарушениях способности переносить кислород. Кроме того, были предложены многие другие факторы, но точные механизмы пока только предстоит выяснить.

Было показано, что введение более строгих показаний к переливанию крови ведет к лучшим результатам, чем частое применение у больных в критическом состоянии с точки зрения смертности и полиорганной недостаточности в течение 30 сут. Таким образом, в настоящее время все чаще раздаются призывы, что переливания крови следует избегать у пациентов с гемоглобином >7 г/дл при отсутствии гемодинамических нарушений. Переливание крови нужно

назначать пациентам с гемоглобином <7 г/дл. Целевые посттрансфузионные уровни гематокрита или гемоглобина остаются неопределенными, но задача достичь 8-9 г/дл представляется адекватной [238].

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Снижение содержания тромбоцитов в крови может произойти в результате гепарин-индуцированной тромбоцитопении либо как осложнение применения GP IIb/IIIa ингибиторов. Гепарин-индуцированную тромбоцитопению следует подозревать, когда имеется снижение тромбоцитов >50% или уменьшение количества тромбоцитов <100 000/мкл. Как только подозревается гепарин-индуцированная тромбоцитопения, необходимо немедленно прекратить введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, что является обязательным, и приступить к альтернативной антитромботической терапии. Прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан^Р или гирудин^Р или производные, не несущие какого-либо риска тромбоцитопении, представляют оптимальное лечение [318].

В клинических исследованиях GP IIb/IIIa ингибиторов у 0,5-5,6% пациентов наблюдалась тяжелая тромбоцитопения. Прекращение назначения GP IIb/IIIa ингибиторов, нефракционированного и/или низкомолекулярного гепарина требуется в случае тяжелой тромбоцитопении. В случае развития кровотечения рекомендуется переливать тромбоциты, свежезамороженную плазму или криопреципитат либо отдельно, либо в комбинации [316].

СРАВНЕНИЕ ИНВАЗИВНОЙ И КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ВЫБОР СТРАТЕГИИ: КОГДА НУЖНА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Коронарографию следует планировать как можно скорее (экстренная инвазивная стратегия) у больных с текущей тяжелой стенокардией, глубокими или динамическими изменениями на ЭКГ, тяжелыми аритмиями или гемодинамической нестабильностью при поступлении или в последующий период. Эти пациенты представляют 2-15% больных, поступивших с ОКС без подъема сегмента ST [319-321]. У пациентов со средним и высоким риском, но без вышеупомянутых угрожающих жизни нарушений предусмотрена ранняя коронароангиография (в течение 72 ч) с последующей реваскуляризацией, когда это возможно и необходимо. Либо предлагается, в качестве альтернативной стратегии, стабилизировать состояние пациентов с помощью медикаментозной терапии, на начальном этапе с избирательным выполнением коронароангиографии при наличии показаний. У пациентов с низким риском до выписки должны быть выполнены неинвазивные методы исследования с индуцированной ишемией. При положительном результате показана коронарография [322].

Метаанализ 7 рандомизированных исследований (в том числе ранних исследований до широкого использования стентов и различной дополнительной медикаментозной терапии), в рамках которого проводилось сравнение обычной ангиографии с последующей реваскуляризацией с более консервативной стратегией (инвазивные методы лечения только у пациентов с рецидивирующей ишемией или с положительными результатами стресс-тестов), показал меньшую частоту смерти и ИМ в конце наблюдения (12,2 и 14,4% соответственно) при обычной стратегии по сравнению с избирательным подходом в проведении ЧТА [323]. В то же самое время имелась незначительная тенденция к уменьшению смертности (5,5 и 6,0% соответственно), при том, что наблюдалось достоверное уменьшение случаев ИМ (7,3 против 9,4%, $p < 0,001$). Эти результаты были получены, несмотря на высокий риск развития осложнений у пациентов обычной группы при поступлении со значительно более высокой частотой смерти и ИМ. Следует отметить, что положительный эффект был достигнут на сроке между выпиской из стационара и окончанием наблюдения. После 17 мес наблюдений рецидивирующая стенокардия уменьшилась на 33% и повторная госпитализация на 34% в обычной группе. Многие исследования, проанализированные в этом метаанализе, были выполнены относительно давно [323]. В четырех из исследований, а именно TIMI-3B (тромболизис при ИМ), VANQWISH ("Стратегия помощи ветеранам с ИМ без зубца Q в больнице"), MATE ("Медикаментозное лечение в сравнении с ангиографией при противопоказаниях к проведению тромболизиса"), а также FRISC-II ("Фрамингем и экстренная реваскуляризация при нестабильных состояниях у пациентов с ИБС"), частота стентирования и применения GP IIb/IIIa ингибиторов была низкой или вообще отсутствовала [324-326]. В другом метаанализе, включавшем 6 последних исследований, коэффициент риска составил 0,84 при раннем инвазивном подходе по сравнению с консервативной стратегией (рис. 16.27). Положительный результат наблюдался при обычном инвазивном подходе у пациентов с повышенным уровнем тропонинов в исходном состоянии, но не у тропонин-негативных пациентов (из анализа последних 3 исследований, где приводятся уровни тропонинов) [327-329]. В недавнем метаанализе, где изучались данные 8375 пациентов, полученные в среднем в течение 2-летнего

наблюдения, было показано значительное снижение риска смертности от всех причин и случаев нефатального ИМ [330]. Подтверждение уменьшения летальности в отдаленном периоде было получено в 5-летних наблюдениях в исследовании RITA-3 ("Третье рандомизированное инвазивное лечение стенокардии") [331, 325] и в исследовании FRISC-2 за 2 и 5 лет [327, 329]. Позднее, в обзоре самых современных исследований, проведенных Кокрановским сотрудничеством, подтвердилось наличие тенденции к начальному увеличению смертности при инвазивном подходе (относительный риск 1,59), но со значительным улучшением долгосрочного прогноза в отношении смертности (относительный риск 0,75) или ИМ (относительный риск 0,75) при 2-5-летнем наблюдении по сравнению с консервативной стратегией [332]. Напротив, в последнем исследовании ICTUS ("Инвазивное в сравнении с консервативным лечением при ОКС") не было найдено различий между ранним и избирательным инвазивным подходом в частоте первичной смешанной конечной точки, включающей смерть, ИМ или повторную госпитализацию по поводу стенокардии за 1- и 3-летний периоды наблюдений [333, 334]. В соответствии с результатами предшествующих исследований устоявшийся подход был связан со значительным ранним риском. Тем не менее различие между этим и предыдущим исследованием можно частично отнести на счет небольшой разницы в частоте реваскуляризации между двумя исследовательскими группами и высокой общей частоте реваскуляризации перед выпиской (76% в обычной и 40% в избирательной группе).

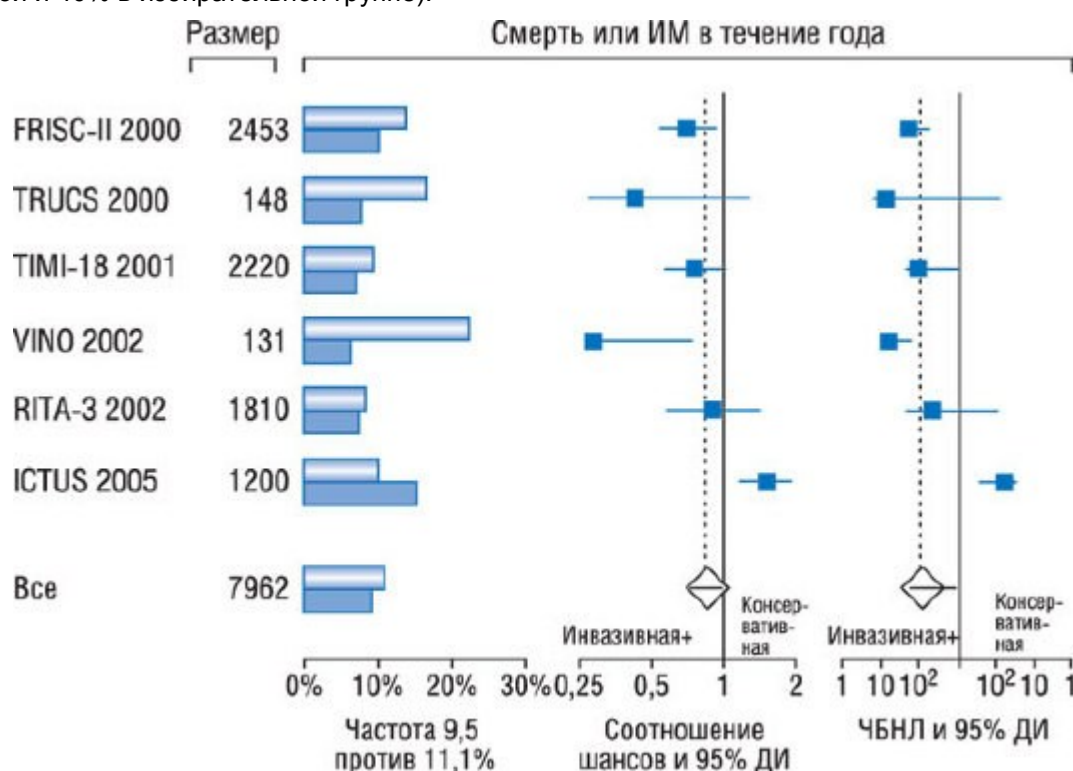


Рис. 16.27. Смерть или ИМ в 6 последних рандомизированных исследованиях, сравнивающих ранний инвазивный подход (темно-синие прямоугольники) и консервативную стратегию (светло-голубые прямоугольники). ЧБНЛ - количество пациентов, которые нуждаются в лечении, чтобы избежать один из возможных вариантов исхода.

Во всех рандомизированных исследованиях большая часть пациентов в консервативной группе прошли реваскуляризацию ("перекрестно"), следовательно, истинное преимущество реваскуляризации недооценивается [335]. При сравнительной оценке относительного влияния на смертность обычного и селективного подходов к реваскуляризации с действительным различием в частоте реваскуляризации между группами прослеживается линейная зависимость - чем больше различие в частоте реваскуляризаций, тем меньше смертность (рис. 16.28).



Рис. 16.28. Степень положительного влияния на смертность при стратегии, направленной на реваскуляризацию, зависит от уровня частоты реваскуляризации между двумя рандомизированными группами.

СРОКИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

За исключением указаний для экстренной ангиографии и реваскуляризации, сохраняются разногласия в отношении оптимального времени госпитализации, начала медикаментозной терапии и инвазивной диагностики. В исследовании ISAR-COOL ("Внутрикоронарное стентирование с антитромботической терапией Cooling-Off ("охлаждение") отсрочки в проведении ЧТА не улучшили исход [336]. У пациентов, выбранных для экстренной ЧТА (в среднем 2,4 ч после поступления), было меньше случаев смерти и ИМ в течение 30 сут, чем у больных, которым ЧТА проводилась с отсрочкой (86 ч после госпитализации и медицинской терапии). Кроме того, не было выявлено повышенного риска в исследовании TACTICS-TIMI-18 ("Лечение стенокардии аспиринатом и определение стоимости терапии при инвазивной или консервативной стратегиях - тромболитиз при ИМ") [средняя задержка ЧТА составила 22 ч] с предшествующей терапией с GP IIb/IIIa ингибиторами [289].

Противоположно этим выводам быстрое выполнение катетеризации было связано с худшим результатом в исследовании GRACE ("Глобальный регистр острых коронарных событий") и реестре CRUSADE ("Может быстрая стратификация риска неблагоприятных исходов у пациентов с нестабильной стенокардией предотвратить негативный исход с ранним выполнением принципов руководства Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов") [337, 338]. Результаты недавнего исследования TIMACS ("Сроки проведения вмешательства при ОКС") свидетельствуют о положительном влиянии раннего (<24 ч после госпитализации) проведения ЧТА у пациентов с высоким риском развития осложнений по шкале риска GRACE. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные не дают основания для систематического применения принципа экстренного проведения ангиографии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, стабилизированных при помощи современных фармакологических подходов, но свидетельствуют в пользу этой стратегии у пациентов с высоким риском.

ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Исход ЧТА при ОКС без подъема сегмента ST заметно улучшился при сочетанном использовании внутрикоронарного стентирования и современной антитромботической и антиагрегантной терапии. При оценке риска возникновения кровотечений необходимо соотносить тяжесть ишемии и совокупность факторов риска пациента. Выбор операционного доступа зависит от опыта оператора и предпочтений коллектива. Немедикаментозный подход к профилактике геморрагических осложнений в месте пункции включает в себя использование устройств, закрывающих артериальный доступ, и выбор лучевой артерии для выполнения ЧТА. Использование феморального доступа становится предпочтительным у пациентов с гемодинамическими нарушениями, поскольку позволяет использовать внутриаортальную контрпульсацию. Что касается всех пациентов, перенесших ЧТА, имплантация стента в этих условиях помогает снизить угрозу внезапной окклюзии и рестеноза. К этому времени еще не проведено проспективных исследований безопасности и эффективности стентов с лекарственным покрытием в отношении этой группы пациентов, хотя реестр данных указывает на снижение смертности [339]. Как показал подгрупповой анализ результатов рандомизированных

исследований и имеющихся литературных данных, исследованные и одобренные стенты с лекарственным покрытием одинаково эффективны в снижении рестеноза в данном случае. [340]. Хотя частота острого или подострого тромбоза стента выше у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*, по сравнению со стабильными пациентами, перенесшими ЧТА, использование стентов с лекарственным покрытием, по-видимому, не служит указанием на более высокий риск острого или подострого тромбоза стента в данном конкретном случае [341]. В связи с потенциально серьезными последствиями острого или подострого тромбоза стента целесообразно использовать стент без лекарственного покрытия у тех пациентов, у кого планируется выполнение некардиальных вмешательств или операции, требующей прекращения терапии клопидогрелом в течение первого года после имплантации стента [342, 343]. Эта стратегия должна рассматриваться также у пациентов, нуждающихся в длительном лечении антагонистами витамина К. Таким образом, выбор между использованием стента без лекарственного покрытия или с лекарственным покрытием должен быть основан на индивидуальной оценке соотношения пользы и потенциального риска [344, 345].

По-прежнему основной проблемой ЧТА у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* является относительно высокая распространенность интраоперационного ИМ до 10% [333]. Использование антиагрегантной терапии привело к значительному снижению частоты интраоперационного ИМ [346]. Тем не менее эмболизация тканевыми фрагментами и частицами атеросклеротической бляшки не может быть полностью предотвращена при помощи современной адьювантной антитромботической и антиагрегантной терапии [347]. В проведенных испытаниях широкого спектра фильтров и/или дистальных защитных устройств не было достигнуто улучшения клинических результатов, за исключением различных вмешательств на венозных шунтах [348].

В настоящее время нет данных в поддержку выполнения ЧТА при незначительных или не вызывающих повреждения коронарных стенозов, выявленных при ангиографии, даже с использованием стента с лекарственным покрытием ("закрытие бляшки") [349]. Только в исключительных случаях незначительные окклюзирующие повреждения имеют характеристики бляшки с разрывом (например, нечеткость, неправильные границы, расслоения) и могут быть основанием для механического вмешательства.

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Доля впервые госпитализированных пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*, кому было выполнено АКШ, составляет около 10% [333]. При проведении АКШ важно учитывать риск геморрагических осложнений у больных, кому первоначально проводилась агрессивная антиагрегантная терапия [350, 351]. В целом, предварительную тройную или даже двойную антиагрегантную терапию следует рассматривать лишь как относительное противопоказание к раннему проведению операции АКШ, при этом требуются конкретные хирургические меры для сведения к минимуму кровопотери и переливания тромбоцитарной массы.

ВЫБОР МЕЖДУ ЧРЕСКОЖНОЙ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ АНГИОПЛАСТИКОЙ И АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

За исключением срочных операций, выбор метода реваскуляризации в случае ОКС без подъема сегмента *ST* такой же, как при избирательном подходе к проведению операций по реваскуляризации. В рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивающих ЧТА при многососудистом поражении с АКШ, не было выявлено зависимостей между наличием ОКС без подъема сегмента *ST*, стратегией лечения и исходом [351, 352]. У пациентов с многососудистым поражением все значительные стенозы могут быть прооперированы одновременно. Разделение операции на этапы возможно при неотложной ЧТА с пластикой артерии в месте повреждения, вызвавшего окклюзию, с последующим пересмотром показаний для лечения других повреждений.

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА *ST*

ОКС без подъема сегмента *ST* (рис. 16.29) охватывает гетерогенный спектр пациентов с различными уровнями риска смертности, ИМ и рецидива ИМ. Пошаговая стандартизированная стратегия, основанная на доступной научной информации, может быть применима к большинству пациентов, у кого подозревают ОКС без подъема сегмента *ST*. Нужно, однако, заметить, что определенные показатели у отдельных пациентов могут приводить к некоторым отклонениям от предлагаемой стратегии. По каждому пациенту врач должен принять отдельное решение, учитывая анамнез (сопутствующие заболевания, пожилой возраст и т.д.), клиническое состояние больного, показатели первоначального исследования на момент первого контакта и доступные фармакологические и нефармакологические методы лечения.

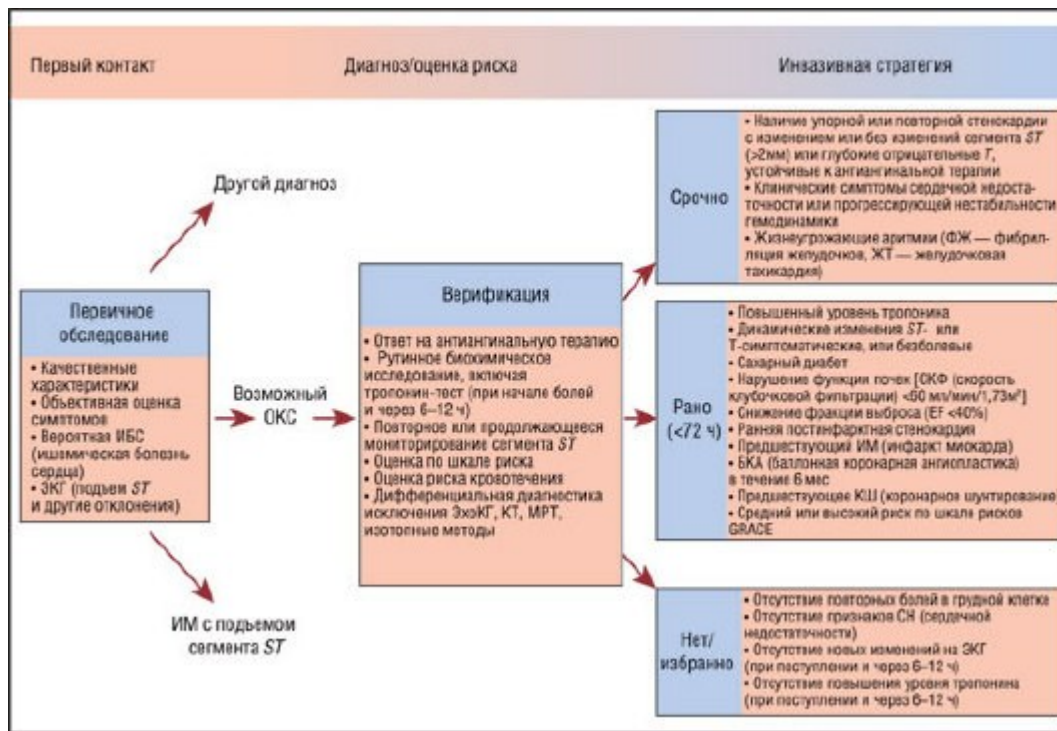


Рис. 16.29. Алгоритм принятия решения по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Грудная боль или дискомфорт служат симптомом, приводящим пациента к поиску медицинской помощи или госпитализации. Пациент с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST должен быть подвергнут анализу в больнице и незамедлительно быть осмотрен компетентным врачом. Специализированные отделения, включающие секцию диагностики болей в груди, предоставляют лучшее и быстрое обслуживание [353].

Начальный этап состоит в том, чтобы без промедления установить у пациента рабочий диагноз, на котором будет основана вся стратегия лечения. Критерии:

- характерная особенность грудной боли и физикальное обследование, ориентированное на симптомы;
- оценка вероятности наличия ИБС по показателям (например, пожилой возраст, факторы риска, имевшийся в анамнезе ИМ, АКШ, ЧТА);
- ЭКГ (отклонения сегмента ST или другие патологии по ЭКГ).

В зависимости от этих данных, которые должны быть получены в пределах 10 мин после первого медицинского контакта с пациентом, ему может быть поставлен один из трех главных рабочих диагнозов:

- ОКС с элевацией сегмента ST, требующий немедленную реперфузию;
- ОКС без элевации сегмента ST;
- ОКС маловероятен.

Отнесение к категории "маловероятно" должно выполняться с осторожностью и только в случае, когда имеется другое обоснование диагноза (например, травма). Должны быть записаны дополнительные отведения ЭКГ (V_{3R} и V_{4R} , V_7 – V_9), особенно у пациентов с персистирующей болью в груди.

Анализ крови берут у пациента в момент прибытия в больницу, и результаты анализа, которые будут использоваться на втором этапе стратегии, должны быть получены в течение 60 мин. Обязательный минимум первоначальных анализов крови должен включать: тропонин Т или тропонин I, креатинкиназу (-МВ), креатинин, гемоглобин и подсчет лейкоцитов.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА

После того как пациента относят к категории ОКС без подъема сегмента ST, в/в и пероральное лечение будет начато согласно табл. 16.12. Первая линия терапии включает в себя нитраты, β -адреноблокаторы, аспирин*, клопидогрел и антикоагуляцию. Дальнейшее лечение будет основано на дополнительной информации/данных, перечисленных в табл. 16.13.

Таблица 16.12. Схема начальной терапии пациентов с острым коронарным синдромом

Кислород	Инсуффляция (4-8 л/мин), если насыщение кислородом меньше 90%
Нитраты	Под язык или в/в (необходимо соблюдать осторожность, если систолическое давление меньше 90 мм рт.ст.)
Аспирин*	Начальная доза 160-325 мг без растворимого покрытия с последующим приемом по 75-100 мг/сут (допустимо в/в введение)
Клопидогрел	Нагрузочная доза 300 мг (или 600 мг для более быстрого начала действия) с последующим приемом 75 мг ежедневно
Антикоагуляция	Выбор между различными вариантами зависит от стратегии <ul style="list-style-type: none">• Нефракционированный гепарин в/в в виде болюса 60-70 ЕД/кг (максимум 5000 ЕД) с последующей инфузией 12-15 ЕД/кг в час (максимум 1000 ЕД/ч) с титрованием до АЧТВ 1,5-2,5 контрольного времени• Фондапаринукс натрия п/к в дозе 2,5 мг/сут• Эноксапарин натрия п/к в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки• Далтепарин натрия п/к в дозе 120 ЕД/кг 2 раза в сутки• Надропарин кальция п/к в дозе 86 ЕД/кг 2 раза в сутки• Бивалирудин болюсно в дозе 0,1 мг/кг с последующей дозой 0,25 мг/кг в час
Морфин	3-5 мг в/в или п/к, в зависимости от выраженности болевых ощущений
Прием β -адрено-блокаторов внутрь	Особенно в случае, если имеется тахикардия или артериальная гипертензия без симптомов СН
Атропин	В дозе 0,5-1 мг в/в в случае, если имеется брадикардия или вагальная реакция

Таблица 16.13. Подтверждение диагноза

- Стандартные клинические анализы, в особенности тропонины (по клинической картине и через 6-12 ч) и другие маркеры согласно рабочему диагнозу (например, d-димеры, BNP, NT-proBNP)
- Периодический, предпочтительно непрерывный, мониторинг сегмента ST (при возможности)
- ЭхоКГ, МРТ, КТ или радионуклидная визуализация для дифференциации диагнозов (например, расслоение аорты, легочная эмболия)
- Реакция на антиангинальную терапию
- Оценка по шкале риска
- Оценка риска кровотечения

Лечение каждого пациента индивидуализировано в соответствии с риском возникновения последующих неблагоприятных ситуаций и должно быть оценено на раннем этапе начальной клинической картины, а также неоднократно при продолжающихся или повторяющихся симптомах и после получения дополнительной информации из биохимических анализов или методов визуализации. Оценка степени риска становится важным компонентом процесса принятия решений, и она подлежит постоянной переоценке. Это касается оценки как риска ишемии, так и риска кровотечения. Факторы риска кровотечения и ишемии в значительной степени пересекаются, так что в результате у пациентов с высоким риском ишемии также высок риск осложнений в виде кровотечения. Именно поэтому выбор фармакологической терапии (двойная или тройная антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты) становится крайне важным, как и режим дозирования препаратов. Кроме того, в случае необходимости проведения инвазивной стратегии очень важен выбор сосудистого доступа, так как показано, что радиальный доступ уменьшал риск кровотечения по сравнению с бедренным доступом. В этом контексте особое внимание должно быть обращено на ХПН, которая, как показано, особенно часто встречается у пожилых пациентов и среди диабетиков.

Во время этого шага могут быть подтверждены или исключены другие диагнозы, например острая анемия, легочная эмболия, аневризма аорты (табл. 16.13).

Во время данного этапа должно быть принято решение, необходимо пациенту проводить катетеризацию сердца или нет.

ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА

Катетеризация сердца рекомендуется в целях предотвращения ранних осложнений и/или улучшения долгосрочного результата. Таким образом, потребность и выбор времени начала инвазивной стратегии должны быть разделены согласно остроте риска на три категории: консервативная, ранняя инвазивная и срочная инвазивная.

Пациенты, подходящие под все нижеприведенные критерии, могут расцениваться как находящиеся в состоянии низкого риска и не должны быть подвергнуты ранней инвазивной терапии:

- отсутствие рецидивной боли в груди;
- отсутствие симптомов СН;
- отсутствие патологий в начальной ЭКГ или вторичной ЭКГ (через 6-12 ч);
- отсутствие повышения уровней тропонина (первичная картина и через 6-12 ч).

Существование низкого риска, оцениваемого по шкале риска (см. "Стратификация риска"), может поддержать процесс принятия решения в отношении консервативной стратегии. Дальнейшее лечение таких пациентов происходит в соответствии с оценкой стабильности заболевания венечных артерий [354]. Перед выпиской для дальнейшего принятия решения полезно провести стресс-тест.

Тем пациентам, кого нельзя исключить по вышеупомянутым критериям, должна быть проведена катетеризация сердца.

СРОЧНОЕ ИНВАЗИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Срочная инвазивная стратегия должна быть предпринята в отношении пациентов, у которых по ЭКГ не выявлено признаков трансмурального инфаркта (например, окклюзия огибающей артерии) или у которых высокий риск быстрого прогрессирования окклюзии сосудов. Эти пациенты характеризуются:

- рефрактерной стенокардией (например, развивающийся ИМ без ST-отклонений);
- рецидивной стенокардией, несмотря на интенсивное антистенокардическое лечение, связанное с уменьшением ST (более 2 мм) или глубокими отрицательными волнами T;
- клиническими симптомами СН или гемодинамической нестабильности ("шок");
- опасными для жизни аритмиями (желудочковая фибрилляция или ЖТ).

Помимо препаратов, указанных в табл. 16.12, симптомным пациентам вплоть до катетеризации должен быть назначен ингибитор GP IIb/IIIa (тирофибан^Р, эптифибатид) или бивалирудин^Р.

РАННЕЕ ИНВАЗИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

У некоторых пациентов первоначально имеется реакция на антистенокардитическое лечение, но у них отмечается повышенный риск и они нуждаются в раннем проведении ангиографии. Выбор времени зависит от обстоятельств, но процедура должна быть выполнена не позже, чем через 72 ч.

Характерные особенности, приведенные в табл. 16.14, позволяют отобрать тех пациентов, кому необходимо провести стандартную раннюю ангиографию.

Таблица 16.14. Показания для выполнения стандартной ранней ангиографии

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Повышенные уровни тропонина• Динамические изменения сегмента <i>ST</i> или <i>T</i>-волны (симптомные или бессимптомные) ($\geq 0,5$ мм)• Сахарный диабет• Пониженная почечная функция (СКФ < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$)• Пониженная ФВ ЛЖ $< 40\%$• Ранняя постинфарктная стенокардия• ЧТА в предыдущие 6 мес• Проведенное АКШ• Риск от среднего до высокого по шкале риска (см. табл. 5) |
|--|

Решение о выборе времени катетеризации должно постоянно подвергаться переоценке и изменяться в соответствии с развитием клинической картины и выявлением новых клинических данных.

ВЫБОР МЕТОДА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Если ангиограмма не показывает никаких критических повреждений венечных артерий, пациентам назначается медицинская терапия. Диагноз ОКС без подъема сегмента *ST* может быть пересмотрен, и особое внимание должно быть уделено другим возможным причинам появления симптомов до того, как пациент будет выписан. Однако отсутствие критических повреждений венечных артерий не исключает данного диагноза, если в клинической картине была ишемическая боль в груди и если биохимические маркеры были положительными. При существенном развитии заболевания ствола левой венечной артерии вместо АКШ, при необходимости срочного лечения, следует рассмотреть проведение ЧТА.

Рекомендации по выбору методики ревазуляризации при NSTEMI-ACS такие же, как и при выборе неэкстренных процедур ревазуляризации. Для пациентов с однососудистым поражением наиболее предпочтительным вариантом считается ЧТА со стентированием повреждения. Для пациентов с многососудистым поражением должно быть принято индивидуальное решение по ЧТА или АКШ. Для некоторых пациентов может иметь преимущество системный подход при лечении поражения с помощью ЧТА с последующим неэкстренным АКШ.

Если по данным ангиографии невозможно применить никаких вариантов ревазуляризации вследствие протяженности поражений и/или слабого дистального кровотока, избавление от стенокардии в покое должно быть достигнуто посредством интенсивной медикаментозной терапии, а также должны быть назначены вторичные превентивные меры.

ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хотя при ОКС без подъема сегмента *ST* большинство неблагоприятных событий возникает на ранней фазе, риск возникновения ИМ или летального исхода остается повышенным в течение нескольких месяцев и более. Пациенты с проведенной ранней ревазуляризацией обладают низким ($\approx 2,5\%$) риском развития опасных для жизни аритмий, причем у 80% эти аритмии возникали в течение первых 12 ч после выявления симптомов [355]. В соответствии с этим контроль таких пациентов после 24–48 ч не требуется. Выписка из больницы зависит от клинических и ангиографических данных. Пациенты с NSTEMI-ACS должны находиться в больнице в течение, по меньшей мере, 24 ч после успешного стентирования повреждения.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

За последние 50 лет лечение ОКС с подъемом сегмента ST значительно изменило результат этого опасного для жизни состояния (рис. 16.30). Появление дефибрилляторов и отделений кардиореанимации в 1960-х гг. снизило стационарную смертность с 30 до 15%. В конце 1970-х гг. и начале 1980-х гг. появление реперфузии с фибринолитической терапией было связано с показателями стационарной смертности 7-10%. Дальнейшее сокращение до 5% произошло при использовании механической реперфузии и оптимальных дополнительных терапий (по крайней мере, при рандомизированных исследованиях). В "реальном мире" показатели смертности значительно выше вследствие, среди прочего, отсутствия реперфузионной терапии приблизительно у 30% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

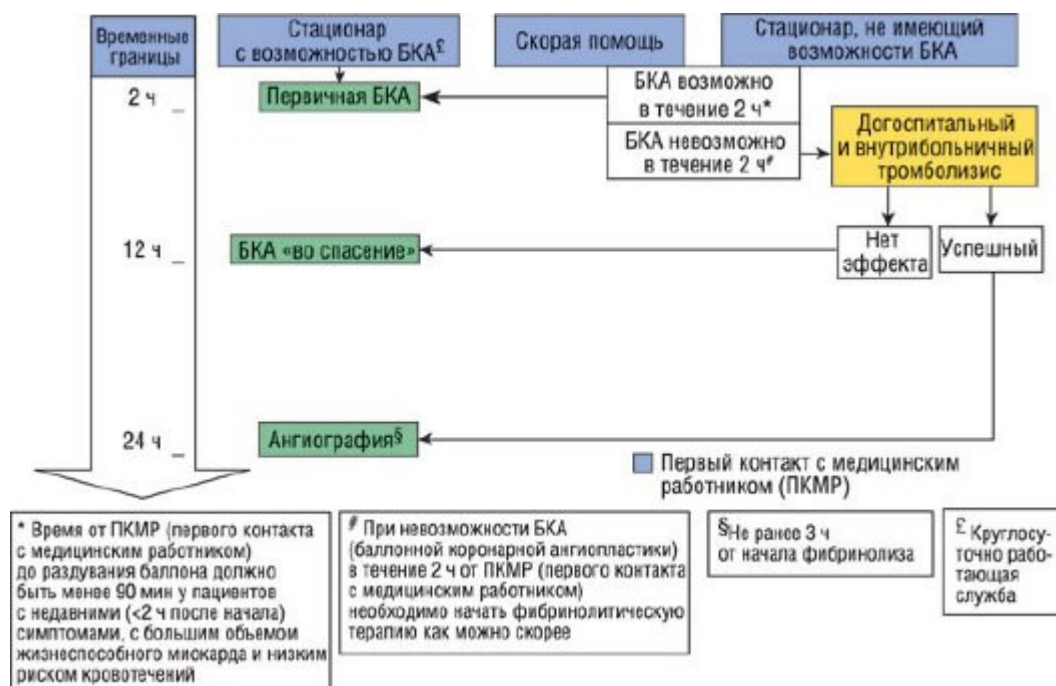


Рис. 16.30. Стратегия, направленная на реперфузию. Широкая стрелка указывает на предпочтительную стратегию.

Пациентам с клинической картиной ОКС без подъема сегмента ST должна быть выполнена ранняя механическая (ЧТА) или фармакологическая реперфузия в течение 12 ч после установления симптомов, как при постоянном подъеме сегмента ST, так и при нововыявленной (либо предполагается, что она нововыявленная) БЛНПГ, если отсутствуют явные противопоказания.

Существует общее соглашение, что применение реперфузии, т.е. первичной ЧТА, следует рассмотреть и после 12 ч, если присутствуют клинические и/или ЭКГ-признаки продолжающейся ишемии, поскольку окклюзия является динамическим процессом, а информация о пациентах часто неопределенна. Это изменение схемы поддерживается метаанализом десяти исследований, где были представлены пациенты позже, чем через 12 ч после установления симптомов, и им рандомизированным образом назначалась медикаментозная терапия либо ЧТА. У тех пациентов, кому было назначена ЧТА, существенно улучшались функция ЛЖ и клинический результат [356].

ТРОМБОЛИЗИС

Плюсы фибринолитической терапии хорошо известны: примерно 30 ранних смертельных исходов на 1000 случаев развития заболевания могут быть предотвращены в случае применения фибринолитической терапии в первые 6 ч. В целом, наибольший положительный эффект наблюдается среди пациентов с наибольшим риском. На конечный результат влияет ряд факторов, таких как тромболитический агент, сопутствующая терапия и время вмешательства.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Первым препаратом для тромболитической терапии была стрептокиназа, ее до сих пор применяют в некоторых странах. Главными клиническими исследованиями эффективности тромболитической терапии были GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico),

включающее 11 806 пациентов и опубликованное в 1986 г., и ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, Второе интернациональное исследование выживаемости после ИМ), включающее 17 178 пациентов и опубликованное в 1988 г., они продемонстрировали снижение летального исхода в течение 30 сут на 23% в группе приема в качестве тромболитической терапии стрептокиназы по сравнению с контрольной группой (358 359). Использование данного препарата приводило к небольшим, но значимым внутричерепным кровотечениям (0,4 против 0,1%). В клиническом исследовании GUSTO (Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes, Глобальное применение стратегий для реканализации тромбированных коронарных артерий при остром коронарном синдроме) была доказана эффективность применения фибрин-специфического препарата альтеплазы^Р при определении АЧТВ, назначение в/в введения гепарина привело к уменьшению летального исхода на 10 случаев из 1000 пациентам и было дешевле по сравнению со себестоимостью стрептокиназы, которая в 3 раза дороже [360]. При оценке клинического преимущества применения альтеплазы^Р (выживаемость без неврологических осложнений) необходимо отметить, что среди пациентов с данной патологией только один выживший пациент имел рецидив неврологических осложнений. Были разработаны аналоги альтеплазы^Р с длительным периодом полураспада, благодаря чему их можно вводить болюсно. Двойное болюсное введение ретеплазы^Р не имеет никаких преимуществ по сравнению с альтеплазой^Р, несмотря на простоту введения [361]. Однократное применение тенектоплазы похоже по эффективности с альтеплазой^Р по ожидаемому летальному исходу в течение 30 сут при уменьшении риска возникновения кровотечений и необходимости в переливании крови [362]. Таким образом, применение болюсных тромболитических препаратов одинаково по эффективности и обладает лучшим прогностическим вариантом (тенектоплаза^Р) по сравнению с альтеплазой^Р. Их необходимо применять на догоспитальном этапе.

Если есть подозрение на окклюзию, реокклюзию или повторный инфаркт с подъемом сегмента ST после проведенного тромболиза, необходимо срочно перевести пациента в стационар с возможностью проведения ЧТА. При невозможности проведения ЧТА повторная процедура тромболиза (не со стрептокиназой) может быть применена только в случае обширной зоны инфаркта и при условии, что риск возникновения кровотечения невысокий [363]. Однако данный подход до сих пор не доказал своей эффективности [364].

ТРОМБОЛИЗИС НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

При анализе различных клинических исследований с участием более 6000 пациентов, которым был проведен тромболизис на догоспитальном этапе или в стационаре, было обнаружено значительное снижение уровня ранней смертности (17%) при проведении тромболиза на догоспитальном этапе [365]. При метаанализе 22 клинических исследований было обнаружено более значимое снижение смертности у тех пациентов, кому был проведен тромболизис в пределах 2 ч от начала клинических проявлений по сравнению с более поздними сроками [366]. Эти данные подтверждают необходимость проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе при наличии показаний к стратегии реперфузии. Более поздние анализы по постфактуму варианту нескольких клинических исследований и данных, полученных из реестров, подтвердили эффективность проведения тромболиза на догоспитальном этапе [367]. В большинстве из этих исследований были получены аналогичные данные, как и при ЧТА, при условии ранней ангиографии и выполнении ЧТА пациентам, которым было необходимо данное вмешательство. Однако исследования, сравнивающие клинические последствия тромболиза на догоспитальном этапе и ЧТА в раннем периоде, среди пациентов не проводились.

При условии того, что тромболитическая терапия является наиболее предпочтительной стратегией реперфузии миокарда, тромболизис на догоспитальном этапе должен рассматриваться как приоритетный метод лечения, при наличии всех условий его проведения: обученный данной методике медицинский персонал и персонал скорой помощи и наличие возможности расшифровать на месте или передать ЭКГ в стационар для расшифровки. В этом случае целью становится начало проведения тромболизисной терапии в пределах 30 мин после первого контакта с пациентом.

ОСЛОЖНЕНИЯ ТРОМБОЛИЗИСА

Тромболизисная терапия приводит к незначительному увеличению случаев развития инсульта [357] по сравнению со всеми осложнениями, проявляющимися в течение первых дней после проведенного лечения. Причиной развития раннего инсульта служит кровотечение в головном мозге, причиной же более поздних инсультов становится тромбоз или эмболия. Пожилой возраст, небольшая масса тела, женский пол, наличие в анамнезе патологии сосудов головного мозга, систолическая или диастолическая гипертензия при поступлении являются основными рисками возникновения внутричерепного кровоизлияния [368]. В последних исследованиях внутричерепное

кровотечение возникало в пределах от 0,9 до 1,0% среди группы исследуемых пациентов [361, 362]. Массивные нецеребральные кровотечения (кровотечения, при которых необходимо переливание компонентов крови или самой крови, являющиеся жизнеугрожающими состояниями) возникают в 4-13% общего числа тех пациентов, кому проводилась тромболитическая терапия [362, 369].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Абсолютные и относительные противопоказания к тромболитической терапии указаны в табл. 16.15. Сахарный диабет (в частности, диабетическая ретинопатия) и успешная реанимация не являются противопоказаниями к проведению тромболитической терапии. Тромболитическую терапию не следует выполнять в условиях проводимых безрезультатно реанимационных мероприятий.

Таблица 16.15. Абсолютные и относительные противопоказания к фибринолитической терапии

Абсолютные противопоказания
• Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения в любое время
• Ишемический инсульт в предшествующие 6 мес
• Повреждение ЦНС или новообразования
• Недавняя обширная травма/операция/повреждение головы (в предшествующие 3 нед)
• Желудочно-кишечное кровотечение в течение прошлого месяца
• Известное кровотечение
• Расслоение аорты
• Пункции в местах, не поддающихся сдавлению (например, биопсия печени, поясничная пункция)
Относительные противопоказания
• Транзиторный ишемический приступ в предшествующие 6 мес
• Прием антикоагулянтов внутрь
• Состояние беременности или в течение 1 нед после родов
• Рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД больше 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД больше 110 мм рт.ст.)
• Заболевания печени в прогрессирующей стадии
• Инфекционный эндокардит
• Обострение язвенной болезни
• Неэффективность реанимационных мероприятий

АНГИОГРАФИЯ ПОСЛЕ ТРОМБОЛИЗИСА

При условии успешно проведенного тромболизиса (уменьшение смещения сегмента ST более чем на 50% в течение 60-90 мин, возникновение типичных реперфузионных аритмий, исчезновение болей в грудной клетке), показано проведение ангиографии. Это подтверждается данными, полученными в ходе исследований CARESS (Combined Abciximab Reteplase Stent Study, Исследование стентов с комбинацией абксимаба и ретеплазы) и TRANSFER-MI, где у пациентов, направленных на проведение ангиографии после несостоявшегося тромболизиса, наблюдались худшие отдаленные результаты, чем при проведении ангиографии всем пациентам с последующей (при наличии соответствующих показаний) ЧТА [358]. Для избежания раннего проведения ЧТА во время протромботического периода после тромболизиса, с одной стороны, и с целью минимизации риска возникновения реокклюзии, с другой стороны, необходимый промежуток времени после успешно проведенного тромболизиса должен составлять 3-24 ч [359, 370].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Убедительные данные эффективности дополнительного приема аспирина были получены в ходе исследования ISIS-2 [371], где положительное влияние аспирина со стрептокиназой было совокупным. Начальная доза составляет 150-325 мг, ее необходимо разжевать (аспирин без кишечной оболочки из-за медленной активации), и последующая доза составляет 75-100 мг, принимаемая внутрь ежедневно после еды. Если прием внутрь невозможен, следует выполнить в/в введение аспирина в дозе 250-500 мг. Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии аспирина в комбинации с клопидогрелом продемонстрирована в исследованиях CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy, Клопидогрел как дополнение к реперфузии) и COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial, Клопидогрел и метопролол при ИМ) [372, 373]. По данным исследования CLARITY, дополнительная терапия клопидогрелом уменьшила общую смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие повторных ИМ или необходимость в выполнении неотложных процедур ревакуляризации в течение 30 дней на 20% [372]. По данным исследования COMMIT, прием клопидогрела уменьшил на 9 случаев (летальный исход, повторный ИМ или инсульт) из 1000, получивших терапию в течение 2 нед [365]. Таким образом, необходимо назначать прием клопидогрела в острой фазе ИМ пациентам, которым проводилась тромболитическая терапия.

Гепарин широко используется как во время, так и после тромболизиса, особенно в комбинации с альтеплазой. Гепарин не улучшает непосредственно лизис сгустка, но проходимость венечных сосудов в течение часов или дней после проведенной тромболитической терапии альтеплазой оказывается выше при в/в введении гепарина [374]. Не было выявлено каких-либо различий в проходимости венечных сосудов при п/к или в/в введении гепарина в комбинации со стрептокиназой [375]. В/в введение гепарина до выписки из стационара не предотвращает возникновение реокклюзии после ангиографического подтверждения успешно проведенного тромболизиса [376]. Инъекции гепарина после проведенной тромболитической терапии можно прекратить через 24-48 ч. Тщательный мониторинг при терапии гепарином должен быть обязательным, значения АЧТВ более 70 с связаны с большим риском летального исхода, возникновения кровотечения или повторного ИМ [377].

Лечение низкомолекулярным эноксапарином приводит к значительному снижению риска летального исхода и развития повторного ИМ в течение 30 сут по сравнению с гепарином [378]. Однако данная терапия приводит к значительному увеличению числа нецеребральных кровотечений. При использовании эноксапарина в клинике было получено в совокупности больше преимуществ (отсутствие летальных исходов, развития нелетального ИМ или внутричерепного кровотечения). При соблюдении правильного расчета дозы препарата, основанного на возрасте пациента и особенностях функции почек, эти преимущества преобладали, несмотря на тип используемого тромболитика и возраст пациента.

Фондапаринукс превосходит плацебо или гепарин по своему влиянию на частоту летального исхода или повторного ИМ у пациентов, получивших тромболитическую терапию [379]. Иная ситуация, когда считается, что показан гепарин. Данные по поводу использования бивалирудина в комбинации со стрептокиназой неубедительны для рекомендации использования данного антикоагулянта [380].

ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

ЧТА в течение ранних часов ОКС с подъемом сегмента ST можно разделить на первичную, комбинированную (с фармакологической реперфузией) и неотложную (после неудачной фармакологической реперфузии).

ПЕРВИЧНАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Первичная ЧТА - это ангиопластика и/или стентирование без предшествующей или сопутствующей тромболитической терапии, является предпочтительной тактикой терапии, при условии возможности выполнения оперативно опытной командой, включающей интервенционных кардиологов и квалифицированный персонал. Это условие означает, что только стационары с развитой интервенционной программой (24 часовая/7-дневная) выполняют первичное вмешательство в качестве рутинного метода пациентам ОКС с подъемом сегмента ST. Низкий уровень смертности среди пациентов, которым была выполнена первичная ЧТА, наблюдается в центрах, в которых выполняется большой объем таких процедур [381, 382].

Первичная ЧТА эффективна в сохранении и поддержании проходимости венечных артерий и позволяет избежать некоторые риски кровотечений при проведении тромболиза. В рандомизированных клинических исследованиях при сравнении своевременности выполнения первичной ЧТА в сочетании с проведением внутрисосудистой тромболитической терапии в полном объеме, в специализированных центрах с опытным персоналом было обнаружено более эффективное обеспечение проходимости венечных сосудов, меньше количество реокклюзии, увеличение ФВ ЛЖ и, что является самым важным, лучшие отдаленные результаты первичной ЧТА (рис. 16.31) [383]. Повседневное использование стентов при лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST сократило необходимость проведения реваскуляризации области окклюзированной артерии, но не приводит к значительному снижению количества летальных исходов или развитию повторного ИМ (384) при сравнении с первичной ангиопластикой. Кроме того, по данным некоторых рандомизированных клинических исследований с участием пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, использование стентов с лекарственным покрытием снижает необходимость проведения повторного вмешательства по сравнению с простыми металлическими стентами, незначительно влияя на частоту возникновения тромбозов стентов, развития повторного ИМ и летального исхода [385-387]. Эти данные были опровергнуты крупномасштабным реестром, который продемонстрировал значительное снижение смертности у пациентов с имплантацией стентов с лекарственным покрытием по сравнению с простыми металлическими стентами [339].

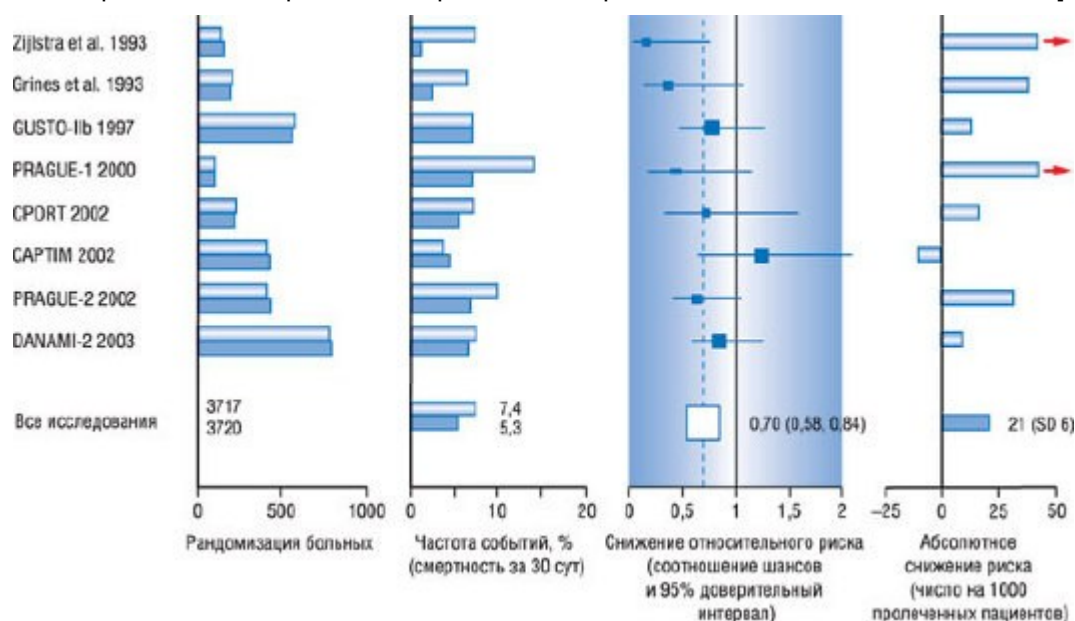


Рис. 16.31. Смерть при 30-дневном наблюдении в рандомизированных исследованиях первичной чрескожной трансминальной коронарной ангиопластики (ЧТА) (темно-синие столбцы) против фибринолитической терапии (светло-голубые столбцы) у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST. Результаты представлены для выборочных трайлов с рандомизацией как минимум 200 пациентов. Полные результаты основаны на всех 22 экспертизах, которые были проведены между 1990 и 2003 гг. (см. текст).

Длительная отсрочка в выполнении первичной ЧТА связана с плохими отдаленными клиническими результатами (рис. 16.32) [388, 389]. Различные отсрочки можно классифицировать следующим образом: время от появления симптоматики до первой медицинской помощи, время от первой медицинской помощи до прибытия в лабораторию, время от первой медицинской помощи до постановки баллона. "ЧТА-связанные задержки" являются разницей времени от первой медицинской помощи до раздувания баллона минус теоретическое время от первой медицинской помощи до начала проведения тромболитической терапии. Ситуации, при которых "ЧТА-связанные

задержки" уменьшают преимущества ЧТА по сравнению с тромболитической терапией, многократно анализировались и оспаривались. Так как не существует исследований, специализирующихся на данном аспекте, необходимо проявлять осторожность в интерпретации результатов вторичных анализов (post-hoc analyses). По данным ряда рандомизированных исследований можно сделать вывод об эффективности ЧТА между 60 и 110 мин [390, 391]. При анализе данных исследований эффективность выполнения ЧТА после проведенного тромболитического лечения колеблется в пределах 120 мин [392]. Среди 192 509 пациентов, участвующих в наблюдении NRMI 2-4 [393] после ЧТА, при котором уровень смертности при выполнении двух стратегий лечения был одинаков, составляет 114 мин. Это исследование указало тот факт, что промежуток времени в значительной степени зависит от возраста, характера клинической картины и локализации ИМ: до 1 ч у пациентов с передним ИМ в возрасте до 65 лет в течение 2 ч после появления симптомов и 3 ч для другой локализации пациентов в возрасте более 65 лет, после появления симптомов прошло более 2 ч. Данные этих исследований также подтверждают, что выбор метода реперфузии должен быть индивидуален в каждом случае, если выполнение ЧТА невозможно в короткие сроки.

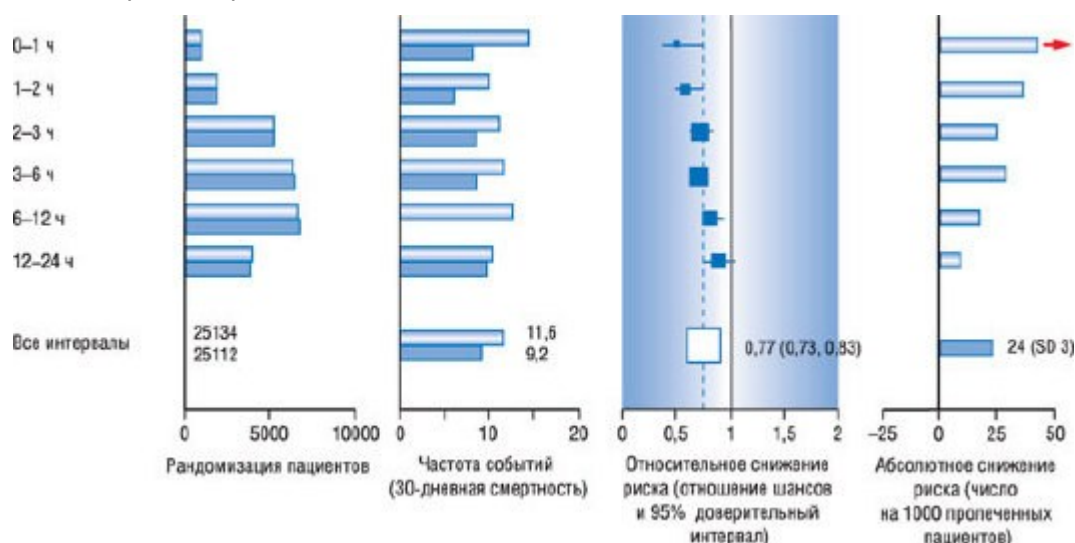


Рис. 16.32. Смерть при 30-дневном наблюдении в рандомизированных исследованиях фибринолитической терапии (темно-синие столбцы) против контроля (светло-голубые столбцы) у пациентов ОКС с элевацией ST в подгруппах согласно времени от начала симптома до лечения.

Суммируя все вышеизложенное, первичное ЧТА (раздувание баллона) должно выполняться в течение 2 ч после первого контакта с медицинским персоналом во всех случаях и в течение 90 мин у пациентов с повреждением большой зоны миокарда.

У пациентов с наличием противопоказаний к тромболитической терапии более высокая заболеваемость и смертность по сравнению с теми, которым выполнялась данная процедура. Первичная ЧТА показана данной категории больных [394], а также пациентам с кардиогенным шоком [395]. Пластика сосуда выполняется только в месте окклюзии (причинной бляшки) в остром периоде, за исключением пациентов, находящихся в состоянии шока. Полная реваскуляризация других поражений, не связанных с инфарктом, может быть осуществлена в более поздние сроки в зависимости от степени выраженности

КОМБИНИРОВАННАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Комбинированная ЧТА определяется как фармакологическая реперфузия, выполненная до запланированной ЧТА с целью сокращения ЧТА-связанной задержки. Литическая терапия в полном объеме и в неполном с ингибиторами GP IIb/IIIa и использованием только ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa были изучены в данном направлении. Несмотря на тот факт, что проходимость, осуществляемая при помощи ЧТА, выше при проведении дополнительно литической терапии, никаких клинических преимуществ по летальному исходу у литической терапии не было обнаружено, в то же время отмечалось увеличение риска кровотечения в несколько раз. Проходимость сосудов при предварительной ЧТА по сравнению с использованием для тромболитического лечения абсиксмаба и тирофибана была не выше по сравнению с плацебо. Также никаких клинических преимуществ данной стратегии не было выявлено. Таким образом, "подготовленной" ЧТА, изучаемая в данных исследованиях, нельзя рекомендовать в целом.

СПАСИТЕЛЬНАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Спасительная ЧТА определяется как ЧТА, проведенная на венечной артерии, которая остается в окклюзированном состоянии, несмотря на предшествующую тромболитическую терапию. Неинвазивное определение неудачного тромболиза представляет сложный момент, но снижение менее 50% подъема сегмента *ST* с последующим подъемом сегмента *ST* в течение 60-90 мин после начала тромболитической терапии является показанием. Спасительная ЧТА демонстрирует свою эффективность и относительную безопасность. По данным более современного метаанализа, спасительная ЧТА ассоциирована с значительным снижением сердечной недостаточности, развития повторного ИМ и низким уровнем летального исхода по сравнению с консервативной терапией, однако с более частыми возникающими инсультами и кровотечениями [396]. Спасительную ЧТА необходимо рассматривать в качестве варианта терапии при условии факта неуспешно проведенного тромболиза, на основании возникновения клинической картины и повторного подъема сегмента *ST* менее 50% при наличии клинической картины и признаков на ЭКГ обширного ИМ, при условии возможности выполнения процедуры в течение допустимого времени (в течение 12 ч после появления симптоматики).

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Аспирин, НПВС, ингибиторы ЦОГ-2: аспирин следует назначать всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента *ST*, как только установлен диагноз. Существует несколько абсолютных противопоказаний к назначению аспирина: его не следует назначать при условии известной гиперчувствительности (аллергии), при наличии желудочно-кишечного кровотечения, известного нарушения свертываемости крови и тяжелых заболеваний печени. Аспирин может случайно спровоцировать бронхоспазм у больных астмой. Его следует назначать с начальной дозировки 150-325 мг, разжевывая таблетки (обычный прием таблеток внутрь не рекомендуется из-за наличия защитной кишечной оболочки, в связи с чем наблюдается длительное наступление эффекта действия). В качестве альтернативы, особенно при невозможности приема препарата внутрь, возможно в/в введение в дозировке 250-500 мг, хотя убедительных данных эффективности данного способа не получено. В последующем ежедневная доза аспирина должна составлять 75-100 мг пожизненно. Назначение НПВС, за исключением аспирина и ингибиторов COX-2, увеличивают риск летального исхода, развития повторного ИМ, разрыва миокарда и других осложнений у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST*; следует прекратить прием данных препаратов во время ИМ [397].

КЛОПИДОГРЕЛ

Хотя эффективность приема клопидогрела недостаточно изучена у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST*, которым была выполнена первичная ЧТА, получено много данных по поводу приема клопидогрела у пациентов, которым назначен аспирин после выполнения первичной ЧТА [259, 372, 398]. Основываясь на этих данных, клопидогрел следует назначать по возможности быстрее пациентам с ИМ с подъемом сегмента *ST*, которым выполняется ЧТА. Начальная ударная дозировка препарата должна составлять 300 мг, хотя прием 600 мг препарата в значительной степени ингибирует агрегацию тромбоцитов [266]. В последующем дозировка препарата должна составлять 75 мг ежедневно в течение года.

ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ IIb/IIIa

Ингибиторы тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa блокируют последний (конечный) этап агрегации тромбоцитов. Наиболее изученным препаратом при ИМ с *ST*-подъемом является абциксимаб. Некоторые рандомизированные исследования оценили значение в/в введения данного препарата в качестве дополнения к аспирину и гепарину в предоперационном периоде. По данным этих исследований прием абциксимаба снижала 30-дневную смертность на 32%, без влияния на риск возникновения геморрагических инсультов и кровотечений в больших объемах [399]. Абциксимаб не влияет на проходимость инфаркт-ответственных сосудов, и его эффективность по сравнению с выполнением ЧТА снижена [400]. Абциксимаб назначается болюсно в дозировке 0,25 мг/кг, со скоростью инфузии 0,125 мкг/кг в минуту (максимально 10 мкг/мин в течение 12 ч). Однако до сих пор остается неясным вопрос, имеет ли преимущества данный препарат у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST*, которым был назначен клопидогрел в оптимальной дозировке до ЧТА. Введение на догоспитальном этапе высоких доз болюсно тирофибана в комбинации с аспирином, клопидогрелом (доза 600 мг) и гепарином улучшает в значительной степени клинические исходы пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* без влияния на проходимость инфаркт-ответственного сосуда по сравнению с плацебо [401].

ГЕПАРИНЫ

Назначение нефракционных гепаринов является стандартом антикоагулянтной терапии во время ЧТА у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Отсутствие рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность использования гепарина по сравнению с плацебо во время выполнения ЧТА у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, связано с распространенным мнением о том, что антикоагулянтная терапия является необходимой. Гепарин вводится в/в болюсно, начиная с нагрузочной дозы 1000 ЕД/кг массы тела (60 ЕД/кг, если были назначены антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa). Во время антикоагулянтной терапии рекомендуется выполнение анализа активированного времени свертывания крови (АЧТВ): гепарин следует назначать в достаточной дозе, чтобы поддерживать АЧТВ на уровне 250-350 с (200-250 если антагонисты GP IIb/IIIa назначены). Эффективность назначения препаратов НМГ исследовалось в ограниченной группе у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым выполнялось ЧТА. Таким образом, существует небольшое количество доказательств назначения данной группы препаратов в качестве антикоагулянтной терапии по сравнению с гепарином.

БИВАЛИРУДИН

Ингибитор прямого тромбина бивалирудин также исследовался в качестве дополнительной антикоагулянтной терапии у пациентов, которым выполняется ЧТА. В последнем клиническом исследовании (HORIZONS-AMI) 3602 участвующих пациентов, которым выполнялась ЧТА, были разделены на несколько случайных групп: группа пациентов, которым назначался бивалирудин с предварительным назначением ингибиторов GP IIb/IIIa или гепарина (или эноксапарин) плюс ингибиторы GP IIb/IIIa [402]. Первичная конечная точка анализа включала 30-дневное возникновение основных сердечных осложнений и значимых кровотечений, было обнаружено снижение на 40% возникновения кровотечения при использовании бивалирудина. Смертность от всех причин была снижена до 1%. Однако острый тромбоз стентов возникал чаще. Бивалирудин обычно назначается в/в болюсно с последующей инфузией во время выполнения ЧТА и его дозировка не зависит от уровня АСТ.

ФОНДАПАРИН

Назначение фондапарина, селективного ингибитора фактора Ха, сравнивалось с назначением гепарина или плацебо у 12 092 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводилась тромболитическая терапия или выполнялась ЧТА или реперфузионная терапия не проводилась [379]. В подгруппе ЧТА назначение фондапарина ассоциировалось с незначительным повышением (в среднем на 1%) случаев летального исхода и возникновения повторного ИМ в течение 30 дней. Эти данные вместе с увеличением случаев тромбозов катетеров подтверждают неэффективность назначения только данного препарата без поддержки в качестве антикоагулянтной терапии пациентам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА

Дополнительные устройства, направленные на предотвращение дистальной эмболизации, интенсивно исследовались и продемонстрировали неоднозначные результаты по данным метаанализов, без каких-либо общих клинических преимуществ, несмотря на полученный при ангиографии более низкий уровень эмболизации дистальных отделов [403]. Однако по результатам последнего рандомизированного клинического исследования с участием 1071 пациентов, склонность к тромбозу, предшествующего ЧТА, связана с доказанным улучшением перфузии миокарда питающим сосудом. Также доказана выживаемость в течение 1 года по сравнению с обычной ЧТА [404, 405].

"NO REFLOW"

Феномен "no reflow" у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST характеризуется неадекватной реперфузией миокарда после успешного открытия инфаркт-ответственной артерии. В зависимости от используемой техники, у 10-40% пациентов, получающих реперфузионную терапию по поводу ИМ с подъемом сегмента ST, может наблюдаться данный феномен [406-409].

Данный феномен может возникнуть в результате микрососудистой эмболизации тромбами или кусками атеросклеротической бляшки (липофильные) дистальнее, реперфузионного повреждения, микрососудистого нарушения, эндотелиальной дисфункции, воспаления или отека миокарда [410, 411]. Феномен "no reflow" может привести к длительной ишемии миокарда, привести к возникновению тяжелых аритмий и критических гемодинамических нарушений, и связан со значимым увеличением частоты клинических осложнений [407, 412]. Следовательно, успешное

лечение феномена "no reflow" ассоциируется с положительным влиянием на ремоделирование ЛЖ, даже при отсутствии значимого улучшения сократительной способности миокарда ЛЖ. [413]. Терапевтические варианты феномена "no-reflow" включают внутрисосудистое введение вазодилататоров, например аденозина, веррапамила, никорандила, папаверина и нитропруссиды [414, 415]. Внутрисосудистое введение высоких доз аденозина приводит к уменьшению зоны инфаркта, хотя клинические последствия значимо не улучшались [416]. Антагонист гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов абциксимаб также улучшает перфузию тканей [417, 418] и его назначение рекомендуется в качестве дополнительного компонента к антитромботической терапии при выполнении первичной ЧТА.

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Количество пациентов, которым необходимо выполнение КШ при ОКС с подъемом сегмента ST, ограничено, но показаниями к КШ являются неудачная ЧТА, окклюзия коронарного русла, непригодная для ЧТА, наличие вернувшихся симптомов после выполненной ЧТА, кардиогенный шок или механические осложнения, такие как разрыв желудочка, острая митральная регургитация или ДМЖП [419, 420]. Пациентам при наличии показаний к выполнению КШ, например многососудистое поражение, рекомендуется лечить инфаркт-ответственную артерию при помощи ЧТА и выполнить КШ позднее, при более стабильных условиях.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БЕЗ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Пациентам, которым в течение 12 ч после появления симптоматики не выполнялась реперфузионная терапия по какой-либо причине, и пациентам со сроками появления симптомов более 12 ч следует назначать аспирин, клопидогрел и антикоагулянт (гепарин, эноксипарин, фондапаринукс) [373, 421-423]. Фондапаринукс был более эффективен по сравнению с гепарином в этой специальной группе больных и может быть предпочтительным при выборе препарата в данных условиях [422]. Рекомендуется выполнение ангиографического исследования до выписки из стационара, при условии отсутствия противопоказаний.

РАННИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ

Недостаточность насосной функции обычно происходит из-за повреждения миокарда, но также может быть результатом аритмий или механических осложнений, таких как митральная регургитация или ДМЖП. СН во время острой фазы ИМ с подъемом сегмента ST связана с неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом [424]. Клинические особенности включают одышку, синусовую тахикардию, III тон сердца и легочные хрипы, которые являются низкими, но могут простираются по обоим легочным полям. Степень недостаточности может быть классифицирована по Киллип (Killip) (табл. 16.16). Общие меры включают в себя мониторинг аритмий, контроль электролитных расстройств и наличия сопутствующих заболеваний, таких как дисфункция клапанов или болезни легких. Оценка легочной гиперемии может быть дана на основании рентгена грудной клетки. ЭхоКГ представляет собой ключевой диагностический инструмент и должна быть выполнена для того, чтобы оценить степень дисфункции миокарда и возможные осложнения, такие как митральная регургитация и ДМЖП.

Таблица 16.16. Классификация Киллип

Класс I	Включает пациентов без клинических признаков СН
Класс II	Включает пациентов с хрипами или крепитацией в легких, ритмом галопа S ₃ и увеличением венозного пульса
Класс III	Острый отек легких
Класс IV	Кардиогенный шок или гипотензия (АД <90 мм рт.ст) и проявление периферической вазоконстрикции (олигурия, цианоз, потоотделение)

Кислород должен применяться рано, с подачей через маску или интраназально, но при наличии хронических заболеваний легких необходимо соблюдать осторожность. Показан контроль насыщения крови кислородом. Недостаточность невысоких степеней часто быстро отвечает на

нитраты и низкие дозы мочегонных средств. Чтобы избежать развития гипотензии, при мониторинге кровяного давления следует титровать дозу нитратов. В отсутствие гипотензии, гиповолемии или выраженной ХПН терапия иАПФ или (если имеется непереносимость иАПФ) БРА должна быть начата в течение 24 ч. При тяжелой СН и на фоне шока (классы III и IV по Киллипу) может потребоваться непрерывное поддержание положительного давления в дыхательных путях или эндотрахеальная интубация с искусственной вентиляцией. За исключением случаев, когда у пациента гипотензия, нитроглицерин должен даваться в/в до падения систолического кровяного давления на 30 мм рт.ст. или более того, либо пока систолическое кровяное давление не упадет до < 90 мм рт.ст. Инотропные средства могут представлять ценность для пациентов со значимой гипотонией. Для контроля хода лечения может быть рассмотрена катетеризация ЛА.

У больных с ОСН миокард может быть "оглушен" (реперфузирован, но с отсроченным восстановлением функции сжатия), или гипоперфузирован и жизнеспособен. Определение жизнеспособного миокарда, сопровождаемое реваскуляризацией, может привести к улучшению функции ЛЖ.

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Кардиогенный шок - это клиническое состояние гипоперфузии, характеризующееся систолическим давлением ниже 90 мм рт.ст. и центральным давлением заполнения (ДЗЛА) выше 20 мм рт.ст., или значением сердечного индекса (индекса объемной скорости кровотока сердца) < 1,8 л/мин/м², часто вызываемое обширной потерей жизнеспособной ткани миокарда (рис. 16.33). Шок также считают установленным, если для поддержания систолического давления на уровне выше 90 мм рт.ст. и сердечного индекса на уровне выше 1,8 л/мин/м² необходимы в/в инотропы и/или внутриаортальная баллонная контрпульсация. Диагноз кардиогенного шока должен быть поставлен, когда исключены другие причины гипотензии, такие как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочные эффекты ЛС, тампонада или аритмии. Обычно его развитие связано с тяжелым повреждением ЛЖ, но может иметь место и при инфаркте ПЖ. Функция ЛЖ и связанные с ней механические осложнения должны быть срочно оценены с использованием 2D-доплер-ЭхоКГ. В лечении больных полезной оказывается гемодинамическая оценка с катетеризацией ЛА с помощью катетера Swan-Ganz. ДЗЛА (равное наполнению) должно составлять по крайней мере 15 мм рт.ст., и сердечный индекс должен быть выше 2 л/мин/м². В некоторых случаях кардиогенного шока инотропные средства (дофамин, добутамин) могут стабилизировать пациентов с риском прогрессивного гемодинамического коллапса или служить жизнеподдерживающим переходом к более радикальной терапии.



Рис. 16.33. Миокардиальное повреждение вызывает контрактильную дисфункцию. Уменьшение сердечного выброса приводит к уменьшению системной и коронарной перфузии. Это усиливает ишемию. Неадекватная систематическая перфузия вызывает компенсаторную вазоконстрикцию. Системное воспаление может играть роль в

ограничении периферического сосудистого компенсаторного ответа и проявляться как миокардиальная дисфункция. Реваскуляризация приводит к облегчению ишемии и значительно увеличивает вероятность выживания с хорошим качеством жизни. Изменено (с разрешения): Reynolds H.R., Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 686-697.

Поддерживающая терапия с баллонной контрпульсацией настоятельно рекомендуется как жизнеподдерживающий переход к восстановлению гемодинамики или к дальнейшим оперативным вмешательствам. Внутриаортальная баллонная контрпульсация улучшает диастолический коронарный кровоток и снижает нагрузку на миокард. Оба эффекта внутриаортальной баллонной контрпульсации особенно полезны у больных с ИМ с подъемом сегмента *ST* с продолжающимся или рецидивирующим эпизодом ишемического дискомфорта, гипотензией вследствие опосредованной ишемией дисфункции ЛЖ и с кардиогенным шоком.

Среди отобранных пациентов с кардиогенным шоком, особенно тех, у которых реваскуляризация технически невозможна, установка на краткосрочный или долгосрочный период механических устройств может рассматриваться как переход либо к восстановлению, либо к последующей пересадке сердца. Некоторые из этих устройств используют экстракорпоральную мембранную оксигенацию, размещенную через систему сердечно-легочного шунтирования с доступом через бедренные или внутригрудные сосуды. Они могут быть особенно полезными для больных с СН и сопутствующей дыхательной недостаточностью. Применение таких систем ограничено краткосрочностью периода клинической пользы, которую они могут принести [425, 426].

РАЗРЫВ СЕРДЦА

Острый разрыв наружной стенки сердца характеризуется сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханическим разобщением, т.е. продолжением электрической активности с потерей сердечного выброса и пульса. Обычно это является фатальным в течение нескольких минут и не отвечает на стандартную сердечно-легочную реанимацию. Лишь очень редко имеется время на то, чтобы доставить пациента в хирургию.

Приблизительно у 25% пациентов с разрывом сердца клинические проявления имеют подострый характер из-за тромба или спаек, изолирующих дефект. Клиническая картина может походить на картину повторного инфаркта из-за рецидива боли и повторного подъема сегментов *ST*. Чаще наблюдается внезапное гемодинамическое ухудшение с преходящей или устойчивой гипотензией, развившейся в результате тампонады сердца. ЭхоКГ не всегда в состоянии показать место разрыва, но может визуализировать перикардальную жидкость на фоне симптомов тампонады или без них. Однако наличия одной только перикардиальной жидкости недостаточно, чтобы диагностировать подострый разрыв наружной стенки, потому что появление выпота после ИМ с подъемом сегмента *ST* является относительно распространенным. Типичная находка - это плотная эхопозитивная масса в перикардальном пространстве, совпадающая с проекцией кровяного сгустка (гемоперикард). Проведение экстренной хирургической операции является методом выбора.

Разрыв МЖП должен подозреваться в случае внезапного и серьезного клинического ухудшения. Диагноз подтверждается появлением нового, громкого систолического шума, ЭхоКГ и/или обнаружением роста содержания кислорода в ПЖ. ЭхоКГ показывает расположение и размер ДМЖП. Возникновение шунта слева направо может быть обнаружено цветным доплером и далее количественно определено техникой импульсной доплерографии. Фармакотерапия вазодилататорами, включая в/в введение нитроглицерина, может привести к некоторому улучшению, если нет кардиогенного шока. Внутриаортальная баллонная контрпульсация является наиболее эффективным методом, обеспечивающим поддержку кровообращения во время подготовки к дальнейшему лечению. Даже если нет гемодинамической неустойчивости, как правило, показана хирургия на раннем этапе, потому что дефект может увеличиться [427]. Однако до сих пор не достигнуто согласия в отношении оптимального срока проведения операции, поскольку хирургическая репарация на раннем этапе является сложной из-за наличия рыхлой некротической ткани. Таким образом, альтернативным вариантом может быть чрескожное закрытие дефекта с использованием обтуратора - либо в качестве перехода к последующему хирургическому вмешательству, либо как конечная операция [428].

МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

Митральная регургитация широко распространена и обычно наступает через 2-7 дней. В приложении к данной патологии существуют три механизма острой митральной регургитации: 1) дилатация кольца МК из-за дилатации и дисфункции ЛЖ; 2) дисфункция папиллярной мышцы, обычно связанная с ИМ нижних отделов сердца; и 3) разрыв (отрыв) тела или кончика

папиллярной мышцы. У большинства пациентов острая митральная регургитация вторична по отношению к дисфункции папиллярных мышц, а не к разрыву. Наиболее частая причина частичного или полного разрыва папиллярных мышц - это малый инфаркт заднебугорочной папиллярной мышцы в бассейне правой или огибающей венечной артерии [429]. Обычно разрыв папиллярной мышцы проявляется внезапным ухудшением гемодинамики. В связи с резким и тяжелым повышением давления в ЛП зачастую шум имеет низкую интенсивность. Рентгенография легких показывает их гиперемия (которая может быть односторонней). Наличие митральной регургитации и ее степень лучше всего оценивает цветной доплер-ЭхоКГ. Первоначально может быть обнаружен гипердинамический ЛЖ. ЛП обычно имеет нормальный размер или немного увеличено. Некоторым больным может быть показана транспищеводная ЭхоКГ, проводимая в интересах четкой установки диагноза. Для лечения пациентов может использоваться катетеризация ЛА; трассировка давления заклинивания в легочных капиллярах может выявить большие V-волны. Большинство пациентов с острой митральной регургитацией должны быть рано прооперированы, так как их состояние может внезапно ухудшиться. Кардиогенный шок и отек легких с тяжелой митральной регургитацией требуют экстренной хирургии. Во время подготовки к коронарографии и хирургии большинство пациентов нуждаются в размещении внутриаортального баллона. Замена клапана является процедурой выбора в случае разрыва папиллярной мышцы, хотя в отдельных случаях может быть выполнено восстановление [430].

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

Опасные для жизни аритмии, такие как ЖТ, ФЖ и полная АВ-блокада, могут являться первыми проявлениями ишемии и требовать немедленного вмешательства. Эти аритмии ответственны за многие зарегистрированные случаи ВСС у больных с острым ишемическим синдромом. ФЖ или продолжительная ЖТ определена у 20% больных с ИМ с повышением сегмента ST [431].

Механизмы аритмий во время острой ишемии могут отличаться от тех, которые наблюдались при хронической стабильной ИБС. Часто аритмии становятся проявлением лежащей в их основе серьезной патологии, таких как продолжающаяся ишемия, недостаточность насосной функции, или эндогенных факторов, - таких как аномальные уровни калия, нарушения вегетативной нервной системы, гипоксия и нарушения кислотно-щелочного равновесия, которые должны быть немедленно исправлены. Потребность в лечении аритмий и срочность такого лечения главным образом зависят от гемодинамических последствий расстройства ритма.

ЭС сокращения часто наблюдаются во время начальной фазы, но независимо от их сложности (мультиформные сокращения с комплексами QRS, короткие промежутки времени желудочковых ударов, или феномен перенаправления - феномен R-on-T) не имеют ценности как показатели VF и не требуют специфической терапии.

Ни неустойчивая ЖТ (длительностью <30 с), ни ускоренный идиовентрикулярный ритм (обычно безвредное следствие реперфузии с частотой сокращения желудочков ниже 120), наблюдаемые на фоне ИМ с повышением сегмента ST, не могут служить надежными предикативными маркерами рано развивающейся ФЖ. Как таковые, данные аритмии не требуют проведения профилактической антиаритмической терапии. Устойчивая и/или гемодинамически дестабилизирующая ЖТ наблюдается приблизительно в 3% всех случаев ИМ [432].

Распространенность ФЖ в течение 48 ч после ИМ с повышением сегмента ST может снижаться благодаря расширению применения реперфузионной терапии и β-блокаторов [433]. ФЖ в раннем периоде после ИМ с повышением сегмента ST связана лишь с возрастанием внутрибольничной смертности, но не влияет на смертность в отдаленном периоде. Использование β-блокаторов в профилактических целях с повышением сегмента ST уменьшает распространенность ФЖ [434]. Аналогично весьма рекомендуется коррективка гипомagneмией и гипокалиемией, что связано с потенциальным вкладом электролитных расстройств в развитие ФЖ. Проведение профилактики лидокаином может уменьшить распространенность ФЖ, но, судя по всему, связано с увеличением смертности, вероятно в результате брадикардии и асистолии, и поэтому было прекращено. В отсутствие установленной пользы причин проводить лечение бессимптомных желудочковых аритмий не существует. ЖТ и ФЖ с отсутствием пульса должны вестись согласно руководствам по проведению реанимационных мероприятий [435-443]. Профилактическое в/в введение амиодарона с β-блокаторами может быть продолжено после реанимации.

ФП, осложняющая 10-20% случаев ИМ с подъемом сегмента ST, превалирует у пожилых больных и больных с тяжелым поражением ЛЖ и СН. ФП в сочетании с ИМ с подъемом сегмента ST связана с повышенным риском развития инсульта и с повышенной внутрибольничной смертностью [444]. Во многих случаях, особенно при наличии ее еще до ИМ, аритмия легко переносится и не требует проведения специфической терапии. В других случаях, если ускоренная проводимость вносит вклад в развитие СН, по поводу ФП должно быть назначено лечение (кардиоверсия, β-

блокаторы или амиодарон). Назначение в/в антикоагулянтов показано, если больной еще не получает такое лечение. Прочие НЖТ являются редкими и обычно ограниченными. Они могут отвечать на сдавление каротидного синуса, β -блокаторы или в/в введение аденозина.

Синусовая брадикардия часто встречается (9-25%) в течение первого часа, особенно при нижнем ИМ [445]. Специфическая терапия необходима, только если аритмии являются гемодинамически дестабилизирующими. Вновь возникшая БЛНПГ обычно указывает на обширный передний инфаркт с высокой вероятностью развития полной АВ-блокады и недостаточности насосной функции. АВ-блокады происходят почти у 7% больных [446] и устойчивые БНПГ наблюдаются в достигающей 5,3% доле случаев ИМ с подъемом сегмента *ST* [447]. В отличие от случаев раннего развития желудочковых аритмий, для больных с перинфарктной АВ-блокадой характерна более высокая внутригоспитальная и поздняя смертность, чем для больных с сохраненной АВ-проводимостью [448]. Повышенная смертность связана с обширным повреждением миокарда, требующимся для развития блокады сердца, а не с собственно блокадой сердца. Хотя было установлено, что электрокардиостимуляция не увеличивает выживаемость в отдаленном периоде, она показана при симптомных брадиаритмиях при ИМ с подъемом сегмента *ST* [449]. АВ-блокады, связанные с инфарктом нижней стенки, обычно транзиторны, для них характерен узкий выскакивающий (автономный) ритм *QRS* выше 40 сокращений/мин и низкий уровень смертности. В то же время АВ-блокады, связанные с инфарктом передней стенки, чаще локализуется ниже АВ-узла и для них характерен нестабильный, широкий выскакивающий (автономный) ритм *QRS*, обусловленный обширным некрозом миокарда. Рекомендации по перманентной электрокардиостимуляции по поводу постоянных (длительностью ≥ 14 дней) нарушений проводимости в результате ИМ с подъемом сегмента *ST* очерчены в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по электрокардиостимуляции [450].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОЙ СТАДИИ

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Преимущества продолжительной терапии β -блокаторами после ИМ с подъемом сегмента *ST* хорошо установлены; эффект широко распространенного введения их в/в на раннем этапе менее ясен. Два рандомизированных исследования введения β -блокаторов в/в получающим фибринолитическую терапию больным [451, 452] имели слишком малый масштаб, чтобы позволить сделать выводы. Результаты процедуры множественных сравнений (a post-hoc analysis) применения атиенолола в клинических испытаниях GUSTO-I и систематического обзора не поддерживают практику в/в введения β -блокаторов на раннем этапе [453, 454].

В крупномасштабном клиническом испытании COMMIT CCS 2 в/в введение метопролола и следующий за ним курс перорального приема, проводимый у больных с подозрением на ИМ до выписки либо в течение 4 нед [455], не улучшил выживаемость по сравнению с плацебо. Повторные ИМ или ФЖ развились у меньшего числа больных, но это перевешивалось значительным увеличением частоты развития кардиогенного шока. В/в введение β -блокаторов на ранних этапах явно противопоказано больным с клиническими признаками гипотензии или ХСН. Их применение на ранних этапах может принести умеренную пользу гемодинамически стабильным больным, имеющим низкий уровень риска. Однако для большинства больных разумным является ждать стабилизации, прежде чем начать курс терапии β -блокаторами перорально.

НИТРАТЫ

Не было показано с убедительностью, что общепринятое применение нитратов в исходную фазу ИМ с подъемом сегмента *ST* имеет ценность; следовательно, оно не рекомендуется.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Результаты метаанализа клинических испытаний, в ходе которых антагонисты кальция применялись на ранних этапах терапии ИМ с подъемом сегмента *ST*, выявили незначительную неблагоприятную тенденцию [229]. Использование антагонистов кальция в профилактических целях в острой фазе бессмысленно.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА

Твердо установлено, что иАПФ должны назначаться больным со сниженной ФВ ($\leq 40\%$) или испытывающим СН на ранней фазе. Клинические испытания GISSI-3 [456], ISIS-4 [457] и китайское исследование [458] показали, что начало применения иАПФ в первый день снижает смертность в

последующие 4-6 нед на небольшой, но статистически значимый показатель. Систематический обзор результатов клинических испытаний применения иАПФ на ранних этапах ИМ с подъемом сегмента *ST* указывает на то, что такая терапия является безопасной, хорошо переносится и приводит к снижению 30-дневной смертности, при этом наибольшее улучшение приходится на первую неделю [457]. Отсюда терапия иАПФ должна быть начата в первые 24 ч, если не имеется противопоказаний [459]. Больные, которые плохо переносят иАПФ, должны получать БРА.

МАГНИЙ

Результаты масштабного клинического испытания ISIS-4 [457] не поддерживают применения магния, хотя отмечалось, что режим назначения магния в данном испытании не был оптимальным. Результаты масштабного клинического испытания MAGIC (Magnesium in Coronaries, Магний и коронарная патология) подтвердили, что показаний для широкого применения магния в/в у больных с ИМ с подъемом сегмента *ST* не имеется.

ГЛЮКОЗА, ИНСУЛИН, КАЛИЙ

Хотя результаты клинических испытаний небольшого масштаба выявили благотворный эффект глюкозы, инсулина и калия на метаболизм ишемизированного миокарда, результаты клинического испытания CREATE-ECLA (Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation-Estudios Clinicos Latino America/Клиническое испытание ревиварина и его влияния на метаболизм сердечной мышцы при остром ИМ и оценка результатов; исследовано свыше 20 000 больных) [423] показали, что в/в введение высоких доз глюкозы, инсулина и калия не влияет на смертность, остановку сердца и кардиогенный шок. Отсюда показаний к проведению подобной терапии у больных с ИМ с подъемом сегмента *ST* не имеется.

ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ ИНФАРКТОВ И ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

ИНФАРКТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Диагностика инфаркта ПЖ важна потому, что его клиническая манифестация может произойти под видом кардиогенного шока; при этом верная стратегия лечения весьма отличается от таковой для шока, что связано с серьезной дисфункцией ЛЖ. Инфаркт ПЖ можно подозревать при проявлениях специфической, пусть и малочувствительной, клинической триады: гипотензии, ясных легочных полей и повышенного давления в шейных венах у больных с нижним ИМ с подъемом сегмента *ST*. Подъем сегмента *ST* в отведении V_{4R} является очень чувствительным признаком, указывающим на этот диагноз; это отведение обязательно должно использоваться во всех случаях нижнего ИМ с подъемом сегмента *ST* и шоком, если это уже не делается всем больным. Зубцы *Q* и подъем сегмента *ST* в отведениях V_1 - V_3 также указывает на инфаркт ПЖ. Этот диагноз может быть подтвержден ЭхоКГ. Вовлеченность ПЖ в нижний ИМ с подъемом сегмента *ST* может быть разной (см. табл. 16.17).

Таблица 16.17. Правожелудочковый инфаркт. Чувствительность и специфичность различных диагностических методов

Диагностические методы	Чувствительность	Специфичность
Осмотр	88	69
ЭКГ (<i>ST</i> -элевация в V_{4R})	83	77
ЭХО-КГ (правожелудочковая дилатация и акинезия)	92	82
Гемодинамика (RAP>10 мм рт.ст.; RAP/PCWP >0,8)	82	97
Радионуклидная вентрикулография	92	82

Изменено: O'Rourke R.A., Dell'Italia L.J.. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction // Curr. Probl. Cardiol. - 2004. - Vol. 29. - P. 6-47.

Когда инфаркт ПЖ вовлечен в гипотензию или шок, важным является поддержание преднагрузки ПЖ. Целью должно являться избежание (по возможности) применения вазодилататоров, например опиоидов, нитратов, диуретиков и иАПФ/БРА. Во многих случаях эффективным является в/в введение жидкостей: в первый раз оно должно быть назначено быстро. В ходе проведения жидкостной нагрузки требуется тщательное мониторирование гемодинамики. Инфаркты ПЖ часто осложняются ФП. Это состояние требует быстрой коррекции, поскольку в данной ситуации важен вклад предсердий в наполнение ПЖ. Аналогично, если развивается сердечный блок, должно устанавливаться устройство двухкамерной электрокардиостимуляции. Реваскуляризация путем ЧТА должна быть проведена как можно быстрее, так как она может привести к быстрому улучшению параметров гемодинамики [460]. Эффективность фибринолитической терапии при инфаркте ПЖ в определенной степени оспаривается [300], однако она, несомненно, выглядит подходящей для гипотензивных больных, если ЧТА невозможна.

БОЛЬНЫЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

До 20% всех больных с ИМ страдают сахарным диабетом (СД) и ожидается, что их доля будет расти [461]. У больных сахарным диабетом может наблюдаться атипичная симптоматика или даже отсутствие симптомов, и раннее развитие СН является у них часто встречающимся осложнением. Смертность среди переносящих ИМ с подъемом сегмента *ST* больных СД до сих пор вдвое превышает смертность среди больных, не страдающих СД [462, 463]. Несмотря на это, больные СД часто не получают терапию такой же интенсивности, как не страдающие СД больные. Было показано, что это связано с более неблагоприятным исходом и, возможно, обусловлено опасением развития связанных с терапией осложнений [464]. У больных СД не следует воздерживаться от проведения фибринолитической терапии по показаниям, даже в случае наличия ретинопатии [465]. Более того, результаты терапии статинами, β -блокаторами и иАПФ выглядят у больных СД по крайней мере так же эффективно и безопасно, как и у больных без СД [466-469].

Ухудшение состояния метаболизма глюкозы у больных СД при госпитализации, отражающее острый стрессорный ответ на внезапное снижение функции ЛЖ, судя по всему имеет значение для исхода. Более высокие уровни глюкозы при госпитализации несомненно связаны с увеличением смертности среди переносящих ИМ с подъемом сегмента *ST* больных СД [470, 471]. Было показано, что пристальное внимание к контролю уровня глюкозы крови при помощи в/в введения инсулина, за чем следует терапия многократными введениями инсулина, снижает смертность у больных СД в отдаленном периоде, - в отличие от обычной пероральной противодиабетической терапии [472-474]. Однако согласно результатам более современного клинического испытания DIGAMI-2 (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction, Введение инсулино-глюкозной смеси при диабете и ИМ) различия в уровне смертности не были статистически значимы среди больных СД, рандомизированных на группы, получавшие либо немедленное в/в введение инсулина, за чем следовал продолжительный контроль глюкоземии введением инсулина, либо введение инсулина, за чем следовал контроль глюкоземии согласно обычной схеме, либо стандартное ведение. Вероятно, этот результат отражает отсутствие разницы в контроле глюкоземии в трех группах [475]. Однако поскольку гипергликемия оставалась в этом исследовании одним из наиболее важных прогностических факторов, поддержание у больных СД уровня глюкозы в пределах нормальных значений выглядит логичным. Было предложено стремиться к значениям уровней глюкозы, находящимся в пределах от 90 до 140 мг/дл (от 5 до 7,8 ммоль/л) [476]. Требуется избегать снижения уровня глюкозы крови ниже 80-90 мг/дл (4,4-5 ммоль/л), поскольку индуцированная гипогликемией ишемия также может воздействовать на исход заболевания [477]. См. также главу 14.

БОЛЬНЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Двухлетняя смертность среди больных ИМ с подъемом сегмента *ST* с терминальным поражением почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) находится на уровне значительно выше среднего [478]. Это может быть вызвано увеличением у таких больных числа факторов риска ССЗ, а также тем, что интенсивная реперфузионная терапия зачастую не предлагается таким больным из-за опасения повышения частоты кровотечений и риска развития ХПН, индуцированной введением контрастного вещества [479, 480]. Хотя рекомендации по ведению больных с ИМ с подъемом сегмента *ST* с нарушением функции почек практически совпадают с таковыми для больных без заболеваний почек, риск дальнейшего снижения функции почек должен приниматься во внимание при введении контрастного вещества в ходе первичной ЧТА и при назначении таких препаратов, как иАПФ, БРА, и диуретиков (см. также главу 15).

ПОЗДНИЕ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

ПЕРИКАРДИТЫ

Связанные с ИМ перикардиты могут вызвать серьезную боль в груди, которая будет легко принята за симптом развития повторного ИМ или за постинфарктную стенокардию. Однако в отличие от этих вариантов индуцированная перикардитом боль имеет обычно характер острой и связана с положением тела и дыхательными движениями. Она часто сопровождается шумом трения перикарда. Боль может быть купирована в/в введением аспирина в высокой дозе (1000 мг/сут) или НПВС. С целью ранней диагностики осложняющего основное заболевание перикардального выпота необходимо регулярно проводить ЭхоКГ.

ПОЗДНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

Развивающиеся в течение первых 24-48 ч ЖТ и ФЖ имеют невысокое прогностическое значение в отношении риска отдаленного повторного развития аритмий. Аритмии, развивающиеся позже, имеют тенденцию к рецидивированию и связаны с повышением риска внезапной смерти [481].

У больных с желудочковыми тахикардиями должны быть предприняты активнейшие попытки терапии СН, поиска причины ишемии миокарда и ее коррекции. Если это возможно, у больных с ФЖ или полиморфной ЖТ должна быть проведена реваскуляризация миокарда в целях снижения риска внезапной смерти [482]. Однако не было проведено контролируемых клинических испытаний, которые оценили бы эффект реваскуляризации миокарда при ЖТ или ФЖ после ИМ с подъемом сегмента ST. Данные наблюдательных клинических испытаний указывают на то, что реваскуляризация скорее всего не способна предотвратить остановку сердца у больных со значимым нарушением функции ЛЖ или постоянной мономорфной ЖТ, даже если существует вероятность, что исходная аритмия возникла в результате кратковременной ишемии [483].

Результаты нескольких проспективных мультицентровых клинических испытаний, проведенных у больных высокого риска с нарушением функции ЛЖ (ФВ < 40%), развившейся вследствие ИМ, доказали повышение выживаемости при ИКД [484-486]. В сравнении с традиционной антиаритмической фармакотерапией, ИКД снижает смертность на 23-55%, в зависимости от исследуемой группы риска. Таким образом, ИКД является важнейшим методом лечения, направленным на снижение смертности у больных со значительным нарушением функции ЛЖ, проявляющих симптомы гемодинамически нестабильной постоянной ЖТ или реанимированных после ФЖ, развившейся позже, чем через 24-48 ч [482]. Электрофизиологическое исследование с катетерной абляцией может иногда принести пользу, если диагностирована излечимая анемия, такая как возвратный ход возбуждения (*re-entry*) водителя ритма (см. также главу 30).

Больные с постоянной мономорфной ЖТ без гемодинамической нестабильности обычно (но не всегда) имеют относительно низкий риск внезапной смерти (2% в год) [487]. Если эпизоды тахикардии относительно редки, ИКД, без иной терапии, может быть наиболее подходящим методом первичной терапии, способным позволить избежать относительно низкой эффективности и развития неблагоприятных побочных эффектов фармакотерапии. В данных обстоятельствах ИКД также подходит для терапии рецидивов постоянной ЖТ у больных с нормальной или почти нормальной функцией ЛЖ. С другой стороны, катетерная абляция является (в опытных руках) хорошим вариантом лечения мономорфной ЖТ.

Результаты рандомизированных клинических испытаний показали, что, за исключением β -блокаторов, антиаритмические препараты неэффективны в основных схемах ведения больных с угрожающими желудочковыми аритмиями или в профилактике внезапной смерти, и не должны использоваться как основное лечение по этому показанию. В особых случаях можно подумать лишь о терапии амиодороном. Не было показано, чтобы терапия амиодороном у больных с СН II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) имела положительный эффект; более того, она была связана с развитием некоторых потенциально отрицательных эффектов у больных с СН III ФК по NYHA и ФВ $\leq 35\%$ [484].

ТРОМБ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Развитие пристеночного тромба ЛЖ является часто встречающимся осложнением ИМ, обычно развивающимся в течение двух первых недель. Такие тромбы являются наиболее распространенными причинами инсульта. Вероятность развития тромба ЛЖ после ИМ зависит от локализации и размера инфаркта. Тромб ЛЖ наиболее часто обнаруживается у больных с обширными передними инфарктами с формированием аневризм и акинезий либо дискинезий. У больных, получающих фибринолитическую терапию или подвергнувшихся первичной ЧТА, частота формирования пристеночного тромба составляет приблизительно 4-5% [488-490].

ПОСТИНФАРКТНАЯ СТЕНОКАРДИЯ И ИШЕМИЯ

Стенокардия, рецидив ишемии и повторный инфаркт в раннем постинфарктном периоде после успешной первичной ЧТА или фибринолитической терапии должны заставить провести немедленную (в том числе повторную) коронарографию или, если это показано, ЧТА (в том числе повторную) или АКШ.

Хотя анализ результатов нескольких клинических испытаний позволил идентифицировать открытость связанного с инфарктом сосуда как маркер благоприятного долгосрочного исхода, до сих пор не было с убедительностью показано, что поздняя ЧТА, проводимая единственно с целью восстановления раскрытия сосуда, благотворна. В ходе клинического исследования ОАТ успешная ЧТА на закупоренной связанной с инфарктом артерии в течение 3-28 дней после ИМ не уменьшала смертность, частоту повторных инфарктов или развития СН у стабильных пациентов без болей в груди или признаков текущей ишемии, но приводило к повышению частоты повторных инфарктов в течение 4-летнего периода наблюдения [491].

АКШ может быть показано, если симптомы не могут быть купированы иными способами или если коронарография продемонстрировала наличие повреждений, таких как значимый стеноз или трехсосудистое поражение со слабой функцией ЛЖ.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

ИБС является хроническим состоянием, и пациенты, восстановившиеся после ИМ с подъемом сегмента ST, имеют высокий риск возникновения новых коронарных событий и преждевременной смерти. У 8-10% перенесших инфаркт больных в течение года после выписки развивается повторный инфаркт [492], что явно подтверждает необходимость эффективной вторичной профилактики (см. главу 12).

Некоторые основанные на принципах доказательной медицины вмешательства могут улучшить прогноз. Даже несмотря на то, что долгосрочное ведение этой большой группы пациентов будет проводиться врачами общей практики, такие вмешательства будут приводиться в исполнение с большей вероятностью в том случае, если они будут начаты во время госпитального периода. Кроме того, пациентам перед выпиской необходимо давать рекомендации по изменению образа жизни. Однако сложившиеся в течение жизни привычки изменить нелегко, и формирование новых привычек и следование им представляет собой долгосрочное мероприятие. В этой связи тесное сотрудничество между кардиологом и врачом общей практики имеет чрезвычайно важное значение.

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

В группе пациентов с ОКС курильщики имеют в два раза большую вероятность развития ИМ с подъемом сегмента ST по сравнению с теми, кто не курит [493], что указывает на выраженный протромботический (способствующий тромбообразованию) эффект курения. Результаты наблюдательных исследований показывают, что у прекративших курить смертность в последующие годы снижается, по меньшей мере, на треть по сравнению с теми, кто продолжал курить [494]. Отказ от курения потенциально является наиболее эффективной мерой из всех мер вторичной профилактики, и для ее осуществления требуется приложить много усилий. Поскольку пациенты не курят во время острой фазы ИМ с подъемом сегмента ST, период выздоровления является идеальной возможностью для медицинских специалистов помочь им бросить курить. Однако после возвращения домой курение часто возобновляется, и в ходе реабилитации пациентам необходима постоянная поддержка и консультации со стороны врачей. Полезными также могут быть никотиновая заместительная терапия, бупроприон и антидепрессанты [495]. Было показано, что никотиновые пластыри безопасны для пациентов с ОКС [496]. См. также главу 25.

ДИЕТА, ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ И КОНТРОЛЬ МАССЫ ТЕЛА

Недавно были опубликованы результаты рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных изучению роли питания во вторичной профилактике [497]. Современные руководства по профилактике [495] рекомендуют: 1) употреблять разнообразную пищу; 2) сократить потребление калорий во избежание приобретения избыточной массы тела; 3) увеличить потребление фруктов, овощей, а также хлопьев и хлеба из цельного зерна, рыбы (особенно жирной), постного мяса и молочных продуктов с низким содержанием жира; 4) заменить насыщенные жиры мононенасыщенными и полиненасыщенными жирами из растений и морепродуктов и сократить общую долю жиров до < 30% объема потребляемых калорий, причем насыщенными должны быть менее 1/3 жиров; 5) сократить потребление соли при повышенном

кровенном давлении. Многие полуфабрикаты и готовые продукты питания имеют высокое содержание соли и жира сомнительного качества.

Не существует доказательств, свидетельствующих о преимуществах антиоксидантных добавок, диет с низким гликемическим индексом или мероприятий по снижению уровня гомоцистеина после ИМ с подъемом сегмента ST. Роль пищевых добавок с омега-3-жирными кислотами при вторичной профилактике после ИМ с подъемом сегмента ST неясна [495]. В общей популяции пациентов с СН, на 50% состоящей из пациентов с ишемической кардиомиопатией, полиненасыщенные жирные кислоты обуславливали небольшой благоприятный эффект в отношении смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии [498]. В единственном (открытом) рандомизированном исследовании пациентов после ИМ (исследование GISSI prevenzione) ежедневный прием 1 г рыбьего жира в дополнение к средиземноморской диете обеспечивал значительное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [456]. Однако метаанализ, в который вошли данные GISSI prevenzione, показал отсутствие существенного эффекта в отношении смертности или сердечно-сосудистых событий [412] и не позволил обнаружить свидетельства того, что источник или дозировка оказывали влияние на исход.

Ожирение становится все более актуальной проблемой среди больных ИМ с подъемом сегмента ST. По меньшей мере одна треть женского населения Европы и каждый четвертый мужчина с ОКС в возрасте менее 65 лет имеют ИМТ 30 кг/м² или выше [499]. В современном руководстве Европейского общества кардиологов [495] оптимальным считается ИМТ <25 кг/м², и снижение массы тела рекомендуется, когда ИМТ составляет 30 кг/м² и более и окружность талии превышает 102/88 см (для мужчин и женщин соответственно), поскольку снижение массы тела может предотвратить влияние многих факторов риска, связанных с ожирением. Однако не было установлено, чтобы снижение массы тела само по себе могло снизить смертность (см. главу 25).

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Лечебная физкультура давно применялась в целях реабилитации после ИМ с подъемом сегмента ST, и польза регулярных физических упражнений для пациентов со стабильной ИБС хорошо установлена. Считается, что снижение частоты кардиальных событий опосредуют четыре важных компонента: 1) улучшение функции эндотелия, 2) снижение скорости прогрессирования коронарных поражений, 3) снижение тромбогенного риска и 4) улучшение коллатерализации. В результате проведения крупномасштабного метаанализа выяснилось, физические упражнения в составе программы реабилитации коронарных больных оказались ассоциированы со снижением сердечно-сосудистой смертности на 26% [500]. Следует отметить, что кроме воздействия на смертность, реабилитация в форме упражнений может оказывать и другие благотворные эффекты. Сообщалось об увеличении физической работоспособности, улучшении состояния кардио-респираторной системы и самочувствия, по меньшей мере, во время периода тренировок, причем даже у престарелых пациентов. Рекомендуется выполнять аэробные упражнения умеренной интенсивности в течение 30 мин по меньшей мере 5 раз в неделю [495]. Прохождение каждой ступени тренировок с повышением физической нагрузки связано со снижением риска общей смертности на 8-14%. См. также Главу 25.

ЛЕЧЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТАМИ И АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Метаанализ, выполненный группой исследователей, изучавших эффективность антитромбоцитарных препаратов (Anti-platelet Trialists Collaboration) [251], продемонстрировал снижение на 25% количества повторных инфарктов и гибели от инфарктов больных, принимавших аспирин в суточной дозировке 75-325 мг. Существуют данные, свидетельствующие о том, что более низкие дозы (75-100 мг) также эффективны, но реже вызывают осложнения в виде кровоточивости [251]. Клинические испытания, проведенные до того, как аспирин стали широко использовать, показали, что антикоагулянты для приема внутрь (антагонисты витамина К) эффективно предотвращают развитие повторного инфаркта и гибель пациентов, переживших инфаркт [501, 502]. Аспирин можно заменить антикоагулянтами для приема внутрь с рекомендуемым уровнем МНО в тех случаях, когда существуют показания для применения антикоагулянтов для приема внутрь (например, ФП, тромб ЛЖ, механические искусственные клапаны сердца). В ходе крупномасштабного метаанализа пациентов с ОКС, наблюдавшихся до 5 лет (включая свыше 10 000 пациентов с инфарктом), сочетание аспирина с антикоагулянтами для приема внутрь при значении МНО 2-3 предотвращало 3 крупных неблагоприятных события и вызывало 1 крупное кровотечение на 100 пациентов, по сравнению с пациентами, принимавшими только аспирин [503]. Таким образом, использование данной комбинации представляется целесообразным при лечении пациентов, переживших ИМ с подъемом сегмента ST и имеющих высокий риск тромбоэмболических событий. У некоторых пациентов существуют показания к двойной терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами (например, установка

стента и ФП). В отсутствие проспективных рандомизированных исследований невозможно давать строгие рекомендации [243, 504, 505]. Тройная терапия обеспечивает приемлемое соотношение между степенью риска и выгоды при условии, что совместная терапия клопидогрелом назначается на короткое время, а риск кровоточивости невысок [504, 505]. Антикоагулянты для приема внутрь совместно с коротким курсом клопидогрела могут являться альтернативой для пациентов с более высоким риском кровоточивости [504]. Важнее всего избегать установки выделяющих лекарства стентов у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтах для приема внутрь. Можно также применять антикоагулянты для приема внутрь у пациентов, не переносящих аспирин или клопидогрел.

Применение клопидогрела на фоне терапии аспирином на протяжении в среднем 9-12 мес изучалось в качестве меры вторичной профилактики после ОКС без стойкого подъема сегмента ST [252]. Применение клопидогрела для ЧТА и в сочетании с фибринолитической терапией было описано ранее (см. раздел "Реперфузионная терапия"). Оптимальная продолжительность терапии клопидогрелом после ИМ с подъемом сегмента ST не определялась. В терапии пациентов с перенесенным ОКС без подъема сегмента ST рекомендуется использовать долговременный эффект клопидогрела в формате курса длительностью 12 мес, независимо от того, была им проведена установка стента или нет [252, 259].

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Результаты нескольких клинических испытаний и процедур метаанализа показали, что β -блокаторы снижают смертность и повторный инфаркт на 20-25% у тех, кто оправился от инфаркта. Большинство этих клинических испытаний были выполнены в эпоху до появления реперфузионной терапии. Метаанализ 82 рандомизированных клинических испытаний предоставляет убедительные доказательства в пользу долговременного использования β -блокаторов для снижения заболеваемости и смертности после ИМ с подъемом сегмента ST, даже в сочетании с иАПФ [454]. Значительные сокращения смертности, наблюдаемые при использовании β -блокаторов при СН, в целом дополнительно свидетельствуют в пользу использования этих препаратов после ИМ с подъемом сегмента ST. Данные всех доступных исследований позволяют предположить, что β -блокаторы должны использоваться неограниченно долго у всех пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST и не имеют противопоказаний к этому [454].

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Данные клинических испытаний с верапамилом [506] и дилтиаземом [507] дали возможность предположить, что эти средства могут предотвратить повторный инфаркт и летальный исход. В небольшом клиническом испытании с включением больных ИМ с подъемом сегмента ST, проходивших лечение фибринолитическими средствами, но не страдающих СН, 6-месячное применение дилтиазема (300 мг/день) позволило уменьшить частоту коронарных вмешательств [230]. Однако использование верапамила и дилтиазема уместно, только когда β -блокаторы противопоказаны или плохо переносятся. Следует соблюдать осторожность в случае наличия нарушения функции ЛЖ. Испытания с дигидропиридинами (нифедипин) не смогли показать выгоду с точки зрения улучшенного прогноза. Поэтому они должны назначаться только по четким клиническим показаниям, таким как артериальная гипертензия или стенокардия [229].

НИТРАТЫ

Нет никаких доказательств того, что пероральные или трансдермальные нитраты улучшают прогноз. Клинические испытания ISIS-4 [457] и GISSI-3 [456] оказались не в состоянии показать пользу их применения в течение 4-6 нед после события. Тем не менее нитраты продолжают являться терапией первого ряда в отношении симптомов стенокардии.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА

Несколькими испытаниями было установлено, что иАПФ снижают смертность после ИМ с подъемом сегмента ST со снижением остаточной функции ЛЖ (<40%) [508-511]. Существуют убедительные свидетельства в пользу применения иАПФ у пациентов, испытывавших симптомы СН в острой фазе, даже после их полного восстановления, или у пациентов, у которых ФВ $\leq 40\%$, - при условии отсутствия противопоказаний. Имеется смысл в назначении иАПФ всем больным ИМ с подъемом сегмента ST начиная от поступления [456, 512].

Против такого подхода свидетельствует увеличенная частота развития гипотензии и ХПН у тех, кто получает иАПФ в острой фазе, и небольшая польза для больных с относительно низким уровнем риска, - таких как больные с обширным нижним инфарктом. В пользу же описанного

подхода свидетельствуют наблюдения исследований в группах со стабильным течением ССЗ, но без дисфункции ЛЖ, показывающие абсолютное снижение риска на 1,1% комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смертности, частоты развития несмертельного ИМ и инсульта. Возможность использования иАПФ следует рассматривать у всех пациентов с атеросклерозом, но, учитывая относительно скромный эффект, их длительное применение необязательно у тех больных после ИМ с подъемом сегмента ST, кто нормотензивен, не страдает СН или нарушением систолической функции ЛЖ.

В двух клинических испытаниях БРА оценивали в качестве альтернативы иАПФ в условиях ИМ с подъемом сегмента ST. Клиническое испытание OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) с лозартаном оказалось не в состоянии показать превосходство или одинаковую эффективность по отношению к каптоприлу [513]. Наоборот, в ходе клинического испытания VALIANT (VALsartan in acute myocardial iNfarctiOn trial, Валсартан при ИМ) сравнивали эффективность высоких доз валсартана, полных доз каптоприла или обоих препаратов. Уровень смертности был сходным в трех группах, но выход из исследования был более частым в группах участников, получающих каптоприл [514]. Отсюда валсартан в использовавшихся в испытаниях дозировках представляет собой альтернативу иАПФ у больных, которые не переносят эти препараты и имеют клинические симптомы СН и/или ВФ $\leq 40\%$.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

В ходе клинического испытания EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, Исследование выживаемости больных с инфарктом и СН при лечении эплереноном) рандомизировали больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST с дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$), и СН или сахарным диабетом на группы, получающие селективный блокатор альдостерона эплеренон, или плацебо. После среднего периода наблюдения в 16 мес обнаружили относительное сокращение общей смертности на 15%, и сокращение общего показателя смертности и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий на 13% [515]. Однако серьезная гиперкалиемия была более частой в группе, получающей эплеренон. Полученные результаты свидетельствуют о том, что блокада альдостерона может быть рассмотрена для пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, имеющих ФВ $\leq 40\%$, и/или СН, при условии, что значения анализа креатинина составляют $< 2,5$ мг/дл у мужчин и $2,0$ мг/дл у женщин, а калия $\leq 5,0$ ммоль/л. Регулярный контроль калия сыворотки является обоснованным и должен быть особенно тщательным, когда используются другие потенциальные калийсберегающие средства.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Нарушения метаболизма глюкозы распространены у пациентов с ИБС и требуют проведения активного поиска. Так как абнормальные результаты теста на толерантность к глюкозе являются значимым фактором риска будущих сердечно-сосудистых событий после ИМ [516], имеет смысл проводить такой тест прежде или вскоре после выписки [305]. У больных с подтвержденным диагнозом сахарного диабета цель состоит в том, чтобы достичь уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. Для этого требуется интенсивное изменение образа жизни (диета, физическая активность, снижение массы тела), как правило, в дополнение к медикаментозному лечению. Желательна координация с врачом, специализирующемся на СД. У больных со сниженным уровнем глюкозы натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе в настоящее время рекомендуется только изменение образа жизни [305].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ

Результаты нескольких клинических испытаний однозначно показывают преимущества долгосрочного использования статинов в профилактике новых ишемических событий и летальности у больных ИБС. Целевые показатели, установленные 4-м Объединенным комитетом Европейского общества кардиологов (Fourth Joint Task Force of the ESC) и другими обществами у перенесших инфаркт пациентов, следующие: общий ХС - 175 мг/дл ($4,5$ ммоль/л), с возможным использованием значения 155 мг/дл ($4,0$ ммоль/л), и для нижнего значения ХС ЛПНП 100 мг/дл ($2,5$ ммоль/л) с возможным использованием значения 80 мг/дл ($2,0$ ммоль/л) [495]. Хотя терапия медикаментозными препаратами очень эффективна в лечении дислипидемии при ИБС, диета остается основным требованием для всех пациентов с ИБС. Последние разногласия по гипоплипидемической терапии были сосредоточены на интенсивном гипоплипидемическом лечении, в его сравнении со стандартным. Проведенный недавно метаанализ результатов рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в ходе которого сравнивали различную интенсивность терапии статинами, определил 7 испытаний почти $30\,000$ больных страдающих ИБС [517]. По сравнению с менее интенсивными схемами терапии статинами, более интенсивные схемы уменьшили уровни ХС ЛПНП и снизили риск развития ИМ и инсульта. Хотя

среди пациентов с хронической ИБС не было никакого влияния на летальность, смертность от всех причин оказалась снижена у больных с ОКС, получавших статины по более интенсивной схеме. Все семь испытаний сообщили о событиях, распределяющихся по оси рандомизации, а не по уровню ХС ЛПНП. Около половины пациентов с более интенсивной схемой терапии статинами не смогли достичь уровня ХС ЛПНП <80 мг/дл (2,0 ммоль/л), и ни одно из испытаний не проверило методы комбинированной терапии. Проведенный анализ поддерживает применение более интенсивных схем терапии статинами у больных с подтвержденным диагнозом ИБС.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА

ИКД - это единственное специфическое антиаритмическое лечение, в отношении которого была доказана эффективность в уменьшении риска как внезапной смерти, так и общей смертности. Было показано, что первичная профилактическая ИКД уменьшила риск внезапной смерти у больных в двух группах: пациенты с ФВ ≤40%, со спонтанной неустойчивой ЖТ и устойчивой мономорфной ЖТ, индуцируемой электрофизиологическими исследованиями [518], и больные с ФВ ≤30% как следствие инфаркта, произошедшего, по крайней мере, на 40 дней ранее, при наличии СН (II ФК по классификации NYHA или симптомы III ФК) [484, 519-521]. В связи с этим ИКД после ИМ с подъемом сегмента ST считается целесообразной у пациентов с ФВ ≤30-35%, имеющих I ФК по классификации NYHA на фоне постоянной оптимальной медицинской терапии. В общем, ИКД должна быть отложена, по крайней мере, до 40 дней после острого события. Оценку потребности в ИКД и его имплантацию следует отложить, по крайней мере, до 3 мес после проведения процедур реваскуляризации, чтобы получить достаточно времени для восстановления функции ЛЖ. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия не показана для снижения смертности (см. главу 30).

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Распространенность ИБС и соответственно распространенность ОКС постоянно увеличиваются в результате роста продолжительности жизни, частоты встречаемости ожирения и сахарного диабета. Дальнейшее увеличение распространенности данных заболеваний ожидается не только в индустриальных странах, но наиболее сильно в быстро развивающихся странах и плотно населенных регионах мира. Убедительно показано, что диагностика и оценка риска у отдельных пациентов в ближайшем будущем будет основана на сложных биохимических маркерах, определяющих ранние сроки патофизиологического процесса, задолго до возникновения собственно фатального события. Ожидается, что усовершенствованные неинвазивные методы обследования внесут значительный вклад в раннее выявление пациентов группы риска. Происходит оценка некоторых новых многообещающих групп препаратов, которые смогут привести к увеличению эффективности и безопасности терапии. Тем не менее лечение таких пациентов уже достигло значительного уровня и более пристальное внимание требуется уделить внедрению в практику достигнутых результатов. В особенности это касается образовательных программ в области здравоохранения, направленных на более раннее выявление таких пациентов, что сможет эффективно снизить частоту летальных исходов.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

The Global Registry of Acute Coronary Events: <http://www.outcomes.org/grace>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1598-1660.
2. Bassand J.P. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes a shift in the paradigm // Heart. - 2008. - Vol. 94. - P. 661-666.
3. Clappers N., Brouwer M.A., Verheugt F.W. Antiplatelet treatment for coronary heart disease // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 258-265.
4. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2375-2414.
5. Hillis L.D., Lange R.A. Optimal management of acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 360. - P. 2237-2240.
6. Korff S., Katus H.A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins // Heart. - 2006. - Vol. 92. - P. 987-993.

- 7.Mollmann H., Nef H., Elsasser A. et al. Stem cells in myocardial infarction from bench to bedside // Heart. - 2009. - Vol. 95. - P. 508-514.
- 8.Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2525-2538.
- 9.Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2909-2945.
- 10.White H.D., Chew D.P. Acute myocardial infarction // Lancet. - 2008. - Vol. 372. - P. 570-584.
- 11.Wiviott S. Antiplatelet therapy in ischemic heart disease, 2009. Chichester. Wiley-Blackwell.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2525-2538.
- 2.Hamm C.W., Bertrand M., Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines // Lancet. - 2001. - Vol. 358. - P. 1533-1538.
- 3.Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project. a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // Am. Heart J. - 2001. - Vol. 141. - P. 190-199.
- 4.Hochholzer W. et al. New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality // Am. J. Med. - 2008. - Vol. 121. - P. 399-405.
- 5.AHA. Heart and Stroke Statistical Update. 2001, American Heart Association: Dallas TX.
- 6.Coronary Heart Disease Statistics. 2004, London: British Heart Foundation.
- 7.Birkhead J.S. et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP) // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 1004-1009.
- 8.Eagle K.A. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry // JAMA. - 2004. - Vol. 291. - P. 2727-2733.
- 9.Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. - findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 1177-1189.
- 10.Hasdai D. et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes-the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1189-1194.
- 11.Hasdai D. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. - the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 1190-1201.
- 12.Hoekstra J.W. et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative // Acad. Emerg. Med. - 2002. - Vol. 9. - P. 1146-1155.
- 13.Lev E.I. et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 91. - P. 224-227.
- 14.Stenestrand U., Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 430-436.
- 15.Stenestrand U., Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 1805-1811.
- 16.Goldberg R.J. et al. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975. through 1981). The Worcester Heart Attack Study // JAMA. - 1986. - Vol. 255. - P. 2774-2779.
- 17.Bata I.R. et al. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984. and 1993. - The Halifax County MONICA Project // Can. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 16. - P. 589-595.

18. Fox K.A. et al. The ENACT study. a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 1440-1449.
19. Furman M.I. et al. Twenty-two year (1975. to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1571-1580.
20. van der Pal-de Bruin K.M. et al. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978-1994 // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 429-4234.
21. Savonitto S. et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes // *JAMA.* - 1999. - Vol. 281. - P. 707-713.
22. Tunstall-Pedoe H. et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 688-700.
23. Marques-Vidal P. et al. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France 1985;to 1993 // *Heart.* - 2000. - Vol. 84. - P. 171-175.
24. Abrahamsson P. et al. Improved long-term prognosis after myocardial infarction 1984-1991 // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 1512-1517.
25. Capewell S., Morrison C.E., McMurray J.J. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975. and 1994 // *Heart.* - 1999. - Vol. 81. - P. 380-386.
26. Liu J.L. et al. The economic burden of coronary heart disease in the UK // *Heart.* - 2002. - Vol. 88. - P. 597-603.
27. Guilbert J.J. The world health report 2002. - reducing risks, promoting healthy life. Educ Health (Abingdon). - 2003. - Vol. 16. - P. 230.
28. Fox K.A. et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3. randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 743-751.
29. Elsaesser A., Hamm C.W. Acute coronary syndrome: the risk of being female // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 565-567.
30. Behavioral Risk Factor Surveillance System. in Centers for Disease Control and Prevention. 2001, CDC: Bethesda MD.
31. Weiss R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2362-2374.
32. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques., In Fuster V, Alexander R, O'Rourke R (eds.) *Hurst's The Heart*, 2004, McGraw-Hill: new York. p. 1123-1139.
33. Graham I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2007. - Vol. 14. Suppl 2: E1-40.
34. Gaede P. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2. diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 383-393.
35. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment // *JAMA.* - 1996. - Vol. 275. - P. 1571-1576.
36. Assmann G., Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease // *Am. Heart J.* - 1988. - Vol. 116. - P. 1713-1724.
37. Lewington S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61. prospective studies // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 1903-1913.
38. Ninomiya J.K. et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 42-46.

39. Baigent C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1267-1278.
40. Sever P.S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361. - P. 1149-1158.
41. Martyn C.N., Barker D.J., Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK // *Lancet*. - 1996. - Vol. 348. - P. 1264-1268.
42. Barker D.J. F. et al. origins of coronary heart disease // *BMJ*. - 1995. - Vol. 311. - P. 171-174.
43. Edwards C.R. et al. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? // *Lancet*. - 1993. - Vol. 341. - P. 355-357.
44. Nyirenda M.J. et al. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring // *J. Clin. Invest.* - 1998. - Vol. 101. - P. 2174-2181.
45. Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 937-952.
46. Lusis A.J. Atherosclerosis // *Nature*. - 2000. - Vol. 407. - P. 233-241.
47. Samani N.J. et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 443-453.
48. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // *Nature*. - 2007. - Vol. 447. - P. 661-678.
49. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes // *Heart*. - 2000. - Vol. 83. - P. 361-366.
50. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis. the road ahead // *Cell*. - 2001. - Vol. 104. - P. 503-516.
51. P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 365-372.
52. Burke A.P. et al. 34th Bethesda Conference: Task force #2-What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1874-1886.
53. Hoffmann U., Brady T.J., Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108: e50-53.
54. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 2002-2012.
55. Mather K., Anderson T.J., Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology // *J. Vasc. Res.* - 2001. - Vol. 38. - P. 415-422.
56. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - P. 1899-1906.
57. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1926-1932.
58. Stary H.C. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 1355-1374.
59. Schaar J.A. et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17. and 182:003, Santorini, Greece // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1077-1082.
60. Naghavi M. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1664-1672.

61. Naghavi M. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part II // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1772-1778.
62. Varnava A.M., Mills P.G., Davies M.J. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 939-943.
63. Vink A. et al. Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 718-723.
64. Guyton J.R. Phospholipid hydrolytic enzymes in a 'cesspool' of arterial intimal lipoproteins: a mechanism for atherogenic lipid accumulation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2001. - Vol. 21. - P. 884-846.
65. Naruko T. et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2894-2900.
66. Kaartinen M. et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 606-612.
67. Kolodgie F.D. et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 2316-2325.
68. Schwartz S.M., Virmani R., Rosenfeld M.E. The good smooth muscle cells in atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* - 2000. - Vol. 2. - P. 422-429.
69. Beckman J.A. et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2001. - Vol. 21. - P. 1618-1622.
70. Sangiorgi G. et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723. coronary artery segments using nondecalcifying methodology // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 126-133.
71. Servoss S.J., Januzzi J.L., Muller J.E. Triggers of acute coronary syndromes // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2002. - Vol. 44. - P. 369-380.
72. Mann J., Davies M.J. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption // *Heart*. - 1999. - Vol. 82. - P. 265-268.
73. Falk E. Widespread targets for friendly fire in acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 4-6.
74. Virmani R. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2000. - Vol. 20. - P. 1262-1275.
75. Tedgui A., Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis // *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol. 86. - P. 420-426.
76. Bogdanov V.Y. et al. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein // *Nat. Med.* - 2003. - Vol. 9. - P. 458-462.
77. Fernandez-Ortiz A. et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 1562-1569.
78. Tabardel Y. et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10. levels during cardiopulmonary bypass in men // *Surgery*. - 1996. - Vol. 119. - P. 76-80.
79. Ardissino D. et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques // *Lancet*. - 1997. - Vol. 349. - P. 769-771.
80. Ruggeri Z.M. Platelets in atherothrombosis // *Nat. Med.* - 2002. - Vol. 8. - P. 1227-1234.
81. Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 983-985.
82. Reimer K.A., Jennings R.B. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow // *Lab. Invest.* - 1979. - Vol. 40. - P. 633-644.
83. Kloner R.A. Does reperfusion injury exist in humans? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 21. - P. 537-545.

84. Reffellmann T., Kloner R.A. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates // Heart. - 2002. - Vol. 87. - P. 162-168.
85. Volmink J.A. et al. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group // Heart. - 1998. - Vol. 80. - P. 40-44.
86. Terkelsen C.J. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 18-26.
87. Bahit M.C., Granger C.B., Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment // Am. Heart J. - 2002. - Vol. 143. - P. 205-216.
88. Bogaty P. et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 3062-3068.
89. Hemingway H. et al. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class. The ACRE study // Can. J. Cardiol. - 2004. - Vol. 20. - P. 305-309.
90. Culic V. et al. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors // Am. Heart J. - 2002. - Vol. 144. - P. 1012-1017.
91. Canto J.G. et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 90. - P. 248-253.
92. Braunwald E. Unstable angina. A classification // Circulation. - 1989. - Vol. 80. - P. 410-414.
93. Lee T.H. et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients // Arch Intern Med. - 1985. - Vol. 145. - P. 65-69.
94. Bean W.B. Masquerades of myocardial infarction // Lancet. - 1977. - Vol. 1. - P. 1044-1046.
95. Cannon C.P. et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 30. - P. 133-140.
96. van Miltenburg-van Zijl A.J. et al. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 1286-1292.
97. Hamm C.W., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 118-122.
98. Fesmire F.M. et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain // Ann. Emerg. Med. - 1998. - Vol. 31. - P. 3-11.
99. Holmvang L. et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 905-915.
100. Hyde T.A. et al. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84. - P. 379-385.
101. Kaul P. et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 64-71.
102. Nyman I. et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group // J. Intern. Med. - 1993. - Vol. 234. - P. 293-301.
103. de Zwaan C. et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery // Am. Heart J. - 1989. - Vol. 117. - P. 657-665.
104. McCarthy B.D., Wong J.B., Selker H.P. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature // J. Gen. Intern. Med. - 1990. - Vol. 5. - P. 365-373.

- 105.Moon J.C. et al. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 554-560.
- 106.Rouan G.W. et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study) // Am. J. Cardiol. - 1989. - Vol. 64. - P. 1087-1092.
- 107.Pozen M.W. et al. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 310. - P. 1273-1278.
- 108.Apple F.S. et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome // Clin. Chem. - 2005. - Vol. 51. - P. 810-824.
- 109.Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion // Circulation. - 1985. - Vol. 71. - P. 699-708.
- 110.Davies M.J. et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death // Circulation. - 1986. - Vol. 73. - P. 418-427.
- 111.Katus H.A. et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T // Clin. Chem. - 1992. - Vol. 38. - P. 386-393.
- 112.Gerhardt W. et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB // Clin. Chem. - 1991. - Vol. 37. - P. 1405-1411.
- 113.Hamm C.W. et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina // N. Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 327. - P. 146-150.
- 114.Wu A.H. et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 76. - P. 970-972.
- 115.Antman E.M. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 335. - P. 1342-1349.
- 116.Lindahl B., Venge P., Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1651-1657.
- 117.Hamm C.W. et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 1648-1653.
- 118.Heeschen C. et al. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I // Clin. Chem. - 1998. - Vol. 44. - P. 1925-1930.
- 119.Heeschen C. et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3. AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 1535-1542.
- 120.Heeschen C. et al. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1159-1166.
- 121.Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1502-1513.
- 122.Newby L.K. et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 1853-1859.
- 123.Lindahl B. et al. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. FRISC Study Group // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 80. - P. 40E-44E.
- 124.Rao SV, et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 91. - P. 936-940.
- 125.Bassand JP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1598-1660.

126. Apple F.S. et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine practice guidelines. Analytical issues for biomarkers of heart failure // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116: e95-98.
127. Missov E. et al. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies // *Coron. Artery Dis.* - 1997. - Vol. 8. - P. 537-541.
128. Kobayashi S. et al. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340. - P. 726.
129. Turner A., Tsamitros M., Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock // *Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 27. - P. 1775-1780.
130. Ooi D.S. et al. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients // *Clin. Chem.* - 2001. - Vol. 47. - P. 412-417.
131. Wayand D. et al. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure // *Clin. Chem.* - 2000. - Vol. 46. - P. 1345-1350.
132. Dierkes J. et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1964-1969.
133. Apple F.S. et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients a 1-year outcomes analysis // *Am. J. Kidney Dis.* - 1997. - Vol. 29. - P. 399-403.
134. McLaurin M.D. et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle // *Clin. Chem.* - 1997. - Vol. 43. - P. 976-982.
135. Wu A.H., Feng Y.J. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19(Suppl. N): n25-9.
136. Dean K. Biochemistry of troponin, in *Cardiac Markers*, A.H. Wu, Editor. 1998, Humana Press. Totowa. 193-204.
137. Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J.L. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease // *South Med. J.* - 2001. - Vol. 94. - P. 993-996.
138. Apple F.S. et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2941-2945.
139. Aviles R.J. et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 2047-2052.
140. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine // *Heart*. - 2006. - Vol. 92. - P. 843-849.
141. Goetze J.P. et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression // *Faseb. J.* - 2004. - Vol. 18. - P. 1928-1930.
142. Hama N. et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 1558-1564.
143. Weber M. et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris // *Am. Heart J.* - 2004. - Vol. 148. - P. 612-620.
144. Kragelund C. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 666-675.
145. Bibbins-Domingo K. et al. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease // *JAMA*. - 2007. - Vol. 297. - P. 169-176.
146. Heeschen C. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 3206-3212.
147. James S.K. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 275-281.
148. Jernberg T. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1909-1916.

- 149.Omland T. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2913-2918.
- 150.Jernberg T. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 437-445.
- 151.de Lemos J.A. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1014-1021.
- 152.Bazzino O. et al. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 859-866.
- 153.Weber M. et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1188-1195.
- 154.Windhausen F. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153. - P. 485-492.
- 155.Morrow D.A. et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1264-1272.
- 156.James S.K. et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1146-1154.
- 157.Omland T. et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 205-214.
- 158.Calabro P., Willerson J.T., Yeh E.T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1930-1932.
- 159.Szmitko P.E. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1917-1923.
- 160.Ridker P.M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336. - P. 973-979.
- 161.Ridker P.M. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 836-843.
- 162.Albert M.A., Glynn R.J., Ridker P.M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 161-165.
- 163.Koenig W. et al. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 1349-1353.
- 164.Danesh J. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 1387-1397.
- 165.Danesh J. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // *BMJ*. - 2000. - Vol. 321. - P. 199-204.
- 166.Koenig W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease // *Kidney Int. Suppl.* - 2003. - Vol. S58-61.
- 167.Ridker P.M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 1557-1565.
- 168.Liuzzo G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 417-424.

- 169.Morrow D.A. et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31. - P. 1460-1465.
- 170.Haverkate F. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 462-466.
- 171.Sabatine M.S. et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18. (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18. trial)substudy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 1761-1768.
- 172.Mueller C. et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042. consecutive patients // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1412-1415.
- 173.Lindahl B. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 1139-1147.
- 174.James S.K. et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 916-924.
- 175.Ridker P.M. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 20-28.
- 176.Kinlay S. et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1560-1566.
- 177.Ridker P.M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1959-1965.
- 178.Nissen S.E. et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 29-38.
- 179.Morrow D.A. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes // Circulation. - 2007. - Vol. 115: e356-375.
- 180.Muller-Bardorff M. et al. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 2869-2875.
- 181.Apple F.S. et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction // Clin. Chem. - 1999. - Vol. 45. - P. 199-205.
- 182.Panteghini M., Pagani F. Characterization of a rapid immunochromatographic assay for simultaneous detection of high concentrations of myoglobin and CK-MB in whole blood // Clin. Chem. - 1996. - Vol. 42(8. Pt 1). - P. 1292-1293.
- 183.Wu A.H. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases // Clin. Chem. - 1999. - Vol. 45. - P. 1104-1121.
- 184.Bertrand M.E. et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. - recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1406-1432.
- 185.Antman E.M., Grudzien C., Sacks D.B. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T // JAMA. - 1995. - Vol. 273. - P. 1279-1282.
- 186.Ohman E.M. et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84. - P. 1281-1286.

187. Goldmann B.U. et al. Quantitative bedside testing of troponin T: is it equal to laboratory testing? The Cardiac Reader Troponin T (CARE T) study // *Clin. Lab.* - 2004. - Vol. 50. - P. 1-10.
188. Sylven C. et al. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T // *Am. Heart J.* - 1998. - Vol. 135. - P. 677-683.
189. Gerhardt W. et al. An improved rapid troponin T test with a decreased detection limit a multicentre study of the analytical and clinical performance in suspected myocardial damage // *Scand. J. Clin. Lab Invest.* - 1997. - Vol. 57. - P. 549-557.
190. Antman E.M. et al. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 326-330.
191. Muller-Bardorff M. et al. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing // *Clin. Chem.* - 1999. - Vol. 45. - P. 1002-1008.
192. Sabatine M.S. et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1760-1763.
193. Morrow D.A., de Lemos J.A. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 949-952.
194. Weber M., Hamm C. Novel biomarkers-the long march from bench to bedside // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1079-81.
195. Dirksen M.S. et al. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 457-461.
196. Cheitlin M.D. et al. ACC/AHA/ASE 2003. guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997. Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 1146-1162.
197. Kwong R.Y. et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. - P. 1011-1020.
198. Fox K.A. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) // *BMJ.* - 2006. - Vol. 333. - P. 1091.
199. Granger C.B. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 2345-2353.
200. de Araujo Goncalves P. et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 865-872.
201. Antman E.M. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making // *JAMA.* - 2000. - Vol. 284. - P. 835-842.
202. Morrow D.A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2031-2037.
203. Morrow D.A. et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3 // *JAMA.* - 2001. - Vol. 286. - P. 1356-1359.
204. Singh M. et al. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2309-2314.
205. Lee K.L. et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021. patients. GUSTO-I Investigators // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 1659-1668.
206. Hochman J.S. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction-etiological, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHowd we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? // *J. Am. Coll. Cardiol.* -

2000. - Vol. 36. (3. Suppl. A). - P. 1063-1070.

207.Lindholm M.G. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. - prognostic impact of early and late shock development // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 258-265.

208.Schuchert A. et al. Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction // Am. Heart J. - 1999. - Vol. 138. (1. Pt 1). - P. 45-48.

209.Richards A.M. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction // Circulation. -

1998. - Vol. 97. - P. 1921-1929.

210.Schroder R. et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - Vol. 24. - P. 384-391.

211.de Lemos J.A. et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14. trial // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 239-243.

212.Smeeth L. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 2611-2618.

213.Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 349. - P. 1247-1256.

214.James P. et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute // Stroke: observational study // BMJ. - 2000. - Vol. 320. - P. 1502-1504.

215.DePace N.L. et al. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action // Arch. Intern. Med. - 1982. - Vol. 142. - P. 1806-1809.

216.Roubin G.S. et al. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris // Aust. N. Z. J. Med. - 1982. - Vol. 12. - P. 598-602.

217.Curfman G.D. et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial // Circulation. - 1983. - Vol. 67. - P. 276-282.

218.Dellborg M., Gustafsson G., Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris // Eur. J. Clin. Pharmacol. -

1991. - Vol. 41. - P. 5-9.

219.Theroux P. et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina // J. Am. Coll. Cardiol. -

1985. - Vol. 5. - P. 717-722.

220.Lubsen J., Tijssen J.G. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT) // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 18A-25A.

221.Yusuf S., Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification // JAMA. -

1988. - Vol. 260. - P. 2259-2263.

222.Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group // Eur. Heart J. - 1985. - Vol. 6. - P. 199-226.

223.Kaplan K. et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy // Am. J. Cardiol. - 1983. - Vol. 51. - P. 694-698.

224.Parodi O. et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 899-906.

225.Smith N.L. et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 32. - P. 1305-1311.

226.Gibson R.S. et al. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 203-209.

- 227.Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview // BMJ. - 1989. - Vol. 299. - P. 1187-1192.
- 228.Psaty B.M. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies // JAMA. - 1995. - Vol. 274. - P. 620-625.
- 229.Yusuf S., Held P., Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies // Am. J. Cardiol. - 1991. - Vol. 67. - P. 1295-1297.
- 230.Boden W.E. et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT) // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 1751-1756.
- 231.Borer J.S. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective // Pharmacol. Res. - 2006. - Vol. 53. - P. 440-445.
- 232.Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 1269-1275.
- 233.Morrow D.A. et al. Effect of enoxaparin versus unfractionated heparin in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction in the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25. (ExTRACT-TIMI 25) trial // Am. Heart J. - 2007. - Vol. 154. - P. 1078-841:084. e1.
- 234.McClellan K.J., Plosker G.L. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions // Drugs. - 1999. - Vol. 58. - P. 143-157.
- 235.Chaitman B.R. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 2462-2472.
- 236.Harrington R.A. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. - 2004. - Vol. 126. (3. Suppl.). - P. 513S-548S.
- 237.Hirsh J. et al. Parenteral anticoagulants: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. - 2008. - Vol. 133. (6. Suppl.). - P. 141S-159S.
- 238.Bassand J.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1598-660.
- 239.Eikelboom J.W. et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 1936-42.
- 240.Petersen J.L. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview // JAMA. - 2004. - Vol. 292. - P. 89-96.
- 241.Yusuf S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 1464-1476.
- 242.Hurlen M. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347. - P. 969-974.
- 243.Nguyen M.C. et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1717-1722.
- 244.Silber S. et al. [Percutaneous coronary interventions. Guidelines of the European Society of Cardiology-ESC.]. Kardiologia Pol. - 2005. - Vol. 63. - P. 265-320. - discussion 321-323.
- 245.Stone GW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 2203-2216.
- 246.Ferguson J.J. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial // JAMA. - 2004. - Vol. 292. - P. 45-54.
- 247.Montalescot G. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 1006-1017.
- 248.Theroux P. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina // N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 319. - P. 1105-11.

249. Theroux P. et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina // *Circulation*. - 1993. - Vol. 88. (5. Pt 1). - P. 2045-2048.
250. Cairns J.A. et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000. people // *Can. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 5. - P. 239-246.
251. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. - 2002. - Vol. 324. - P. 71-86.
252. Yusuf S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 494-502.
253. Gollapudi R.R. et al. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292. - P. 3017-3023.
254. Ramanuja S., Breall J.A., Kalaria V.G. Approach to "aspirin allergy" in cardiovascular patients // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110: e1-4.
255. Eikelboom J.W. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1650-1655.
256. Balsano F. et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - P. 17-26.
257. Budaj A. et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 1622-1626.
258. Wiviott S.D. et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44. trial // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 2923-2932.
259. Fox K.A. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1202-1208.
260. Chan A.W. et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1188-1195.
261. Steinhubl S.R. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention a randomized controlled trial // *JAMA*. - 2002. - Vol. 288. - P. 2411-2420.
262. Szuk T. et al. Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes. - P. 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6. to 24. hours before stenting in a large unselected patient cohort // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153. - P. 289-295.
263. Kandzari D.E. et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 2133-2136.
264. Montalescot G. et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 931-938.
265. Patti G. et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2. (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2099-2106.

- 266.von Beckerath N. et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen. Choose Between 3. High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 2946-2950.
- 267.Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1157-1164.
- 268.Geisler T. et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2420-2425.
- 269.Gurbel P.A. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 2908-2913.
- 270.Matetzky S. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 3171-3175.
- 271.Saw J. et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 921-924.
- 272.Lim M.J. et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes perspectives from a large multinational registry // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1063-1069.
- 273.Collet J.P. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 2361-2367.
- 274.Boersma E. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 189-198.
- 275.Roffi M. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 1441-1448.
- 276.Boersma E. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100. - P. 2045-2048.
- 277.Kong D.F. et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2829-2835.
- 278.Roffi M. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2767-2771.
- 279.Simoons M.L. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial // *Lancet*. - 2001. - Vol. 357. - P. 1915-1924.
- 280.A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1498-1505.
- 281.Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1488-1497.
- 282.Heeschen C. et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management // *Lancet*. - 1999. - Vol. 354. - P. 1757-1762.
- 283.Kong D.F. et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 92. - P. 651-655.
- 284.Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336. - P. 1689-1696.
- 285.Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade // *Lancet*. - 1998. - Vol. 352. - P. 87-92.

- 286.Lincoff A.M. et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3. Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators.Evaluation of 7E3. in Preventing Ischemic Complications // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 30. - P. 149-156.
- 287.Anderson K.M. et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 2059-2065.
- 288.Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 1429-1435.
- 289.Hamm C.W. et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3. Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1623-1629.
- 290.Kastrati A. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2. randomized trial // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - P. 1531-1538.
- 291.Moliterno D.J. et al. Outcomes at 6. months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - P. 355-360.
- 292.Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention. IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 1422-1428.
- 293.Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 2037-2044.
- 294.Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 1445-1453.
- 295.Valgimigli M. et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 14-19.
- 296.Giugliano R.P. et al. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatide in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome-study design and rationale // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 149. - P. 994-1002.
- 297.Stone G.W. et al. Routine upstream initiation vs. deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial // JAMA. - 2007. - Vol. 297. - P. 591-602.
- 298.Li Y.F., Spencer F.A., Becker R.C. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition // Am. Heart J. - 2002. - Vol. 143. - P. 725-732.
- 299.Cohen M. et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin // Am. Heart J. - 2002. - Vol. 144. - P. 470-477.
- 300.Ferguson J.J. et al. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3. (NICE-3) study // Am. Heart J. - 2003. - Vol. 146. - P. 628-634.
- 301.de Lemos J.A. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 1688-1694.
- 302.Alexander K.P. et al. Acute coronary care in the elderly, part II. ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council

on Clinical // Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 2570-2589.

303.Alexander K.P. et al. Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical // Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 2549-2569.

304.O'Donoghue M. et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // JAMA. - 2008. - Vol. 300. - P. 71-80.

305.Ryden L. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 88-136.

306.Stettler C. et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis // BMJ. - 2008. - Vol. 337: a1331.

307.Go A.S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1296-1305.

308.Shlipak M.G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - P. 1737-1745.

309.Hemmelgarn B.R. et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 1890-1895.

310.Sabatine M.S. et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 2042-2049.

311.Nef H.M., Mollmann H., Elsasser A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning) // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 1309-15.

312.Nef H.M. et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2456-2464.

313.Moscucci M. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1815-1823.

314.Eikelboom J.W. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 774-782.

315.Rao S.V. et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1193-1204.

316.Schroeder W.S., Gandhi P.J. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents // Curr. Cardiol. Rep. - 2003. - Vol. 5. - P. 310-317.

317.Rao S.V. et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes // JAMA. - 2004. -

Vol. 292. - P. 1555-1562.

318.Warkentin T.E. et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. - 2008. - Vol. 133. (6. Suppl.). - P. 340S-380S.

319.Srichai M.B. et al. Evaluating the benefits of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in heart failure at baseline in acute coronary syndromes // Am. Heart J. - 2004. - Vol. 147. - P. 84-90.

320.Yan A.T. et al. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification // Am. Heart J. - 2006. - Vol. 152. - P. 270-276.

321.Bholasingh R. et al. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 596-602.

322.Mehta S.R. et al. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - P. 2908-2917.

- 323.Diderholm E. et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy // *Am. Heart J.* - 2002. - Vol. 143. - P. 760-767.
- 324.Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease. FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators // *Lancet.* - 1999. - Vol. 354. - P. 708-715.
- 325.McCullough P.A. et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 596-605.
- 326.Hoenig M.R. et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2006. - Vol. 3: CD004815.
- 327.Boersma E. et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461. patients. The PURSUIT Investigators // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 2557-2567.
- 328.Lagerqvist B. et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1902-1914.
- 329.Bavry A.A. et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1319-1325.
- 330.Fox K.A. et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3. randomised trial // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 914-920.
- 331.Boden W.E. et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1785-1792.
- 332.de Winter R.J. et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 1095-1104.
- 333.Hirsch A. et al. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369. - P. 827-835.
- 334.Cannon C.P. Revascularisation for everyone? // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1471-1472.
- 335.Neumann F.J. et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA.* - 2003. - Vol. 290. - P. 1593-1519.
- 336.Fox K.A. et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 177-182.
- 337.Van de Werf F. et al. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study // *BMJ.* - 2005. - Vol. 330. - P. 441.
- 338.Lemos P.A. et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 2093-2099.
- 339.Mauri L. et al. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1330-1342.
- 340.Eisenstein E.L. et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P. 159-168.
- 341.McFadden E.P. et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364. - P. 1519-1521.

- 342.Fajadet J. et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 798-806.
- 343.Bavry A.A. et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Am. J. Med.* - 2006. - Vol. 119. - P. 1056-1061.
- 344.Maisel W.H. Unanswered questions-drug-eluting stents and the risk of late thrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356. - P. 981-984.
- 345.Pieper K.S. et al. Differential treatment benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with percutaneous coronary intervention versus medical therapy for acute coronary syndromes: exploration of methods // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 641-646.
- 346.Claeys M.J. et al. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 567-575.
- 347.Mauri L., Rogers C., Baim D.S. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 2651-2656.
- 348.Chu M.W. et al. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. - Vol. 78. - P. 1536-1541.
- 349.Al-Khatib S.M. et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 309-312.
- 350.Solodky A. et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience // *Cardiology*. - 2005. - Vol. 103. - P. 44-47.
- 351.Mercado N. et al. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 130. - P. 512-519.
- 352.De Backer G. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1601-1610.
- 353.Fox K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1341-1381.
- 354.Rahimi K. et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1706-1711.
- 355.Avezum A. et al. 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.
- 356.Abbate A. et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 956-964.
- 357.Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000. patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343. - P. 311-322.
- 358.Di Mario C. et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial // *Lancet*. - 2008. - Vol. 371. - P. 559-568.

359. Fernandez-Aviles F. et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2. non-inferiority, randomized, controlled trial // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 949-960.
360. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 673-682.
361. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 337. - P. 1118-1123.
362. Van De Werf F. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2. double-blind randomised trial // *Lancet.* - 1999. - Vol. 354. - P. 716-722.
363. Barbash G.I. et al. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 954-960.
364. Gershlick A.H. et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 2758-2768.
365. Morrison L.J. et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis // *JAMA.* - 2000. - Vol. 283. - P. 2686-2692.
366. Boersma E. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet.* - 1996. - Vol. 348. - P. 771-775.
367. Steg P.G. et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 2851-2856.
368. Gore J.M. et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 2811-2818.
369. Berkowitz S.D. et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 2508-2516.
370. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4. PCI): randomised trial // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 569-578.
371. Le May M.R. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 417-424.
372. Sabatine M.S. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1179-1189.
373. Chen Z.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852. patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1607-1621.
374. de Bono DP, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial // *Br. Heart J.* - 1992. - Vol. 67. - P. 122-128.
375. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 1615-1622.
376. Thompson P.L. et al. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24. hours after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group // *Circulation.* - 1991. - Vol. 83. - P. 1534-1542.

377. Granger C.B. et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 870-878.
378. Giraldez R.R. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25. analysis // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1566-1573.
379. Yusuf S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6. randomized trial // *JAMA*. - 2006. - Vol. 295. - P. 1519-1530.
380. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2. randomised trial // *Lancet*. - 2001. - Vol. 358. - P. 1855-1863.
381. Canto J.G. et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2. Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 1573-1580.
382. Spaulding C. et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1054-1060.
383. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23. randomised trials // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361. - P. 13-20.
384. Grines C.L. et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 1949-1956.
385. Spaulding C. et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 1093-1104.
386. Laarman G.J. et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 1105-1113.
387. Kastrati A. et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2706-2713.
388. De Luca G. et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 991-997.
389. Nallamothu B. et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events // *Heart*. - 2007. - Vol. 93. - P. 1552-1555.
390. Nallamothu B.K., Bates E.R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 92. - P. 824-826.
391. Betriu A., Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 100-101.
392. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 779-788.
393. Pinto D.S. et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 2019-2025.
394. Kastrati A. et al. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 734-741.
395. Hochman J.S. et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 625-634.
396. Wijeyesundera H.C. et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 422-430.
397. Gislason G.H. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2. inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 2906-2913.

398. Beinart S.C. et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 46. - P. 761-769.
399. De Luca G. et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - P. 1759-1765.
400. Ellis S.G. et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 2205-2217.
401. Van't Hof A.W. et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial // Lancet. - 2008. - Vol. 372. - P. 537-546.
402. Stone G.W. et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 2218-2230.
403. Burzotta F. et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials // Int. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 123. - P. 313-321.
404. Svilaas T. et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 557-567.
405. Vlaar P.J. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study // Lancet. - 2008. - Vol. 371. - P. 1915-1920.
406. Ito H. et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction // Circulation. - 1992. - Vol. 85. - P. 1699-1705.
407. Ito H. et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 223-228.
408. Kelly R.V. et al. The no-reflow phenomenon in coronary arteries // J. Thromb. Haemost. - 2004. - Vol. 2. - P. 1903-1907.
409. Maes A. et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 2072-2078.
410. Kaul S., Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 310-315.
411. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 357. - P. 1121-1135.
412. Sorajja P. et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 667-674.
413. Galiuto L. et al. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 1376-1380.
414. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2006. - Vol. 3. - P. 499-506.
415. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 729-739.
416. Ross A.M. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 1775-1780.

- 417.de Lemos J.A. et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14. trial // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - P. 239-243.
- 418.Petronio A.S. et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 67-76.
- 419.Thielmann M. et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. (1. Suppl.). - P. 1448-1453.
- 420.Lee D.C. et al. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2003. - Vol. 125. - P. 115-119. - discussion 119-120.
- 421.Cohen M. et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1348-1356.
- 422.Oldgren J. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 315-323.
- 423.Mehta S.R. et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial // *JAMA*. - 2005. - Vol. 293. - P. 437-446.
- 424.Nicod P. et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1988. - Vol. 61. - P. 1165-1171.
- 425.Leshnower B.G. et al. Safety and efficacy of left ventricular assist device support in postmyocardial infarction cardiogenic shock // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 81. - P. 1365-1370. - discussion 1370-1371.
- 426.Thiele H., Smalling R.W., Schuler G.C. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2057-2063.
- 427.Topaz O., Taylor A.L. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management // *Am. J. Med.* - 1992. - Vol. 93. - P. 683-688.
- 428.Elsasser A. et al. Transcatheter closure of a ruptured ventricular septum after myocardial infarction using a venous approach // *Z. Kardiol.* - 2005. - Vol. 94. - P. 684-689.
- 429.Chevalier P. et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 26. - P. 330-335.
- 430.Chen Q. et al. Mitral valve surgery for acute papillary muscle rupture following myocardial infarction // *J. Heart Valve Dis.* - 2002. - Vol. 11. - P. 27-31.
- 431.Newby K.H. et al. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2567-2573.
- 432.Zipes D.P. et al. [Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Executive summary] // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2006. - Vol. 59. - P. 1328.
- 433.Henkel D.M. et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study // *Am. Heart J.* - 2006. - Vol. 151. - P. 806-512.
- 434.Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 35J-39J.
- 435.Nolan J. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 1. Introduction // *Resuscitation*. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S3-6.
- 436.Handley A.J. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators // *Resuscitation*. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S7-23.

437. Deakin C.D., Nolan J.P. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 3. Electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S25-37.
438. Nolan J.P. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S39-86.
439. Arntz H.R., Bossaert L., Filippatos G.S. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S87-96.
440. Biarent D. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 6. Paediatric life support // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S97-133.
441. Soar J. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S135-170.
442. Baskett P.J., Steen P.A., Bossaert L. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 8. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1). - P. S171-180.
443. Baskett P.J. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 9. Principles of training in resuscitation // Resuscitation. - 2005. - Vol. 67. (Suppl. 1): S181-189.
444. Rathore S.S. et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 969-974.
445. Goldstein J.A. et al. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction // Coron. Artery Dis. - 2005. - Vol. 16. - P. 265-274.
446. Meine T.J. et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 149. - P. 670-674.
447. Newby K.H. et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy // Circulation. - 1996. - Vol. 94. - P. 2424-248.
448. Hamm C.W. et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 1648-1653.
449. Gregoratos G. et al. ACC/AHA/NASPE 2002. guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998. Pacemaker Guidelines) // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2145-2161.
450. Vardas P.E. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.
451. Roberts R. et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study // Circulation. - 1991. - Vol. 83. - P. 422-437.
452. Van de Werf F. et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 22. - P. 407-416.
453. Pfisterer M. et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 32. - P. 634-640.
454. Freemantle N. et al. beta Blockade after myocardial infarction systematic review and meta regression analysis // BMJ. - 1999. - Vol. 318. - P. 1730-1737.
455. Chen Z.M. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852. patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 1622-1632.

456. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343. - P. 1115-1122.
457. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050. patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4. (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet*. - 1995. - Vol. 345. - P. 669-685.
458. Oral captopril versus placebo among 13,634. patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1) // *Lancet*. - 1995. - Vol. 345. - P. 686-687.
459. Pfeffer M.A., Hennekens C.H. When a question has an answer rationale for our early termination of the HEART Trial // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 75. - P. 1173-1175.
460. Brodie B.R. et al. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 99. - P. 431-435.
461. Donahoe S.M. et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes // *JAMA*. - 2007. - Vol. 298. - P. 765-775.
462. Haffner S.M. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2. diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 229-234.
463. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention // *J. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 249. - P. 225-235.
464. Roe M.T. et al. The influence of risk status on guideline adherence for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Am. Heart J.* - 2006. - Vol. 151. - P. 1205-1213.
465. Mahaffey K.W. et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 1606-1610.
466. Norhammar A. et al. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 838-844.
467. Anselmino M. et al. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2007. - Vol. 14. - P. 28-36.
468. Malmberg K. et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies // *Eur. Heart J.* - 1989. - Vol. 10. - P. 423-428.
469. Stenestrand U., Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival // *JAMA*. - 2001. - Vol. 285. - P. 430-436.
470. Cao JJ, et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 183-186.
471. Malmberg K. et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2626-2632.
472. Malmberg K. et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 57-65.
473. Malmberg K. et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 1337-1344.

- 474.Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group // *BMJ*. - 1997. - Vol. 314. - P. 1512-1515.
- 475.Malmberg K. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 650-661.
- 476.Deedwania P. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 1610-1619.
- 477.Svensson A.M. et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1255-1261.
- 478.Sarnak M.J. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. - 2003. - Vol. 42. - P. 1050-1065.
- 479.Anavekar N.S. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1285-1295.
- 480.Assali A.R. et al. The impact of renal insufficiency on patients' outcomes in emergent angioplasty for acute myocardial infarction // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2007. - Vol. 69. - P. 395-400.
- 481.Behar S. et al. Prognosis of early versus late ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* - 1994. - Vol. 45. - P. 191-198.
- 482.Zipes D.P. et al. ACC/AHA/ESC 2006. guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2099-2140.
- 483.Brugada J. et al. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 529-533.
- 484.Bardy G.H. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 225-237.
- 485.Lee D.S. et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1573-1582.
- 486.Ezekowitz J.A., Armstrong P.W., McAlister F.A. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 138. - P. 445-452.
- 487.Sarter B.H. et al. What is the risk of sudden cardiac death in patients presenting with hemodynamically stable sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 122-129.
- 488.Chiarella F. et al. Predischage two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3. study // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 81. - P. 822-827.
- 489.Neskovic A.N. et al. Predictors of left ventricular thrombus formation and disappearance after anterior wall myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 908-916.
- 490.Rehan A. et al. Incidence of post myocardial infarction left ventricular thrombus formation in the era of primary percutaneous intervention and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. A prospective observational study // *Cardiovasc Ultrasound*. - 2006. - Vol. 4. - P. 20.
- 491.Hochman J.S. et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. -

P. 2395-2407.

492.Buch P. et al. Temporal decline in the prognostic impact of a recurrent acute myocardial infarction 1985 to 2002 // *Heart*. - 2007. - Vol. 93. - P. 210-215.

493.Rosengren A. et al. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes // *Heart*. - 2005. - Vol. 91. - P. 1141-1147.

494.Aberg A. et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years // *Br. Heart J.* - 1983. - Vol. 49. -

P. 416-422.

495.Graham I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2375-2414.

496.Meine T.J. et al. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 976-978.

497.Mead A. et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease - evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006) // *J. Hum. Nutr. Diet.* - 2006. - Vol. 19. - P. 401-419.

498.Gissi-Hf I. Effect of n-3. polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2008.

499.Rosengren A, et al. Sex: age, and clinical presentation of acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 663-670.

500.Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Med.* - 2004. - Vol. 116. - P. 682-692.

501.Smith P., Arnesen H., Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323. - P. 147-152.

502.Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343. - P. 499-503.

503.Andreotti F. et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307. patients // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 519-526.

504.Karjalainen P.P. et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 726-732.

505.Rubboli A. et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting // *Cardiology*. - 2005. - Vol. 104. - P. 101-106.

506.Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1990. - Vol. 66. - P. 331-401.

507.The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - Vol. 319. - P. 385-392.

508.Pfeffer M.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 327. - P. 669-677.

509.Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet*. - 1993. - Vol. 342. - P. 821-828.

510.Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332. - P. 80-85.

511.511. Kober L. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 333. - P. 1670-1676.

- 512.512. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000. patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 2202-2012.
- 513.513. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - P. 752-760.
- 514.514. Pfeffer M.A. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1893-1906.
- 515.515. Pitt B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1309-1321.
- 516.516. Bartnik M. et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1990-1997.
- 517.517. Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials // *CMAJ*. - 2008. - Vol. 178. - P. 576-584.
- 518.518. Buxton A.E. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 1882-1890.
- 519.519. Swedberg K. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1115-1140.
- 520.520. Cleland J.G. et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology. WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure // *Eur J Heart Fail.* - 2004. - Vol. 6. - P. 501-508.
- 521.521. Moss A.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 877-883.

ГЛАВА 17. ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Filippo Crea, Paolo G. Camici, Raffaele De Caterina
и Gaetano A. Lanza

РЕЗЮМЕ

Коронарный кровоток необходим для поддержания баланса между доставкой кислорода и его потреблением миокардом. Основная особенность хронической ИБС - транзитное несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде. Для хронической ИБС характерно стабильное течение месяцами, годами или даже десятилетиями. Стабильная стенокардия - наиболее частое проявление хронической ИБС; другие ее клинические формы - микроваскулярная стенокардия, вазоспастическая стенокардия и ишемическая кардиомиопатия. Причиной возникновения стабильной стенокардии в основном служит обструктивное атеросклеротическое поражение коронарного русла. Для постановки диагноза и стратификации риска проводят нагрузочную пробу (под контролем ЭКГ); при невозможности ее выполнения или сомнительном результате показано проведение визуализирующих тестов с нагрузкой. Цели лечения - улучшение прогноза и устранение симптомов заболевания. Улучшение прогноза заключается в снижении влияния факторов риска, назначении антиагрегантной терапии, а у больных высокого риска - в реваскуляризации миокарда. Клиническая картина улучшается как за счет использования антиангинальных препаратов с разными механизмами действия, включая уменьшение потребления миокардом кислорода и улучшение кровоснабжения миокарда, так и за счет реваскуляризации миокарда пациентов, которые резистентны к терапии. Микроваскулярная стенокардия является следствием коронарной микроциркулярной дисфункции, прогноз данного заболевания благоприятный, однако симптомы могут быть инвалидизирующими и часто не поддаются купированию обычными антиангинальными средствами. Причина вазоспастической стенокардии - спазм венечных артерий. При условии профилактики вазоспазма, применения дилататоров венечных артерий прогноз становится благоприятным. Ишемическая кардиомиопатия проявляется симптомами дисфункции ЛЖ; прогноз в основном определяется в зависимости от

степени дисфункции ЛЖ, который, как считается, может быть улучшен путем реваскуляризации миокарда у пациентов с обширными участками жизнеспособного миокарда.

ВВЕДЕНИЕ

Для хронической ИБС характерно стабильное течение месяцами, годами или даже десятилетиями. Стабильные симптомы могут быть первым клиническим проявлением ИБС, чаще у женщин, чем у мужчин, или появиться после острого коронарного события. Стенокардию, вызванную эпизодами транзиторной ишемии миокарда, считают главным симптомом хронической ИБС, которая включает в себя три разных клинических формы: стабильную стенокардию, микроваскулярную стенокардию и вазоспастическую стенокардию. Следует отметить, что ишемия миокарда может быть бессимптомной (безболевогой) при всех указанных формах ИБС. Четвертая клиническая форма ИБС представлена ишемической кардиомиопатией, которая характеризуется проявлениями СН.

При хронической стабильной стенокардии транзиторная ишемия вызывается, прежде всего, фиксированной обструкцией венечных артерий, которая снижает коронарный кровоток, таким образом вызывая несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде в момент истощения субэндокардиального коронарного кровотока. Тяжесть течения может меняться за счет динамического вазомоторного компонента в месте стеноза и/или за счет коронарной микроваскулярной дисфункции [1].

Транзиторная ишемия при микроваскулярной стенокардии обусловлена микрососудистой коронарной дисфункцией у больных без ангиографических признаков атеросклеротического поражения эпикардиальных венечных артерий при отсутствии других заболеваний сердца.

При вазоспастической стенокардии транзиторная ишемия развивается в результате спазма венечных артерий. Приступы стенокардии обычно возникают в покое, как правило, протекают стабильно и предсказуемо, но иногда с периодами ухудшения симптомов, которые могут имитировать ОКС.

Наконец, ишемическая кардиомиопатия (глава 18) может рассматриваться как результат обширного ИМ или множественных небольших ИМ с исходом в дилатацию ЛЖ и его дисфункцию.

Знание анатомии и функции системы коронарного кровообращения, патофизиологии ишемии миокарда необходимо для более полного понимания различных клинических форм хронической ИБС.

Примечательно, что стенокардия и транзиторная ишемия миокарда могут также развиваться у больных, не имеющих обструктивного атеросклеротического поражения коронарного русла, включая такие заболевания, как врожденные аномалии развития венечных артерий, наличие миокардиальных мостиков, артерииты венечных артерий в сочетании с системными васкулитами и индуцированную радиацией коронарную болезнь [2]. Данные формы стенокардии в этой главе не рассматриваются. Стенокардия может развиваться и при заболеваниях сердца без первичного вовлечения в патологический процесс венечных сосудов, включая в себя заболевания миокарда (глава 18) и клапанного аппарата (глава 21) сердца, в которых в патогенезе важную роль играет микроваскулярная дисфункция [3].

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ СЕРДЦА

Коронарное кровообращение состоит из трех сосудистых систем, расположенных последовательно:

- система артерий транспортирует кровь из аорты в клетки миокарда, где происходят газообмен и метаболические процессы, и обеспечивает большую сопротивляемость току крови;
- система капилляров контролирует региональное микрораспределение потока крови и обмен веществами между кровью и тканью;
- венозная система контролирует интрамиокардиальный объем крови в конце диастолы, таким образом оказывая влияние на конечно-диастолическую длину волокон миокардиоцитов.

Несмотря на то что все компоненты коронарного русла необходимы для нормального функционирования, накопленные за прошедшее время факты доказали, что ряд различных аномалий артерий вовлечен в патогенез многих заболеваний сердца.

ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ

Система венечных артерий состоит из трех отделов с различными функциями, хотя их четкие границы, анатомические или гистологические, не могут быть точно определены (рис. 17.1) [1].

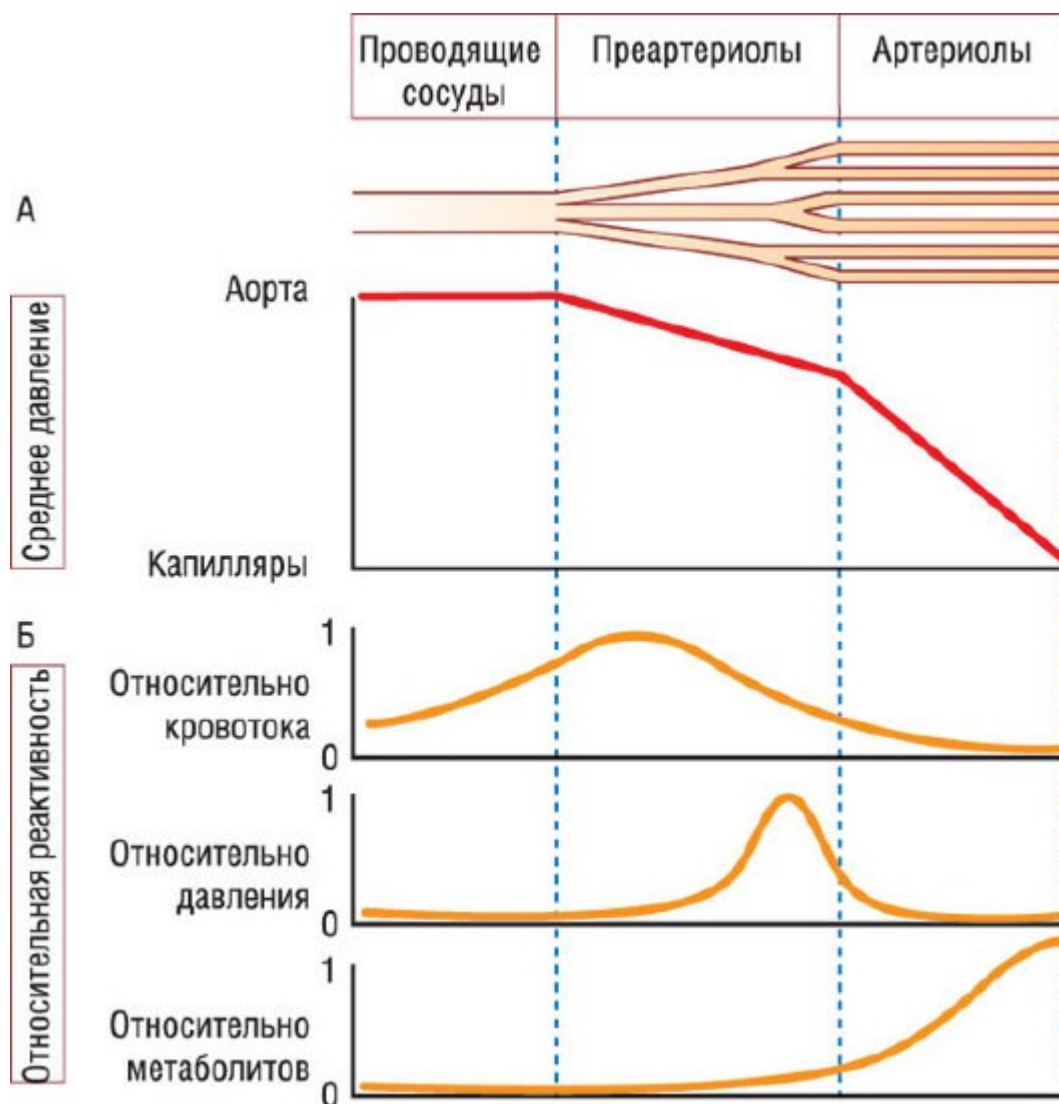


Рис. 17.1. А - схематическое изображение функционального разделения системы венечных артерий на проводящие сосуды, преартериолы и артериолы. Снижение давления по ходу проводящих сосудов незначительное, в преартериолах - заметное, а в артериолах - наибольшее. Преартериолы, по определению, не подвержены воздействию метаболитов-дилататоров миокарда, в связи с их экстрамиокардиальным расположением или толщиной стенки. Б - проводящие сосуды, и даже в большей степени проксимальные преартериолы, более чувствительны к ток-зависимой дилатации. Дистальные преартериолы более чувствительны к изменениям внутрисосудистого давления и ответственны, в основном, за ауторегуляцию коронарного кровотока. Артериолы более восприимчивы к изменениям концентрации внутримиекардиальных метаболитов и, в основном, отвечают за метаболическую регуляцию коронарного кровотока. Источник (с разрешения): Maseri A. Ischemic Heart Disease. - New York: Churchill Livingstone Inc, 1995.

Проксимальный отдел представлен крупными эпикардиальными венечными артериями, обладающими емкостной функцией и небольшим сопротивлением коронарному кровотоку. Во время систолы венечные артерии накапливают энергию упругости, так как содержание крови в них увеличивается на 25%. В начале диастолы эта энергия трансформируется в кинетическую энергию кровотока в начале диастолы и способствует быстрому открытию интрамиокардиальных сосудов, которые сжаты в систолу.

Средняя часть артериальной системы представлена преартериолами. Они характеризуются умеренным перепадом давления по всей длине. Преартериолы не находятся под прямым вазомоторным контролем диффундирующих в миокард метаболитов, в силу их экстрамиокардиального расположения и толщины стенки сосуда. Проксимальные преартериолы более чувствительны к изменениям кровотока, тогда как дистальные преартериолы - к изменениям давления. Их специфическая функция заключается в

поддержании давления в узких пределах в начальных отделах артериол при изменении коронарного перфузионного давления и/или кровотока.

Дистальный отдел коронарной системы - артериолы. Для них характерен значительный перепад давления по всей их длине. В этом месте осуществляется метаболическая регуляция кровотока, так как тонус артериол находится под влиянием веществ, вырабатываемых в процессе метаболизма в миокарде. Их специфическая функция - обеспечение соответствия между доставкой и потребностью миокарда в кислороде.

Диаметр эпикардиальных артерий составляет от нескольких миллиметров до ≈ 500 мкм, что визуализируется при коронароангиографии. Преартериолы (диаметр от ≈ 500 до ≈ 100 мкм) и артериолы (диаметр < 100 мкм) не видны на коронароангиограммах в связи с низкой разрешающей способностью имеющихся ангиографических установок. Интересно, что каждый компонент системы управляется определенными регуляторными механизмами.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ В СОСУДАХ СЕРДЦА

Сосудистое сопротивление последовательно распределяется вдоль коронарного русла, но отличается в параллельных сосудистых сегментах в разных слоях стенки желудочка.

Самостоятельный вклад последовательных сегментов коронарного русла в общее сопротивление может быть следствием постепенного перепада среднего давления от аорты до коронарного синуса. Около 10% перепада давления происходит в эпикардиальных венечных артериях, 30% в преартериолах и 20% - от капилляров до больших вен (рис. 17.2) [4]. Примечательно, что такое предположение является приблизительным, так как поперечное сечение сосудов значительно меняется в течение сердечного цикла. Действительно, из-за компрессии интрамиокардиальных сосудов в систолу стенкой ЛЖ коронарный кровоток в ЛЖ по большей части происходит во время диастолы. Поэтому сокращения сердца препятствуют собственному кровоснабжению. На пике систолы имеется даже обратный ток в венечные артерии, особенно в интрамуральные и малые эпикардиальные сосуды. Формирующееся нарастающее давление во время диастолы - это градиент давления между венечными артериями и либо ПП, либо ЛЖ (для вен, которые впадают прямо в желудочек).

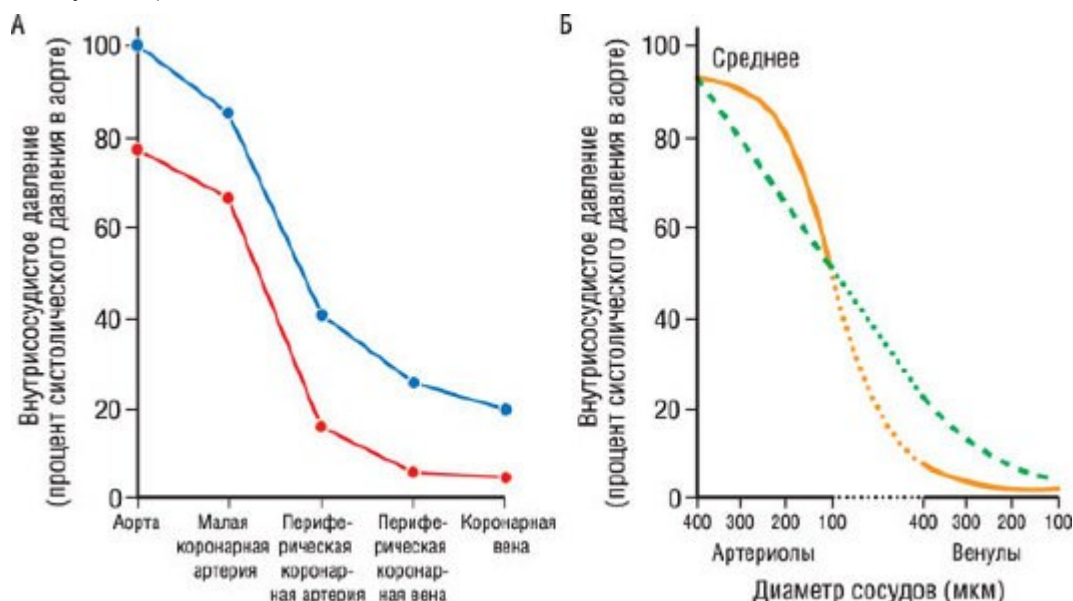


Рис. 17.2. А - систолическое (голубая линия) и диастолическое (красная линия) давление в дистальных эпикардиальных венечных артериях, венечных артериолах, малых коронарных венах и больших коронарных венах собак, находящихся под анестезией, выражены в процентном соотношении от давления в аорте. Максимальное снижение давления происходит на протяжении небольших венечных артерий. Б - средний перепад венечного давления от аорты до небольших венечных артерий и вен в сердце кролика, измеренного на поверхности эпикарда (оранжевая линия). Максимальный спад давления происходит на уровне артериол менее 100 мкм в диаметре. В течение в/в введения дипиридамола (зеленая линия) снижение давления в преартериолах увеличивается, указывая на недостаточную ток-опосредованную дилатацию. Изменено (с разрешения): Klassen G.A., Armour J.A., Garner J.B. Coronary circulatory pressure gradient // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1987. - Vol. 65. - P. 520-531 и Chilian W.M., Layne S.M., Klausner E.C. et al.

ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ В СОСУДАХ СЕРДЦА

Распределение коронарного сопротивления параллельных сосудистых сегментов в разных слоях стенки желудочка может быть изучено на основании кривых давление/кровоток, которые дают информацию о разнице в сопротивлении сосудов между субэндокардиальными и субэпикардиальными слоями стенки желудочка. У неработающего сердца максимальный кровоток выше в субэндокардиальных слоях, чем субэпикардиальных (глава 8). Напротив, у работающего сердца максимальный кровоток ниже в субэндокардиальных слоях в связи с выраженной экстравазальной компрессией во время диастолы и систолы. Экстравазальные компрессионные силы имеют две составляющие. Первая - это внутрисердечное давление в ЛЖ, которое полностью передается на субэндокард и практически падает до нуля, доходя до эпикарда. Вторым компонентом является давление, направленное через стенку желудочка от субэпикарда до субэндокарда (интрамиокардиальное давление). Следовательно, во время сокращения желудочков субэндокардиальные артериолы становятся более узкими по сравнению с артериолами в субэпикарде, создавая в начале диастолы большое сопротивление кровотоку, и для восстановления их полного диастолического калибра нужен длительный период.

Тахикардия ухудшает субэндокардиальный кровоток, особенно при наличии гипертрофии миокарда. На самом деле временная константа заполнения интрамиокардиальных сосудов в диастолу не сокращается в зависимости от ЧСС и становится лимитирующим фактором для перфузии субэндокардиальных слоев. Тем не менее у бодрствующих собак в состоянии покоя субэндокардиальный кровоток больше, чем субэпикардиальный (в соотношении примерно 1,25:1) в результате большей пропускной способности субэндокардиальных артериол. Последние находки согласуются с более высокой потребностью субэндокарда в кислороде в результате большего давления на стенку в субэндокардиальных слоях по сравнению с субэпикардиальными [5]. Следовательно, при достаточно высоком перфузионном давлении, длинной диастоле и адекватном систолическом расширении проводниковых артерий происходит адекватное кровоснабжение субэндокарда. Однако, когда перфузионное давление в собственных сосудах начальной артериальной сети снижено по сравнению с аортой (например, в результате наличия стеноза венечной артерии или аортального стеноза), кровоснабжение ухудшается прежде всего во внутренних, а затем во внешних участках ЛЖ. Внутренние слои в это время становятся более чувствительными к недостатку кровоснабжения при условии короткой диастолы и наличии гипертрофии миокарда. Известно, что частичное сокращение субэпикардиальных сосудов может оказывать влияние на перфузионное давление в сосудах субэндокарда и, следовательно, - на субэндокардиальный кровоток. Усиленная перфузия суб-эпикардиальных слоев, особенно во время нагрузки, когда субэндокардиальной перфузии препятствует укорочение диастолы, может быть предотвращена за счет частичного сокращения субэпикардиальных сосудов, опосредованного симпатической нервной системой [6]. Таким образом, потенциальные вазоконстрикторы, такие как эндотелин, α -адренергические агонисты или антагонисты аденозина (теофиллин) [7], вызывают селективное субэпикардиальное сужение, которое вторично улучшает субэндокардиальную перфузию.

РЕАКЦИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ КРОВОТОКА

Напряжение сдвига, сила растяжения, которые воздействуют на стенку сосуда, пропорциональны степени сдвига или скорости и вязкости. Артерии проявляют присущее им внутреннее стремление к поддержанию постоянного тонуса, несмотря на изменения степени и скорости сдвига. Действительно, очень высокое или очень низкое напряжение сдвига может препятствовать взаимодействию элементов крови и эндотелия. При отсутствии изменений давления растяжения, изменения кровотока в венечных артериях могут быть достигнуты путем интракоронарного введения таких артериальных вазодилататоров, как аденозин. Ангиографические исследования на человеке показали, что венечные артерии расширяются в ответ на повышение коронарного кровотока и увеличение диаметра артерии пропорционально увеличению тока, таким образом поддерживая постоянное напряжение сдвига [8].

Опосредованная кровотоком дилатация происходит также в проксимальных преартериолах во время дилатации дистальных преартериол в ответ на снижение перфузионного давления и во время расширения артериол в ответ на возросшую потребность миокарда в кислороде или последующую ишемию миокарда. В таком случае опосредованная кровотоком дилатация служит в основном для минимизации падения давления по ходу проксимальных преартериол в момент расширения более дистально расположенных сосудов [9].

МЕХАНИЗМЫ ДИЛАТАЦИИ, ОПОСРЕДОВАННОЙ КРОВОТОКОМ

Дилатация, опосредованная потоком крови, обусловлена действием вазодилататоров, которые вырабаты-

ваются клетками эндотелия в ответ на увеличение напряжения сдвига, в частности оксид азота (NO), эндотелий-зависимый гиперполярирующий фактор и простаглицлин. Эндотелий-зависимый гиперполярирующий фактор вызывает гиперполяризацию и релаксацию гладкомышечных клеток путем открытия калиевых каналов, тогда как простаглицлин вызывает релаксацию за счет активации аденилатциклазы, которая приводит к образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) (рис. 17.3).

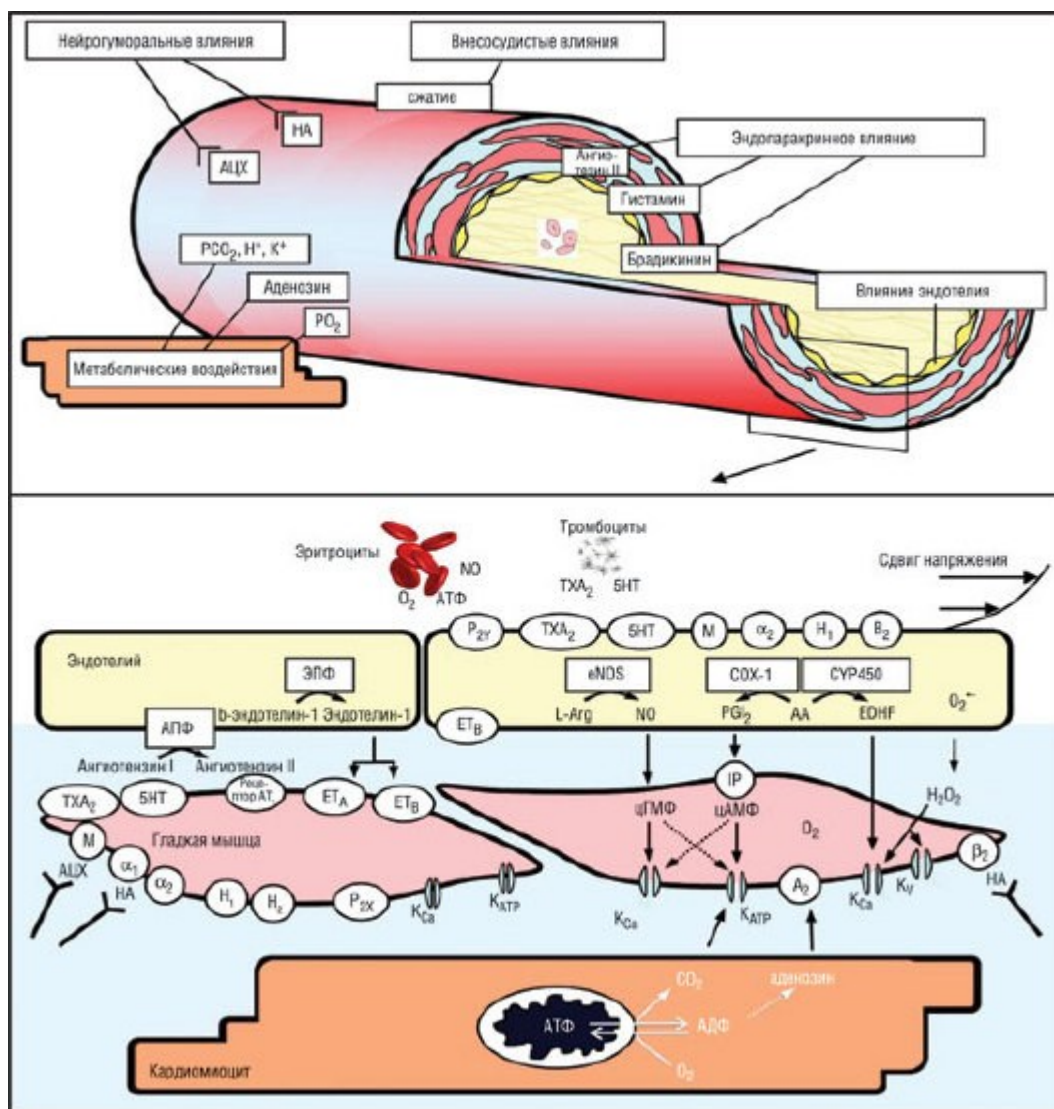


Рис. 17.3. Схематическое изображение венечной артериолы и различных факторов, влияющих на коронарный вазомоторный тонус и диаметр. АДФ - аденозиндифосфат; АТФ - аденозинтрифосфорная кислота; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; НА - норадреналин; цАМФ - циклический аденозинмонофосфат; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат; ЭПФ - эндотелинпревращающий фермент; PO₂ - градиент напряжения кислорода; TXA₂ - тромбоксан A₂ (рецептор); 5HT - серотонин или 5-гидрокситриптамиин (рецептор); P_{2X} и P_{2Y} - подгруппы пуринергических рецепторов 2X и 2Y, которые опосредуют АТФ-индуцированную вазоконстрикцию и вазодилатацию соответственно; АЦХ - ацетилхолин; М - мускариновый рецептор; Н₁ и Н₂ - гистаминовые рецепторы типа 1 и 2; В₂ - рецептор брадикинина подтипа 2; АТ₁ - рецептор подтипа 1 к ангиотензину II; ET - эндотелин; ET_A и ET_B - подтипы рецепторов к эндотелину А и В; А₂ - подтип 2 рецептора к аденозину; β₂ - β₂-адренергический рецептор; α₁ и α₂ - α-адренергические рецепторы; NO - оксид азота; eNOS - эндотелиальная NO-синтаза; PGI₂ - простаглицлин; IP - рецептор к простаглицлину; COX-1 - ЦОГ-1; EDHF - эндотелий-зависимый гиперполярирующий фактор; CYP450 - цитохром P450 2C9; KCa, - кальций-чувствительный

К канал; **КАТР** -АТФ-чувствительный **К** канал; **KV**, - потенциал-чувствительный **К** канал; **АА** - арахидоновая кислота; **L-Arg** - L-аргинин; **O₂⁻**, - супероксид. Рецепторы, ферменты и каналы обозначены овалами или прямоугольниками соответственно. Изменено (с разрешения): Duncker D.J., Bache R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise // *Physiol. Rev.* - 2008. - Vol. 88. - P. 1009-1086.

NO образуется из аминокислоты L-аргинина под воздействием NO-синтазы. Эндотелиальная изоформа (или NO-синтаза типа III) сложна и преимущественно обнаруживается в клетках эндотелия. NO-синтаза является регулируемым белком на транскрипционном и функциональном уровнях. Белок функционирует в форме димера при диссоциации мембранного протеина кавеолина, активации кальция-кальмодулина и достаточном запасе субстрата (L-аргинина) и кофакторов, наиболее значимого тетрагидробиоптерина. Нормальный эндотелий венечных сосудов может вызывать вазодилатацию, так как конститутивная NO-синтаза вырабатывает NO, который вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов за счет увеличения цГМФ и последующей активации кальций-активируемых калиевых каналов, вероятно, АТФ-зависимых-K-каналов. Выработка NO эндотелием может быть запущена специфическими рецепторами (например, мускариновыми, гистаминовыми и брадикинином) или механической деформацией в результате сил сдвига, а также пульсирующей деформации, обусловленной током крови.

Вклад NO в поддержание коронарного кровотока исследовался при назначении аналогов L-аргинина, которые действуют как конкурентные ингибиторы синтеза NO. Оказывается, что NO играет ключевую роль в потокозависимой релаксации крупных эпикардальных сосудов, что предотвращается Ng-монометил-L-аргинином, специфическим ингибитором синтеза NO [10]. Вклад эндотелий-зависимого гиперполяризующего фактора в эндотелий-зависимую релаксацию зависит от размера артерии, действительно, он наиболее выражен в резистивных сосудах и может играть важную роль в дилатации преартериол [11]. В противоположность этому оказывается, что вклад простаглицина в потокозависимую релаксацию очень скромна. Кроме того, простаглицлин-опосредованная релаксация может быть важной при наличии эндотелиальной дисфункции со сниженной биодоступностью NO, когда это может обеспечивать полезный компенсаторный механизм [12].

Дисфункция эндотелия является ранним маркером коронарного атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых событий. Показано, что все сердечно-сосудистые факторы риска вызывают раннюю дисфункцию и активацию эндотелия сосудов. Действительно, они также вызывают оксидативный стресс и воспалительные реакции, которые могут в значительной степени способствовать прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ведущей к атеросклеротическому поражению сердечно-сосудистой системы [13]. Перекисное окисление липидов в особенности играет центральную роль в распространении воспалительного процесса.

Используемые для определения дисфункции эндотелия методы инвазивны и включают в себя интракоронарное введение таких препаратов, как ацетилхолин. Недавно в качестве неинвазивной методики определения дисфункции эндотелия была предложена методика оценки коронарного кровотока при помощи ПЭТ в ходе проведения холодной пробы.

РЕАКЦИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ: АУТОРЕГУЛЯЦИЯ

Механизм, известный под названием ауторегуляции, представляет собой состояние, при котором коронарное кровообращение обладает свойством поддержания кровотока на постоянном уровне, несмотря на изменения перфузионного давления, при условии неменяющегося метаболизма.

Колебания коронарного перфузионного давления в работающем сердце при условии неизменных метаболических потребностей миокарда могут происходить независимо от аорты, так что давление в аорте (определяющий фактор потребности миокарда в кислороде) остается постоянным, а давление в венечных сосудах меняется. В этом случае кривые давление/кровоток показывают, что при изменении перфузионного давления, кровоток почти всегда остается постоянным, несмотря на большой разброс давления, т.е. от 60 до 120 мм рт.ст. (рис. 17.4). Уровень, на котором кровоток остается постоянным, определяется степенью потребления кислорода миокардом; когда он низкий, то и плато кровотока низкое, когда потребность в кислороде велика, то и плато становится высоким. Примечательно, что для снижающегося перфузионного давления ауторегуляция лучше поддерживается в субэпикарде, чем в субэндокарде, который поэтому более чувствителен к губительному влиянию очень низкого перфузионного давления.

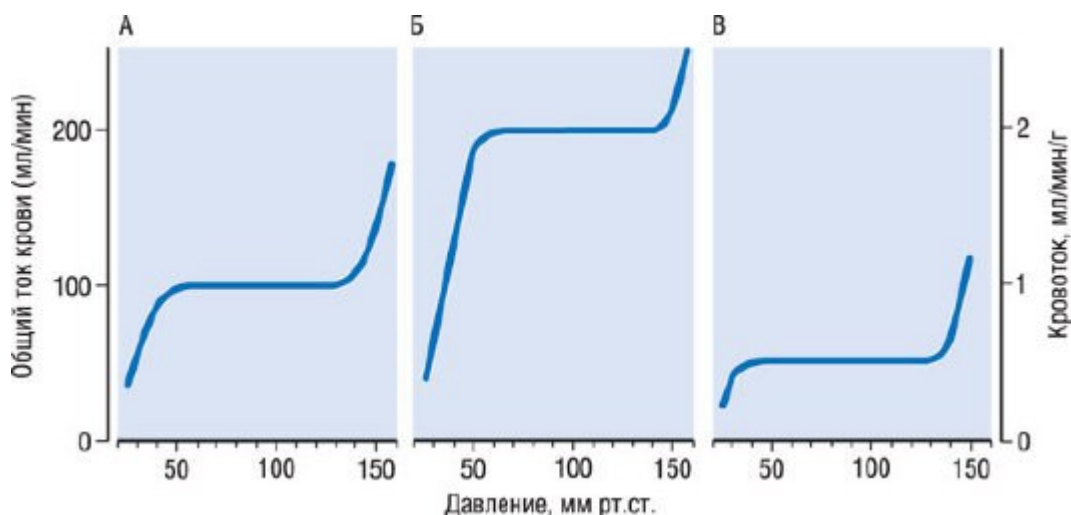


Рис. 17.4. Ауторегуляция коронарного кровотока у собак, находящихся под анестезией, при нормальной (А), высокой (Б) и низкой (В) потребности миокарда в кислороде. При наличии ауторегуляции коронарный кровоток определяется уровнем потребления кислорода миокардом, насыщения кислородом артериальной крови и нейрогуморальных изменений коронарного вазомоторного тонуса. Ауторегуляция нарушается, когда перфузионное давление либо повышается, либо понижается за пределы давления, при котором ауторегуляция работает.

МЕХАНИЗМЫ АУТОРЕГУЛЯЦИИ

Механизм, ответственный за ауторегуляцию, вероятно, представляет собой миогенную реакцию дистальных преартериолярных сосудов: они расширяются в ответ на снижение перфузионного давления и сокращаются в ответ на повышение перфузионного давления (рис. 17.5) [14]. Миогенная реактивность в коронарном микроциркулярном русле, независимая от эндотелия, установленная непосредственно в сосудах *in vivo*, вносит вклад в резистентность микроциркулярного коронарного русла и более выражена в субэпикардальных, чем в субэндокардиальных преартериолах. Механизмы миогенной констрикции в ответ на повышение давления до конца не поняты. Они, вероятно, определяют активацию неселективных катионных каналов и последующий приток ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Закономерная деполяризация мембраны включает в работу потенциалзависимые кальциевые каналы, которые способствуют увеличению притока кальция. Кроме того, растяжение инициирует гидролиз мембранных фосфолипидов, процесс, который способствует повышению высвобождения внутриклеточного кальция. Миогенное сокращение определяется активацией киназы легких цепей миозина [15].

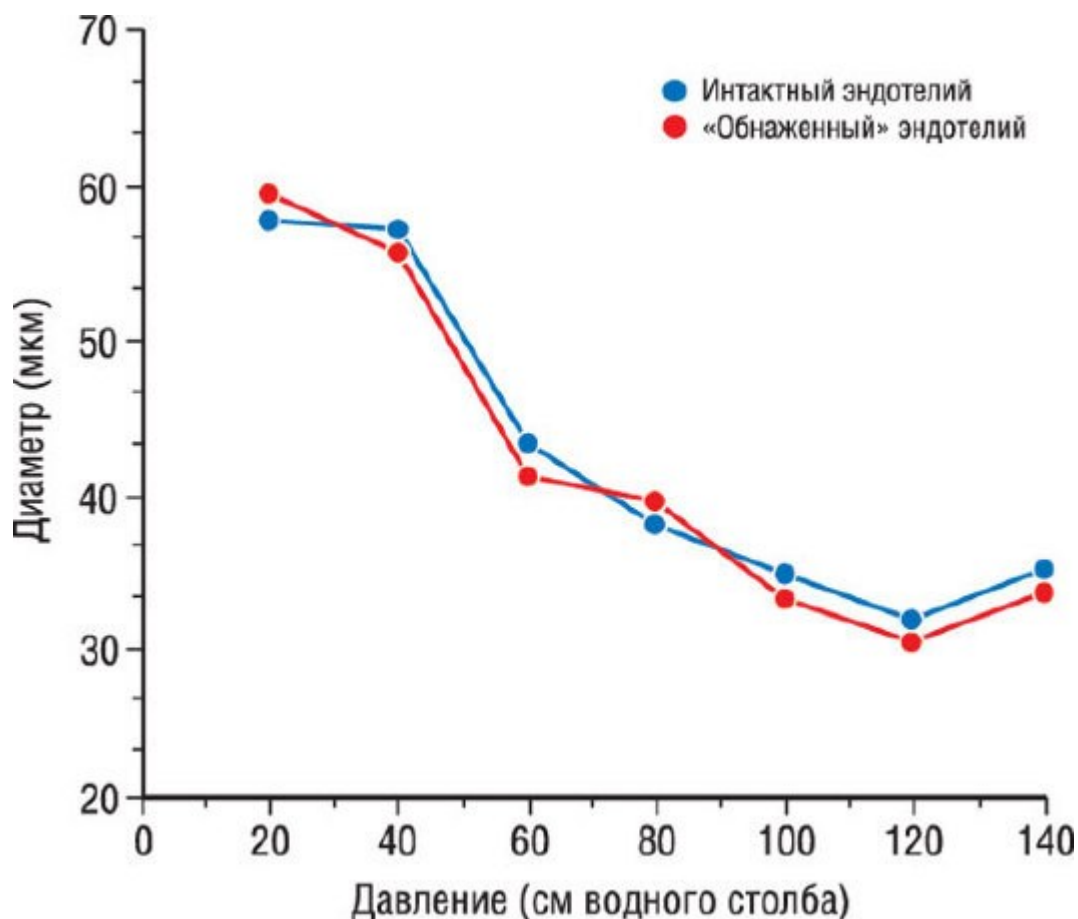


Рис. 17.5. Эффекты возрастающего давления в артериолах собаки. Дилатация и констрикция артериол наблюдалась при более низком или высоком давлении соответственно. После механического удаления эндотелия самопроизвольные миогенные и тонусные реакции были сохранены. Следовательно, эндотелий-независимая миогенная констрикция артериол, индуцируемая давлением, служит основным определяющим фактором коронарной ауторегуляции. Изменено (с разрешения): Kuo L., Chilian W.M., Davis M.J. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium // *Circ. Res.* - 1990. - Vol. 66. - P. 860-866.

РЕАКЦИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ В ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Выработка энергии в нормально функционирующем сердце в первую очередь зависит от окислительного фосфорилирования. Ввиду этой зависимости от выработки энергии окисления повышение сердечной активности требует почти немедленного параллельного увеличения доступа кислорода. В противоположность скелетным мышцам, метаболические потребности которых в состоянии покоя очень малы, сердцу даже в покое требуется много кислорода (в 20 раз больше, чем скелетным мышцам). Адаптируясь к высокой потребности в кислороде, сердце поддерживает высокий уровень его экстракции в условиях покоя, так что 70-80% кислорода, доставленного артериями, извлекается из крови по сравнению с 30-40% в скелетных мышцах. Поэтому любое дальнейшее повышение потребности в кислороде может быть удовлетворено только за счет увеличивающейся перфузии миокарда. Коронарное кровообращение снабжает миокард кровью для быстро и многообразно изменяющихся его потребностей. Оно может запастись кислородом в количестве, пятикратно превышающем базовую потребность, доставлять субстрат, выводить продукты обмена веществ, и все это для обеспечения оптимальных рабочих условий для кардиомиоцитов. Эта требуемая деятельность производится в органе, который генерирует свое собственное перфузионное давление.

В состоянии покоя базальный тонус коронарных резистивных сосудов высок, а коронарный кровоток минимален. Этот собственный высокий тонус в покое способствует коронарной циркуляции с возможностью увеличения кровотока за счет снижения вазомоторного тонуса при повышении потребности миокарда в кислороде — механизм, известный под названием функциональной гиперемии. Данная метаболическая регуляция коронарного кровотока служит

основой для адекватной доставки кислорода миокарду. У здоровых лиц экстракция кислорода миокардом уже значительно повышена в покое и заметно не меняется в течение усиленной работы сердца вплоть до субмаксимального уровня [16].

При любой потребности миокарда в кислороде среднее сопротивление венечных сосудов, а следовательно, и кровоток, может регулироваться множеством нейротрансмиттеров, вырабатываемых сосудистой стенкой, переносимых с кровью веществами и препаратами, действующими на разные сегменты резистивных сосудов. Нейротрансмиттеры выделяются из нервных окончаний. Часть из них вырабатываются местно в клетках эндотелия (NO, простагландины, эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор, эндотелин) или адвентиции (гистамин, кинины, лейкотриены), тогда как другие выделяются циркулирующими тромбоцитами (тромбоксан- A_2 , серотонин) или приносятся током крови (адреналин). Примечательно, что когда потребление кислорода миокардом остается постоянным, любые изменения тока крови, вызываемые нейрогуморальными сдвигами, отражаются в изменениях экстракции кислорода, так что вазодилатация или вазоконстрикция связана с пропорциональным увеличением или снижением соответственно P_aCO_2 и P_aO_2 в коронарном синусе [17].

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ

Наиболее важным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде, является работа сердца (ЧСС), в то время как в несокращающемся сердце потребление кислорода составляет только 15-20 обычных условий покоя. Потребление кислорода, как и в других тканях, зависит от типа используемого субстрата; действительно, оно больше, если использовать преимущественно жирные кислоты (у которых респираторный коэффициент равен 0,7), нежели при использовании углеводов (у которых респираторный коэффициент равен 1,0). К тому же потребление кислорода миокардом в субэндокарде на 15-20% выше, чем в субэпикарде.

Факторы, которые оказывают влияние на метаболические процессы в миокарде, постоянно меняются. Однако в экспериментальных условиях они располагаются в следующем порядке [18].

- Сердечный ритм. Потребность миокарда в кислороде почти удваивается при предсердной кардиостимуляции, когда сердечный ритм ускоряется вдвое. Однако это, вероятно, преуменьшение, так как при кардиостимуляции (в отличие от физических нагрузок) УО снижается, вызывая уменьшение объема желудочка и напряжения его стенки.
- Давление в аорте. Поглощение кислорода миокардом почти удваивается, как только давление в аорте повышается от 75 до 175 мм рт.ст. при постоянной ЧСС и УО.
- Инотропизм миокарда. Потребление кислорода миокардом повышается примерно на 30% при увеличении dP/dt (первая производная величины систолического давления в ЛЖ и времени) вдвое за счет усиления ЭС или назначения норадреналина при постоянном сердечном ритме, давлении в аорте и сердечном выбросе.
- УО. Потребление кислорода миокардом увеличивается примерно на 20%, когда УО увеличивается на 60% при постоянном произведении пульс-давление (т.е. частоты ритма, умноженной на систолическое АД).

Точное измерение потребности миокарда в кислороде требует определения коронарного кровотока и артерио-венозной разницы кислорода (что обычно получают при одновременном заборе проб крови из аорты и коронарного синуса). Так как требуется забор крови из коронарного синуса, а измерение коронарного кровотока представляет собой значительную методологическую проблему, были предложены косвенные показатели. Например, произведение пульс-давление является самым простым показателем и тесно коррелирует с широким спектром величин, изменения которых в потреблении миокардом кислорода можно измерить [16].

МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВОТОКА В МИОКАРДЕ

Аденозин, оказывая влияние на венечные артериолы, вероятно, является ключевым медиатором метаболической регуляции кровотока. Аденозин образуется при деградации адениновых нуклеотидов, когда использование АТФ превышает способность клеток миокарда ресинтезировать макроэнергетические компоненты (процесс зависит от окислительного фосфорилирования в митохондриях). Это приводит к образованию аденозинмонофосфата, который превращается в аденозин при помощи фермента 5'-нуклеотидазы. Затем аденозин диффундирует из миоцитов в интерстициальную жидкость, где оказывает мощное дилатирующее действие на артериолы путем стимуляции A_2 аденозиновых рецепторов гладкомышечных клеток. Некоторые данные подтверждают решающую роль аденозина в метаболической регуляции кровотока в миокарде. На самом деле, его продукция повышается в случае дисбаланса между доставкой и потребностью

миокарда в кислороде, а повышение интерстициального содержания аденозина происходит параллельно повышению коронарного кровотока. Ингибирование аденозина, однако, полностью не снижает значения функциональной гиперемии, таким образом, предполагая, что и другие вещества могут играть решающую роль [19].

Заслуживает внимания тот факт, что реакция коронарного кровообращения на изменения потребности миокарда в кислороде запускает сложный и интегрированный ответ. В ответ на высвобождение метаболитов миокарда расширяются артериолы, что снижает сопротивление по всей сети сосудов и давление в дистальных преартериолах, которые в свою очередь вызывают дилатацию миогенно-чувствительных сосудов. Кроме того, дилатация дистальных преартериол и артериол происходит в результате увеличения напряжения сдвига и запускает потокзависимую дилатацию больших преартериол и соединительных артерий.

Таким образом, как предложил Чилиан (Chilian) [20], коронарное кровообращение выравнивает кровоток с потребностью в кислороде путем координации сопротивления разных микроваскулярных участков, управляемых различными регуляторными механизмами. Такая интеграция благоприятна потому, что система не полагается на единственный регулирующий механизм. Таким образом, если патологический процесс вызывает дисфункцию одного механизма, другие в какой-то степени могут компенсировать его, хотя и снижая резерв регуляторных механизмов.

РЕАКЦИЯ НА КРАТКОСРОЧНУЮ КОРОНАРНУЮ ОККЛЮЗИЮ: РЕАКТИВНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

После кратковременной окклюзии крупной эпикардиальной венечной артерии происходит значимое увеличение коронарного кровотока. Этот феномен называется реактивной гиперемией. Максимальное увеличение кровотока происходит в течение нескольких секунд после прекращения тока, и его пик, который, как показано, достигает четырех- или пятикратного размера предокклюзионного кровотока, зависит от длительности ишемии в результате окклюзии продолжительностью до 15-20 с. Хотя более длительные окклюзии не меняют дальнейшего пика реакции гиперемии, они влияют на продолжительность всего гиперемического процесса, который повышается по мере удлинения окклюзии [21]. Обычно прирост кровотока, который следует за окклюзией, известный как flow reatment феномен, больше, чем недостаток кровотока во время ишемии (рис. 17.6) [22].



Рис. 17.6. Средний коронарный кровоток до, во время и после коронарной окклюзии. Область (А) - недостаточный кровоток во время окклюзии, тогда как область (Б) восстановление кровотока (см. определения терминов в тексте). Обычно, восстановленный кровоток превышает его недостаток, произошедший во время ишемического эпизода. Изменено (с разрешения): Meredith I.T., Currie K.E., Anderson T.J. et al. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide // Am. J. Physiol. - 1996. - Vol. 270. - P. 1435-1440.

На основании последних наблюдений общепризнано, что ишемия миокарда, даже кратковременная, - наиболее эффективный стимул к вазодилатации коронарных резистивных сосудов и поэтому в нормальных условиях пик тока реактивной гиперемии отражает максимум кровотока, доступного при данном коронарном перфузионном давлении. Значения коронарного кровотока, сопоставимые с пиком кровотока реактивной гиперемии, могут быть достигнуты при использовании коронарных вазодилататоров таких, как аденозин или дипиридамола, которые вызывают близкую к максимальной вазодилатацию микроциркулярного коронарного русла. Данная

концепция, однако, была оспорена в исследованиях как на экспериментальных животных, так и человеке. Показало, что пик кровотока при реактивной гиперемии может не отражать достоверный предел кровотока, достигаемого при заданном перфузионном давлении [23, 24]. Реактивная гиперемия происходит также в денервированных изолированных сердцах, таким образом, предполагая, что миогенные и метаболические механизмы (см. предыдущий раздел), опосредованные кровотоком, являются определяющими факторами этого феномена [25].

КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ

Идея о коронарном резерве впервые представлена Гулдом (Gould) с коллегами в 1974 г. [26] в качестве непрямого показателя для оценки глобальной функции коронарного кровообращения (глава 9). Резерв коронарного кровотока - это соотношение коронарного кровотока во время максимальной коронарной вазодилатации к кровотоку в покое. Он представляет собой интегрированную величину кровотока через крупные эпикардиальные венечные артерии и микроциркулярное русло (рис. 17.7) [27].

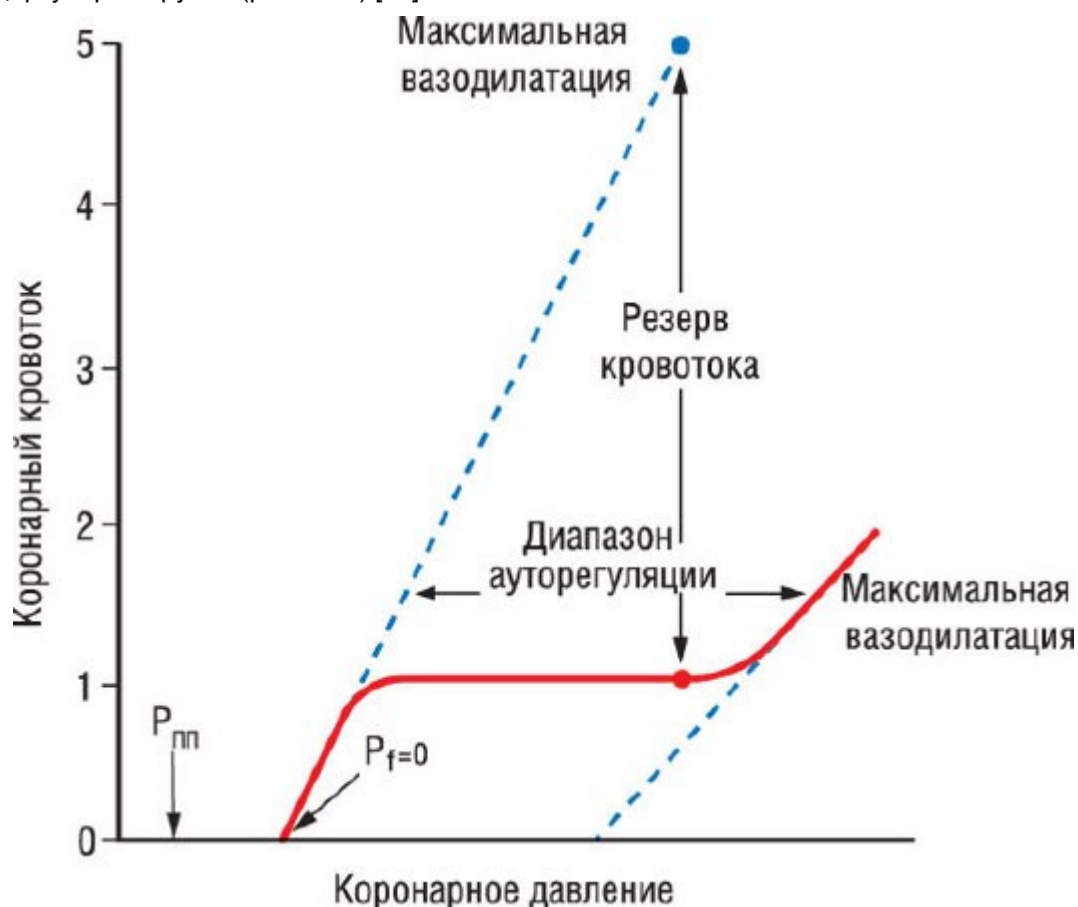


Рис. 17.7. Взаимосвязь коронарного кровотока с коронарным АД в ЛЖ. При постоянном уровне потребности миокарда в кислороде коронарный кровоток поддерживается постоянным при широком спектре коронарного перфузионного давления (красная линия), в пределах максимальной дилатации и констрикции резистивных сосудов (пунктирные линии). При наличии максимальной дилатации резистивного сосуда коронарный кровоток и коронарное АД пропорциональны (пунктирная линия слева). Красная и голубая точки показывают в нормальных условиях базальный и максимальный уровень коронарного кровотока, соответственно задавая коронарный резерв кровотока, равный 5,0. Р_{пп}(ПП) - давление в ПП, P_f=0 - давление при нулевом кровотоке. Источник (с разрешения): Maseri A. Ischemic. Heart Disease. - New York: Churchill Livingstone Inc, 1995.

Необходимо рассматривать коронарный резерв как относительное, больше чем абсолютное значение, зависящее от четырех основных переменных:

- кровоток в условиях покоя;
- площадь поперечного сечения артериол на единицу объема миокарда;
- внесосудистое коронарное сопротивление;

- перфузионное давление артериол.

Так как кровоток в условиях покоя является общим знаменателем в формуле, используемой для подсчета коронарного резерва, любое повышение кровотока в покое (например, увеличение перфузии, наблюдаемое у больных с артериальной гипертензией) приведет к общему снижению возможного коронарного резерва.

Общая площадь поперечного сечения резистивных сосудов на единицу массы миокарда оказывает влияние на прохождение тока крови по венечным сосудам и на наклон кривой давление/кровоток во внутреннем и внешнем слоях стенки желудочка. Чем больше площадь поперечного сечения сосудов, тем круче наклон кривой давление/кровоток (тем больше увеличение тока на единицу повышения давления). При максимальной вазодилатации проводимость сосудов на единицу массы миокарда может быть снижена потому, что уменьшено общее количество резистивных сосудов на единицу массы или потому, что уменьшен просвет отдельных сосудов.

Внесосудистые компрессионные силы снижают коронарный резерв в основном в субэндокардиальных слоях, в особенности во время тахикардии и при повышенном диастолическом давлении в желудочке (рис. 17.8) [28].

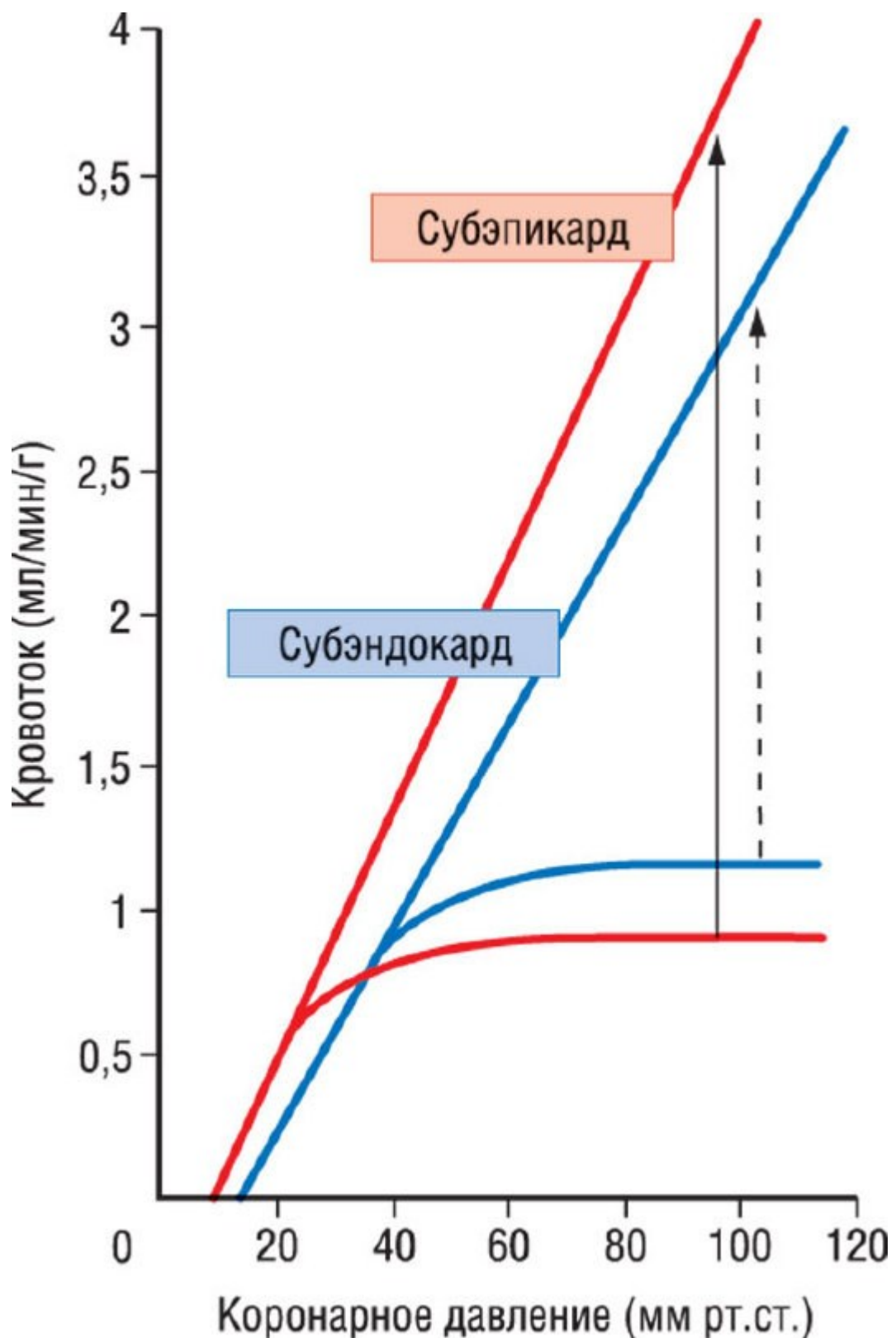


Рис. 17.8. Коронарный резерв в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях. В физиологических условиях коронарный резерв меньше в субэндокардиальных слоях, где кровоток в покое больше в результате высокого потребления кислорода и кривая давление/кровоток ниже в результате сильного внесосудистого сжатия. Такая разница между субэпикардиальными и субэндокардиальными слоями постепенно увеличивается при тахикардии и подъеме диастолического давления. Изменено: Bache R.J., Vrobel T.R., Arentzen C.E. et al. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy // Circ. Res. - 1981. - Vol. 49. - P. 742-749.

Перфузионное давление, которое определяет кровоток для любого данного уровня сосудистого сопротивления, и есть давление в артериолах. Во время максимальной коронарной дилатации наклон кривой давление/ток очень крутой; следовательно, повышение коронарного резерва с увеличением давления существенно. В физиологических условиях коронарное перфузионное давление, которое определяет кровоток в миокарде, непосредственно совпадает с давлением в аорте.

У больных сниженный коронарный резерв может быть результатом сужения эпикардиальных венечных артерий или отражать дисфункцию микроциркуляторного коронарного русла. Последнее может быть вызвано структурными (например, ремоделирование сосудов со сниженным отношением просвета к стенке) или функциональными (например, вазомоторные нарушения) изменениями, которые могут включать нейрогуморальные факторы и/или эндотелиальную дисфункцию. Нарушенный коронарный резерв может также отражать изменения в системной гемодинамике (например, гипотензия), так же как и изменения во внесосудистом коронарном сопротивлении (например, повышенном внутримиокардиальном давлении).

Миокардиальный кровоток при гиперемии и в покое различается среди индивидуумов и проявляет схожую степень пространственной неоднородности, которая оказывается временно стабильной [29]. Так как коронарный/миокардиальный кровоток в покое соответствует потребности миокарда в кислороде, необходимо позаботиться о нормализации измерений коронарного резерва, полученных при различных обстоятельствах с использованием скорректированного кровотока в покое. В основном это получается при помощи коррекции кровотока в покое для соответствующего уровня давления. Кроме того, некоторые факторы могут оказывать влияние на коронарный кровоток в покое, включая пол (женщины имеют более высокий показатель коронарного миокардиального кровотока в покое) и препараты, которые также должны приниматься во внимание. На значение гиперемического коронарного/миокардиального кровотока могут оказывать влияние ряд факторов, которые искусственно ограничивают максимальную реакцию кровотока (табл. 17.1). Это включает в себя субмаксимальную коронарную вазодилатацию, вызванную употреблением таких веществ, как кофеин, который противодействует эффекту некоторых соединений с вазодилатирующим действием (аденозин и дипиридамо́л). Следует отметить, что существует прямая линейная взаимосвязь возраста с миокардиальным кровотоком в покое, частично связанная с изменениями во внешнем объеме работы сердца с возрастом, поскольку кровоток в миокарде при гиперемии снижается у людей старше 65 лет [30]. Тип используемого стимула к вазодилатации может также влиять на оценку коронарного резерва. Действительно, было обнаружено, что миокардиальный кровоток при гиперемии достигает более высоких значений у пациентов, которым вводилась стандартная доза аденозина (140 мкг/кг в минуту) по сравнению с теми, которым вводили дипиридамо́л в дозе 0,56 мг/кг за 4 мин [29]. В целом, межиндивидуальная вариабельность миокардиального кровотока при гиперемии больше, чем в покое.

Таблица 17.1. Факторы, влияющие на коронарный резерв кровотока

Факторы, которые оказывают влияние на коронарный/миокардиальный кровоток в покое
Потребность в кислороде (частота сокращений сердца и АД)
Пол
ЛС
Эндотелиальная дисфункция
Наличие рубцов/фиброза
Факторы, которые оказывают влияние на увеличенный коронарный/миокардиальный кровоток
Субмаксимальная коронарная дилатация
Перфузионное давление

Кофеин и его производные*
Анатомическое ремоделирование микроциркуляторного русла
Повышенный тонус микрососудов
Повышенная внесосудистая резистентность
Эндотелиальная дисфункция
Наличие рубцов/фиброза
Денервация сердца

* При использовании аденозина или дипиридамола для оценки коронарного резерва.

ИЗМЕРЕНИЕ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА

Оценка коронарного резерва у людей включает в себя измерение коронарного или миокардиального кровотока (глава 8). Для измерения коронарного кровотока доступно несколько методик, включая доплер и термодиллюцию коронарного синуса. Эти методы инвазивные и имеют серьезные ограничения [31]. Время коронарного кровотока выражается в единицах объема на время (т.е. мл/мин), доплеровские измерения обычно позволяют оценить скорость кровотока (см/с), и только несколько методик дают объемную скорость потока [32]. Измерение инертного меченого клиренса, определение которого может быть инвазивным (основанным на взятии артерио-венозных проб) или неинвазивным (основанным на внешней детекции РФП, например, ^{133}Xe), способствует оценке региональной перфузии, хотя масса тканей, противолежащих исследуемой артерии, неизвестна. ОФЭКТ позволяет неинвазивно оценить направленные изменения региональной перфузии тканей, но физические ограничения не позволяют определить миокардиальный кровоток количественно [33]. Недавно стала возможной неинвазивная оценка скорости коронарного кровотока в передней нисходящей венечной артерии при помощи доплер-ЭхоКГ и оценка перфузии миокарда с помощью контрастной ЭхоКГ. Показано, что ПЭТ дает неинвазивное точное количественное определение регионального миокардиального кровотока на грамм ткани, если используются соответствующие метки и применяются подходящие математические модели [34].

У здоровых людей диапазон колебаний регионарного коронарного резерва широкий, с важным клиническим значением. Региональный коронарный резерв менее 2,5 часто понимается как ненормальный. Однако многие нормальные участки ЛЖ имеют значение коронарного резерва менее 2,5 [30].

ИШЕМИЯ МИОКАРДА

Ишемия вызывается дисбалансом между доставкой кислорода и его потребностью для миокарда (рис. 17.9). Несоответствие может быть обусловлено первичным снижением доставки кислорода к миокарду, что в свою очередь может быть результатом снижения коронарного кровотока (например, при наличии окклюзирующего коронарного тромбоза, спазма или тяжелой гипотензии) или снижения кислородной емкости крови (например, вызванной анемией или отравлением угарным газом). Дисбаланс также возникает при снижении коронарного резерва в связи с повышенной сопротивляемостью венечных сосудов, вызванной значимым стенозированием, дисфункцией микроциркуляторного русла или внекардиальными причинами (например, аортальный стеноз). При данных обстоятельствах ишемия возникает при повышении потребности миокарда в кислороде в условиях истощенного коронарного резерва. Так как субэндокардиальный коронарный резерв более лимитирован, чем субэпикардиальный, ишемия, вызванная повышением потребности миокарда в кислороде, обычно затрагивает субэндокард и усугубляется за счет феномена обкрадывания. Действительно, после истощения субэндокардиального коронарного резерва любая дальнейшая дилатация субэпикардиальных артериол вызывает снижение постстенотического давления и суэндокардиальной перфузии [6].

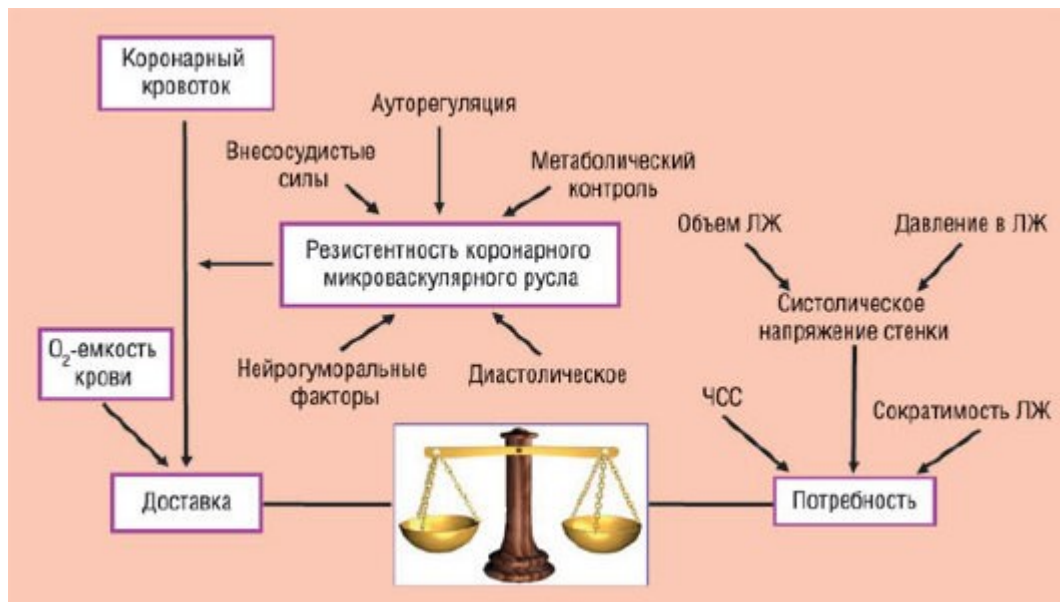


Рис. 17.9. Краткий обзор факторов, определяющих доставку крови к миокарду (слева) и потребность миокарда в кислороде (справа). Несоответствие между доставкой и потреблением вызывает ишемию миокарда.

ПРИЧИНЫ ИШЕМИИ МИОКАРДА

МАКРО- И МИКРОВАСКУЛЯРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ

Атеросклеротическое поражение сосудистой системы представляет собой континуум. Заболевание может начаться в раннем возрасте, но может не проявляться клинически до момента, когда атеросклеротическая бляшка достигнет критической стадии. Клинические симптомы заболевания связаны с прогрессирующим ухудшением перфузии тканей, благодаря росту бляшки внутри просвета сосуда, и вызывая снижение кровотока и ишемию, которая может вести к таким проявлениям, как стенокардия. Этот диагноз базируется на использовании ряда диагностических методик, основанных на выявлении анатомических изменений (стенозы) в крупных венечных артериях или на функциональных последствиях стенотических поражений для коронарного резерва и/или электрической активности сердца и/или региональной функции ЛЖ.

Развитие и усовершенствование неинвазивных визуализирующих методик, особенно за последние два десятилетия, обеспечило выявление заболевания на доклинических стадиях. Множество работ, в основном использующих ПЭТ для неинвазивного количественного определения регионарного коронарного кровотока (мл/мин/г ткани), показали, что дисфункция коронарного микроциркуляторного русла, которое составляет около 95% коронарного кровообращения (рис. 17.10), происходит при многих клинических ситуациях в отсутствие очевидного стеноза в крупных венечных артериях. Обследование лиц без симптомов, но имеющих факторы риска ИБС, такие как гиперхолестеринемия, эссенциальная гипертензия, диабет и курение, свидетельствовали о том, что факторы риска трансформируются в умеренное повреждение микроциркуляторного коронарного русла при отсутствии значимых стенозов эпикардальных венечных артерий. В некоторых случаях данные отклонения отражают просто вторичное патологическое явление, тогда как в других случаях они вносят вклад в патогенез ишемии миокарда и даже представляют важные факторы риска и становятся возможными мишенями терапии [3].



Рис. 17.10. Посмертный снимок системы коронарного кровообращения, показывающий обильную микроциркуляторную сеть коронарного русла, которая не видна при ангиографии в связи с ограниченной пространственной разрешающей способностью ангиографического оборудования (т.е. <500 мкм). Материал предоставлен M. Gibson.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ СТЕНОЗ

В нормальных условиях крупные венечные артерии (проводниковые артерии) обладают очень небольшой сопротивляемостью кровотоку, тогда как преартериолы и артериолы менее 500 нм в диаметре являются основными детерминантами сосудистого коронарного сопротивления [35]. Атеросклеротические бляшки, которые определяют степень сужения просвета сосуда, последовательно добавляют дополнительное сопротивление, что приводит к постстенотическому падению давления. Последнее компенсируется вазодилатацией резистивных сосудов и при сужении диаметра до 50% не обладает ощутимым влиянием на коронарный резерв. Впоследствии этот компенсаторный механизм стремительно истощается по мере нарастания степени стенозирования, и при сужении диаметра артерии более 80% коронарный резерв становится близким к единице (т.е. кровоток при гиперемии равен кровотоку в покое) (рис. 17.11) [36]. Функционально данный процесс ограничивает способность коронарного кровообращения увеличивать коронарный кровоток в соответствии с возрастающими метаболическими потребностями и является основой для развития ишемии миокарда, вызванной нагрузкой, и стенокардии у больных с обструктивным атеросклерозом коронарного русла.

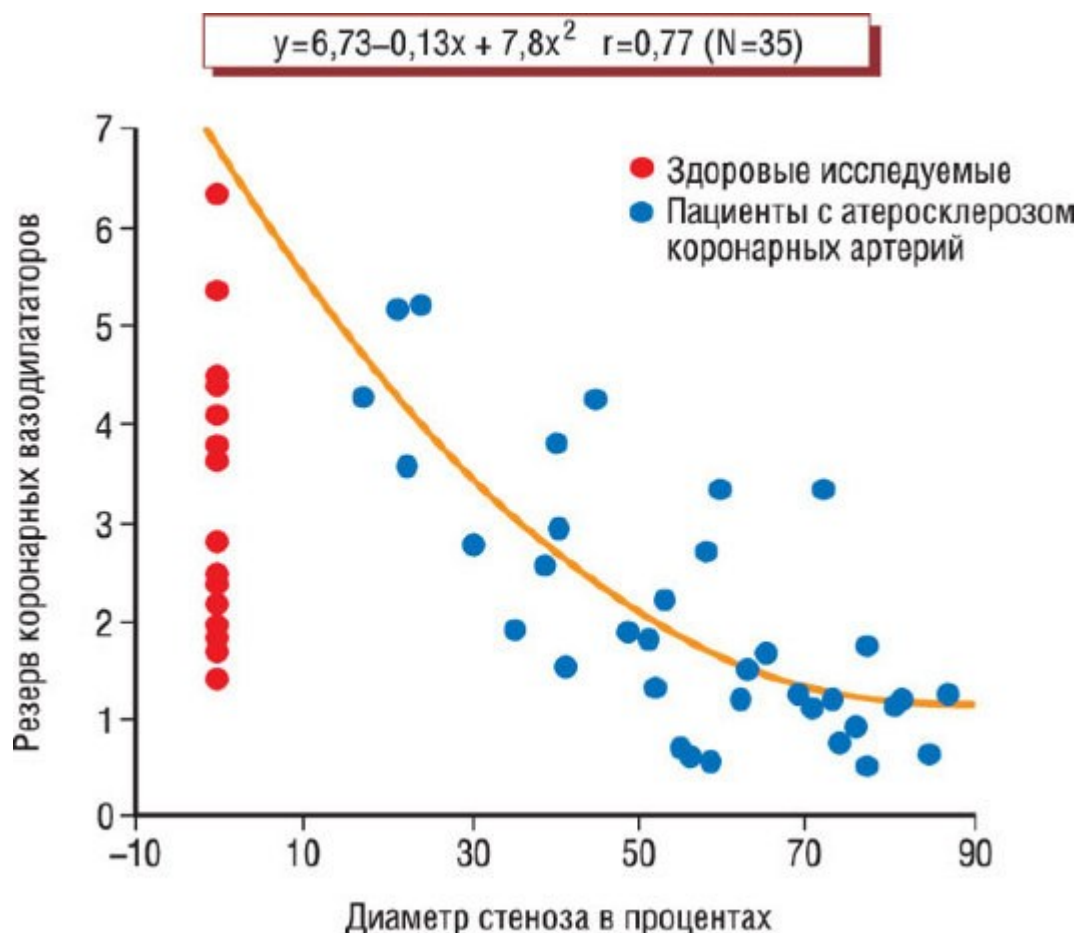


Рис. 17.11. Взаимосвязь между тяжестью коронарного стеноза (количественно измеренного при коронароангиографии) и коронарным резервом (измеренного неинвазивным способом при помощи ПЭТ и водой, меченной кислородом-15) у больных с поражением венечных артерий (ИБС, голубые точки). Существует постепенное снижение резерва кровотока при стенозах $\geq 50\%$ и коронарный резерв приближается к единице при стенозе $\geq 80\%$ (т.е. максимум кровотока, после аденозина не отличается от кровотока в покое). Когда резерв кровотока становится близким к единице, то адекватное увеличение кровотока не может соответствовать любому усилению работы сердца, приводя к ишемии миокарда в участках, кровоснабжаемых стенозированной венечной артерией. Отмечены массивные межиндивидуальные различия коронарного резерва, однако, среди очевидно нормальных исследуемых (красные точки), поэтому проанализировать коронарный резерв при обструктивном атеросклерозе венечных артерий достаточно трудно. Изменено: Uren N.G., Melin J.A. Bruyne B. et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis // N Engl J Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 1782-1788.

ОККЛЮЗИРУЮЩИЙ СПАЗМ ИЛИ ДИНАМИЧЕСКИЕ СТЕНОЗЫ

Спазм венечных артерий, представляющий пароксизмальную интенсивную окклюзирующую вазоконстрикцию, обычно вовлекающую сегмент венечной артерии, который приводит к развитию трансмуральной ишемии миокарда, представляет собой уникальный патогенетический механизм вариантной стенокардии [37].

Спазм венечной артерии может произойти в области обструкции венечной артерии атеросклеротической бляшкой или ангиографически нормальной или почти нормальной венечной артерии [38]. В некоторых случаях могут вовлекаться несколько участков той же ветви венечной артерии или даже более одной ветви. Может также наблюдаться диффузный спазм венечных артерий, в частности у японских пациентов.

Субстратом коронарного спазма является гиперреактивность гладкомышечных клеток вовлеченного участка артерии на вазоконстрикторные стимулы [39]. Вероятно, это связано с нарушениями в механизмах внутриклеточного преобразования [38], на что указывает способность различных вазоконстрикторных стимулов, воздействующих через разные мембранные рецепторы (например, активация симпатической и парасимпатической систем [40], эргоновин, гистамин,

допамин, ацетилхолин, серотонин, алкалоз), провоцировать коронарный спазм даже у одного и того же больного [39].

Причины гиперреактивности гладкомышечных клеток неизвестны, но предполагается наличие нескольких, возможно, имеющих значение факторов, включающих повышенную активность клеточной *rho*-киназы [41], аномалии в АТФ-чувствительных калиевых каналах [42] и трансмембранный встречный транспорт Na^+/H^+ [43].

Коронарный вазоспазм необходимо отличать от динамического стеноза, наблюдаемого у больных со стабильной стенокардией. Коронарный вазоспазм вызван гиперактивностью гладкомышечных клеток локализованного участка венечной артерии и может быть окклюзирующим или субокклюзирующим. Динамический стеноз, наоборот, в основном вызван эндотелиальной дисфункцией, которая способствует вазоконстрикции в месте критического или субкритического стеноза в ответ на симпатический стимул (такой, как физический или эмоциональный стресс), приводя к транзиторному ухудшению степени стенозирования. Это может способствовать появлению транзиторной ишемии миокарда в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде или в покое [44].

Стоит отметить, что хотя основным патогенетическим звеном ОКС является коронарный тромбоз [45], аномальная вазомоторная реакция венечных артерий различной степени часто играет основополагающую роль.

ТРОМБОЗ

Локальный тромбоз, который возникает в месте эрозии или разрыва бляшки, играет центральную роль в инициации ишемии миокарда при ОКС. Примечательно, что примерно у двух третей пациентов образование тромба происходит в месте атеросклеротической бляшки, которая суживает просвет сосуда менее 50%, а у 97% больных в месте бляшек, суживающих просвет менее 70%. В таких условиях решающую роль играет выработка местного тканевого фактора и, возможно, также тканевого фактора, транспортированного циркулирующими микрочастицами - производными лейкоцитов, которые взаимодействуют с VIIa фактором, запуская каскад ферментных реакций, приводящих к отложению тромбина и фибрина. К тому же тромбин и коллаген, высвобождающийся после разрушения клеток эндотелия, стимулирует агрегацию тромбоцитов после высвобождения мощных вазоконстрикторов.

МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

До недавних пор вопросы транзиторной ишемии миокарда изучались на кондуитах венечных артерий. Однако последние достижения выдвинули на первый план решающее участие микроциркуляции в некоторых клинических проявлениях ИБС. Микроваскулярная дисфункция может быть результатом либо функциональных (например, дисфункция эндотелия и/или гладкомышечных клеток), либо органических повреждений (например, ремоделирование интрамуральных венечных артерий со снижением отношения просвет/толщина стенки).

Новая концепция определяет это явление как "коронарное микроваскулярное заболевание", которое представляет собой определенное состояние, часто предшествующее развитию развернутой картины ИБС и может обладать независимым прогностическим значением [46]. Действительно, коронарная микроваскулярная дисфункция была зафиксирована у пациентов без симптомов заболевания, но с факторами риска ИБС, включая не только гипертензию и диабет [47], но и гиперхолестеринемию, ожирение, курение [48-50]. Она может быть достаточно серьезной и вызвать стенокардию даже у больных с минимальными или умеренными поражениями венечных артерий.

Коронарная микроваскулярная дисфункция может наблюдаться при чрескожной транслуминальной ангиопластике (ЧТА) у больных со стабильной стенокардией [51] и встречается у больных с нестабильной стенокардией [52]. Феномен "*no reflow*" - это крайняя форма микроваскулярной дисфункции, которая может проявиться в области острого ИМ, несмотря на восстановление эпикардального кровотока при помощи эффективного тромболизиса или первичной ЧТА, снижая потенциальные прогностические преимущества медикаментозного лечения.

Дисфункция микроциркуляторного коронарного русла была также продемонстрирована при других некоронарогенных заболеваниях сердца, в частности при дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии (табл. 17.2) [54, 55]. Предполагают, что микроваскулярная дисфункция является мощным предиктором главных сердечно-сосудистых событий при наблюдении за такими пациентами [54, 55], тогда как остается непонятным, может ли это иметь какое-либо

прогностическое значение при других клинических состояниях, характеризующихся гипертрофией ЛЖ.

Наконец, предполагается, что микроваскулярная дисфункция принимает участие в патогенезе микроваскулярной стенокардии. Гипотеза о том, что стенокардия имеет ишемический генез, основывалась на наличии депрессии сегмента *ST* на ЭКГ во время эпизодов спонтанных болей в грудной клетке и нагрузочной пробы, а также на основании обратимых стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда [56], сниженной эндотелий-зависимой и независимой коронарной вазодилатации [57], данных о метаболизме при ишемии миокарда в некоторых исследованиях [58]. Другие исследования, однако, не обнаружили доказательств аномального миокардиального кровотока, коронарного резерва [59] или метаболических признаков ишемии миокарда во время нагрузочных тестов [60]. Ишемическому генезу стенокардии в этих случаях противоречит также отсутствие зон аномального транзитного движения стенок при наличии стенокардии и типичного транзитного смещения сегмента *ST* [61]. Мазери (Maseri) с коллегами предположили, что локальная ишемия на небольших участках миокарда, разбросанных по всему миокарду, вызванная преартериолярной дисфункцией, могла бы объяснить парадокс стенокардии и депрессии сегмента *ST* при отсутствии изменений в движении стенок ЛЖ [62].

Таблица 17.2. Клинические состояния, ассоциированные с признаками дисфункции коронарного микрососудистого русла

Естественные
Факторы риска ИБС
Курение
Гиперлипидемия
Гипертензия
Ожирение
Диабет
Вторичная гипертрофия ЛЖ
Первичные кардиомиопатии
ОКС (<i>no-reflow</i>)
Синдром X
Ятрогенные
Чрескожные вмешательства на венечных артериях
АКШ

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ КАРДИАЛЬНЫЕ И НЕКАРДИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ ИШЕМИИ

Около 90% миокардиального кровотока совершается в диастолу в результате действия мощных внесосудистых компрессионных сил во время систолы. Повышение диастолического давления в желудочке вызывает усиление экстравазальной компрессии, которая ограничивает перфузию миокарда, таким образом способствуя стресс-индуцированной ишемии миокарда. Повышение диастолического давления в желудочке обычно наблюдается при гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии и изменениях сердца при гипертензии. При аортальном стенозе

повышение диастолического давления в ЛЖ и снижение коронарного перфузионного давления вносят вклад в патогенез стресс-индуцированной ишемии миокарда.

В конечном итоге стресс-индуцированная ишемия миокарда может поддерживаться снижением содержания кислорода в артериальной крови, что наблюдается при анемии, у больных с тяжелыми легочными заболеваниями, повышении метаболизма при гипертиреозе.

ПОСЛЕДСТВИЯ ИШЕМИИ МИОКАРДА

СТРУКТУРНЫЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Большинство наших знаний о ранних последствиях ишемии миокарда происходят из экспериментальных исследований на животных. Общепринято, что ишемия до 15-20 мин связана с обратимым повреждением, тогда как более длительная ишемия ведет к более обширной зоне необратимого повреждения. Большая часть ультраструктурных повреждений, видимых в миокарде в момент ранней ишемии, таких как набухание клеток, истощение гликогена, дефрагментация ядерного хроматина и удлинение миофибрилл, усиливается в необратимой фазе. Однако существуют два отличительных признака необратимого повреждения: бесформенные матриксные кальцификаты в митохондриях и разрывы сарколеммы [63].

У собак необратимое повреждение первоначально обнаруживается (15-20 мин после коронарной окклюзии) в субэндокардиальных слоях, которые более чувствительны к ишемии в результате высокой потребности миокарда в кислороде, а потом распространяется в суб-эпикардиальные слои. Оказывается, что апоптоз является существенным осложняющим фактором острого ИМ, увеличивающим число погибших миоцитов в связи с окклюзией венечной артерии, и играет важную роль в ремоделировании сердца [64].

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

В условиях ишемии миокарда нехватка кислорода ведет к уменьшению количества субстрата для окисления (свободных жирных кислот и глюкозы), приводя к истощению АТФ и аккумуляции восстановленных коферментов, которые в некоторой степени подвергаются реокислению в митохондриях в качестве малеат-аспартатного цикла. Следовательно, несмотря на большую доступность глюкозы в течение повышенного потребления экзогенной глюкозы и активации распада гликогена, окисление глюкозы во время ишемии незначительно. Пируват, образованный при гликолизе, не может подвергнуться окислению, и при наличии повышенного количества восстановленного никотинамидадениндинуклеотида превращается в лактат с помощью лактатдегидрогеназы, таким образом, способствуя ацидозу тканей. Вдобавок из миофибрилл высвобождается большее количество аланина, полученного путем трансаминирования пирувата. В конце концов, основные изменения затрагивают ионы K^+ и Ca^{2+} . Потеря внутриклеточного K^+ начинается в течение секунд с момента начала ишемии и его внеклеточная концентрация заметно повышается в течение первых нескольких минут. Механизмы данной потери, которая начинается еще до существенного истощения АТФ, до сих пор в большей части неизвестны. Снижение трансмембранного калиевого градиента является главной причиной обнаруживаемых на ЭКГ аномалий. Раннее увеличение Ca^{2+} в цитозоле происходит в результате повышенного притока и сниженной его секвестрации в саркоплазматическом ретикулуме и является одним из механизмов необратимой клеточной гибели [65].

После эпизода ишемии утилизация глюкозы в миокарде выше, чем в условиях покоя, несмотря на нормализацию гемодинамики (рис. 17.12) [66]. Эта дополнительная глюкоза, вероятно, используется для восстановления запасов гликогена, которые были истощены во время ишемии.

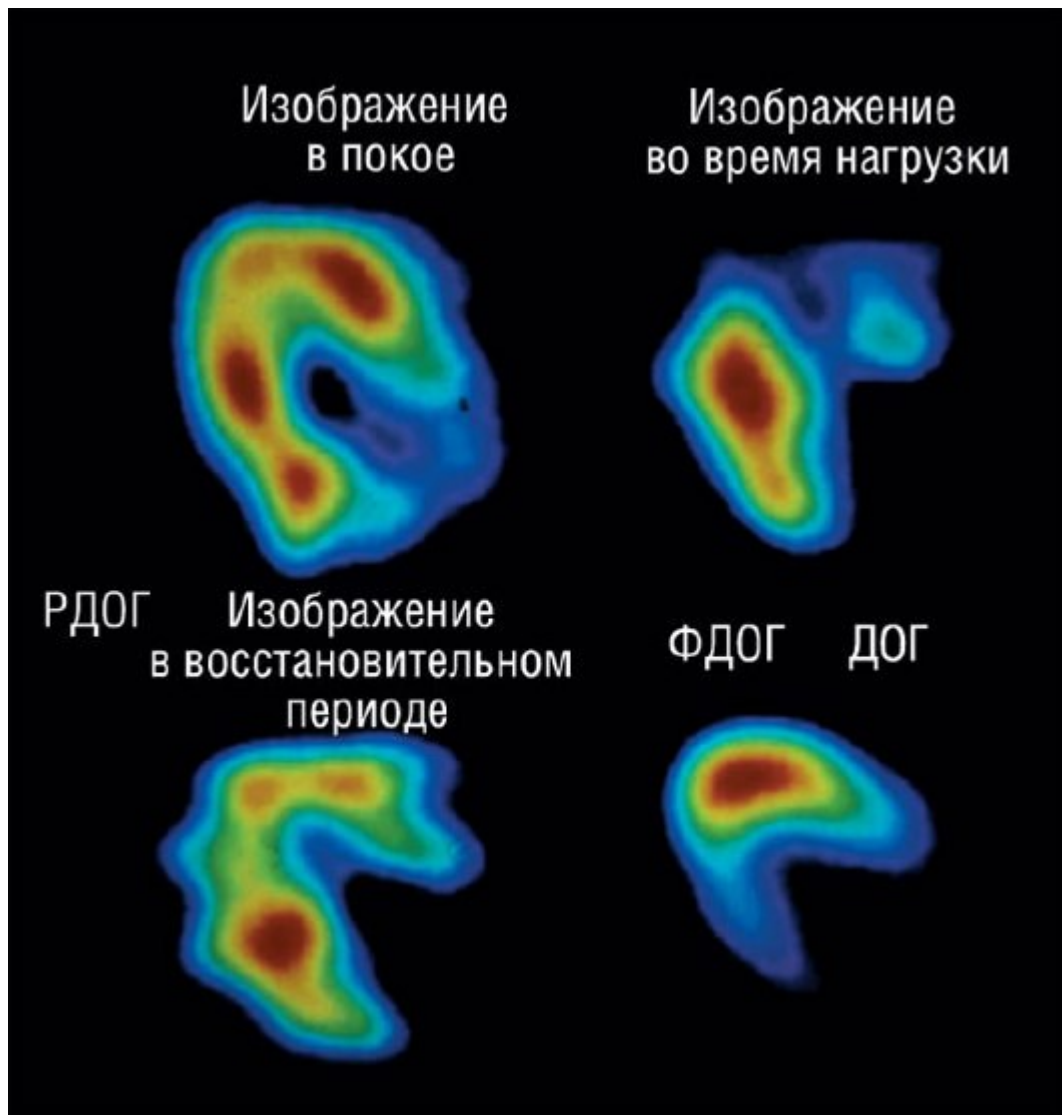
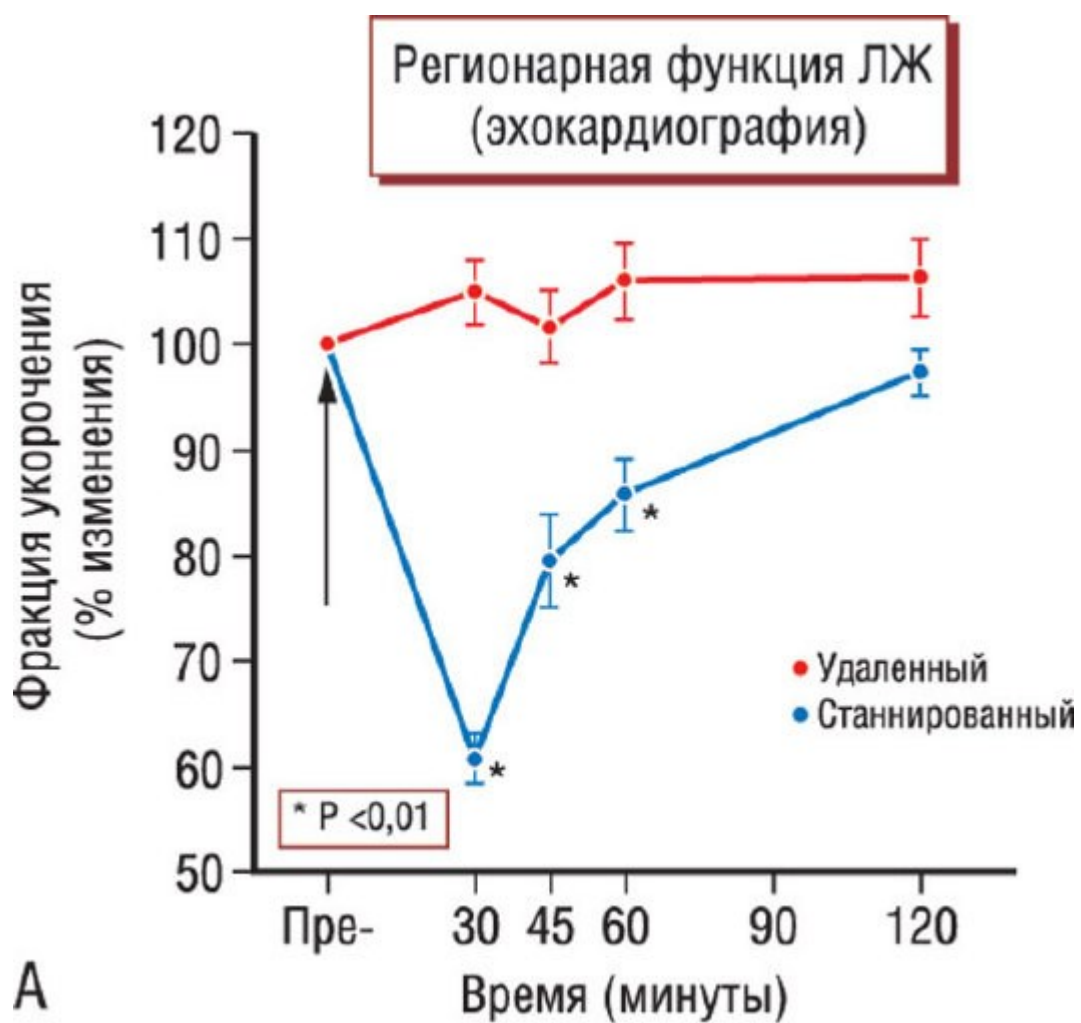


Рис. 17.12. Изображения захвата деоксиглюкозы, меченной рубидием 82 (^{82}Rb) и ^{18}F при ПЭТ ЛЖ у больного с атеросклеротическим поражением передней нисходящей ветви левой венечной артерии. На каждом снимке свободная стенка левого желудочка находится в положении от 6 до 10 ч, передняя стенка и перегородка - в положении от 10 до 3 ч и оставшаяся открытая область - в проекции МК. Снимок в покое (наверху слева) показывает гомогенный захват катионов миокардом. Записанные изображения с ^{82}Rb во время нагрузки (вверху справа) показывают сильно сниженный захват катионов в передней стенке ЛЖ, тогда как снимок в восстановительном периоде (когда у пациента не было ни болей, ни ЭКГ-изменений) демонстрирует перфузию, похожую на исходный уровень (внизу слева). Деоксиглюкоза вводилась в восстановительном периоде после произведенного последнего снимка с ^{82}Rb . Изображения с деоксиглюкозой, записанные через 60 мин после введения радиометки, показывают больший захват деоксиглюкозы в ранее ишемической зоне (внизу справа). Захват деоксиглюкозы в передней стенке в 1,55 раз выше, чем в неишемизированной мышце. ДОГ - деоксиглюкоза в восстановительном периоде; РДОГ - деоксиглюкоза, меченная рубидием; ФДОГ - деоксиглюкоза, меченная фтором. Изменено (с разрешения): Camici P.G., Araujo L., Spinks T. et al. Increased uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina // *Circulation*. - 1986. - Vol. 74. - P. 81-88.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА

Более 70 лет назад Теннант и Виггерс (Tennant и Wiggers) [67] продемонстрировали, что острая ишемия быстро ухудшает сократительную способность миокарда. Много лет считалось, что купирование ишемии ведет к практически незамедлительной нормализации функции, если не произошел некроз. В 1975 г. Хендрикс с соавт. (Heyndrickx et al.) [68] на модели собак показали, что 15-минутная коронарная окклюзия (период времени, обычно не связанный с гибелью клеток),

после которой следовала реперфузия (восстановление кровотока), вызвало заметное снижение региональной сократительной функции, которая сохранялась не менее 6 ч после восстановления кровотока. Термин "станированный миокард" (оглушенный) был создан для описания жизнеспособной ткани, которая обуславливает продолжительную постишемическую дисфункцию желудочка. Недавно было показано, что станнирование возникает у больных ИБС после стресс-индуцированной или добутамин-индуцированной ишемии (рис. 17.13) [69, 70]. Еще одна постоянная форма постишемической дисфункции ЛЖ была выявлена у больных с хронической ИБС: "гибернирующий миокард". Она может быть определена как хроническая дисфункция миокарда, обусловленная стенозом венечной артерии (со значимым ограничением коронарного резерва), которая улучшается после реваскуляризации миокарда. Патофизиология гибернации миокарда у человека более сложна, чем предполагалось изначально. Недавние данные о том, что периодически повторяющаяся ишемия у больных ИБС может кумулировать и ведет к более тяжелому и пролонгированному станнированию, поддерживают гипотезу о том, что, по крайней мере, вначале, станирование и гибернация - это две стороны одной медали [71].



А



Б

Рис. 17.13. Демонстрация стanniрования у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла и стресс-индуцированной ишемией. А - оценивалось региональное движение стенки ЛЖ путем ЭхоКГ на исходном и других этапах стресс-теста с добутамином. Фракция укорочения в восстановительном периоде была неизменной в зоне кровоснабжения непораженной венечной артерии (красная линия). В противоположность этому, фракция укорочения существенно снижалась по сравнению с исходной только через 120 мин после прекращения стресс-теста с добутамином. Б - в области ишемии миокардиальный кровоток, измеренный при помощи ПЭТ и воды, меченной 15-кислородом, был соизмерим с кровотоком в неишемизированной зоне исходно и также через 30 мин после стресс-теста с добутамином, когда фракция укорочения все еще сохранялась сильно сниженной, таким образом, демонстрируя существование стanniрования у человека. Изменено (с разрешения): Barnes E., Hall R.J., Dutka D.P. et al. Absolute blood flow and oxygen consumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease // J. Am. Col.l Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 420-427.

В конечном итоге, последовательность ишемии миокарда - это прекодиционирование миокарда, когда короткий эпизод ишемии может уменьшить морфофункциональное влияние последующего эпизода ишемии. Термин был предложен Мурри с соавт. (Murry et al.) [72], которые обнаружили уменьшение размеров ИМ у собак, когда постоянной коронарной окклюзии предшествовали короткие эпизоды ишемии. Прекодиционирование было позже показано на других видах животных. Дальнейшие исследования также показали, что "второе окно" защиты может быть продемонстрировано приблизительно через 24 ч после стимула к ишемии, сохраняясь до 48-72 ч [73]. Было обнаружено, что ишемическое прекодиционирование у человека происходит в виде незначительного повреждения миокарда во время повторяющихся спонтанных или провоцируемых (например, раздутием баллона при коронароангиографии) транзиторных ишемических эпизодов [74].

АРИТМИИ

Ишемия миокарда может запускать электрофизиологические изменения, которые способствуют развитию аритмий. Они редки при транзиторных эпизодах субэндокардиальной ишемии и обычны при трансмуральной ишемии или развитии острого ИМ. Наиболее часто встречающимися формами нарушений ритма во время ишемии и ИМ являются желудочковые тахикардии и ФЖ, в то время как АВ-блокада и асистолия встречаются менее часто. На модели собак, но не человека, жизнеугрожающие желудочковые аритмии чаще регистрируются во время постишемического восстановления кровотока.

РЕФЛЕКТОРНАЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ

Ишемия стимулирует терминальные окончания как блуждающего нерва, так и симпатических волокон, которые иннервируют миокард. Симпатическая активация может в дальнейшем усугубить ишемию миокарда за счет инициации спазма венечных артерий. Вслед за текущим острым ИМ симпатическая активация вносит вклад в ремоделирование и гипертрофию ЛЖ и в *down-regulation* β -адренорецепторов миокарда [75].

АНГИНОЗНАЯ БОЛЬ

Кардиальная ишемическая боль - это конечный результат ишемии миокарда. Примечательно, что транзиторная ишемия миокарда и даже некроз могут быть безболевыми. Более чем через 200 лет после первоначального описания стенокардии Гибберденом (Heberden) [76] механизмы, которые ведут к генезу сердечной ишемической боли, еще до сих пор полностью не разъяснены. Тем не менее сегодня показано, что вещества, высвобождаемые во время ишемии миокарда, способны стимулировать афферентные нервные окончания и запускать болевой сигнал [77].

Важным химическим стимулом является высвобождение аденозина кардиомиоцитами во время ишемии [78]. Аденозин играет главную роль в метаболической регуляции кровотока миокарда в связи с его мощным вазодилатирующим влиянием на артериолы. Интересно, что аденозин также является сильнодействующей аллогенной субстанцией. Действительно, введение его интракоронарно вызывает ангинозно-подобный болевой синдром в грудной клетке при отсутствии признаков ишемии. Аллогенный эффект аденозина опосредуется A_2 рецепторами гладкомышечных клеток сосудов. Кардиальная ишемическая боль, однако, может сохраняться и при назначении ингибиторов аденозина, что позволяет предполагать, что, кроме аденозина, в генезе боли участвуют и другие механизмы. В частности, было обнаружено, что брадикинин и субстанция Р вызывают или изменяют ангинозную боль у человека.

Сигналы кардиальной боли передаются через симпатические и частично вагусные нервные окончания к нейронам дорсальных рогов спинного мозга, оттуда к таламусу и далее к коре головного мозга, где они преобразуются в болевые ощущения [79] (рис. 17.14).



Рис. 17.14. Передача сигналов ишемической боли в центры коры головного мозга. Сигналы ишемической боли, генерируемые химическими (например, аденозин) или механическими (например, растяжение нервных волокон) стимулами, проходят через симпатические и частично вагусные нервы к нейронам задних рогов спинного мозга. Оттуда болевой сигнал передается в таламус и кору головного мозга, где обрабатывается и преобразуется в боль. Полная модуляция болевых сигналов происходит на уровне спинного мозга и, возможно, на супраспинальном уровне.

Центральная передача болевых импульсов, порождаемых сердцем, регулируется в ЦНС восходящими и нисходящими сигналами. Считается, что важная регуляция происходит в дорсальных рогах спинного мозга, где в соответствии с теорией "ворот" группа промежуточных нейронов может ингибировать передачу болевого сигнала [80].

Локализация кардиальной ишемической боли не позволяет нам предсказать место ишемии миокарда. Действительно, около 70% больных, которые в разное время переносили передний и нижний ИМ, испытывали боль в одном и том же участке тела во время ИМ [81]. Таким образом, раздельное введение аденозина в правую или левую венечные артерии приводит к схожему распределению боли у 75% пациентов [82]. С другой стороны, различная локализация ангинозной боли у одного и того же больного в разное время предполагает ишемию, происходящую из разных участков миокарда [83].

ИШЕМИЧЕСКИЙ КАСКАД

Клинические последствия трансмуральной ишемии миокарда заключаются в весьма предсказуемом результате, известном как "ишемический каскад", который характеризуется следующими событиями (рис. 17.15):

- снижение pH и повышение концентрации ионов K^+ в венозной крови, оттекающей от ишемизированного участка;
- региональное аномальное движение стенок ЛЖ и признаки глобальной диастолической и систолической дисфункции ЛЖ;
- появление изменений сегмента ST.



Рис. 17.15. "Ишемический каскад". Последовательность событий, после возникновения несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

Такая последовательность событий помогает объяснить, почему визуализирующие методики, основанные на оценке регионального движения стенки, более чувствительны, чем ЭКГ, при определении ишемии миокарда.

Было высказано предположение, что за тяжелой микроваскулярной дисфункцией может следовать иной "ишемический каскад", характеризующийся ранним появлением ЭКГ изменений и болей в грудной клетке при отсутствии региональных нарушений сократимости стенки ЛЖ [62].

КОЛЛАТЕРАЛЬНОЕ КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Коллатерали развиваются из ранее существовавших анатомических каналов (тонкостенные структуры с диаметром от 20 до 200 нм), в результате образования градиента давления между их началом и окончанием и химических медиаторов, высвобождаемых во время гипоксии тканей. Процесс называется ангиогенезом. Показано, что градиент давления около 10 мм рт.ст. достаточен для развития коллатерального кровотока. Межартериальные коронарные анастомозы представлены в разном количестве у разных видов: они так многочисленны у морских свинок, что могут предотвратить развитие ИМ после внезапной коронарной окклюзии, тогда как фактически отсутствуют у кроликов. У собак плотность анатомических каналов может составлять 5-10% предокклюзионного кровотока в покое. У человека имеется немного хуже развитая система коллатерального кровообращения, чем у собак, но выраженная межиндивидуальная вариабельность [84].

Ангиогенез происходит в три этапа [85]:

- первая стадия (первые 24 ч) характеризуется пассивным расширением уже существовавших каналов и активацией эндотелия после секреции протеолитических ферментов, которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс;
- вторая стадия (от 1 дня до 3 нед) характеризуется миграцией моноцитов в стенку сосудов после секреции цитокинов и факторов роста, которые запускают пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток и фибробластов;
- третья фаза (3 нед до 3 мес) характеризуется утолщением сосудистой стенки в результате отложения экстрацеллюлярного матрикса.

В финальной стадии зрелые коллатеральные сосуды могут достигать до 1 мм в диаметре просвета. Тканевая гипоксия может благоприятствовать развитию коллатералей путем воздействия на промоторный ген фактора роста эндотелия сосудов, но это не основное требование к развитию коллатералей. Из факторов риска диабет может снижать способность к развитию коллатеральных сосудов [86].

Хорошо развитое коллатеральное кровообращение может успешно предотвращать ишемию миокарда у человека при внезапной окклюзии коллатералей, но редко обеспечивает адекватный кровоток в соответствии с потребностями миокарда в кислороде во время максимальных физических нагрузок.

Коллатеральные сосуды могут также образовываться путем ангиогенеза, который заключается в формировании новых сосудов из уже существующих и обычно приводит к образованию структур, подобных капиллярной сети. Это было четко продемонстрировано при изучении имплантатов грудной артерии в миокарде собак с постепенной полной окклюзией основной венечной артерии. Коллатеральное кровоснабжение, обеспечиваемое такими вновь образованными сосудами, весьма невелико по сравнению с кровоснабжением, обеспеченным в результате артериогенеза [87].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ССЗ остаются главной причиной смертности и заболеваемости в западных странах, хотя после пика в 1960-х годах в последние десятилетия отмечается тенденция к снижению уровня заболеваемости, в основном объясняемое эффективным улучшением контроля за факторами риска ССЗ и превентивной терапией [88]. Снижение общей ССЗ соответствует снижению частоты стенокардии. Однако распространенность стенокардии остается стабильной, вероятно благодаря большей средней продолжительности жизни [89, 90].

Распространение хронической стабильной стенокардии в Европе, вероятно, такое же, как и в других странах, однако в современную эпоху имеется недостаток крупномасштабных эпидемиологических исследований. На самом деле, распространение и частоту встречаемости стенокардии всегда было трудно оценить адекватно в противоположность острым коронарным событиям (острый ИМ, нестабильная стенокардия), которые требуют госпитализации и поэтому могут быть более просто выявлены. Уровень стенокардии в популяции может быть оценен только методами опросников или обследований. Наиболее объемлющий метод, используемый в этой области, - это опросник Rose, который распознает явную и возможную (тип 1 и 2) стенокардию, в основном основанный на наличии стресс-зависимого болевого синдрома в грудной клетке.[91]. Хотя эти методики позволяют оценить распространение пациентов с ангинозным синдромом в популяции, точный диагноз истинной стенокардии (т.е. болевой синдром в грудной клетке, вызванный изменениями венечных артерий) требует документированного подтверждения ишемии миокарда в связи с ограниченной точностью симптомов - предикторов заболевания венечных артерий.

Несколько старых исследований в различных когортах больных показало, что ежегодный уровень неосложненной стенокардии составляет около 0,5% у жителей западных стран в возрасте старше 40 лет, хотя географические колебания очевидны. Например, частота встречаемости стенокардии составила 0,54% в Белфасте (Северная Ирландия) и только 0,26% во Франции [92]. Такая географическая вариабельность также была подтверждена в недавних исследованиях, показывающих, что частота встречаемости стенокардии соответствует уровню смертности от ИБС. В целом, картина может выглядеть так: в большинстве европейских стран каждый год появляется от 20 000 до 40 000 новых больных стенокардией.

Распространение стенокардии возрастает с возрастом среди обоих полов. В возрасте 45-54 лет частота встречаемости стенокардии составляет около 2-5%, тогда как в возрасте 65-74 лет - 10-20%. Распространенность хронической ИБС, однако, значительно больше и обусловлено частым отсутствием болевого синдрома у больных со стабильной или стабилизированной ИБС [93].

Интересно, что распространенность стенокардии на протяжении нескольких десятилетий и в разных странах мира представляется несколько более высокой среди женщин, чем среди мужчин, со средним соотношением 1,2 [94] (рис. 17.16). Эти данные относятся к оценке только симптомов, тогда как определенный диагноз обструктивного атеросклеротического поражения коронарного русла среди больных стенокардией устанавливается чаще у мужчин, чем у женщин.

Действительно, среди больных с загрудинными болями, подозрительными на ишемию миокарда, которым выполняется коронароангиография, 10-30% имеют нормальные или почти нормальные (мало измененные) венечные артерии. 70-80% среди них женщины. Хотя некоторые из них и могут иметь вазоспастическую стенокардию, а у других возможны некардиальные причины загрудинных

более, но большинство из них представляют типичный признак микроваскулярной стенокардии, т.е. клиническую картину, сходную со стенокардией, вызванную коронарной микроваскулярной дисфункцией [95]. Недавние исследования предполагают, что коронарные микроваскулярные механизмы могут играть патофизиологическую роль в симптомах стенокардии чаще у женщин, чем у мужчин [96].

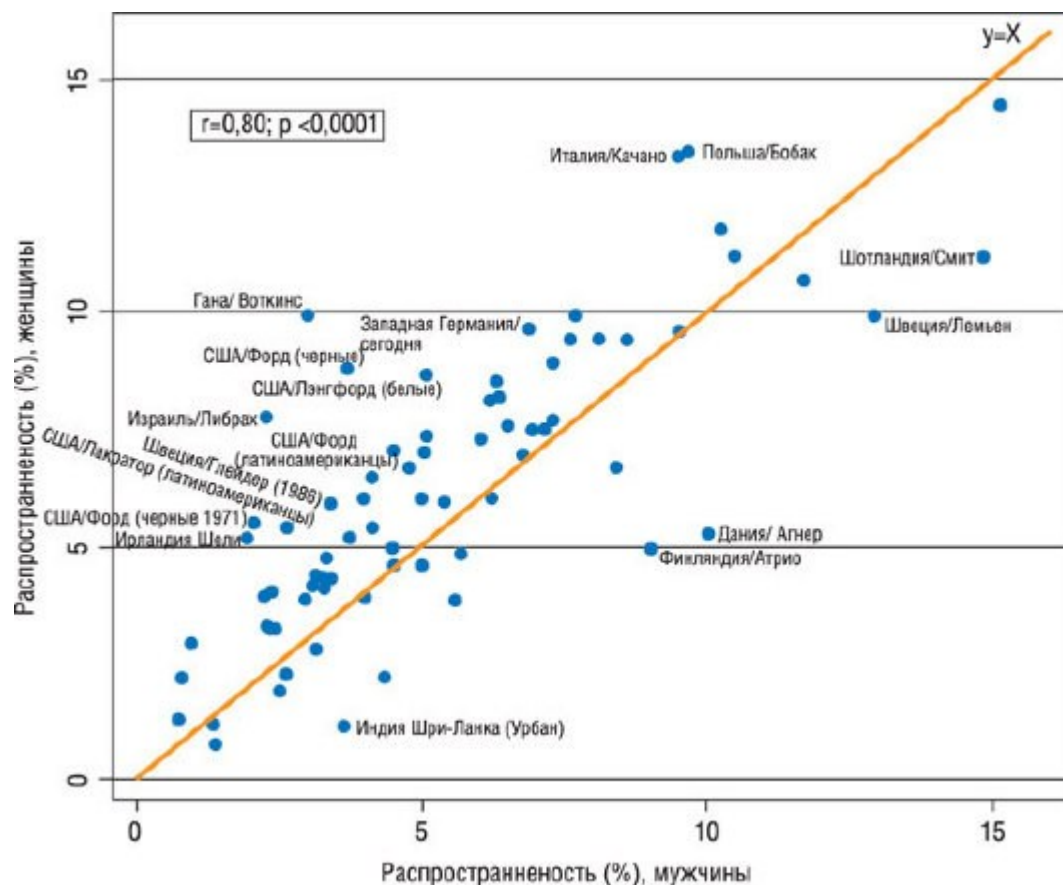


Рис. 17.16. Распространенность стенокардии среди женщин и мужчин в некоторых странах мира. Стенокардия более распространена среди женщин, чем мужчин. Приведены ссылки для популяций, показывающие наибольшие различия между двумя полами. Изменено: Hemingway H., Langenberg C., Damant J. et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1526-1536.

Некоторые исследования дают основания предполагать, что стенокардия ассоциирует с одинаковым риском развития сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин, однако исследование WISE показало, что риск основных коронарных событий (ВСС, острый ИМ) ниже у женщин со стенокардией без обструктивного поражения венечных артерий [96]. Это подчеркивает важность выяснения патофизиологических механизмов ангинозного синдрома. Почему женщины, у которых развивается микроваскулярная стенокардия, имеют низкий риск обструктивного атеросклеротического поражения коронарного русла и острых коронарных осложнений - нерешенный вопрос. Вероятно, играют роль некоторые защитные механизмы [97].

Первое клиническое проявление ИБС также происходит по-разному у мужчин и женщин, в дальнейшем предполагая существование некоторых половых различий в развитии ИБС. Во Фремингемском исследовании [98], среди 5127 первично асимптомных обследуемых (в возрасте от 30 до 62 лет) при наблюдении в течение 14 лет первой формой проявления ИБС был ОКС у мужчин (68%) и стабильная стенокардия у женщин (56%).

Частота развития ОКС в качестве первого проявления ИБС, особенно среди мужчин, было подтверждено в исследовании GISSI-2 [99]. Действительно, среди 12 381 больных, поступивших с впервые развившимся ИМ, около 65% не имели в анамнезе ИБС, тогда как у половины оставшихся больных перед ИМ была нестабильная стенокардия (менее 1 мес), а у половины - хроническая стабильная стенокардия напряжения. Во Фремингемском исследовании среди больных, у которых ИБС манифестировала ИМ, было 45% мужчин и только 15% женщин [98].

ДИАГНОСТИКА СТЕНОКАРДИИ

"Есть одна из болезней сердечных, отмеченная особыми и сильными симптомами, значительная по опасности, ей присущей, и притом весьма нередко встречающаяся, о которой я не нашел упоминания ни у одного из медицинских авторов. Месторасположение болезни и чувство удушья и тревоги, ее сопровождающие, позволяют не так уж и неверно именовать ее Грудною Жабою."

Уильям Геберден, 1768

ОСОБЕННОСТИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

Независимо от конкретных причин стенокардия напряжения (от латинского *angina* - страдание, мука) представляет собой наиболее типичное клиническое проявление ишемии миокарда [100] (глава 1). Характеристики боли, которые необходимо оценить, чтобы установить диагноз и детальные характеристики стенокардии, включают тип, локализацию и иррадиацию боли, условия возникновения и прекращения боли, а также реакцию боли на прекращение нагрузки или применение нитратов. Самым важным представляется то, что тщательная оценка особенностей боли в груди поможет установить механизмы ишемии миокарда.

В типичном случае стенокардия напряжения описывается как сдавливающее, болезненное ощущение, давление или дискомфорт в загрудинной области или в области передней стенки грудной клетки. Область болевых ощущений обычно указывает сам пациент, прикладывая сжатый кулак или открытую ладонь к грудной клетке. Боль обычно иррадирует в область шеи, левого плеча и внутреннюю поверхность левой руки и продолжается не дольше 10-15 мин. Стенокардия быстро реагирует на прекращение нагрузки или назначение нитратов короткого действия.

Тем не менее существует несколько вариантов типичной клинической картины. Так, боль может быть представлена чувством жжения или тяжести и иррадиировать в эпигастральную область, правое плечо или руку, межлопаточную область, челюсть и зубы, а также, в исключительных случаях, быть локализована в собственно эпигастральной области или даже в области головы. Ангинозная боль атипичной локализации, хотя и достаточно редко, может являться основным или даже единственным симптомом ИБС.

Так как точная диагностика стенокардии напряжения исключительно важна для определения направления дальнейшей терапевтической стратегии, были разработаны алгоритмы для повышения надежности диагностики ишемии миокарда, основанные на клинических симптомах (табл. 17.3) [102].

Таблица 17.3. Клиническая классификация болей в грудной клетке

Типичная стенокардия (определенно)	Отвечает трем из представленных критериев:
	<ul style="list-style-type: none">• загрудинный дискомфорт с типичными характеристиками• спровоцированный физическим напряжением или эмоциональным стрессом• купирующийся после отдыха или приема нитроглицерина
Атипичная стенокардия (вероятно)	Отвечает двум из представленных критериев
Некардиальная боль	Отвечает одному или ни одному из представленных критериев

Изменено: Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - Vol. 27. - P. 1341-1381.

В большинстве случаев обстоятельства, провоцирующие приступ стенокардии, могут быть установлены. Они чаще всего имеют отношение к физической нагрузке, хотя могут подразумевать и эмоциональное напряжение, пребывание в условиях низких температур, прием избыточного количества пищи или повышение АД. Приступ стенокардии обычно заканчивается вскоре после устранения вызвавшей его причины, но может быть необходимо применение нитратов короткого действия для уменьшения длительности эпизода. Наконец, приступ стенокардии может возникнуть в покое без всяких провоцирующих обстоятельств.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ

Ангинозная боль может возникать при некоторых заболеваниях сердца, не связанных с ишемией миокарда, а также заболеваниях других органов. Действительно, сигналы о висцеральной или соматической боли могут замыкаться на тех же нейронах спинного мозга, которые отвечают за передачу болевых импульсов, возникающих при ишемии сердечной мышцы. Это приводит к формированию болевых ощущений, неотличимых по типу и локализации от стенокардии напряжения (табл. 17.4).

Таблица 17.4. Дифференциальная диагностика болей в грудной клетке

Сердечно-сосудистые причины
Ишемические
Стеноз венечной артерии, ограничивающий кровоток
Коронарный вазоспазм
Коронарный тромбоз
Микроваскулярная дисфункция
Неишемические
Растяжение стенки венечной артерии
Несо согласованное сокращение волокон миокарда (приводит к раздражению проприоцептивных болевых рецепторов)
Расслоение аорты
Перикардит
Легочная эмболия или гипертензия
Некардиальные причины
Желудочно-кишечные
Эзофагеальный спазм
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Гастрит/дуоденит
Пептическая язва
Холецистит
Респираторные
Плеврит

Медиастенит
Пневмоторакс
Нейромышечные/скелетные
Синдром боли в грудной клетке
Неврит/радикулит
Опоясывающий лишай
Синдром Титце
Психогенные
Тревога
Депрессия

ПРИЧИНЫ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В отсутствие стеноза венечных сосудов, их спазма или тромбоза, боли в грудной клетке, имеющие отношение к физической нагрузке или иным обстоятельствам, приводящим к повышению потребности сердечной мышцы в кислороде, могут возникать у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, вызванной стенозом АК, гипертрофической кардиомиопатией, артериальной гипертензией, а также аортальной регургитацией или дилатационной кардиомиопатией. В таких случаях увеличенная масса ЛЖ обычно не сопровождается адекватным увеличением коронарной микроциркуляции, поэтому повышенные потребности миокарда в кислороде не могут быть удовлетворены. Присутствует также и диастолическая дисфункция с повышением диастолического давления, которое приводит к субэндокардиальной ишемии [3]. Наконец, нарушения коронарной микроциркуляции могут также способствовать ишемии сердечной мышцы. Дифференциальная диагностика вышеуказанных заболеваний и стенокардии, вызванной обструктивным заболеванием венечных артерий, может представлять трудности даже после полного неинвазивного обследования пациента и потребовать коронарной ангиографии.

Интересен тот факт, что ангинозные боли при отсутствии признаков ишемии миокарда иногда испытывают пациенты, недавно перенесшие операцию по установке стента в венечную артерию [103]. Наиболее вероятным механизмом в данном случае представляется растяжение стенки венечной артерии в месте имплантации стента. В очень редких случаях, стенокардия возникает при временной БЛНПГ, связанной с ЧСС. При этом отсутствуют любые признаки ишемии сердечной мышцы [104]. Наиболее вероятно, что механизм боли заключается в растяжении эфферентных нервных волокон при диссинергии сокращений сердечной мышцы, к которому приводит блокада левой ножки.

У пациентов с болью в грудной клетке необходимо исключить расслоение аорты. При этом заболевании боль обычно возникает внезапно и является очень сильной, но в некоторых случаях может быть подострой и атипичной. Обычно боль иррадирует в спину, продолжается длительное время, не изменяется при дыхании или изменении положения тела, а также может иметь тенденцию к смене локализации. Подозрения может вызвать гипертензия в анамнезе или внешний вид, вызывающий ассоциации с синдромом Марфана, у молодых пациентов. Различный пульс на периферических сосудах и увеличенная тень аорты на рентгенограмме грудной клетки также должны наводить на мысль о диагнозе расслоения аорты, который может быть в дальнейшем подтвержден с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, КТ или МРТ.

Боль в грудной клетке, вызванная перикардитом, обычно достаточно легко распознать, так как она изменяется при дыхании и усиливается в положении лежа. Могут также присутствовать шум трения перикарда и типичная "диффузная" элевация сегмента ST на ЭКГ.

Боль в грудной клетке при ТЭЛА (глава 37) обычно сопровождается одышкой или учащением дыхания. Подозрения усиливает присутствие типичных предрасполагающих обстоятельств (например, недавняя хирургическая операция, длительный период постельного режима). Помогают подтвердить диагноз ЭКГ, лабораторные тесты, а также визуализирующие методы обследования.

Наконец, легочная гипертензия (глава 24), как первичная, так и вторичная, может также сопровождаться болью в грудной клетке вследствие растяжения стенок ЛА или ишемии ПЖ. Тщательный физикальный осмотр и соответствующие инструментальные методы исследования (например, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ) обычно позволяют установить диагноз легочной гипертензии.

ПРИЧИНЫ СО СТОРОНЫ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

В данной категории рассматриваются четыре основные группы клинических синдромов.

Желудочно-кишечные расстройства представляют собой группу заболеваний, которые наиболее часто вызывают болевой синдром, напоминающий приступ стенокардии. В частности, спазм пищевода и эзофагеальный рефлюкс могут вызывать типичную загрудинную или эпигастральную боль, которая может иррадиировать в область шеи, нижней челюсти и верхних конечностей и в некоторых случаях уменьшаться после приема нитратов короткого действия. Боль в грудной клетке, вызванная желудочно-пищеводным рефлюксом, обычно появляется сразу после еды или ночью. Однако стенокардия может возникать при тех же обстоятельствах. Более того, как стенокардия, так и рефлюкс могут возникать при физической нагрузке или в ночное время. Следует также принять во внимание то, что рефлюкс или спазм пищевода может сочетаться со стенокардией, которая в свою очередь может усиливаться под действием автономных рефлексов и болевого синдрома, возникающего при желудочно-кишечных расстройствах. Реакция на терапию антацидными препаратами и эндоскопия помогут в дифференциальной диагностике.

Язва желудка и гастрит (и/или дуоденит) в некоторых случаях могут "маскироваться" под стенокардию. Тем не менее связь с приемом пищи, отсутствие связи с нагрузкой и положительный ответ на терапию препаратами, снижающими кислотность, способны помочь в постановке диагноза, который подтверждается с помощью эндоскопии.

Клиническая картина острого или хронического холецистита также может напоминать атипичную стенокардию. Однако при этих заболеваниях боль не купируется приемом нитратов. УЗИ органов брюшной полости, как правило, предоставляет достаточно информации для подтверждения диагноза холецистита.

Заболевания органов дыхания (пневмоторакс, плеврит, медиастинит) могут сопровождаться болью в грудной клетке, но наличие характерных симптомов и тщательный физикальный осмотр обычно позволяют установить диагноз, который затем можно подтвердить с помощью визуализирующих методов обследования

Нервно-мышечные расстройства, включая "болевой синдром в передней стенке грудной клетки" и неврит, представляют собой наиболее частые причины боли в грудной клетке. Боль, имеющая нервно-мышечное происхождение, обычно зависит от дыхания и/или движения и может быть спровоцирована давлением на определенные точки грудной клетки. Боль обычно носит продолжительный характер (часы и дни), не связана с нагрузкой и не облегчается приемом нитратов, однако уменьшается при использовании противовоспалительных препаратов. Синдром Титце (припухлость и болезненность хондро-стернальных суставов) является редким заболеванием, которое достаточно легко диагностируется.

Наконец, *психогенные факторы* должны быть приняты во внимание в том случае, если удалось исключить все "органические" причины боли в грудной клетке. Действительно, тревога и депрессия могут стать причиной появления боли в грудной клетке, аналогичной той, которая возникает при стенокардии напряжения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ

У некоторых пациентов ишемия сердечной мышцы проявляется преходящими симптомами, отличными от клинической картины приступов стенокардии, такими как одышка, аритмии и обморочные состояния.

Одышка может отмечаться в тех случаях, когда ишемия охватывает достаточно большие области миокарда, что приводит к тяжелой недостаточности ЛЖ и застою в малом круге кровообращения/отеку легких. В этом случае при аускультации сердца может прослушиваться III тон, а при аускультации легких - хрипы в базальных отделах. Одышка также может возникать в том

случае, когда ишемия миокарда вызывает нарушение функции папиллярных мышц ЛЖ, что приводит к выраженной митральной регургитации. В этом случае при аускультации сердца выслушивается систолический шум на верхушке, который появляется или усиливается в моменты ишемии.

Аритмии, спровоцированные ишемией сердечной мышцы, могут восприниматься пациентом как учащенное сердцебиение (например, возникающее при нагрузке). Тяжелые тахикардии (например, ЖТ), а также брадикардии (например, АВ-блокада или СА-блокада) могут приводить к предобморочным и обморочным состояниям вследствие резкого падения ФВ ЛЖ.

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ

Результаты большого числа исследований с использованием ХМ согласуются в том, что большинство (70-80%) эпизодов спонтанной ишемии миокарда протекают бессимптомно, т.е. не сопровождаются приступами стенокардии или их эквивалентами [105]. Более того, безболевая ишемия может очень часто регистрироваться в ходе различных нагрузочных диагностических тестов. Доля безболевых ишемических эпизодов примерно одинакова для различных синдромов коронарной ишемии и не зависит от конкретных причин самой ишемии. Стоит отметить, что, с клинической точки зрения, прогноз болевой и безболевой форм ишемии приблизительно одинаков и в обоих случаях продиктован первичными причинами нарушения кровоснабжения сердечной мышцы.

Причины безболевых ишемических приступов не вполне четко ясны, но принято считать, что в возникновении данного феномена может быть задействовано несколько механизмов. Некоторые источники склонны усматривать связь между возникновением болевых приступов и степенью тяжести ишемии, а также величиной пораженной ишемией области. С другой стороны, в ходе большинства исследований так и не удалось продемонстрировать различие между группами пациентов с безболевой и болевой ишемией с точки зрения степени выраженности изменений сегмента ST, патологических движений стенки желудочка, а также гемодинамических нарушений, возникающих в ходе ишемического эпизода [105]. Таким образом, связь между степенью тяжести ишемии, величиной пораженной области и возникновением болевого синдрома достаточно слаба, даже если речь идет об одном и том же пациенте.

Несмотря на сходную продолжительность и степень тяжести ишемии, причины безболевой ишемии могут быть различны у тех пациентов, которые испытывают как болевые, так и безболевые ишемические приступы в течение одного дня или даже в течение короткого периода времени, и у пациентов, которые преимущественно или исключительно переносят безболевые приступы.

В первой группе пациентов причина безболевых эпизодов, скорее всего, заключается в динамической периферической и/или центральной модуляции болевых сигналов, поступающих от сердечной мышцы [79, 106]. Напротив, в группе пациентов с преимущественно или исключительно безболевыми эпизодами отсутствие болевого синдрома может быть результатом генерализованного нарушения восприятия болевых стимулов. Действительно, у таких пациентов отмечается более высокий порог восприятия и переносимости болевых раздражителей (ишемия предплечья, холодовой прессорный тест, электрическая стимуляция кожи, в/в введение аденозина, раздражение пульпы зуба), чем в группе пациентов с преимущественно болевыми приступами [100]. В качестве возможного механизма может быть повышение центрального выброса эндогенных опиатов, угнетающих активность ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, однако попытки сравнения уровней эндорфинов у пациентов с болевой и безболевой ишемией предоставили противоречивые данные [100]. Наконец, психогенные факторы могут играть важную роль, так как у пациентов с преимущественно безболевой ишемией отмечались более низкие оценки по шкалам возбудимости, раздражительности и склонности к жалобам.

В противоположность существующей в настоящее время точке зрения, не получено достоверных доказательств того, что безболевая ишемия более часто встречается среди пациентов, страдающих сахарным диабетом [107, 108], чем в основной популяции. Тем не менее у пациентов с диабетом как безболевая ишемия, так и микроальбуминурия независимо друг от друга влияют на прогноз заболевания [109].

ДИАГНОСТИКА СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

ЖАЛОБЫ И ОСМОТР

Стенокардия считается стабильной в том случае, если ее симптомы имеют неизменный характер на протяжении как минимум 2 мес. Она может являться первичным проявлением ИБС или наблюдаться у пациентов, уже перенесших острый коронарный эпизод ранее. В типичных случаях приступ стенокардии провоцируется нагрузкой или обстоятельствами, усиливающими потребность сердечной мышцы в кислороде (например, физическое или эмоциональное напряжение, повышение АД). Приступ стенокардии быстро купируется при прекращении действия спровоцировавших его факторов, при этом нитраты короткого действия могут ускорить исчезновение болевого синдрома.

В основе стабильной стенокардии лежит стеноз венечных артерий, который ограничивает кровоток и не позволяет ему адекватно увеличиваться в ответ на повышение потребности в оксигенации сердечной мышцы. В типичных случаях ишемия ограничена субэндокардиальными слоями, что наиболее часто проявляется снижением сегмента *ST* в одном или нескольких отведениях (чаще V_4 - V_6) на ЭКГ.

В случаях стабильной стенокардии ишемия миокарда стереотипно развивается в ответ на строго определенный уровень нагрузки или в определенных условиях, которые можно воспроизвести экспериментально, что свидетельствует о фиксированном уровне стеноза сосудов. Однако у большинства пациентов величина ишемического порога не является фиксированной, и приступы стенокардии могут эпизодически развиваться в покое (смешанная стенокардия). Это может быть результатом изменения сосудистого тонуса в месте стеноза и/или изменения тонуса коллатеральных венечных сосудов [110, 111].

Для оценки степени тяжести и прогноза стабильной стенокардии (табл. 17.5) наиболее часто используется классификация Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [112].

Таблица 17.5. Классификация стабильной стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества

I. Обычная физическая активность, такая как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает стенокардию. Стенокардия возникает при напряженной или быстрой, или длительной нагрузке во время трудовой деятельности или активного отдыха.
II. Незначительное ограничение обычной активности: быстрая ходьба или подъем по лестнице, ходьба в гору, ходьба или подъем по лестнице после еды, при холодном ветре, или при эмоциональном стрессе, или в первые несколько часов после пробуждения. Ходьба на расстояние более чем два квартала и подъем на более чем один пролет обычной лестницы в обычном темпе и в обычных условиях
III. Выраженное ограничение обычной физической активности: ходьба на расстояние одного или двух кварталов и подъем на более чем один пролет обычной лестницы в обычном темпе
IV. Неспособность заниматься любым видом физической активности, не испытывая дискомфорта. Симптомокомплекс стенокардии может возникать в состоянии покоя

Изменено: Campeau L. Grading of angina pectoris // Circulation. - 1976. - Vol. 54. - P. 522.

Существуют также альтернативные системы классификации, например индекс физической активности Дюка [113] или Сиэттлский опросник по стенокардии [114], которые помогут оценить прогноз заболевания с большей точностью [115].

У пациентов со стабильной стенокардией при физикальном осмотре, как правило, не удается выявить каких-либо специфических симптомов, хотя иногда можно отметить признаки нарушения липидного обмена (кожные ксантомы, ксантелазмы, роговичная дуга) во время визуального осмотра (глава 1). Исследование пульсации периферических сосудов может выявить шумы, свидетельствующие о стенозе артерий, в частности сонной и бедренной.

Физикальное обследование сердца в большинстве случаев не представляется информативным. Тем не менее учащенный пульс может быть признаком тиреотоксикоза или анемии, которые ухудшают течение стенокардии. III и/или IV сердечный тон может быть слышен во время приступа стенокардии вследствие преходящей СН. Кратковременное парадоксальное расщепление II тона

возникает в случаях блокады левой ножки, спровоцированной ишемическими нарушениями, в то время как непостоянный систолический шум может свидетельствовать о митральной регургитации из-за дисфункции папиллярных мышц, особенно у пациентов с расширенным ЛЖ. Наконец, присутствие систолического шума может говорить о том, что причиной стенокардии является гипертрофическая кардиомиопатия или аортальный стеноз.

На рис. 17.17. приведена суммарная диаграмма диагностического алгоритма для пациентов со стабильной стенокардией.



Рис. 17.17. Схема, отражающая диагностическую работу с пациентами с подозрением на стабильную стенокардию. Изменено: Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J - Vol. 27. - P. 1341-1381.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Лабораторные тесты могут предоставить информацию, указывающую на возможную причину ишемии. Гемоглобин и, при наличии клинических признаков дисфункции щитовидной железы, - уровень ее гормонов могут предоставить информацию, указывающую на возможную причину ишемии. При наличии клинических проявлений нестабильности, такие биохимические маркеры повреждения миокарда, как тропонин или МВ-фракция КФК, должны быть использованы для исключения повреждения миокарда. При повышении уровня этих показателей ведение пациента следует продолжать в рамках ОКС, а не стабильной стенокардии. После первоначальной оценки эти тесты не рекомендуются использовать в качестве рутинного метода при дальнейшем наблюдении. Рутинные лабораторные биохимические тесты, хорошо характеризующие профиль сердечно-сосудистого риска (глюкоза, липиды), рекомендовано проводить для первоначальной оценки пациентов с подозрением на стенокардию, а также для определения возможных сопутствующих заболеваний, в том числе печеночной и почечной дисфункции.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ В ПОКОЕ

У пациентов с подозрением на стенокардию следует провести ЭКГ в состоянии покоя, используя 12 стандартных отведений, хотя этот метод лишь изредка имеет диагностическое значение (глава 2). Более того, показатели ЭКГ в покое могут быть нормальными примерно в 50% случаев; и даже обнаруживаемые отклонения (например, изменения сегмента ST/изменения T-волны, АВ или внутрижелудочковые нарушения проводимости, наджелудочковые или желудочковые аритмии) не являются достаточно конкретными для диагностики ИБС, поскольку зачастую могут быть ассоциированы с другими заболеваниями. Однако обнаружение патологических Q/QS волн даже в отсутствие в анамнезе указаний на перенесенный ИМ, или типичных отрицательных симметричных волн T и/или депрессия сегмента ST, достоверно указывают на ишемическое происхождение симптомов.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Хотя рентгенография грудной клетки регулярно проводится большинству пациентов, она имеет небольшую диагностическую ценность при подозрении на стабильную стенокардию. Выявление коронарной кальцификации, однако, связано с высокой вероятностью обструктивной ИБС [116].

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ПОКОЕ

2D-ЭхоКГ в покое с доплеровским анализом является полезным методом исследования для обнаружения или исключения возможности других расстройств, таких как клапанные пороки сердца или гипертрофическая кардиомиопатия, как причин возникновения симптомов, и позволяет оценить функцию желудочков (глава 4). В чисто диагностических целях ЭхоКГ может быть полезна у больных с шумами в области сердца, имеющих изменения на ЭКГ, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией или предыдущими ИМ, а также симптомами или признаками СН. Последние достижения в доплеровской визуализации тканей и измерения скорости деформации значительно улучшили возможности для изучения диастолической функции, но клиническое значение изолированной диастолической дисфункции в плане лечения и прогноза до сих пор четко не определены.

АМБУЛАТОРНОЕ ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ

ХМ (глава 2) редко добавляет дополнительную диагностическую информацию к той, что дает проведение стресс-тестов, но оно может выявить ишемию миокарда во время обычной повседневной деятельности [117] у 10-15% больных со стабильной стенокардией, которые не демонстрируют диагностически значимую депрессию сегмента ST во время стресс-тестов [118]. Это может произойти у пациентов, у которых важную роль в патогенезе ишемии миокарда играет коронарный вазоспазм. Таким образом, мониторинг ЭКГ является более полезным методом диагностики у больных с симптомами динамического стеноза или коронарного вазоспазма.

ЭКГ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Нагрузочные тесты (тредмил-тест или велоэргометрия) с ЭКГ-мониторингом в 12 стандартных отведениях считают методом выбора для диагностики ишемии миокарда у большинства пациентов с подозрением на стабильную стенокардию из-за своей простоты и выгодной стоимости (табл. 17.6) [102] (главы 8 и 25).

Основными диагностическими критериями изменения ЭКГ во время пробы является горизонтальная или косонисходящая депрессия ST $\geq 0,1$ мВ, сохраняющиеся по меньшей мере 0,06-0,08 с после точки J, в одном или нескольких отведениях ЭКГ (рис. 17.18) [102]

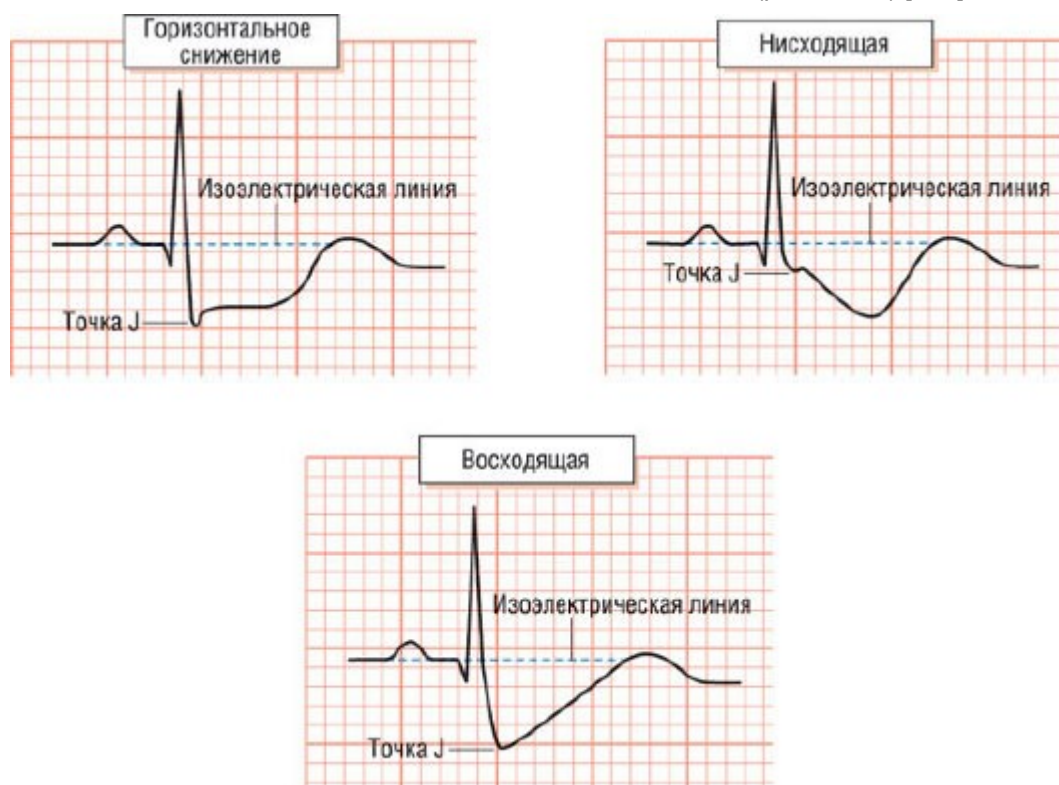


Рис. 17.18. Три разных типа депрессии сегмента ST, которые можно увидеть во время стресс-тестов: горизонтальное (пологое) снижение, восходящее и нисходящее снижение. Величина горизонтальной или нисходящей депрессии сегмента ST $\geq 1,0$ мм обычно рассматривается как пороговое значение для диагностики обструктивной болезни венечных артерий, причем нисходящая депрессия сегмента ST представляется более специфичным признаком. Восходящая депрессия сегмента ST менее специфична для заболевания венечных артерий, но восходящая депрессия сегмента ST $\geq 2,0$ или $\geq 1,5$ мм на 0,08 с от точки J имеет достаточную специфичность для предположения коронарной болезни сердца. Изменено (с разрешения): Barnabei L., Marazia S., De Caterina R. Receiver operating characteristic (ROC) curves and the definition of threshold levels to diagnose coronary artery disease on electrocardiographic stress testing. Part I: The use of ROC curves in diagnostic medicine and electrocardiographic markers of ischaemia // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). - 2007. - Vol. 8. - P. 873-885.

Таблица 17.6. Неинвазивные тесты для диагностики и риск-стратификации стабильной стенокардии

Тест	Рекомендовано использовать	Комментарии
ЭКГ с физической нагрузкой	Метод выбора у большинства пациентов	Трудно интерпретировать при исходно измененной ЭКГ
Стресс-ЭхоКГ или перфузионная сцинтиграфия	Пациенты с неинтерпретируемой ЭКГ. Неубедительные данные ЭКГ с физической нагрузкой. Для точного определения локализации ишемии	Визуализирующие тесты более информативны, чем ЭКГ. Физическая нагрузка более физиологична, чем фармакологическая. ЭхоКГ более информативна, чем ядерные методы, и не использует радиацию, но интерпретация данных более зависима от оператора и возможна плохая визуализация у некоторых пациентов
Перфузионная сцинтиграфия миокарда или фармакологическая стресс-ЭхоКГ	Пациенты, неспособные выполнить физическую нагрузку. Предпочтительно, если также необходима оценка объема непораженного миокарда	ЭхоКГ более информативна, чем ядерные методы, и не использует радиацию, но интерпретация данных более зависима от оператора и возможна плохая визуализация у некоторых пациентов

Стоит отметить, что примерно у 15% пациентов диагностически значимые изменения сегмента ST появляются на этапе восстановления, а не в ходе активной фазы нагрузки [120].

Для получения максимальной диагностической информации от нагрузочных тестов последние должны осуществляться без антиишемической терапии. Существуют многочисленные обзоры и метаанализы выполнения нагрузочных тестов для диагностики ИБС [121-123], которые показывают различные диагностические значения в зависимости от выбранного порогового значения. Используя депрессию ST $\geq 0,1$ мВ или 1 мм в качестве критерия положительного результата теста, чувствительность и специфичность для выявления ИБС находится в диапазоне между 23-100% (в среднем 68%) и 17-100% (в среднем 77%) соответственно. При анализе этих исследований с исключением предвзятости чувствительность составила 50%, а специфичность 90% [124].

Положительная прогностическая ценность диагностики ИБС при нагрузочных тестах возрастает до 90%, если депрессия сегмента ST сопровождается возникновением приступа типичной стенокардии, если это происходит на ранней стадии нагрузки или сохраняется более 5 мин на этапе восстановления, и если депрессия ST превышает 0,2 мВ [125]. Раннее появление, наличие изменений в нескольких отведениях и медленная нормализация после нагрузки также свидетельствуют о многососудистом поражении.

Оценивая точность нагрузочных проб, так же как и других неинвазивных методов, для диагностики обструктивных форм ИБС, следует принимать во внимание внутреннее предубеждение, которое может объяснять количество ошибочных результатов. Это предубеждение состоит в том, что наличие или отсутствие обструктивного поражения венечных артерий является "золотым стандартом" диагностической точности. Действительно, с одной стороны, неинвазивные тесты могут обнаружить ишемию миокарда, которая может быть вызвана спазмом венечных сосудов или дисфункцией на уровне микроциркулярного русла. С другой стороны, обструктивный атеросклероз не всегда приводит к ишемии миокарда во время стресса (например, при наличии хорошо развитого коллатерального кровообращения).

Для улучшения диагностической точности нагрузочных тестов были предложены и некоторые другие переменные, в том числе изменения QRS и U волн, наклон ST/HR или ST/HR индекс и петля восстановления ST/HR , но, несмотря на свой потенциал, они еще не полностью реализованы в клинической практике [126, 127].

Интерпретация изменений сегмента ST при нагрузочных пробах должна быть индивидуальной, с учетом предварительной оценки вероятности наличия у данного пациента обструктивной ИБС, которая в основном зависит от характерной симптоматики, а также зависит от факторов риска, особенно возраста (табл. 17.7) [102]. Действительно, в связи с субоптимальной чувствительностью и специфичностью нагрузочной пробы предварительная оценка влияет на уровень вероятности ИБС согласно теореме Байеса.

Таблица 17.7. Претестовая (вверху таблицы) и послетестовая (внизу таблицы) вероятность наличия ИБС в соответствии с особенностями болей в грудной клетке, пола и возраста. Значения представляют процент больных с установленным значимым обструктивным коронарным атеросклерозом при ангиографии

Возраст (лет)	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия			Боли неангинозного характера	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины
30-39	69,7	25,8	21,8	4,2		5,2	0,8
40-49	87,3	55,2	46,1	13,3		14,1	2,8
50-59	92,0	79,4	58,9	32,4		21,5	8,4
60-69	94,3	90,1	67,1	54,4		28,1	18,6
Возраст (лет)	Депрессия ST (мВ)	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Боли неангинозного характера	
		Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	0,00-0,04	25	7	6	1	1	<1
	0,05-0,09	68	24	2	4	5	1
	0,10-0,14	83	42	38	9	10	2
	0,15-0,19	91	59	55	15	19	3
	0,20-0,24	96	79	76	33	39	8
	>0,25	99	93	92	63	68	24
40-49	0,00-0,04	61	22	16	3	4	1

	0,05-0,09	86	53	44	12	13	3
	0,10-0,14	94	72	64	25	26	6
	0,15-0,19	97	84	78	39	41	11
	0,20-0,24	99	93	91	63	65	24
	>0,25	>99	98	97	86	87	53
50-59	0,00-0,04	73	47	25	10	6	2
	0,05-0,09	91	78	57	31	20	8
	0,10-0,14	96	89	75	50	37	16
	0,15-0,19	98	94	86	67	53	28
	0,20-0,24	99	98	94	84	75	50
	>0,25	>99	99	98	95	91	78
60-69	0,00-0,04	79	69	32	21	8	5
	0,05-0,09	94	90	65	52	26	17
	0,10-0,14	97	95	81	72	45	33
	0,15-0,19	99	98	89	83	62	49
	0,20-0,24	99	99	96	93	81	72
	>0,25	>99	99	99	98	94	90

Изменено (с разрешения): Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 1997. - Vol. 18. - P. 394-413.

Теорема Байеса позволяет рассчитать вероятность того, что у пациента будет заболевание при наличии положительных или отрицательных диагностических тестов. Согласно этой теореме вероятность заболевания зависит не только от чувствительности и специфичности теста, но и от предварительной оценки вероятности заболевания в популяции, к которой принадлежит пациент (рис. 17.19) [128]. Таким образом, диагностические тесты являются особенно полезными и максимально информативными у больных с промежуточным уровнем вероятности заболевания. Действительно, у пациентов с низким уровнем вероятности ИБС (например, 30-летняя женщина с нетипичной стенокардией) депрессия сегмента ST имеет низкую прогностическую ценность для ИБС из-за высокой доли ложноположительных результатов. Как следствие, тест обычно не рекомендуется в диагностических целях для асимптомных лиц с хорошим профилем факторов риска. С другой стороны, у пациентов с высоким уровнем предварительного тестирования вероятности ИБС (например, 60-летний мужчина, страдающий диабетом, с клиникой типичной стенокардии) положительный нагрузочный тест может носить лишь подтверждающий характер, тогда как отрицательный тест не позволяет исключить обструктивную ИБС. Тем не менее проведение нагрузочных тестов полезно у этих больных в качестве предоставления дополнительной информации о тяжести ишемии, степени функционального ограничения и прогнозе [129]. Точное определение верхней и нижней границы промежуточной вероятности врач определяет индивидуально для каждого пациента, но были предложены значения в 10 и 90% соответственно [124].

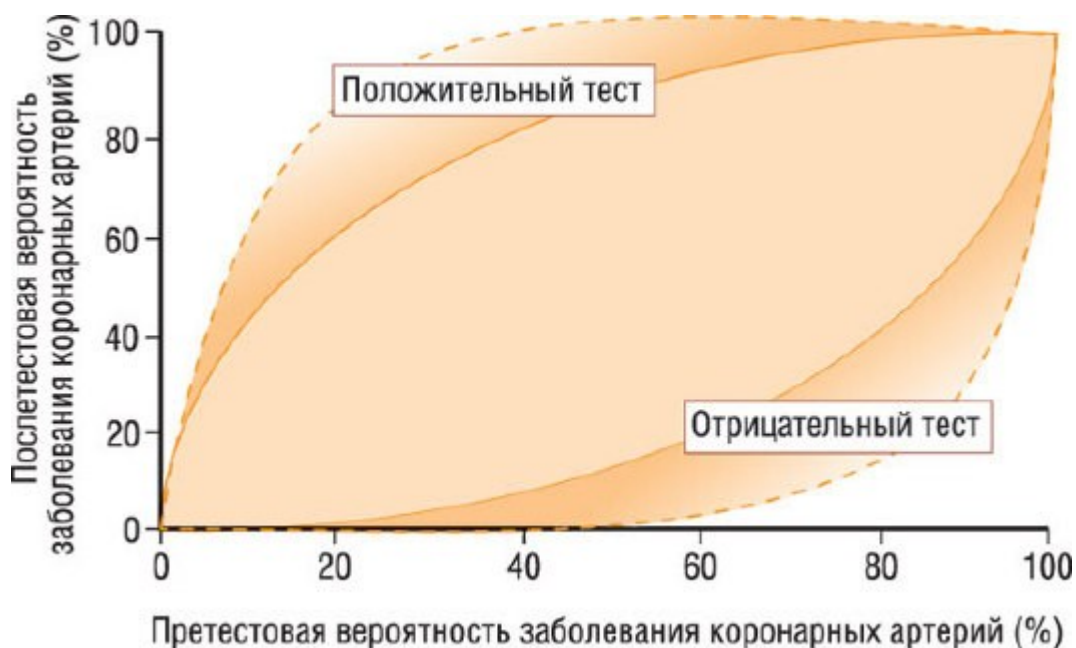


Рис. 17.19. Взаимосвязь предварительной (до теста) вероятности обструктивной болезни венечных артерий и послетестовой вероятности заболевания в зависимости от результатов диагностического неинвазивного теста с чувствительностью и специфичностью 75% (сплошные линии), а также теста с чувствительностью и специфичностью 90% (пунктирная линия). При первом случае можно отметить, что при положительном тесте (верхняя сплошная линия) послетестовая вероятность болезни становится достаточно высокой (50%), только если предварительная (до теста) вероятность составляла не менее 20%. Послетестовая вероятность постепенно увеличивается с увеличением претестовой вероятности. С другой стороны, если претестовая вероятность повышена, вероятность заболевания остается высокой, даже в случае отрицательного результата (нижняя сплошная линия). Точность диагностики значительно возрастает с тестами с очень высокой чувствительностью и специфичностью, более того, в случае претестовой вероятности 20% такой тест обладает 85% положительной диагностической ценностью для данного заболевания. Тем не менее нужно отметить, что в том случае, когда предварительная вероятность является очень низкой (например, 5%), положительный результат теста связан с наличием заболевания только в 45% случаев (верхняя пунктирная линия). С другой стороны, если претестовая вероятность высока, послетестовая вероятность остается высокой даже при наличии отрицательного результата (нижняя пунктирная линия). Изменено (с разрешения): Epstein S.E. Implications of probability analysis on the strategy used for noninvasive detection of coronary artery disease. Role of single or combined use of exercise electrocardiographic testing, radionuclide cineangiography and myocardial perfusion imaging // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol. 46. - P. 491-499.

Нагрузочные тесты имеют ограниченную ценность у пациентов с исходно измененной ЭКГ, включая БЛНПГ, нарушения ритма или WPW-синдром, который препятствует правильному толкованию изменений сегмента ST. Ложноположительные результаты нагрузочных тестов также часто встречаются у больных с неспецифическими изменениями сегмента ST/T из-за гипертрофии ЛЖ, электролитного дисбаланса или ЛС (например, наперстянки).

Важной проблемой остается диагностика обструктивной ИБС у женщин, у которых депрессия сегмента ST при нагрузочных тестах имеет более низкую специфичность, чем у мужчин (т.е. чаще ложноположительный результат). Однако, когда предварительная оценка вероятности заболевания точно определена, при нормальной ЭКГ в покое нагрузочные тесты имеют такую же надежность у женщин, как и у мужчин [130].

НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ В КОМБИНАЦИИ С ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ

Лучшими методами визуализирующих стресс-тестов являются перфузионная сцинтиграфия и ЭхоКГ. Оба они могут быть использованы в сочетании с физической или фармакологической нагрузкой. К новым методам визуализации также относится стресс-MPT, как правило, выполняемая с фармакологической нагрузкой.

Стресс-методы визуализации имеют ряд преимуществ перед обычными нагрузочными пробами (см. табл. 17.6) для выявления обструктивной ИБС: способность к количественной оценке и локализации области ишемии, а также возможность предоставить диагностическую информацию при наличии изменений на ЭКГ покоя или неспособности пациентов выполнить физические упражнения. Такие методы с учетом их возможностей выявлять локализацию ишемии часто предпочитают проводить больным с предшествующей ЧТА или АКШ. Кроме того, у больных с умеренным уровнем поражения венечных артерий по данным ангиографии визуализация ишемии миокарда в соответствующей области является предиктором развития будущих событий в этой области, тогда как отрицательный тест идентифицирует пациентов с низким риском сердечных осложнений.

Таким образом, визуализирующие стресс-методы могут рассматриваться в качестве альтернативы стандартным нагрузочным пробам для обнаружения ишемии, однако они более дороги и трудоемки и менее рентабельны. Таким образом, в диагностических целях они рекомендованы только пациентам с неубедительными результатами стресс-теста или когда ЭКГ не интерпретируется [102].

СЦИНТИГРАФИЯ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Перфузионная сцинтиграфия миокарда с физической нагрузкой является надежным неинвазивным методом оценки региональной перфузии миокарда и позволяет диагностировать ишемию миокарда, выявляя обратимое снижение захвата изотопа миокардом на пике нагрузки в зоне стенозирования венечной артерии по сравнению с картиной в состоянии покоя (рис. 17.20).

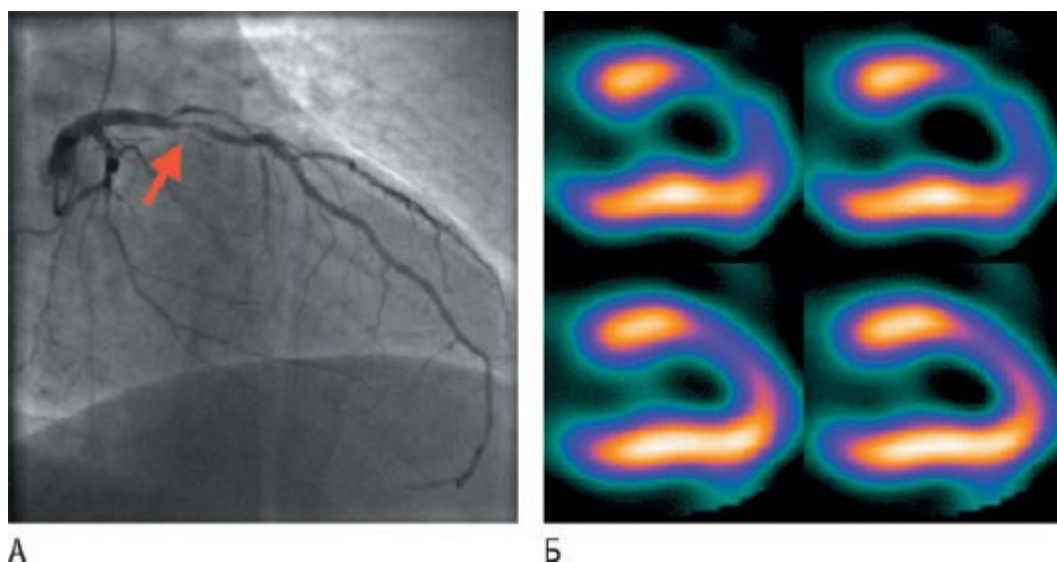


Рис. 17.20. А - выраженный стеноз выявляется в левой передней нисходящей венечной артерии (стрелка) при коронарной ангиографии. Б - ОФЭКТ определяет ишемическую область как стресс-индуцированный дефект перфузии (верхняя панель), обнаруживаемый с помощью меченных Te^{99} молекул метилизобутилизонитрила (слева) или Ta^{201} (справа). Изображения в покое (нижняя панель) показывают частичное перераспределение радиоизотопов. Взятые вместе, эти результаты указывают на наличие перенесенного переднеапикального ИМ с индуцибельной ишемией миокарда в периинфарктной зоне. Материал предоставлен Paolo Marzullo, Laboratory of Nuclear Cardiology, CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy.

Три доступных изотопа: Ta^{201} , меченный Te^{99} сестамиби или тетрофосмин имеют сопоставимую точность для диагностики ИБС.

Опубликованные данные по чувствительности и спе-цифичности метода в диагностике ИБС разнообразны и зависят от характеристик исследуемого населения (например, пола, имеющихся симптомов, медикаментозной терапии, наличия предыдущих ИМ и т.д.), техники визуализации (плоской или спектральной, качественный или полуколичественный анализ), а также опыта работы центра. В целом, сцинтиграфия миокарда с физической нагрузкой является более чувствительным методом для диагностики ИБС, чем обычные нагрузочные тесты. Чувствительность этого метода находится в диапазоне от 70-98%, специфичность 40-90% [102].

Сцинтиграфические исследования точнее, чем нагрузочные тесты, в диагностике многососудистого поражения коронарного русла и обнаружения местоположения и степени ишемии миокарда [102].

Фармакологические нагрузки могут быть использованы в качестве альтернативы у пациентов, которые не могут выполнить физическую нагрузку (например, пожилые или пациенты с заболеванием периферических сосудов или выраженной одышкой) [131]. Они включают в себя симпатомиметик добутамин, который вызывает увеличение потребления кислорода миокардом, моделируя, таким образом, физические упражнения, а также артериальные вазодилататоры - дипиридамолом и аденозин, которые из-за феномена обкрадывания вызывают субэндокардиальную гипоперфузию регионов миокарда, ассоциированных со стенозированной венечной артерией.

Диагностическая точность тестов с фармакологическими пробами аналогична таковой при пробе с физической нагрузкой [132]. Последняя, однако, является предпочтительной из-за более очевидного соотношения уровня физической нагрузки с реальной физической активностью пациента, а также дополнительной диагностической и прогностической информации, получаемой по результатам физической нагрузки.

Радионуклидная ангиография использовалась в пре-дыдущие годы для диагностики обструктивной коронарной болезни сердца, но в настоящее время перестала быть популярной, поскольку не добавляет диагностической информации к предоставляемой другими неинвазивными тестами.

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Стресс-ЭхоКГ является альтернативой перфузионной сцинтиграфии миокарда в качестве второго эшелона после стандартной нагрузочной пробы и имеет аналогичные показания и преимущества, включая более надежную диагностику многососудистого поражения и локализации ишемии миокарда [133]. Ее применение в качестве альтернативы нагрузочной пробы сомнительно (см. табл. 17.6).

Диагностика ИБС по стресс-ЭхоКГ основана на обнаружении стресс-индуцированных обратимых нарушений движения стенки ЛЖ. По сравнению со сцинтиграфией, к неудобствам относятся низкое качество изображения примерно у 15% пациентов, более высокая зависимость интерпретации результатов от оператора, более низкая чувствительность (в частности, для однососудистого поражения левой огибающей венечной артерии), необходимость специальной подготовки для правильной работы и интерпретации результатов, затруднения оценки ишемии в базальных отделах ЛЖ. Неспособность к изображению на пике нагрузки является незначительным недостатком, так как нарушения сократимости обычно не нормализуются сразу после прекращения нагрузки.

Стресс-ЭхоКГ, однако, имеет некоторые преимущества по сравнению с перфузионной сцинтиграфией, в том числе большую специфичность, возможность более широкой оценки сердечной анатомии и функции, большую доступность, меньшую стоимость и большую безопасность (отсутствие воздействия радиации).

Фармакологические нагрузки используются в стресс-ЭхоКГ чаще, чем физические. Показания к фармакологической стресс-ЭхоКГ такие же, как и для фармакологической сцинтиграфии. У пациентов с негативными результатами часто добавляют атропин либо добутамин (особенно у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы) или дипиридамолом, которые повышают ЧСС и чувствительность теста.

При сравнении различных стресс-тестов чувствительность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и с применением добутамина для диагностики обструктивной ИБС оказалась аналогичной, тогда как чувствительность стресс-ЭхоКГ с применением дипиридамола была ниже, а специфичность не отличалась друг от друга [134].

СТРЕСС-MPT

MPT стресс-тестирование в сочетании с инфузией добутамина может определить отклонения движения стенок, индуцированные ишемией, и выгодно отличается от стресс-ЭХО с добутамином более высоким качеством изображения [135] (глава 5). Сообщалось о низкой частоте случаев нормальной MPT с добутамином [136]. Миокардиальная перфузия при MPT охватывает весь желудочек с помощью мультиспирального изображения. Хотя этот метод еще находится в процессе разработки, результаты уже хороши по сравнению с другими методами визуализации [137]. Ограниченная доступность, высокая стоимость, а также некоторые трудности, связанные с необходимостью непрерывного контроля за пациентом во время стресс-теста, в настоящее время ограничивают использование данного метода для диагностики в клинической практике.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Последние значительные достижения в области технологий в большой степени преодолели проблему пространственного разрешения и артефакта движения, которые долгое время являлись сдерживающими факторами для этого типа изображения. Два метода визуализации такого рода включают сверхбыструю томографию, или ЭЛКТ, и МСКТ. Оба эти метода были утверждены для количественной оценки степени коронарной кальцификации, которая более тесно коррелирует с общей тяжестью поражения, чем с локализацией или степенью стеноза [138, 139]. Оценка коронарной кальцификации, однако, не рекомендована в качестве рутинного метода диагностики стабильной стенокардии [102].

Улучшение качества визуализации и разрешения позволяет выполнять коронарографию путем в/в инъекций контрастного вещества с МСКТ и является наиболее перспективной техникой для неинвазивной визуализации венечных артерий. МСКТ-ангиография точно определяет наличие и степень обструктивной ИБС для последующей реваскуляризации пациентов с симптомами. Однако негативное и позитивное прогностическое значение в самых последних сравнительных исследованиях свидетельствует, что КТ-ангиография не может заменить инвазивную коронарную ангиографию в диагностических целях, а кроме того, включает более высокие дозы облучения [140].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ АНГИОГРАФИЯ

Контрастная МРТ-коронарография также позволяет неинвазивно оценить просвет венечных артерий [141] и, кроме того, имеет потенциал для характеристики атеросклеротической бляшки [142] (глава 5). Дополнительным преимуществом методики является то, что она имеет значительный потенциал для оценки общей сердечной анатомии и функции. Однако в настоящее время она по-прежнему не рекомендована для исследований в клинической практике.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

Коронарография

По определению, обструктивная ИБС, являющаяся причиной стабильной стенокардии, диагностируется по наличию стеноза венечной артерии по данным ангиографии. Тем не менее с учетом небольшого, но определенного риска осложнений и ее стоимости, коронарная ангиография не может быть рекомендована как обычная диагностическая процедура для дифференциальной диагностики боли в грудной клетке. Частота осложнений, связанных с рутинной диагностической катетеризацией у больных, составляет 1-2%. Общая смертность от ИМ или инсульта составляет порядка 0,1-0,2%.

Коронарная ангиография (глава 8) в качестве диагностического метода должна проводиться у конкретных пациентов, в том числе:

- у пациентов, которые имеют высокую вероятность необходимости проведения реваскуляризации миокарда;
- у пациентов с высоким риском, перенесших реанимационные мероприятия в связи с развитием ВСС или угрожающих жизни желудочковых аритмий, у которых постановка окончательного диагноза о наличии или отсутствии ишемической болезни необходима для определения дальнейшей тактики ведения;
- у пациентов со стенокардией, у которых диагноз ИБС не подтвержден с помощью неинвазивных методов.

Коронарная ангиография для диагностических целей не должна выполняться:

- больным с ИБС, которые отказываются от реваскуляризации миокарда;
- больным с ИБС, у которых диагноз ИБС явно подтвержден результатами неинвазивного тестирования.

Рекомендации по диагностической коронарной ангиографии приведены в табл. 17.8

Таблица 17.8. Показания к проведению диагностической коронарной ангиографии

Доказательства и/или общее мнение, что диагностическая коронарная ангиография показана

Пациенты с тяжелой стабильной стенокардией (класс 3 или больше по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества), несмотря на оптимальное лечение
Пережившие остановку сердца
Пациенты с опасными для жизни нарушениями желудочкового ритма
Пациенты, ранее перенесшие реваскуляризацию миокарда, у которых рано развивается рецидив средней или тяжелой стенокардии
Противоречивые данные и/или расхождение мнений о том, что диагностическая коронарная ангиография показана, но вес доказательств/ мнений в пользу ее необходимости несколько выше
Пациенты с умеренной или высокой претестовой вероятностью ИБС после клинического обследования и неубедительных данных неинвазивного тестирования, или противоречивых результатов различных неинвазивных исследований
Пациенты с высоким риском рестеноза по данным неинвазивных тестов после чрескожных коронарных вмешательств, выполненных в месте, имеющем решающее значение для определения прогноза
Доказательства или общее мнение, что диагностическая коронарография не показана
Пациенты, которым диагноз ИБС достоверно подтвержден с помощью неинвазивных тестов
Пациенты, отказывающиеся от реваскуляризации миокарда

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Внутрисосудистое УЗИ позволяет получать изображения венечных артерий при прохождении ультразвукового катетера в просвет венечной артерии (глава 8). Это позволяет точно измерить диаметр просвета венечных артерий, оценить повреждение и степень ремоделирования сосудов, а также оценить степень атероматозного поражения и отложения кальция. Оно также позволяет детально оценить поражение, являющееся мишенью для вмешательства, относительно места, установки и степени дилатации коронарных стентов, а также посттрансплантационную васкулопатию [143]. Эта техника играет важную роль в специализированных медицинских учреждениях, в частности, в качестве дополнения к ЧТА. Таким образом, правильнее было бы использовать ее в конкретных условиях и для исследовательских целей, чем для широкого практического использования в качестве первой линии для исследования ИБС (глава 8) [102].

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Функциональная тяжесть поражения венечных артерий после ангиографии может быть оценена либо путем измерения коронарного резерва с помощью внутрикоронарного доплеровского исследования [144], либо с помощью внутрикоронарного измерения давления кровотока [145,146]. Оба метода включают индукцию гиперемии посредством внутрикоронарной инъекции сосудорасширяющих агентов. Такие физиологические измерения могут облегчить диагностику в случаях промежуточной степени стеноза (визуальная оценка 30-70% в диаметре) и помочь более обоснованному решению относительно целесообразности реваскуляризации. Они не должны, однако, использоваться регулярно [102].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Данные о прогнозе стабильной ИБС можно получить исходя из клинической картины заболевания и результатов неинвазивных методов обследования. При этом оцениваются два важнейших прогностических фактора, а именно функция ЛЖ, присутствие и степень тяжести ишемии миокарда. В некоторых случаях риск для пациента можно оценить с помощью инвазивного исследования анатомии венечных сосудов.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Степень тяжести и частота приступов боли в грудной клетке имеют значение для оценки прогноза, как и следует из классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Действительно, низкий порог возникновения ангинозного приступа обычно говорит о выраженном снижении резервов коронарного кровотока [147]. Симптомы острой дисфункции ЛЖ в ходе приступа стенокардии, возможно свидетельствующие об обширном характере ишемии миокарда, также ухудшают прогноз. С другой стороны, зависимость между симптомами и степенью тяжести ИБС недостаточно четкая, что ограничивает значимость клинических симптомов для оценки прогноза. Данные физикального осмотра также помогут в оценке риска. Наличие поражения периферических сосудов (сонных артерий или артерий нижних конечностей) у пациентов со стабильной стенокардией повышает риск появления сердечно-сосудистых осложнений в будущем. Кроме того, признаки СН (отражающие функциональную активность ЛЖ) свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе.

У всех пациентов с подозрением на ишемическую болезнь, включая стабильную стенокардию, необходимо определить уровень глюкозы крови натощак и также натощак оценить липидный профиль, в том числе общий ХС, ЛПВП, ЛПНП и триглицериды. Результаты анализа позволят определить степень риска для данного пациента и оценить необходимость лечения. Ожирение, и в особенности признаки метаболического синдрома, обычно говорят о неблагоприятном прогнозе как у пациентов с уже установленным диагнозом, так и тех, у которых заболевание протекает бессимптомно. Метаболический синдром может быть подтвержден с помощью измерения окружности талии, АД, уровней ЛПВП, триглицеридов и глюкозы натощак, что предоставляет дополнительные прогностические данные помимо тех, которые доступны при использовании стандартной Фремингемской шкалы риска, причем без значительного увеличения расходов на дополнительные лабораторные исследования. Дальнейшие лабораторные тесты, включая измерение уровней аполипопротеинов, гомоцистеина, липопротеинов, патологии гемостаза и маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, рассматриваются в качестве методов дальнейшего улучшения оценки риска. В последнее время получены данные, что уровень мозгового натрий-уретического пептида позволяет прогнозировать степень риска независимо от возраста, ФВ ЛЖ и обычных факторов риска. На данный момент, однако, дополнительная прогностическая информация, предоставляемая указанными биохимическими маркерами в случаях стабильной стенокардии, представляется достаточно ограниченной. Пока не получено данных о том, что использование этих маркеров сможет значительно улучшить существующие терапевтические стратегии, достаточно убедительных для того, чтобы рекомендовать их для всех пациентов, особенно с учетом высокой стоимости тестов и ограниченной возможности их выполнения.

Присутствие изменений на стандартной ЭКГ в 12 отведениях (в частности Q-волн, стойких изменений волны ST-T), а также признаки увеличения ЛЖ или застоя в малом круге кровообращения, выявляемые при рентгенографии грудной клетки, также относятся к числу прогностически неблагоприятных факторов [148].

Существует достаточно много общедоступных формул, учитывающих множественные факторы риска, для расчета общего риска развития заболевания венечных сосудов или ССЗ у пациентов с отсутствием указанных диагнозов. С другой стороны, эти формулы не подходят для той части популяции, у которой уже отмечаются симптомы. Несмотря на то что уже разработаны шкалы для прогнозирования развития заболевания венечных сосудов, использующие клинические данные, информацию, полученную в ходе нагрузочных проб или их комбинацию, число таких шкал относительно невелико и их применение ограничено группой пациентов, способных выполнять нагрузочные пробы. Существует переработанная версия Фремингемской формулы расчета риска, которая была адаптирована для использования у пациентов с уже существующими ССЗ, но она не позволяет провести четкое различие между первичными проявлениями заболевания венечных сосудов и уже имеющимися симптомами. Информация из баз данных медицинских учреждений (например, Duke database) также была использована для создания номограмм, позволяющих определить абсолютные уровни риска возникновения заболевания венечных сосудов и летальности, используя различные комбинации данных, полученных в ходе неинвазивных

методов обследования и коронарной ангиографии. Однако эти методики оценки, разработанные на основе данных популяционного анализа, полученных около 30 лет назад, не являются специфичными для популяции со стабильной стенокардией и не могут широко использоваться. Сравнительно недавно была разработана Европейская шкала оценки стенокардии, которая представляет собой простой и объективный инструмент, позволяющий рассчитать риск летального исхода или возникновения ИМ, не приводящего к смерти, у пациентов со стабильной стенокардией. Для этого используются шесть прогностических факторов: сопутствующая патология, диабет, оценка стенокардии по шкале, продолжительность симптомов, функция ЛЖ и признаки нарушений реполяризации, выявляемые на ЭКГ в состоянии покоя [1]. Точность прогноза данной шкалы сопоставима с более старыми шкалами, однако она более четко соответствует современной популяции (рис. 17.21).

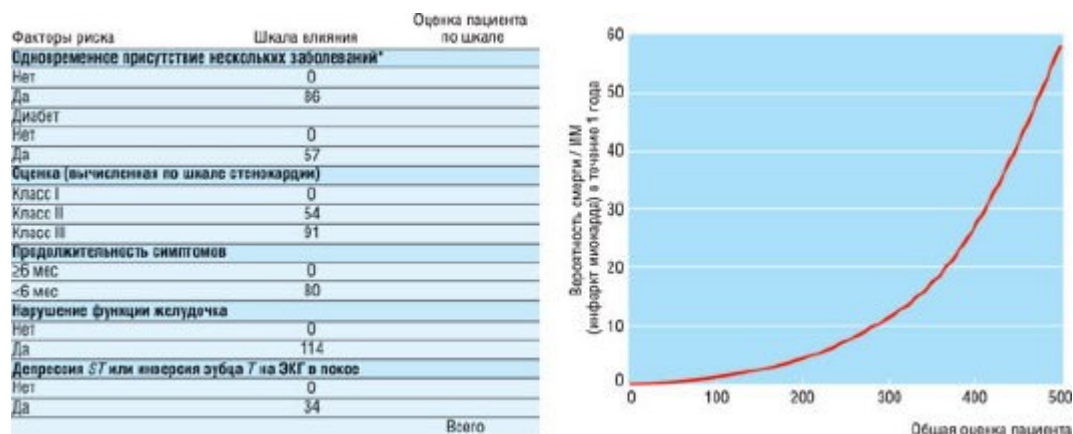


Рис. 17.21. Слева: оценочный лист расчета риска для пациентов со стабильной стенокардией на основе результатов Европейского исследования стабильной стенокардии (Euro heart survey of stable angina), обзора, проводившегося в 156 кардиологических поликлиниках. Справа: схема, определяющая предполагаемую вероятность смерти или нефатального ИМ в течение ближайшего года от момента обследования в зависимости от сочетания клинических данных и результатов обследования у больных со стабильной стенокардией.* Одно или более цереброваскулярных событий в анамнезе; заболевания печени, такие как хронический гепатит или цирроз печени, или другие заболевания с повышением уровня трансаминаз более чем в три раза от верхней границы нормы; заболевания периферических сосудов, определяющиеся как хромота в покое или при физической нагрузке, ампутация в связи с артериальной сосудистой недостаточностью, сосудистая хирургия (восстановление или шунтирование), или ангиопластика в конечностях, документально подтвержденная аневризма аорты, или признаки нарушения артериального кровотока, полученные неинвазивными методиками обследования; ХПН, требующая хронического диализа или трансплантации почки или приводящая к уровню сывороточного креатинина больше, чем 200 мкмоль/л; хронические заболевания дыхательных путей, определяемые как ранее диагностированные врачом или если пациент получает бронхолитики, или FEV1 <75%, PaO2 <60%, или PaCO2 > 50% по данным предыдущих обследований; хронические воспалительные состояния, определяемые как ревматоидный артрит, системная красная волчанка или другие заболеваниями соединительной ткани, ревматические полимиалгии и так далее; злокачественные новообразования, определяется как диагноз злокачественного процесса в течение последнего года или активное злокачественное новообразование. Изменено (с разрешения): Daly C.A., De Stavola B., Lopez Sendon J.L. et al. Predicting prognosis in stable angina results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - P. 262-267.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Наиболее мощным самостоятельным предиктором долговременной выживаемости пациентов со стабильной ИБС считают ФВ ЛЖ. У пациентов со стабильной стенокардией смертность нарастает с уменьшением ФВ. В ходе исследования CASS было установлено, что 12-летняя выживаемость у пациентов с ФВ >50%, 35-49 и <35% составляет 73, 45 и 21% соответственно [151]. Клиническая оценка, как отмечалось ранее, может выявить пациентов с симптомами СН, которые вследствие этого составляют группу с существенно более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в будущем. С другой стороны, бессимптомная желудочковая дисфункция встречается не так уж редко, но, как было продемонстрировано, является вдвое более значимым фактором риска, чем

СН с явными симптомами. Поэтому оценка функции ЛЖ крайне желательна для определения степени риска у пациентов со стабильной стенокардией. Наиболее простым способом оценки функции ЛЖ представляется 2D-ЭхоКГ. Однако, вследствие некоторых технических аспектов (неадекватное "эхо-окно"), ЭхоКГ может не позволить правильно оценить функцию ЛЖ примерно у 10% пациентов. В подобных случаях необходимо использование других визуализирующих методик обследования (например, сцинтиграфии или МРТ сердечно-сосудистой системы). В ряде случаев удобнее оценивать функцию ЛЖ с помощью других методов. Например, у пациентов, проходящих нагрузочный тест, визуализация при котором осуществляется с помощью сцинтиграфии или МРТ, функцию ЛЖ можно оценить непосредственно во время теста. Аналогично у пациентов, которым по каким-либо показаниям проводится коронарная ангиография, сократительную функцию ЛЖ можно оценить с помощью ЛЖ-ангиографии, проводимой непосредственно во время инвазивной процедуры.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Стресс-ЭКГ служит ключевой методикой для оценки объема сердечной мышцы, который находится в состоянии повышенного риска ишемии. Высокая толерантность к нагрузке при отсутствии ишемии рассматривается как прогностически благоприятный признак [152]. Действительно, по данным исследования CASS, завершение 2-го этапа протокола Брюса в ходе проведения стресс-теста на беговой дорожке и отсутствие ишемии четко ассоциировались с показателем смертности в течение года <1% даже при отсутствии терапии антитромбоцитарными препаратами и статинами. Необходимо также отметить, что очень низкая смертность была отмечена у пациентов, которые смогли пройти дальше 4-го этапа протокола Брюса, несмотря на поражение трех сосудов [153].

Возникновение ишемии миокарда во время физических упражнений, в особенности, если она появляется при небольшом уровне нагрузки и сочетается с низкой ФВ, предполагает крайне неблагоприятный прогноз [129]. Особенности ЭКГ, относящиеся к прогностически неблагоприятными признакам, перечислены в табл. 17.9.

Таблица 17.9. Результаты основных неинвазивных стресс-тестов, указывающие на высокую степень риска

ЭКГ с физической нагрузкой	<p>Депрессия сегмента $ST \geq 1$ мм на 1-й ступени стандартного протокола Брюса.</p> <p>Медленное восстановление депрессии ST (>5 мин) после нагрузки.</p> <p>Достижение рабочей нагрузки <4 МЕТ.</p> <p>Аномальная реакция АД.</p> <p>Оценка по шкале Дьюка ≤ -11</p>
Сцинтиграфия миокарда с физической нагрузкой	<p>Многочисленные и/или крупные и/или серьезные обратимые дефекты перфузии.</p> <p>Стресс-индуцированная дилатация ЛЖ.</p> <p>Стресс-индуцированное повышенное поглощение Ta^{201} легкими</p>
Стресс-ЭхоКГ	<p>Многочисленные и/или крупные и/или серьезные нарушения регионарной сократимости стенок.</p> <p>Стресс-индуцированная дилатация ЛЖ</p>

Были также предложены комплексные шкалы, принимающие во внимание симптомы, признаки ишемии на ЭКГ, а также другие параметры нагрузочного теста, которые могут применяться для улучшения прогностической стратификации пациентов со стабильной стенокардией. Шкала Дьюка для тредмил-теста [154] (рис. 17.22), разработанная в больших группах пациентов, учитывает толерантность к нагрузке (продолжительность нагрузки), тяжесть ишемии миокарда (максимальная депрессия сегмента ST) и появление приступа стенокардии, и использует следующую формулу для расчета результата:

продолжительность теста (протокол Bruce, в минутах) - $(5 \times \text{депрессия сегмента ST в ходе нагрузки,}$

в миллиметрах) - $(4 \times \text{оценка по шкале стенокардии}),$

где оценка по шкале стенокардии может принимать значение "0", если приступ во время упражнения не развивается вообще, "1" в том случае, если приступ, возникающий во время теста, не ограничивает его выполнение, и "2" в том случае, когда приступ служит причиной остановки теста.



Рис. 17.22. Номограмма, позволяющая провести примерную оценку прогноза у пациентов с ИБС, подвергшихся стресс-тесту на беговой дорожке по протоколу Брюса. Чтобы получить оценку 5-летней выживаемости или ежегодной смертности (линия "прогноза"), нужно соединить прямой линией значение максимальной депрессии сегмента ST, выявленной в ходе нагрузочного теста (линия "ST-сегмента"), с линией индуцированной нагрузкой "стенокардии", которая будет пересекать линию "ишемии" в определенной точке. Второй линией эту точку нужно соединить с точкой на линии "объем переносимой нагрузки", соответствующей продолжительности нагрузки или MET, достигнутой в ходе проведения теста. Вторая линия пересечет линию "прогноза" в точке, которая и будет соответствовать примерному прогнозу. Здесь же представлена формула расчета индекса теста Дьюка с беговой дорожкой для распределения пациентов в группы с низким, средним и высоким риском (см. подробное описание в тексте). Изменено: Mark D.B., Shaw L., Harrell F.E. Jr. et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease // N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 325. - P. 849-853.

Среди пациентов с подозрением на ИБС две трети тех, у кого отмечалась оценка по шкале Дьюка >5 , выживаемость в течение 4 лет составляла 99% (среднегодовой уровень смертности 0,25%). В то же время в "противоположной части спектра" у 4% пациентов с оценкой ≤ 4 и менее 4-летняя выживаемость равнялась 79% (среднегодовой уровень смертности 5%) [154].

У пациентов, которые могут выполнять нагрузочные тесты и чьи данные ЭКГ можно успешно интерпретировать, дополнительное прогностическое значение нагрузочных тестов с визуализацией по сравнению с ЭКГ стресс-тестом представляется достаточно ограниченным с клинической точки зрения [155]. Показателями неблагоприятного клинического течения у больных со стабильной стенокардией служат размеры дефекта перфузии и/или проявления дисфункции ЛЖ, обнаруживаемые при радионуклидной сцинтиграфии, а также степень патологического движения стенки ЛЖ, выявляемая при ЭхоКГ и индуцированная физической нагрузкой или фармакологическими "стрессорными факторами" (см. табл. 17.9) [156, 157].

Частые преходящие ишемические эпизоды в течение дня, фиксируемые при ХМ, также рассматриваются как критерии более неблагоприятного прогноза [158]. С другой стороны, то, насколько велика дополнительная информация, предоставляемая этими находками, представляется неясным. Однако амбулаторное ХМ поможет в оценке прогноза у пациентов, которые не могут выполнять нагрузочные тесты.

ОЦЕНКА КОРОНАРОГРАММЫ

Крайне важно понимать, что диагностические методики, позволяющие распознавать атеросклеротические бляшки, которые могут в будущем стать причиной острых коронарных заболеваний, пока отсутствуют [159] (глава 8). Таким образом, в настоящее время основные усилия при определении степени риска сфокусированы на использовании неинвазивных методик обследования. Логика состоит в том, чтобы выявить тех пациентов, у которых восстановление сосудистого кровотока сможет уменьшить уровень смертности.

Было предложено несколько прогностических показателей, связывающих степень тяжести заболевания и вероятность развития острых заболеваний сердца в дальнейшем. Наиболее простой и часто используемый из них предполагает деление пациентов на группы в зависимости от поражения одной, двух, трех или основного ствола левой венечной артерии. Недавно было установлено, что распространенность атеросклеротического поражения, оцениваемая по данным ангиографии, является лучшим прогностическим показателем, чем его тяжесть (т.е. число венечных артерий, имеющих критический стеноз) [160]. Таким образом, более высокая смертность в группе пациентов с множественным поражением артерий по сравнению с теми, у которых поражена лишь одна, по-видимому, является следствием большего количества бляшек, не приводящих к стенозированию вообще или вызывающих умеренный стеноз, однако являющихся потенциальным источником острых коронарных эпизодов. Клиническое применение шкал, основанных на степени выраженности коронарного атеросклероза, по-прежнему представляется ограниченным.

По данным исследования CASS, у пациентов, получавших медикаментозное лечение, уровень 12-летней выживаемости составлял 91% при отсутствии поражения венечных артерий, по сравнению с 74% при поражении одной артерии, 59% при поражении двух и 50% при поражении трех артерий [151]. Пациенты с выраженным стенозом основного ствола левой венечной артерии (LM) имеют неблагоприятный прогноз при проведении лечения. Поражение левой передней нисходящей артерии также существенно уменьшает уровень выживаемости. Так, было продемонстрировано, что 5-летняя выживаемость при поражении трех сосудов в сочетании с более чем 95% стенозом левой передней нисходящей артерии составляет 54% по сравнению с 79% при поражении трех сосудов, но без проксимального стеноза левой передней нисходящей артерии [161].

При правильном использовании результаты клинического обследования и неинвазивных тестов предоставляют информацию, достаточную для адекватной оценки вероятности осложнений. Это наиболее соответствует действительности в тех случаях, когда вероятность тяжелого поражения венечных сосудов до проведения обследования представляется низкой. Если оцениваемый среднегодовой риск смертности в результате ССЗ составляет 1%, то эффективность использования коронарографии для выявления тех пациентов, чей прогноз заболевания можно улучшить, будет весьма невелика. С другой стороны, ангиография представляется оправданной для тех пациентов, риск смертности которых составляет более 2% в год. Решение о необходимости использования ангиографии в промежуточной группе пациентов, чей риск сердечно-сосудистой смертности составляет 1-2% в год, должно зависеть от большого количества различных факторов, таких как имеющиеся симптомы, функциональное состояние, образ жизни и род занятий пациента [102], а также сопутствующие заболевания и ответ на первоначальную терапию [162]. Коронарную ангиографию не следует проводить у пациентов, которые отказываются от инвазивных процедур, предпочитают избегать реваскуляризации или не находятся в группе, которой показана реваскуляризация миокарда [162]. В табл. 17.10 приводятся рекомендации по использованию коронарной ангиографии для оценки риска.

Таблица 17.10. Рекомендации по стратификации риска по данным коронарной ангиографии

Пациенты, проходящие диагностическую коронарную ангиографию (см. табл. 17.8)
Пациенты с установленным высоким риском неблагоприятного исхода на основе неинвазивных тестов, включая клиническую оценку, оценку объема миокарда с риском возникновения ишемии, а также оценку функции ЛЖ
Пациенты, которым планируется проведение больших внесердечных хирургических вмешательств, особенно в сфере сосудистой хирургии (пластика аневризма аорты, бедренное шунтирование, каротидная эндартерэктомия), а также установлен риск неблагоприятных исходов на основании неинвазивных тестов, включая оценку объема миокарда с риском возникновения ишемии и функции ЛЖ, от среднего до высокого

ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Терапевтическая стратегия у пациентов со стабильной стенокардией преследует две основные цели. Первая цель состоит в улучшении прогноза путем предотвращения ИМ и смерти. Усилия по предотвращению ИМ и смерти фокусируются преимущественно на снижении частоты возникновения острых коронарных эпизодов и развития дисфункции ЛЖ. Медикаментозное лечение и изменение образа жизни пациента играют важнейшую роль в изменении течения атеросклеротического процесса и "стабилизации" коронарных бляшек, а также уменьшении активации тромбоцитов, фибринолитических и воспалительных изменений, которые способствуют развитию острых коронарных нарушений. Данные лечебные меры могут также замедлить прогрессирование или даже способствовать обратному развитию коронарного атеросклероза. У пациентов с высоким риском осложнений реваскуляризация миокарда предоставляет дополнительную возможность улучшения прогноза с помощью улучшения существующего уровня кровоснабжения.

Вторая цель заключается в уменьшении или ликвидации симптомов с помощью антиангинальных препаратов и использовании реваскуляризации у тех пациентов, у которых медикаментозная терапия оказывается неэффективной.

СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА: ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Основные изменения образа жизни, которые способны привести к улучшению клинического прогноза ИБС, приведены в табл. 17.11.

Таблица 17.11. Рекомендации по изменению образа жизни

Прекращение курения
Оценка статуса курения и совет бросить курить и избегать пассивного курения
Бупропион, варениклин или никотин для лечения пациентов, которые бросают курить
Физическая активность
Физические аэробные упражнения умеренной интенсивности по крайней мере пять раз в неделю
Для больных высокого риска - программы реабилитации под медицинским наблюдением
Диета и снижение массы тела
Снижение массы тела, ИМТ <25 кг/м ² и окружности талии <102/88 см (мужчины/женщины)
Диета, основанная на низком потреблении соли и насыщенных жиров, а также регулярном употреблении фруктов, овощей и рыбы
Умеренное употребление алкогольных напитков не следует запрещать

КУРЕНИЕ

Существует множество доказательств негативного влияния курения на состояние здоровья. Курение уже сейчас убивает 1 из 10 взрослых, а к 2030 г. будет являться причиной смерти 10 млн человек в год [163]. Отрицательный эффект курения зависит от количества выкуриваемого в день табака и общего "стажа" курения [164]. Курение влияет на сердечно-сосудистую систему однонаправленно с другими факторами риска, такими как возраст, пол, артериальная гипертензия и диабет. Пассивное курение, как было обнаружено, также увеличивает риск ИБС. Курение в течение длительного времени приводит к нарушению эндотелий-зависимой способности венечных сосудов к расширению [165]. Усиливающаяся в связи с курением агрегация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных тромбов могут являться причиной острых коронарных нарушений

у курильщиков [166]. Оценка "статуса курильщика" должна проводиться при каждой возможности, и каждого курильщика целесообразно активно убеждать в отказе от курения [167]. Позитивное влияние отказа от курения было широко продемонстрировано и имеет значение в любом возрасте. Иногда оно имеет практически мгновенный эффект, в других случаях требует более длительного времени.

Отказ от курения представляет собой комплексный и сложный процесс, поскольку данная привычка вызывает мощную фармакологическую и психологическую зависимость. В процессе отказа от курения пациенту может потребоваться профессиональная поддержка. Твердая и четко сформулированная позиция врача о том, что пациент должен бросить курить, является наиболее важным фактором для начала процесса отказа от курения. Импульс для отказа для курения наиболее силен в момент постановки диагноза острого ССЗ и в связи с инвазивными методами лечения, такими как, например, АКШ, черескожная транслюминальная коронарная ангиопластика или хирургическое вмешательство на периферических сосудах. Рекомендации врача настолько же важны и для здоровых индивидуумов, имеющих высокий риск ССЗ, для того чтобы предпринять попытку бросить курить. В клинической практике на первоначальном этапе требуется предпринять следующие шаги: оценить, готов ли пациент отказаться от курения, кратко изложить ему опасность курения для сердечно-сосудистой системы и здоровья в целом и оговорить конкретный план с возможностью дальнейшего контроля за его реализацией. Для помощи в отказе от курения эффективны как индивидуальные, так и групповые методики поведенческой психотерапии. Однако значимым качеством общения пациента и врача в данном случае представляется более значимым, чем количество проведенных психотерапевтических сеансов. Крайне важна также поддержка супруга/супруги и членов семьи пациента в вопросе отказа от курения. Большую пользу можно извлечь также от привлечения членов семьи пациента к процессу отказа от курения, а также возможное одновременное с пациентом прекращение ими курения.

Никотиновая жевательная резинка, кожные никотиновые пластыри, такие препараты, как бупропион и варениклин (частичные агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов), продемонстрировали большую эффективность, чем плацебо, в процессе преодоления никотиновой абстиненции.

ДИЕТА, ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПИТАНИЯ И КОНТРОЛЬ МАССЫ ТЕЛА

Диета представляет собой важнейшую часть терапевтической стратегии у пациентов с высоким риском ССЗ. Разнообразная и сбалансированная с энергетической точки зрения диета в сочетании с регулярными физическими упражнениями является основным способом поддержания "здорового" состояния сердечно-сосудистой системы. Так, жирные кислоты регулируют холестеринный баланс, а также, посредством многочисленных механизмов, воздействуют на другие факторы риска ССЗ, например АД, гемостаз или масса тела. Существует ряд выраженных, устойчивых и количественных зависимостей между поступлением насыщенных жиров с пищей, уровнем ХС и частотой ССЗ. Указанные зависимости рассматриваются как причинно-следственные. Натрий, особенно в форме хлорида натрия, влияет на уровень АД и, следовательно, повышает риск артериальной гипертензии, инсульта, ИБС и СН. Напротив, существуют доказательства, что диеты с большим количеством фруктов и овощей (богатых жирами, состоящими из мононенасыщенных жирных кислот, как, например, оливковое масло) и молочнокислых продуктов низкой жирности приводят к снижению риска сердечно-сосудистой патологии. В последние годы были опубликованы результаты рандомизированных контролируемых исследований применения диеты и пищевых факторов для вторичной профилактики [170, 171]. Рекомендации относительно диеты должны быть индивидуальными для каждого пациента в зависимости от присутствия таких факторов риска, как дислипидемия, гипертензия, диабет и ожирение. Принятые в настоящее время рекомендации по профилактике ССЗ предполагают:

- разнообразие продуктов питания;
- учет потребляемых калорий во избежание ожирения;
- большое количество фруктов и овощей в сочетании с хлебом из муки грубого помола, рыбой (особенно жирной), нежирным мясом и молочнокислыми продуктами низкой жирности;
- замену насыщенных жиров мононенасыщенными и полиненасыщенными жирами из овощей и морепродуктов, и снижение общего уровня потребляемых жиров до <30% общего объема калорий, причем менее трети их должны быть насыщенными;
- **низкое количество поваренной соли, если повышено АД.**

Кроме того, прием этанола (один-два бокала вина ежедневно) может оказать позитивное действие, но избыточный прием вреден [172]. Многие пищевые продукты в процессе обработки и

приготовления приобретают повышенное содержание соли и жиров сомнительного качества, поэтому их необходимо избегать. Не получено убедительных доказательств эффективности пищевых добавок с антиоксидантами, диет с низким гликемическим индексом или диет, направленных на снижение уровня гомоцистеина. Использование пищевых добавок с полиненасыщенными (омега-3) жирными кислотами для вторичной профилактики окончательно не изучено. В ходе единственного (открытого) рандомизированного исследования у пациентов с недавним ИМ было обнаружено, что сочетание 1 г рыбьего жира в день со средиземноморской диетой существенно снижало общую и сердечно-сосудистую смертность [173]. С другой стороны, недавно проведенный метаанализ не выявил какого-либо влияния омега-3 на смертность или сердечно-сосудистые нарушения и не представил доказательств, что источник или дозировка омега-3 могут повлиять на прогноз [174].

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение приобретает характер пандемии среди детей и взрослых. По современным оценкам, более 1 млрд людей во всем мире имеют избыточную массу тела и >300 млн страдают ожирением. Более трети детей имеют избыточную массу тела или ожирение. В настоящее время установлено, жировая ткань, в особенности висцеральный жир, локализованный в брюшной полости, представляет собой эндокринный орган с высокой метаболической активностью. Этот орган обладает способностью синтезировать и выбрасывать в кровоток определенные пептиды и непептидные гормоны, которые могут играть важную роль в процессах сердечно-сосудистого гомеостаза. Жировая ткань ответственна за повышенное выделение свободных жирных кислот, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, гипертензию и дислипидемию, которые влияют на факторы риска и соответственно на сам риск ССЗ. Примечательно, что данные многофакторного анализа зависимости между уровнями липидов и уровнем риска и ожирением и уровнем риска несколько различны. Действительно, в то время как высокий уровень ХС крови сохраняет независимое влияние на общий уровень риска после внесения поправок для остальных основных факторов риска, влияние ожирения на уровень риска теряет свою статистическую достоверность [172]. Это не следует рассматривать как то, что масса тела не имеет значения, скорее как то, что она влияет на риск сердечно-сосудистой патологии, только если приводит к формированию одного или нескольких классических факторов риска.

Достижение оптимальной массы тела основано на правильной диете и регулярных физических упражнениях. В ходе исследований интервенционного характера получено достаточное количество доказательств того, что физическая активность и физические упражнения в среднем или интенсивном режиме приводят к снижению массы. Недавние исследования подтвердили, что физические упражнения могут иметь позитивный эффект еще до того, как проявится явное действие тренировок, а также воздействовать на метаболизм жировой ткани брюшной полости еще до начала фактического снижения массы тела [175]. Данная информация может быть использована для мотивирования пациентов к началу регулярных упражнений. Напротив, эффективность медикаментозных препаратов, таких как орлистат (ингибитор кишечных липаз), сибутрамин или римонабант (ингибитор эндоканнабиноидных рецепторов), призванных снизить массу тела с использованием различных механизмов, достаточно ограничена. Кроме того, многие из препаратов имеют серьезные побочные эффекты.

В настоящее время ИМТ <25 кг/м² и окружность талии <102/88 см (для мужчин/женщин) рассматриваются в качестве оптимальных показателей, к которым следует стремиться.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Физические упражнения имеют целый ряд положительных эффектов на течение атеросклероза, приводя к 20-25% снижению общей смертности [176]. К сожалению, только небольшое число пациентов проводят регулярные физические тренировки.

Несколько механизмов считаются значимыми для снижения риска острых заболеваний сердца:

- улучшение функционирования эндотелия;
- замедление прогрессирования атеросклероза пораженных участков венечных сосудов;
- снижение риска тромбообразования;
- улучшение коллатерального кровотока в венечных сосудах;
- улучшение автономного баланса между симпатической и парасимпатической системами.

По результатам метаанализа большого объема данных было установлено, что физические упражнения как часть программы реабилитации пациентов с ССЗ приводили к 26% уменьшению смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с патологией венечных артерий [177]. Кроме

физических упражнений, проводимых в группах, реабилитация предполагает рекомендации для пациентов по изменению образа жизни, а также меры по уменьшению воздействия факторов риска. Если больные предпочитают выполнять комплексы упражнений в домашних условиях, лечащий врач должен предоставить им четкие инструкции, обеспечить моральную поддержку и отслеживать правильность выполнения программы упражнений. В целом, рекомендуется 30 мин умеренных аэробных физических упражнений как минимум 5 раз в неделю. Каждый этап повышения переносимости физической нагрузки приводит к снижению смертности на 8-14%. Также нельзя забывать о том, что, помимо снижения уровня смертности, физические упражнения имеют и другие положительные эффекты. Устойчивость к нагрузке, стабильность функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем и качество жизни также имеют тенденцию к повышению, по крайней мере, в период собственно упражнений, причем даже у пожилых пациентов.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Определенное число интервенционных психотерапевтических методик предоставляют возможность положительно повлиять на факторы риска, однако специфическое содержание и подходы, используемые ими, могут различаться. Даже в том случае, когда методика нацелена на изменение только одного поведенческого фактора риска, групповые занятия обычно содержат элементы, затрагивающие несколько факторов риска одновременно. Психотерапевтические вмешательства, добавляющие социальный и образовательный аспекты в процесс реабилитации кардиологических пациентов, могут существенно повысить качество жизни и снизить влияние сердечно-сосудистых факторов риска [178, 179].

Еще более важно, что дружественная и позитивная модель взаимодействия врача и пациента представляет собой мощный инструмент для улучшения способности пациента справляться со стрессом, правильно относиться к собственному заболеванию, а также помогает ему следовать рекомендациям относительно изменения образа жизни и приема ЛС. Социальная поддержка, предоставляемая в том числе врачами, наряду с совместным принятием решений поможет пациенту придерживаться "здоровых" привычек и следовать медицинским рекомендациям.

СЕКСУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Половой акт может спровоцировать тревогу, особенно у пациентов, находящихся в периоде восстановления после острого ИМ. Тем не менее ряд исследований продемонстрировал, что пациенты со стабильной стенокардией и оптимально подобранной терапией не находятся в состоянии повышенного риска во время полового акта [180] (см. главу 15). У мужчин с ССЗ с намного большей частотой, чем в среднем в популяции, отмечается эректильная дисфункция. В связи с этим им могут назначаться такие препараты, как силденафил или тадалафил [181]. Примечательно, что силденафил обладает свойством увеличивать продолжительность переносимой нагрузки и удлинять время до возникновения приступа стенокардии при выполнении теста на беговой дорожке [180]. В связи с возможностью резкого повышения АД при назначении нитратов в течение 24 ч после приема силденафила совместное применение этих препаратов противопоказано.

МЕРОПРИЯТИЯ ПО УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Медикаментозное лечение для улучшения результатов у больных со стабильной ИБС приведены на рис. 17.23, в табл. 17.12 и в главе 11.

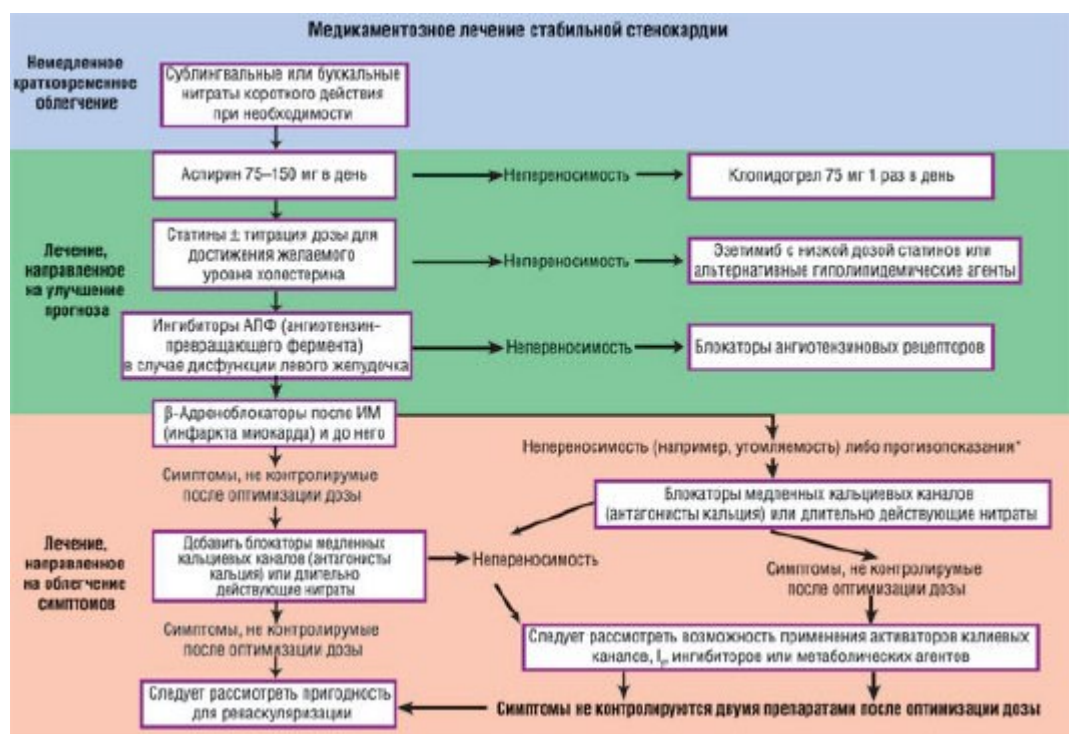


Рис. 17.23. Алгоритм медикаментозного лечения стабильной стенокардии. Лечение, необходимое для улучшения прогноза, отличается от лечения, необходимого для улучшения симптомов.* Относительные противопоказания к бета-блокаторам включают астму, симптомные заболевания периферических сосудов и блокаду сердца первой степени. Избегать назначения дигидропиридинов короткого действия, когда они не в сочетании с β-адреноблокаторами.

Таблица 17.12. Рекомендации по фармакологическим мероприятиям для улучшения прогноза

Управление дислипидемией
Лечение статинами должно быть начато как можно скорее у всех пациентов, при отсутствии противопоказаний, независимо от уровня ХС для достижения уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл (2,5ммоль/л)
Больным с высоким риском показано дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП для достижения <80 мг/дл (2,0 ммоль/л)
Изменению образа жизни должно придаваться особое значение при уровне триглицеридов >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или ХС ЛПВП <40 мг/дл (1,0 ммоль/л)
Селективные ингибиторы абсорбции ХС, фибраты, никотиновая кислота или омега-3 препараты показаны больным, которые не переносят статины, особенно если уровень триглицеридов >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или ХС ЛПВП <40 мг/дл (1,0 ммоль/л)
Управление диабетом
Изменение образа жизни и фармакотерапия для достижения HbA1c <6,5%, если возможно
Интенсивная модификация других факторов риска (дислипидемия, гипертония, ожирение)
Координация с врачом, специализирующимся на диабете
Управление гипертензией

Изменение образа жизни и фармакотерапия для достижения системного АД <130/80 мм рт.ст.
Антиагреганты/антикоагулянты для приема внутрь
Ацетилсалициловая кислота (75-100 мг в день) показана всем пациентам с отсутствием противопоказаний (например, активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на ацетилсалициловую кислоту или ранее отмечавшаяся непереносимость препарата)
Клопидогрел (75 мг в день) у всех больных с противопоказаниями к ацетилсалициловой кислоте
Антикоагулянты для приема внутрь при МНО 2-3 у пациентов, которые не переносят ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел
Антикоагулянты для приема внутрь при сохранении рекомендованного уровня МНО и наличии клинических показаний (например, мерцание предсердий, тромб ЛЖ, механические клапаны) в дополнение к низкой дозе ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогрела*
β-Адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов
β-адреноблокаторы для приема внутрь у всех пациентов без противопоказаний с дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ
Урежающие блокаторы медленных кальциевых каналов у пациентов с перенесенным ИМ и СН и с непереносимостью β-адреноблокаторов
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина
Терапия иАПФ у всех пациентов с наличием дополнительных показаний для их назначения, таких как гипертония, дисфункция ЛЖ, перенесенный ИМ или диабет
БРА у пациентов с непереносимостью иАПФ

* Если требуется долгосрочная терапия антикоагулянтами для приема внутрь, использование простого металлического стента, а не стента с лекарственным покрытием, приведет к сокращению этапа терапии тремя препаратами одновременно, следовательно, риск кровотечения для данного пациента будет ниже.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Взаимосвязь повышенного уровня ХС плазмы и ССЗ имеет четкую причинно-следственную связь. Более того, однозначно доказано, что снижение ХС в плазме снижает риск сердечно-сосудистых событий. Чем выше исходный риск, тем больше абсолютная выгода. Снижение в плазме крови общего ХС на 10% или ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (40 мг/дл) ассоциировано со снижением темпов развития основных коронарных событий на 20-25% [182]. Таким образом, снижение уровня ХС в сыворотке крови признано необходимым для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС. Диетические мероприятия важны в качестве начальной терапии у пациентов с повышенным уровнем липидов, но, по данным популяционных исследований, лишь незначительное снижение (3-5%) уровня общего ХС может быть достигнуто, и этого недостаточно для значительного снижения риска сердечно-сосудистых событий. Напротив, лечение препаратами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) приводит к надежному снижению уровня ХС ЛПНП, которое ведет примерно к сокращению на 30% тяжелых сердечно-сосудистых событий, таких как фатальные и нефатальные ИМ, фатальные и нефатальные инсульты, потребность в реваскуляризации [183]. Эти данные подтверждают мнение о том, что статины стабилизируют богатые липидами атеросклеротические бляшки легкой и средней степени тяжести и, следовательно, делают их менее подверженными дестабилизации [184]. Хотя специальных клинических исследований у пациентов со стабильной стенокардией проведено не было, тем не

менее пациенты со стабильной ИБС составляют значительную долю в ряде крупных исследований статинов, которые проводятся у пациентов с ССЗ. Основные исследования статинов в качестве вторичной профилактики приведены в табл. 17.13.

Таблица 17.13. Основные клинические исследования статинов, посвященные их влиянию на вторичную профилактику

Исследование и действующий агент	Последующее наблюдение, лет	Исходный уровень ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)	Изменения уровня липидов	Первичные конечные точки	Статин	Плацибо	ОСР	АСР*	Количество больных, которых необходимо пролечить	Другие клинические эффекты
4S Симвастатин 20-40 мг в день	5,4	188 (4,9)	ЛПНП ↓35% ЛПВП - 8% триглицериды ↓10%	Общая смертность	182/221 (8,2%)	256/223 (11,5%)	30%	3,3%	30	АКШ или ЧТА ↓37%
	-	-	-	Нефатальный ИМ, ИБС, смерть или реанимационные мероприятия, остановка сердца (вторичные)	431/221 (19,4%)	622/223 (28%)	34%	8,6%	12	Постфактум: инсульт или транзиторная ишемическая атака ↓30%
CARE Правастатин 40 мг в день	5	139 (3,6)	ЛПНП ↓32% ЛПВП 5%** триглицериды 14%	Нефатальный ИМ, ИБС, смерть	-	274/2078 (13,2%)	24%	3,0%	33	ССЗ, смерть, АКШ или ЧТА ↓27% Инсульт ↓31%
LIPID Правастатин 40 мг в день	6,1	150 (3,9)	ЛПНП ↓25%** ЛПВП - 5%** триглицериды ↓11% [†]	Нефатальный ИМ, ИБС, смерть	557/4512 (12,3%)	715/4502 (15,9%)	24%	3,6%	28	Общая смертность ↓22% АКШ или ЧТА ↓20% Инсульт ↓19%

HPS***	5	131 (3,4)	ЛПНП ↓29%** ЛПВП - 3%** триглице- риды ↓14%**	Общая смертност ь	1328/ 10 269 (12,9 %)	1507/ 10 267 (14,7 %)	13 %	1,8 %	56	Реваскуляриз- ирующие процедуры ↓24%
Симваста- тин 40 мг в день				Фатальны- е и нефатальн- ые сосудисты- е события	2033/ 10 269 (19,8 %)	2585/ 10 267 (25,2 %)	24 %	5,4 %	19	Инсульт ↓25%

* АСР была рассчитана как уровень эффектов плацебо минус уровень эффектов статинов.

** Средняя разница между статинами и плацебо.

*** В HPS было набрано много пациентов с высоким уровнем риска, из которых 35% не имели предшествующих сердечно-сосудистых событий.

Примечания: CARE - ХС и сопутствующие события. HPS - Heart Protection Study; LIPID - Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease.

Источник: Gotto A.M., Amarenco P., Assman G. et al. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease, 3rd edn. - New York: International Lipid Information Bureau, 2003.

Наибольшие споры до недавнего времени были сосредоточены на интенсивной, по сравнению со стандартной, липидснижающей терапии. Недавний метаанализ исследований, который сравнивал терапию статинами различной интенсивности, выявил в общей сложности семь рандомизированных контролируемых исследований с 29 395 пациентами с ИБС. По сравнению с менее интенсивными, более интенсивные режимы приема статинов еще больше сокращают риск развития ИМ, инсульта и коронарной смерти, хотя они и не привели к уменьшению общей смертности (рис. 17.24) [185].

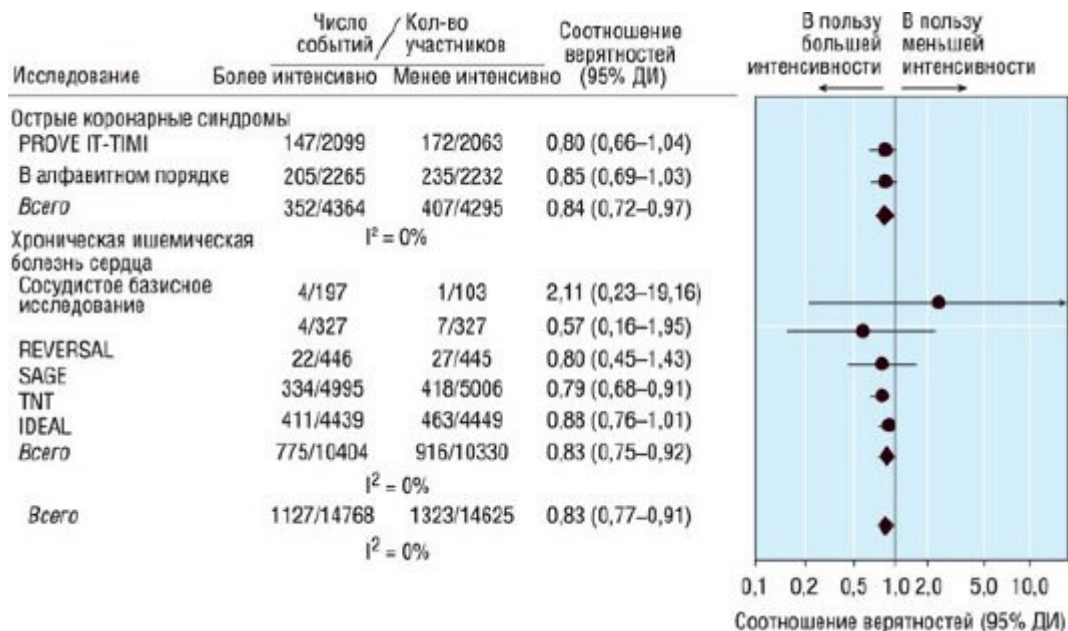


Рис. 17.24. Метаанализ рандомизированных исследований, которые сравнивали режимы статинов различной интенсивности у взрослых с коронарной болезнью сердца. Риск ИМ или коронарной смерти была значительно ниже у больных, рандомизированных в группу лечения более интенсивными дозами статинов. Изменено (с разрешения): Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials // CMAJ. - 2008. - Vol. 178. - P. 576-584.

Таким образом, терапия статинами всегда должна проводиться у пациентов со стабильной стенокардией с целью достижения следующих целей:

- для общего ХС 175 мг/дл (4,5 ммоль/л) или даже меньше 155 мг/дл (4,0 ммоль/л), если возможно;
- ХС ЛПНП, 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) или даже меньше 80 мг/дл (2,0 ммоль/л), если возможно [172].

Терапия должна включать доказанные в клинических испытаниях дозы статинов для снижения заболеваемости/смертности. Поскольку статины назначают на длительный период, возможны их взаимодействия с другими ЛС (например, циклоспорин, макролиды, противогрибковые антибиотики, антагонисты медленных кальциевых каналов, ингибиторы протеаз, силденафил, варфарин, дигоксин, никотиновая кислота и фибраты), что заслуживает особого внимания.

Лечение статинами не связано с большим риском побочных эффектов, но все же возможно повреждение скелетных мышц (боль в мышцах, повышение уровня КФК и, реже, рабдомиолиз), необходимо также отслеживать уровень печеночных ферментов после начала терапии.

Увеличение эффективности высоких доз аторвастатина ассоциируется с повышенным риском ферментативных признаков поражения печени, но без заметного увеличения риска развития миалгий или рабдомиолиза.

Если статины плохо переносятся в больших дозах или контроль липидов не достигается при лечении самой высокой дозой статинов, адекватного снижения уровня ХС можно добиться путем снижения дозы статинов и добавления ингибитора поглощения ХС - эзетимиба. Однако, воздействие на показатели заболеваемости и смертности от такого комбинированного лечения еще не документировано. Другие гиполипидемические препараты, такие как фибраты, никотиновая кислота и их комбинации со статинами, могут применяться для контроля уровня липидов в крови у пациентов с тяжелой дислипидемией. Это особенно актуально для лиц с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким уровнем триглицеридов. Статины в качестве вспомогательной терапии могут быть рассмотрены индивидуально у пациентов с тяжелыми дислипидемиями и высоким риском по общепринятым меркам.

Другая гиполипидемическая терапия может быть оправдана также у пациентов, которые не переносят или имеют противопоказания к приему статинов. В ходе исследования пациенты с уровнем ХС ЛПВП <40 мг/дл (1,04 ммоль/л), но уровнем ХС ЛПНП >140 мг/дл (3,6 ммоль/л) и триглицеридов >300 мг/дл (7,7 ммоль/л), а также с перенесенным ИМ принимали гемфиброзил с 24% снижением комбинированной конечной точки смерти от коронарной болезни сердца, нефатального ИМ и инсульта [186]. В другом исследовании, однако, назначение безафибратов пациентам с перенесенным ИМ или стабильной стенокардией и с низким <45 мг/дл (1,2 ммоль/л) уровнем ХС ЛПВП было связано с незначительным 7,3% снижением частоты фатальных и нефатальных ИМ миокарда или ВСС. Более высокие показатели были выявлены по этим конечным точкам у пациентов с высоким базовым уровнем триглицеридов [187].

Нет конкретной цели лечения для ХС ЛПВП и триглицеридов, хотя содержание ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл) у мужчин и <1,2 ммоль/л (<45 мг/дл) у женщин, и, аналогично, уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) служат маркерами повышенного риска сердечно-сосудистых событий и, вероятно, должны быть откорректированы [172].

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА (СМ. ГЛАВУ 14)

Нарушения метаболизма глюкозы распространены у пациентов с ИБС и должны активно выявляться. Сахарный диабет является эквивалентом ССЗ и отношение к нему предполагает, что все пациенты с диабетом 2-го типа уже имеют сосудистое заболевание [188]. Риск развития ИМ у пациентов с сахарным диабетом без признаков ИБС такой же, как у пациентов, не страдающих диабетом, перенесших ИМ. Кроме того, исходы у больных диабетом во всех проявлениях ИБС хуже. Для пациентов с известной ишемической болезнью и сахарным диабетом уровень смертности приближается к 75% в течение 10 лет [189]. Риск сердечно-сосудистых событий увеличивается у пациентов с метаболическим синдромом, в котором ключевым фактором является резистентность к инсулину. Агрессивное медицинское воздействие, направленное на оптимизацию уровня глюкозы и контроля АД, коррекцию дислипидемии и ингибирование функции тромбоцитов, уменьшает вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с установленным диабетом целью принято считать достижение уровня HbA1c <6,5%, если это возможно [172]. Как правило, это требует интенсивного изменения образа жизни (питание, физическая активность, снижение массы тела) в дополнение к фармакотерапии. Целесообразна координация с врачом, специализирующимся на диабете. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе в настоящее время рекомендуется только изменение образа жизни.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (СМ. ГЛАВУ 13)

Гипертония способствует развитию всех основных исходов ССЗ, увеличению риска в среднем в два-три раза. ИБС является самым смертоносным и распространенным заболеванием. Гипертония также наиболее мощный предиктор инсульта. Риск текущих событий у больных с ИБС в значительной степени зависит от уровня АД. Метаанализ 61 проспективного исследования показал, что снижение систолического АД даже на 2 мм рт.ст. может привести к снижению риска смертности от ИБС на 7% и снижению риска фатального инсульта на 10% [190].

Лечение любыми обычно используемыми гипотензивными препаратами (β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ, БРА, α -адреноблокаторы и мочегонные средства) уменьшают риск развития сердечно-сосудистых событий, причем более значимое снижение АД приводит к более значимому сокращению рисков. Выбор гипотензивного препарата, одного или в комбинации, рассматривается в соответствии с руководствами. Цель состоит в достижении АД <130/80 мм рт.ст. Модификация образа жизни, в частности физическая активность и снижение массы тела, помогает фармакологической терапии в достижения этих целей [172].

АНТИАГРЕГАНТЫ

НИЗКИЕ ДОЗЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин^{*}) - прототип антагонистов тромбоцитов - доступна с конца XIX века. Она была первым препаратом с выявленным эффектом ингибирования тромбоцитов. Ее основной антитромботический эффект - необратимое ингибирование синтеза тромбоцитами тромбоксана A_2 , который обладает про-агрегаторными и сосудосуживающими свойствами. Ингибирование, как правило, достигается в дозировке >75 мг/день [191]. АСК служит основой для лечения и профилактики сосудистых осложнений.

Эффективность АСК была четко продемонстрирована в недавнем метаанализе [192]. Таким образом, препарат должны получать все пациенты со стабильной стенокардией [193]. Возможность предотвращения агрегации тромбоцитов служит основным механизмом действия АСК, но у нее также имеются дополнительные благоприятные эффекты в виде способности уменьшать гемостатическую способность и подавлять маркеры воспаления. Пациенты высокого риска получают наибольший благоприятный эффект от АСК с пропорциональным снижением риска серьезных сосудистых событий на 46% у лиц с нестабильной стенокардией и 33% у лиц со стабильной стенокардией [192]. Преимущества были четко продемонстрированы в исследовании SAPAT (The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial, Шведское исследование аспирина при стабильной стенокардии). Это рандомизированное двойное слепое исследование по сравнению 75 мг/день аспирина^{*} и плацебо, с сопутствующим лечением соталолом (средняя доза 160 мг/день) у более 2000 пациентов со стабильной стенокардией, продолжительностью 50 мес. По сравнению с группой соталол плюс плацебо, в группе аспирина^{*} плюс соталол было снижение риска развития ИМ и ВСС на 34%. Также имело место значительное уменьшение количества сосудистых событий, сосудистой смерти, инсульта и общей смертности на 22-32% в группе аспирина^{*} [194].

Оптимальная антитромботическая доза АСК 75-150 мг/день, хотя снижение относительного риска с помощью нее позволяет использовать и более низкие дозы. Относительный риск внутричерепного кровоизлияния на фоне лечения АСК в дозах >75 мг/день увеличивается на 30%, но абсолютный риск таких осложнений составляет менее 1 на 1000 пациенто-лет [195]. Кроме того, у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, при котором основой этиологии инсульта является ишемия, чистое воздействие АСК на лечение инсульта явно полезно. Не существует никаких доказательств дозовой зависимости риска внутричерепного кровотечения при использовании АСК в терапевтически эффективных дозах, в отличие от желудочно-кишечных побочных эффектов, частота которых увеличивается при применении препарата в высоких дозах [196].

Таким образом, доза АСК должна быть минимально эффективной с целью оптимизации баланса между терапевтической выгодой и побочными эффектами со стороны ЖКТ при длительной терапии. В случае эрозий слизистой оболочки из-за приема АСК она может быть защищена путем ингибирования секреции желудочной кислоты. Ликвидация инфекции *Helicobacter pylori*, при ее наличии, также снижает риск аспириназависимых желудочно-кишечных кровотечений. Недавнее исследование показало, что добавление к АСК эзомепразола (80 мг/день) лучше, чем переход к клопидогрелу для профилактики рецидивирующих язвенных кровотечений у больных с язвенной болезнью и сосудистыми заболеваниями [197].

Возможные проблемы, связанные с "аспиринорезистентностью", представляют значительный интерес, но в отсутствие четких выводов в этой области и "золотого стандарта" для оценки аспиринорезистентности существующие схемы лечения в настоящее время не могут быть изменены [198].

КЛОПИДОГРЕЛ

Клопидогрел и тиклопидин являются тиенопиридинами, которые действуют как неконкурентные антагонисты рецептора АДФ и по антитромботической активности схожи с ацетилсалициловой кислотой. Тиклопидин был заменен клопидогрелом из-за риска развития нейтропении и тромбоцитопении и появления других побочных эффектов. Основным исследованием по эффективности использования клопидогрела при стабильном течении ИБС является CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), в котором рассматривались три большие группы пациентов с перенесенным ИМ, инсультом или с заболеваниями периферических сосудов. По сравнению с АСК в дозе 325 мг/день, клопидогрел в дозировке 75 мг/день был более эффективным (снижение абсолютного риска 0,51% в год) в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском по ССЗ. При сравнении результатов в трех группах больных в исследовании CAPRIE доказана эффективность приема клопидогрела в группе с заболеванием периферических сосудов. Частота развития желудочно-кишечного кровотечения была меньше при терапии клопидогрелом по сравнению с АСК (1,99 против 2,66% в течение 1,9 года лечения), несмотря на используемые высокие дозы АСК [199]. Клопидогрел значительно дороже, чем АСК, и его рекомендовано назначать пациентам с непереносимостью последней [193]. После стентирования венечных артерий или ОКС возможно комбинирование клопидогрела с АСК в течение определенного периода времени, но такая комбинированная терапия не рекомендуется при стабильной стенокардии без выполненной имплантации стента [193].

Самой обсуждаемой причиной по вариабельности антиагрегатного эффекта клопидогрела является фармакологическое взаимодействие с некоторыми статинами, так как клопидогрел образует активный метаболит(ы) с помощью метаболизма CYP3A, деятельность которого может быть подавлена статинами; однако эти данные противоречивы. Необходимо отметить, что результаты исследований у пациентов, получающих поддерживающую дозу клопидогрела и статинов, которые могут связываться с препаратом, не показали различий клинических результатов. С другой стороны, исследования, направленные на решение этой проблемы, отсутствуют [200].

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Антикоагулянты для приема внутрь не показаны пациентам со стабильной стенокардией. Их можно добавить к терапии АСК, когда это необходимо по другим показаниям (например, у пациентов с мерцательной аритмией, с протезами сердечных клапанов или с наличием ТЭЛА). По данным большого метаанализа среди пациентов с ОКС в течение наблюдательного периода до 5 лет, комбинация АСК и антикоагулянтов для приема внутрь (с целевым значением МНО 2-3) привело к развитию массивного кровотечения в одном случае на 100 пациентов по сравнению с приемом одного АСК [201]. Некоторым больным (например, со стентированием при мерцательной аритмии) показана двойная терапия антитромбоцитарных ЛС и антикоагулянтов для приема внутрь. Тем не менее отсутствуют исследования по оценке риска и эффективности использования тройной антитромбоцитарной терапии у данной категории больных. Таким образом, при отсутствии рандомизированных исследований не представляется возможным дать четкие рекомендации. При тройной терапии, однако, наблюдается приемлемое сочетание риск/польза при условии сочетания короткого курса терапии клопидогрелом и низкого риска кровотечения [202].

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Фармакологические свойства β-адреноблокаторов приведены в табл. 17.14. По данным исследований, проведенных среди постинфарктных больных в эру тромболитической терапии, установлено, что риск летального исхода или развития повторного ИМ ниже при применении β-адреноблокаторов [203]. По данным метаанализа эффективности различных β-адреноблокаторов, их влияние на уровень смертности при лечении острого состояния невелика, однако их эффективность достигает 24% снижения уровня смертности при долгосрочном приеме ЛС [204]. Наибольшая эффективность обнаружена при применении пропранолола, тимолола и метопролола. Трудно предположить наличие прогностической эффективности у других препаратов.

Таблица 17.14. Свойства β-адреноблокаторов

Препарат	Внутренняя симпатомиметическая активность	Кардио-селективность	Липофильность	Период полувыведения (часы)	Доза
Ацебутамо	+	Да	++	3-4	200-600 мг 2 раза в день
Атенолол	-	Да	-	6-9	50-100 мг 1 раз в день
Бетаксолол	-	Да	++	14-22	5-20 мг 1 раз в день
Бисопролол	-	Да	+	13-14	5-20 мг 1 раз в день
Карведилол*	-	Нет	++	6-7	3,125-50 мг 2 раза в день
Лабеталол*	-	Нет	+++	3-4	100-400 мг 2 раза в день
Метопролол	-	Да	++	3-7	50-100 мг 2-3 раза в день 50-400 мг 1 раз в день
Надолол	-	Нет	+	20-24	40-80 мг 1 раз в день
Небиволол	-	Да	++	21	5 мг 1 раз в день
Оксспренолол	+	Нет	++	1-3	80 мг 2 раза в день
Пиндолол	++	Нет	++	3-4	10-40 мг 2-

					3 раза в день
Пропранолол	-	Нет	+++	3-5	80-320 2-3 раза в день 80- 160 мг 1 раз в день
Соталол	-	Нет	-	9-10	80- 160 мг 2 раза в день
Тимолол	-	Нет	++	4	10- 30 мг 2 раза в день

* Лабеталол и карведилол также являются α_2 -блокаторами.

β -Адреноблокаторы служат важными компонентами терапии некоторых наджелудочковых и желудочковых тахикардий и терапии СН, где эффективность при их применении заключается в снижении смертности. Тем не менее долговременные исследования по оценке их эффективного влияния на смертность у пациентов со стабильной стенокардией не проводились. По данным исследований кардиопротективный эффект β -адреноблокаторов наблюдался у постинфарктных больных. Однако данный факт не был доказан при проведении исследования с плацебо. Кроме того, исследования по эффективности приема β -адреноблокаторов у постинфарктных больных выполнялись до назначения другой превентивной терапии, например назначения статинов и иАПФ. В результате этого факта затруднительна оценка их эффективности при современной стратегии лечения. Необходимо отметить, что, по данным больших исследований эффективности приема β -адреноблокаторов у пациентов со стабильной стенокардией, значительных различий в результатах лечения β -адреноблокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов, таких как нифедипин или верапамил, не обнаружено [205, 206]. Небольшое исследование по сравнению эффективности терапии атенололом и плацебо показало более низкие уровни комбинированных конечных точек в группе атенолола, которые включали симптомы, требующие лечения [207]. Это исследование подтвердило антиангинальную эффективность β -адреноблокаторов, но не смогло продемонстрировать их эффективность на прогноз у больных со стабильной стенокардией. Блокирование β_1 -адренорецепторов метопрололом и бисопрололом, и использование неселективного β -адреноблокатора карведилола, который также блокирует α_1 -адренорецепторы, оказалось эффективным в снижении возникновения осложнений у больных с ХСН [208].

Таким образом, доказана эффективность использования β -адреноблокаторов у больных со стабильной стенокардией, которые перенесли ИМ или при наличии СН.

БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Сердечно-сосудистые эффекты блокаторов медленных кальциевых каналов суммированы в табл. 17.15. Блокаторы медленных кальциевых каналов, снижая ЧСС, улучшают прогноз у пациентов перенесших ИМ, что было продемонстрировано в исследовании DAVIT (The Danish Verapamil Infarction Trial II) с препаратом верапамил [209]. Также было обнаружено, что дилтиазем улучшает прогноз жизни у больных, перенесших ИМ, без явлений СН в исследовании MDPIT (The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial, [210]). Кроме того, в исследовании INTERCEPT (Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis) была продемонстрирована безопасность и, в некоторой степени, целесообразность использования дилтиазема у лиц с ИМ без явлений СН после проведенного тромболизиса. Эффективность использования дилтиазема была связана со снижением как нелетальных ИМ, так и трудно поддающихся лечению ишемий [211]. В исследовании INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril) были изучены смертность и заболеваемость у лиц, страдающих гипертонической

болезнью и ИБС, путем сравнения тактики лечения комбинации блокаторов медленных кальциевых каналов с иАПФ (верапамил и трандолапил) и тактики лечения без использования антагонистов медленных кальциевых каналов (атенолол и гидрохлоротиазид). Была показана эффективность обоих вариантов лечения [212]. Эффективность использования верапамила и дилтиазема подтверждена в других дополнительных исследованиях у больных без признаков СН.

Таблица 17.15. Возможности антагонистов медленных кальциевых каналов

	Дилтиазем	Верапамил	Нифедипин	Амлодипин	Никардипин	Фелодипин
ЧСС	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Проводимость АВ-узла	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Сократимость миокарда	↓↓	↓↓↓	↔	↔	↔	↔
Периферическая вазодилатация						
----- Потребность миокарда в кислороде	↓↓	↓↓	↓	↓	↓	↓
Дозировка	60-120 мг 3 раза в день	80-120 мг 3 раза в день	20-30 мг 2 раза в день*	5-10 мг 1 раз в день	20 мг 3 раза в день	5-10 мг 1 раз в день

Примечание: - - увеличивают; ↓ - уменьшают; ↔ - не меняют; * - формы с замедленным высвобождением.

Ранние исследования нифедипина продемонстрировали отсутствие пользы приема среди пациентов с ИБС, и даже увеличение риска смертности при использовании высоких доз данного ЛС. Результаты последнего вызвали интенсивные "дебаты по антагонистам кальция", которые указали на неуместность лечения пациентов с ИБС препаратами короткого действия, такими как дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов. Метаанализ использований нифедипина при стабильной стенокардии, однако, показал безопасность данного препарата. Недавно опубликованное исследование ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine), сравнивающее лечение длительно действующим нифедипином и плацебо у больных со стабильной стенокардией, продемонстрировало отсутствие эффекта от лечения по комбинированным конечным точкам, включая смерть, ИМ, трудно поддающуюся лечению стенокардию, повторные приступы и СН. Лечение нифедипином увеличивало потребность в периферической реваскуляризации, но уменьшала необходимость в проведении АКШ [213]. Авторы указывают в качестве вывода на то, что терапия нифедипином безопасна и снижает необходимость в хирургических вмешательствах. Однако нифедипин не воздействует на тяжелые конечные точки. В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) сравнивали терапию амлодипином, эналаприлом и плацебо у больных со стабильной ИБС и нормальными значениями АД на протяжении 2 лет. Использование амлодипина и эналаприла снижало в равной степени значения АД и также приводило к снижению возникновения тяжелых осложнений по сравнению с плацебо, но эти различия были незначительными [214].

Таким образом, нет никаких данных за эффективность использования блокаторов медленных кальциевых каналов при лечении неосложненной стабильной стенокардии, но благодаря тому, что они снижают ЧСС, их можно использовать в качестве альтернативы у постинфарктных больных без СН при непереносимости ими β-адреноблокаторов

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Ингибиторы АПФ применяются на протяжении более 20 лет сначала для лечения гипертензии, затем для лечения СН. Ингибиторы АПФ предотвращают вазоконстрикцию путем ингибирования синтеза вазоактивного октапептида ангиотензина II из декапептида ангиотензина I. Это приводит к вазодилатации, благодаря снижению системного сосудистого сопротивления и выделения натрия с мочой путем снижения секреции альдостерона. Снижение уровня ангиотензина II приводит к уменьшению симпатической активности. И наконец, иАПФ также приводят к уменьшению деградации брадикинина, тем самым дополнительно влияют на вазодилатацию. Эффективность иАПФ хорошо изучена при лечении гипертензии и СН (также при отсутствии симптомов). Эти препараты, как правило, хорошо переносятся. Наиболее часто встречаемый побочный эффект - сухой кашель, возникающий у 20% населения. Периферические отеки в качестве тяжелого побочного эффекта возникают редко.

Клинические исследования эффективности иАПФ при СН выявили снижение числа возникновения ИМ и сердечно-сосудистой смертности, что, в свою очередь, послужило основанием для гипотезы о том, что ингибирование ренин-ангиотензивной системы значительно влияет на эндотелиальную дисфункцию [215]. Данное обстоятельство послужило поводом для клинических исследований возможных положительных сердечно-сосудистых эффектов иАПФ у больных ИБС без СН. Данная гипотеза была рассмотрена в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [216], которое проводилось среди лиц старше 55 лет с факторами риска по ССЗ, включая наличие тяжелого диабета, артериальной гипертензии, инсультов в анамнезе и заболеваний периферических сосудов. Данное исследование показало значительное снижение (22%) отдаленных последствий ИМ, инсультов или летальных исходов от ССЗ среди пациентов, получаемых рамиприлом. В исследовании EUROPE (European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) среди пациентов со стабильной ИБС без недостаточности ЛЖ [217], получающих терапию - АСК, статины и β -адреноблокаторы, было показано, что лечение периндоприлом приводило к снижению на 20% относительного риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или остановки сердца. Результаты исследований HOPE и EUROPE отличаются от результатов исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition), в котором сравнивали эффективность иАПФ трандолаприла и плацебо. Стандартная терапия была дополнена у лиц со стабильной стенокардией и сохраненной функцией ЛЖ [218]. Частота первичных конечных точек (ВСС, ИМ и реваскуляризация миокарда) была одинакова при использовании трандолаприла и плацебо.

Таким образом, стало целесообразно рассмотреть эффективность иАПФ при лечении больных со стабильной стенокардией и вторичной артериальной гипертензией, диабетом, СН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ. У больных со стенокардией без соответствующих показаний для использования иАПФ предполагаемая эффективность от лечения ими (вероятное снижение абсолютного риска) должна быть соразмерно взвешена с затратами и риском возникновения побочных эффектов. Необходимы доказанная эффективность по этим показаниям, установленные дозы и конкретно назначаемый препарат. Пациентам с непереносимостью иАПФ можно назначать сартаны, эффективность которых была доказана на основании результатов исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial)[219].

МЕРОПРИЯТИЯ ПО УМЕНЬШЕНИЮ СИМПТОМОВ И ИШЕМИИ МИОКАРДА

Симптомы стенокардии и проявления ишемии миокарда (в том числе безболевого ишемия миокарда) могут быть уменьшены приемом ЛС, механизмом действия которых являются снижение потребности миокарда в кислороде и /или увеличении притока крови к зоне ишемии. Широко применяют для лечения стенокардии β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и органические нитраты.

Медикаментозная терапия стенокардии должна соответствовать индивидуальным потребностям каждого больного и подбираться индивидуально в каждом случае. Нитраты короткого действия применяют для купирования приступов стенокардии. Хотя по данным клинических исследований различные группы препаратов и обладают антиангинальным действием, в их совместном приеме иногда нет необходимости. Агрессивная антиангинальная терапия может привести к возникновению различных тяжелых побочных эффектов. Таким образом, прежде чем добавить к терапии второе ЛС, необходимо оптимально подобрать дозу уже назначенного и, желательно, прежде чем добавить третью группу ЛС, пересмотреть уже имеющуюся комбинацию. Несоблюдение данного условия может привести к неэффективности проводимой терапии.

Последовательность назначения антиангинальной терапии представлена в виде алгоритма на рис. 17.23.

НИТРАТЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

Соединения нитроглицерина быстро оказывают помощь при приступе стенокардии, и их можно использовать в качестве "ситуационной профилактики". Купирование болевого синдрома и антиишемический эффект основаны в основном на венодилатации и уменьшении постнагрузки - КДО сердца (уменьшение внутрисердечного давления), что в свою очередь способствует улучшению субэндокардиальной перфузии. Также купированию боли способствует вазодилатация венечных сосудов. Побочными эффектами вазодилатации от приема соединений нитроглицерина являются головная боль и гиперемия лица. Передозировка препаратов может привести к ортостатической гипотензии и рефлекторной активации симпатической нервной системы, которая сопровождается тахикардией, ведущей к приступу стенокардии. Таким образом, необходимо тщательно инструктировать больных, как принимать препараты нитроглицерина. Нитраты короткого действия являются самыми простыми и эффективными препаратами для лечения стенокардии в совокупности с другими группами. Если приступ стенокардии не купируется приемом нитратов короткого действия, необходимо исключать возможный ИМ или боли несердечного характера. Около половины больных со стенокардией мелких сосудистых ветвей невосприимчивы к сублингвальному приему нитратов или получают неполноценный эффект.

НИТРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Нитраты пролонгированного действия служат только для симптоматической терапии стенокардии. Нет никаких достоверных данных об уменьшении количества ИМ и снижении уровня смертности у больных со стабильной стенокардией, получающих нитраты пролонгированного действия [102]. При приеме ЛС внутрь или чрескожно очень быстро возникает толерантность к ним. В связи с этим рекомендовано использовать безнитратные промежутки времени или модификации приема с целью поддержания в крови низкой концентрации нитратов [220]. Проблема данной прерывистой терапии заключается в риске возобновления симптомов. Тем не менее безопасность приема нитратов длительного действия была всесторонне изучена. Среди побочных эффектов можно выделить головную боль и ортостатическую гипотензию. Только около 10% пациентов невосприимчивы к терапии нитратами и у менее 10% возникают побочные эффекты, требующие отмены терапии [221].

В некоторых странах доступен препарат молсидомин, который является вазодилататором и своим механизмом действия похож на органические нитраты (т.е. повышает уровень NO). Его антиангинальный эффект похож на эффект нитратов пролонгированного действия, но к нему толерантность не развивается.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β-Адреноблокаторы эффективны для купирования приступов стенокардии и ишемии миокарда, и их рекомендовано использовать в качестве препаратов первой линии для облегчения ангинозных эпизодов [193].

Эффект приема β-адреноблокаторов заключается в снижении потребности миокарда в кислороде, путем снижения ЧСС и АД. Перфузия зон, страдающих от ишемии, увеличивается благодаря удлинению диастолы (т.е. времени перфузии) и "синдрому обкрадывания" из-за увеличения резистентности венечных сосудов в зонах без ишемии. Селективные β-адреноблокаторы эффективнее в использовании, чем неселективные β-адреноблокаторы, по отсутствию побочных эффектов. Наиболее широко используемыми β₁-адреноблокаторами в качестве антиангинальных препаратов являются метопролол, атенолол и бисопролол [222]. Для достижения суточной эффективности используются препараты с длительным периодом полураспада (например, бисопролол) или препараты, обеспечивающие достаточную концентрацию в плазме (например, метопролол СР). Об эффективности приема β-адреноблокаторов судят по следующим клиническим параметрам: ЧСС в покое составляет менее 60 в минуту, а при максимуме физической активности менее 110 в минуту.

Некоторые β-адреноблокаторы (например, ацебутолол и пиндолол) обладают внутренней симпатомиметической активностью. Они менее эффективны в достижении оптимальной ЧСС в покое, так как не только блокируют β-рецепторы, но и возбуждают их в зависимости от преобладания симпатической активности. Эти препараты менее эффективны для снижения ЧСС в покое, но наиболее эффективны при физической активности. Их также можно назначать пациентам с заболеваниями периферических сосудов. Однако они уступают по антиангинальному эффекту и менее предпочтительны в использовании для профилактики стенокардии. У различных β-адреноблокаторов разные побочные эффекты от их метаболитов. В клиническом исследовании GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [223] было доказано, что карведилол уменьшает факторы сердечно-сосудистого риска и осуществляет

контроль за содержанием глюкозы крови, а метопролол, наоборот, дестабилизирует содержание глюкозы. Таким образом, необходимо учитывать эффекты метаболитов β -адреноблокаторов при назначении пациентам, страдающих сахарным диабетом.

У 15-20% пациентов выявлена толерантность, возникающая при длительной терапии β -адреноблокаторами. Среди побочных эффектов β -адреноблокаторов можно выделить похолодание конечностей и симптомную брадикардию, возникающие в результате торможения сердечной деятельности, обострение симптомов при астме и ХОБЛ (реже у препаратов, ингибирующих селективно β_1 -адренорецепторы). β -Адреноблокаторы могут вызывать слабость, но только около 0,4% пациентов в клинических исследованиях отказались продолжать терапию по этой причине. У пациентов, принимающих β -адреноблокаторы, не отмечалось нарастания депрессии, сексуальная неполноценность наблюдалась у 5 из 1000 больных за длительное время лечения (отказ от дальнейшего лечения у 2 из 1000) [224]. Качество жизни при приеме β -адреноблокаторов не ухудшалось у лиц, страдающих артериальной гипертензией, но клинические исследования по изучению качества жизни у больных со стенокардией не проводились [225]

Таким образом, всем лицам, страдающим стенокардией и получающим систематическое лечение, необходимо назначать β -адреноблокаторы. Необходимо отметить тот факт, что резкая отмена β -адреноблокаторов может привести к увеличению приступов стенокардии и нарастанию явлений СН.

БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

В группу блокаторов медленных кальцевых каналов включают препараты, отличающиеся по химическим свойствам, а также по фармакокинетике и фармакодинамике, но объединенные одним свойством: они препятствуют поступлению кальция в клетку, тем самым приводя к расслаблению мышечной стенки как периферических, так и венечных сосудов, что в свою очередь приводит к вазодилатации. Все эти препараты эффективны при лечении стенокардии [214, 226, 227]. Блокаторы медленных кальцевых каналов подразделяются на 2 основных класса: производные недигидропиридинового ряда (например, верапамил и дилтиазем) и производные дигидропиридина (например, нифедипин и амлодипин). Производные недигидропиридинового ряда, или блокаторы медленных кальцевых каналов, снижающих ЧСС, уменьшают контрактильность миокарда, ЧСС и проводимость по АВ-узлу. Производные дигидропиридина также могут вызывать эти эффекты, но при этом одновременно происходит активация симпатической нервной системы с последующим временным увеличением ЧСС. Использование блокаторов медленных кальцевых каналов пролонгированного действия (например, амлодипин) или специальных пролонгированных форм препаратов короткого действия (например, нифедипин, фелодипин, верапамил или дилтиазем) считают предпочтительным для уменьшения колебаний концентрации в плазме и изменений сердечно-сосудистых эффектов. Побочные эффекты также зависят от дозировки препарата и в основном связаны с ответным расширением сосудистого русла (к ним относятся головная боль, гиперемия и отеки голеней и стоп); эти побочные эффекты наиболее выражены у производных дигидропиридина. Верапамил и дилтиазем могут привести к запору.

По своим антиангинальным и противоишемическим эффектам блокаторы медленных кальцевых каналов похожи на β -адреноблокаторы. Производные дигидропиридина наиболее сочетаемы в комбинации с β -адреноблокаторами, которые купируют рефлекторную активацию симпатической нервной системы. Недигидропиридиновые блокаторы медленных кальцевых каналов могут привести к нарушению проводимости у пациентов, получающих терапию β -адреноблокаторами. Все блокаторы медленных кальцевых каналов могут ухудшать течение СН. Попытки использовать производные дигидропиридина в качестве сосудорасширяющей терапии СН не увенчались успехом.

Среди побочных эффектов наиболее часто возникают периферические отеки голеней, что наиболее характерно для производных дигидропиридина. Дилтиазем может привести к брадикардии, верапамил - к запору и гиперемии, что в свою очередь может привести к ухудшению контрактильности миокарда. Из-за этого необходимо быть осторожным при комбинации с β -адреноблокаторами.

В заключение необходимо отметить, что блокаторы медленных кальцевых каналов являются препаратами выбора при лечении стенокардии и их можно добавлять к β -адреноблокаторам у больных, у которых не получается достичь оптимального симптоматического эффекта от приема только β -адреноблокаторов [102]. При комбинации недигидропиридиновых блокаторов медленных кальцевых каналов и β -адреноблокаторов необходим тщательный мониторинг, так как может возникнуть чрезмерная брадикардия, что не встречается при комбинации β -адреноблокаторов с производными дигидропиридина.

СРАВНЕНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Ряд клинических исследований, сравнивающих эффективность антиангинальной и противоишемической терапии блокаторов медленных кальциевых каналов и β -адреноблокаторов, привели к различным результатам. В клиническом исследовании IMAGE (International Multicenter Angina Exercise) сравнивались группы пациентов со стабильной стенокардией, получавших метопролол или нифедипин [228]. Оба препарата увеличивали толерантность к физическим нагрузкам по сравнению с изначальным уровнем, но наибольший эффект был отмечен у метопролола. Реакции на прием этих препаратов различались и их весьма сложно было предсказать. В клиническом исследовании APSIS (the Angina Prognosis Study In Stockholm) при сравнении верапамила с метопрололом эффективность первого в отношении толерантности к физической нагрузке была выше [229]. Исследование TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) продемонстрировало наличие антиангинального и антиишемического эффекта у бисопролола и нифедипина, но эффект у бисопролола был более выражен [230]. В исследовании TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) сравнивались эффекты атенолола и нифедипина или их комбинации на уровень ишемии при физической нагрузке и на общий уровень ишемии [231]. Оба препарата, отдельно и в комбинации, одинаково улучшали переносимость физической активности и одинаково уменьшали проявления ишемии миокарда в течение повседневной жизнедеятельности. При комбинации с плацебо никакого эффекта по улучшению переносимости нагрузки ни в одной из групп не было достигнуто. В группе принимающих нифедипин количество побочных эффектов было больше по сравнению с группой приема атенолола и в случае комбинированной терапии. И, наконец, при проведении метаанализа было установлено, что при стабильной стенокардии наиболее эффективными по уменьшению ангинозных эпизодов являются β -адреноблокаторы по сравнению с блокаторами медленных кальциевых каналов, хотя эффективность на переносимость физической нагрузки у обоих препаратов одинакова [232].

Таким образом, при условии отсутствия ранее перенесенного ИМ имеющиеся данные позволяют предположить, что выбор между β -адреноблокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов при антиангинальной терапии зависит от индивидуальной переносимости и наличия сопутствующих заболеваний, а также назначенных ранее препаратов. При условии учета всех этих факторов и их идентичности предпочтительно использовать в первую очередь β -адреноблокаторы

СРАВНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НИТРАТОВ С БЛОКАТОРАМИ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ИЛИ С β -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

К сожалению, не так много исследований проводилось по сравнению антиангинальных и антиишемических эффектов комбинаций нитратов длительного действия с β -адреноблокаторами или с блокаторами медленных кальциевых каналов, а также нет достоверных данных по поводу влияния нитратов на смертность при стабильной стенокардии. Проведенный метаанализ указал на тот факт, что необходимая доза используемого нитроглицерина при комбинации с β -адреноблокаторами уменьшается, кроме того, количество приступов стенокардии в неделю уменьшается при комбинации с блокаторами медленных кальциевых каналов [232].

Таким образом, у нитратов длительного действия нет преимуществ по сравнению с β -адреноблокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов.

ДРУГИЕ АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди новых антиангинальных препаратов можно выделить никорандил, ивабрадин, триметадизин и ранолазин. Их можно использовать при условии наличия у больного толерантности к блокаторам медленных кальциевых каналов и β -адреноблокаторам. Также их можно использовать в тех случаях, когда больные нуждаются в комбинированной терапии и у них имеется резистентность к традиционно используемым препаратам (блокаторам медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторам, нитратам длительного действия).

НИКОРАНДИЛ

Каналы, чувствительные к аденозинтрифосфату, широко представлены в сердце и кровеносных сосудах. Они являются важными компонентами сердечного функционирования. Никорандил представляет собой гибридное соединение, содержащее открыватель калиевых каналов и фрагменты нитрата [233]. У этого препарата двойной механизм действия как на преднагрузку, так и на постнагрузку, что приводит к улучшению состояния гемодинамики. В результате ангиографических исследований было выяснено, что препарат расширяет и стенозированные, и нестенозированные венечные сосуды, предназначен для профилактики и лечения стенокардии в

дозе 20 мг дважды в день. Никорандил может усиливать ишемическое preconditionирование, что в свою очередь является сильным протективным средством от некроза миокарда. В отличие от классически используемых нитратов к никорандилу не возникает привыкание. Исследование IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) доказало эффективность приема никорандила на развитие сердечных осложнений при стабильной стенокардии по сравнению с приемом плацебо в качестве дополнительного компонента терапии. В качестве сравниваемого параметра была использована частота обращаемости за помощью по поводу сердечных болей при приеме никорандила. Таким образом, была доказана его эффективность в качестве дополнительного препарата [234], при этом отдаленные результаты не изучались. В качестве побочного эффекта можно выделить головную боль, которая возникает в начале терапии и проходит при постоянном приеме.

ИВАБРАДИН

Высокая ЧСС в покое ассоциируется с высокими факторами риска смертельных исходов и серьезными сердечно-сосудистыми событиями [235]. Было доказано, что ЛС, снижающие ЧСС, такие как β -адреноблокаторы, снижают риск ВСС и возникновения повторного ИМ у пациентов с ИБС. β -адреноблокаторы также имеют важное значение в предотвращении приступов стенокардии, как описано выше. В результате того что у β -адреноблокаторов гемодинамические эффекты выражены (снижение ЧСС и АД вследствие отрицательного инотропного эффекта), их плохо переносят практически все больные. Препарат ивабрадин, у которого эффект брадикардии менее выражен при отсутствии других гемодинамических эффектов, может применяться при стенокардии [236]. Ивабрадин избирательно ингибирует I_f , начальный ток ионов и не вызывает замедление реполяризации в дозе от 2,5 до 10 мг дважды в день. Недавно проведенное исследование продолжительностью около 4 мес выявило у ивабрадина дозозависимый эффект по увеличению толерантности к физической нагрузке и времени возникновения ишемии во время нагрузки [237]. Более того, в исследовании ASSOCIATE было обнаружено, что этот препарат по сравнению с плацебо более выраженно увеличивает переносимость нагрузки в течение 4 мес приема у пациентов, принимающих атенолол (50 мг в день) [238]. Интересно отметить тот факт, что комбинация атенолола и ивабрадина хорошо переносится больными. В частности, только 1,1% пациентов пришлось отменить терапию из-за брадиаритмии. Основным побочный эффект заключается в незначительном ухудшении зрения, зачастую возникающим при приеме высоких доз препарата, купирующимся самостоятельно или при отмене ивабрадина. Это скорее всего обусловлено наличием в сетчатке ионных каналов, похожих на I_f [237].

ТРИМЕТАДИЗИН

Препарат триметадизин, который доступен в ряде европейских стран, - метаболическое соединение, у которого отсутствуют гемодинамические эффекты. Он предназначен для поддержания энергетического баланса и предупреждения нарушения ионного гомеостаза во время ишемии. Механизм его действия до конца не изучен, но антиангинальный эффект относится к изменению содержания внутриклеточного кальция. Триметадизин также стимулирует окисление глюкозы и выступает в качестве ингибитора окисления жирных кислот. Антиангинальный эффект достигается при одновременном приеме триметадизина 3 раза в день с последующим переходом на терапию по 35 мг ежедневно. Наиболее распространенными побочными эффектами являются слабость и сонливость.

РАНОЛАЗИН

Ранолазин, новый антиишемический препарат, селективный ингибитор позднего тока ионов натрия, замедляет потенциал зависимый выход кальция из клетки и уменьшает отрицательное воздействие на кардиомиоциты. Эффективность препарата была изучена в исследованиях CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) и ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) [241,240]. Ранолазин при дозировке 500-1500 мг дважды в день или ранолазин длительного высвобождения в дозировке 750-1000 мг дважды в день, повышая толерантность к физическим нагрузкам и уменьшая приступы стенокардии и ишемии миокарда, дополняет симптоматическое лечение при сочетании с атенололом, амлодипином или дилтиаземом в стандартных дозировках. При этом на продолжительность жизни не влияет. Совсем недавно в клиническом исследовании MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes) выяснилось, что ранолазин при сравнении с плацебо значительно снижал ишемию и увеличивал толерантность к физическим нагрузкам в подгруппе больных с ОКС, у которых ранее отмечалась стенокардия напряжения [243]. Наиболее распространенными побочными эффектами являются запоры, головокружение, тошнота и переутомление.

ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

Ингибиторы ЦОГ-2 подавляют синтез простаглицлина в эндотелии, который в свою очередь участвует в вазодилатации и подавляет деятельность тромбоцитов. Подавление образования простаглицлина предрасполагает к подъему АД, ускорению процессов атеросклероза и тромбообразованию. Недавнее исследование рофекоксиба, высокоселективного ингибитора ЦОГ-2, продемонстрировало увеличение риска возникновения серьезных сердечных проблем в плацебо-контролируемом исследовании по предупреждению развития рака. Также в результате проведенного метаанализа среди других исследований по применению рофекоксиба было продемонстрировано увеличение риска возникновения фатального и нефатального ИМ [244]. Более того, при торможении синтеза ЦОГ-2 увеличивается риск развития инсульта, СН и артериальной гипертензии. Также необходимо отметить, что при метаанализе рандомизированных исследований по применению ингибиторов ЦОГ-2 и НПВС был установлен факт увеличения риска тромбообразования и развития тромбозов в сердечно-сосудистой системе [245] (рис. 17.25). Таким образом, подводя итоги из всего выше изложенного, использовать ингибиторы ЦОГ-2 и НПВС нежелательно у пациентов со стабильной стенокардией. Назначение этих препаратов возможно лишь при наличии строгих показаний; сроки терапии этими препаратами должны быть минимальными и обязательно сочетаться с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты для профилактики процессов тромбообразования. В таких случаях рекомендовано использовать диклофенак из-за того, что он не вступает в конфликт с тромбоподавляющей функцией аспирина.

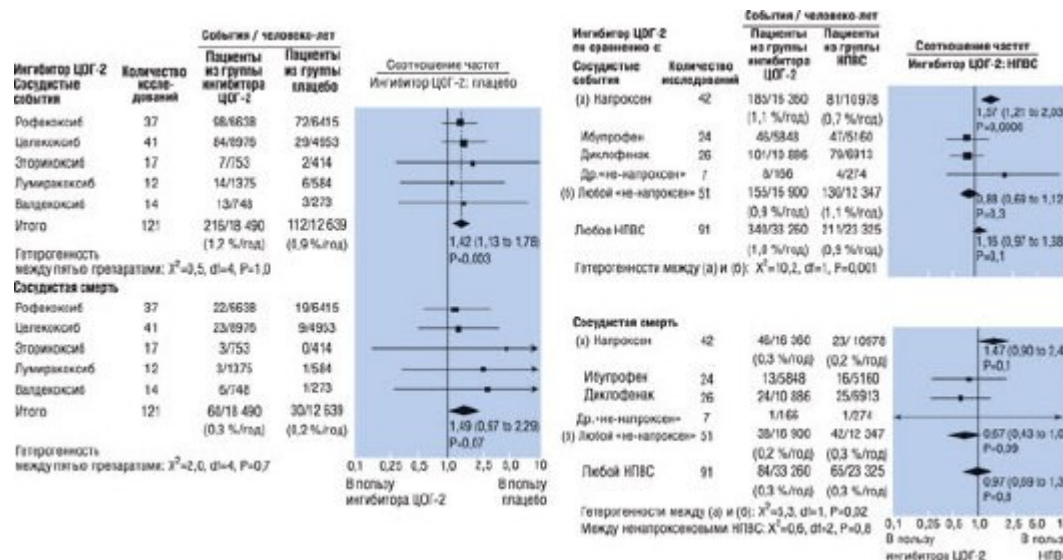


Рис. 17.25. Метаанализ рандомизированных исследований, которые включали сравнение селективных ингибиторов ЦОГ-2 с плацебо или селективного ингибитора ЦОГ-2 с традиционными НПВС. Слева: сравнение эффектов различных селективных ингибиторов ЦОГ-2 с плацебо по сосудистым событиям и сосудистой смерти. Количество событий и человеко-лет воздействия, с соответствующей средней ежегодной частотой событий (в скобках) приведены для пациентов из групп селективного ингибитора ЦОГ-2 и плацебо; ингибиторы ЦОГ-2 значительно повышают риск сосудистых событий и сосудистой смерти по сравнению с плацебо примерно на 50%. Справа: сравнение эффектов селективных ингибиторов ЦОГ-2 с НПВС по сосудистым событиям и сосудистой смерти; не отмечено существенного различия между двумя группами, за исключением напроксена, применение которого приводит к снижению риска сосудистых осложнений на 57% по сравнению с ингибиторами ЦОГ-2. Изменено (с разрешения): Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. - 2006. - Vol. 332. - P. 1302-1308.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Эпидемиологические исследования доказали положительную эффективность приема гормональной заместительной терапии в постменопаузном периоде. Однако при проведении последних плацебо-контролируемых исследований было выяснено, что применение гормональной

заместительной терапии не только не обладает положительным эффектом на сердечно-сосудистую систему, но и увеличивает риск развития инсульта [246]. По последним рекомендациям использование гормональной заместительной терапии при хронических формах ИБС не показано в повсеместной практике, и даже назначенная по показаниям терапия должна быть сведена к минимуму [193]

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Существует два широко используемых метода хирургической реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии в результате атеросклеротического поражения венечных артерий: ЧТА и АКШ. Целями использования этих методов, как и в случае с медикаментозной терапией, являются увеличение выживаемости при возникновении ИМ и профилактика ИМ, уменьшение клинических проявлений или их полная ликвидация. Для выбора метода ключевыми факторами являются оценка индивидуального риска и степень клинических проявлений.

Коронарные реваскуляризирующие процедуры должны быть рассмотрены при риске годовой сердечно-сосудистой смертности, основанной на клинических проявлениях и неинвазивных методах исследования, более 2% (например, пациентам с низким уровнем перенесенной нагрузки на тредмиле или с обширными зонами ишемии при стресс-тестах или снижением сократительной способности миокарда ЛЖ, или при наличии диабета). Напротив, у пациентов с низким риском смертности (менее 1%) хирургическая реваскуляризация не улучшает прогноз и не увеличивает продолжительность жизни. В случае когда риск находится на промежуточном значении, выбор терапии затруднен и необходим индивидуальный подход к каждому пациенту. В этом случае показано проведение коронарографии для диагностики и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения [102]. Рекомендуемая последовательность действий для выбора метода хирургической реваскуляризации миокарда при наличии хронической стабильной стенокардии представлена на рис. 17.26 и в табл. 17.16.



Рис. 17.26. Схема суммирует показания для реваскуляризации миокарда на основании оценки рисков по клинической картине и данным неинвазивных методов обследования. Оценка риска серьезных сердечно-сосудистых событий в основном базируется на измерении функции ЛЖ и объема миокарда с риском ишемии, оцененного с помощью неинвазивных тестов. Изменено (с разрешения): Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - Vol. 27. - P. 1341-1381.

Таблица 17.16. Рекомендации по реваскуляризации миокарда для улучшения прогноза

Доказательства и/или общее мнение, что реваскуляризация показана
Синдром основного ствола или его эквивалент (например, серьезный стеноз

устья/проксимального сегмента левой нисходящей или огибающей венечных артерий)
Трехсосудистое заболевание со значительными проксимальными стенозами: выживание больше у больных с патологической функцией ЛЖ или с обширной обратимой ишемией по данным неинвазивного тестирования
Двухсосудистое заболевание со значительным проксимальным поражением передней межжелудочковой ветви у пациентов с обратимой ишемией по данным неинвазивного тестирования
Значительные стенозы у больных с дисфункцией ЛЖ и большой площадью жизнеспособного миокарда
Противоречивые данные и/или расхождение во мнениях, что реваскуляризация показана, но доказательство/ мнение выше
Одно- или двухсосудистое заболевание без значимого проксимального поражения передней межжелудочковой ветви у пациентов, которые пережили ВСС или устойчивую ЖТ
Значительные стенозы у больных с обратимой ишемией по данным неинвазивного тестирования и доказательства преходящей ишемии во время повседневной деятельности
Доказательства или общее мнение, что реваскуляризация не является полезной/эффективной, а в некоторых случаях может быть вредна
Одно- или двухсосудистое заболевание без значимого проксимального поражения передней межжелудочковой ветви у больных с легкой симптоматикой или без симптомов и не получающих адекватного медикаментозного лечения, либо не имеющих очевидной ишемии или с ограниченной зоной ишемии/жизнеспособности только по данным неинвазивного тестирования
Пограничный (50-70%) стеноз, локализованный не в основном стволе и без очевидной ишемии по данным неинвазивного тестирования
Незначимый (<50%) стеноз венечных артерий
Высокий риск заболеваемости или смертности в ходе самой процедуры, если только риск процедуры не уравновешивается ожидаемым значительным улучшением выживаемости или качества жизни

Следует отметить, что проведение реваскуляризации миокарда показано независимо от вероятных прогнозов всем пациентам, у которых имеется высокий функциональный класс клинических проявлений при получаемой антиангинальной терапии в полном объеме, если оперативный риск является приемлемым [102]. Развитие методов АКШ и ЧТА происходит в быстром темпе, и выбор между двумя видами операции у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, может быть трудным.

ЧРЕСКОЖНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Баллонная ангиопластика нацелена на восстановление кровотока через стенозированные артерии путем механической дилатации, т.е. введения баллонного катетера чрескожным доступом под рентгеновским контролем. Впервые эту процедуру выполнил Грюнциг (Gruntzig) в 1977 г., и с тех пор она находит все больше и больше применения в клинической практике [247]. В Европе операции ЧТА отдают предпочтение перед АКШ в отношении примерно 3:1 [248]. Благодаря миниатюрности и хорошей управляемости проводников и, следовательно, возможности достичь любую ветвь коронарного русла в эпикарде, следующим шагом в эндоваскулярной хирургии стало применение металлических конструкций, так называемых стентов [249]. В настоящее время стенты

используются более чем в 80% всех процедур ЧТА. По результатам внутрисосудистого УЗИ было выяснено, что техника имплантации стентов зависит от правильно выбранного размера стента по отношению к ширине просвета сосуда [250]. Ангиопластика со стентированием превосходит по эффективности баллонную ангиопластику по следующим параметрам:

- процессы тромбообразования и диссекция при баллонном вмешательстве очень часто являются результатами псевдоуспешных процедур, при которых достигается временное расширение просвета сосуда;
- степень и длительность дилатации лучше при стентировании, в то время как при баллонной ангиопластике эффект длится менее 48 ч (не более 15% при наличии тяжелой резидуальной диссекции);
- достижение оптимального ангиографического результата при стентировании не зависит от степени сложности стеноза;
- проведенные исследования показали, что частота появления рестеноза меньше при имплантации стентов.

Несколько клинических исследований подтверждают вышеизложенную информацию, в частности BENESTENT (BElgian NEtherlands Stent studies), которое изучало эффективность процедуры ЧТА в Европе. Другие клинические исследования показали эффективность процедуры стентирования на протяжении 5 лет после имплантации стентов. При проведении метаанализа 29 исследований с участием 9918 пациентов не было доказано наличия различий между плановым коронарным стентированием и стандартной баллонной ангиопластикой по отношению к летальным исходам и развитию ИМ, или различия в необходимости последующего проведения АКШ. Однако, при проведении последних метаанализов был подтвержден тот факт, что стентирование венечных артерий снижает уровень рестенозов и необходимости проведения повторной ЧТА [251, 252]. Риск летального исхода при проведении ангиопластики составляет 0,3-1%.

Несмотря на огромные достижения в процедуре постановки стентов, до сих пор процесс раннего рестеноза остается "ахилловой пятой" для ЧТА, имея место в 20-25% случаев.

ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РЕСТЕНОЗОВ

До эпохи стентов многочисленные попытки механического и лекарственного предупреждения рестенозов осуществлялись, но безрезультатно. Хотя и применялись различные способы по разрушению атеросклеротических бляшек, самым успешными считались процедуры, при которых рестеноз возникал в течение 6 мес в 50% случаев. Процесс рестенозирования после баллонной ангиопластики и любого механического вмешательства, кроме стентирования, представляет собой комплекс восстановительных процессов после повреждения, в результате которого происходит пролиферация интимы и ремоделирование сосуда. Имплантация металлического стента минимизирует повреждение стенки сосуда, тем самым уменьшая вероятность развития клинического рестеноза и снижая необходимость в проведении повторной операции по поводу рецидива симптомов. В то же время, имплантация металлического стента вызывает пролиферацию неоинтимы. Таким образом, при имплантации стентов в мелкие сосуды, с протяженным повреждением, происходит рестеноз, достигающий уровня 30% [253]. Кроме того, рестеноз в зоне имплантации стента трудно поддается лечению, и с каждой новой процедурой частота рестеноза увеличивается на 19-83% [254]. Это возникает в случае происхождения диффузного или пролиферативного рестеноза. Вследствие того что в основе рестеноза в зоне имплантации стентов лежит пролиферация неоинтимы, нашло успешное применение внутрисердечное облучение как γ -, так и β -лучами. Тем не менее долгосрочные результаты такой терапии (брахитерапия) были ассоциированы с чрезвычайно высокими темпами тромбоза стента и поздней окклюзией сосуда, предположительно, из-за замедления процессов восстановления эндотелия [255]. Использование сосудистого облучения, применяемого во время имплантации стента с целью предупреждения поздней пролиферации неоинтимы внутри стента, было прекращено в результате развития осложнений: острого и позднего тромбоза стентов.

В настоящее время стенты (DES) с лекарственным покрытием вытесняют простые металлические стенты (BMS). Их металлические основы покрыты полимерными соединениями, содержащими менее 0,1 мг цитотоксических и противовоспалительных компонентов (например, паклитаксел, сиролимус, эверолимус), исчезающими постепенно в течение первых недель после имплантации стентов. Три препарата показали одинаковые положительные эффекты в исследованиях с DES (паклитаксел, сиролимус и его производное эверолимус).

Применение в последнее время специальных приспособлений позволило сократить как уровень ангиографических рестенозов, так и необходимость прибегать к повторным вмешательствам вследствие рецидива симптомов более чем на 60% [256]. Частота зафиксированных случаев

возникновения тяжелых побочных эффектов, включающих необходимость повторного вмешательства, за последние 9 мес колеблется в пределах 7,1-0,3% со стентами с лекарственным покрытием (DES) по сравнению с уровнем 13,3-18,9% с простыми стентами (BMS). Современные рекомендации по использованию DES представлены в европейских рекомендациях по ЧТА [257]. Другое направление заключается в увеличении частоты использования прямого стентирования, т.е. осуществлении имплантации стентов без предварительной баллонной дилатации. Эксперименты на животных подтвердили тот факт, что при прямом стентировании не происходит повреждение сосудистой стенки и меньше повреждается эндотелий [258]. Если прямое стентирование осуществляется с DES, то частота рестенозов уменьшается до 2% [259].

Недостаток имплантации стентов заключается в наличии риска тромбоза стента, который приводит к высокой смертности на госпитальном этапе. Частота возникновения тромбоза стентов в течение первого года 2%, и прибавляется на 0,5% с каждым прожитым годом. Риск тромбоза стентов DES больше, чем BMS. Высокий риск тромбоза, ассоциированный с имплантацией DES, однако, не приводит к увеличению уровня смертности и развития ИМ (рис. 17.27). Таким образом, значительно уменьшая риск рестеноза по сравнению с обычными стентами, стенты с лекарственным покрытием напрямую уменьшают риск летального исхода и нефатального ИМ, тем самым компенсируя риск тромбоза стента [261]. В совокупности метаанализы и клинические исследования указывают на тот факт, что имплантация DES незначительно уменьшает уровень серьезных кардиальных осложнений, таких как летальный исход и ИМ, при сравнении с имплантацией BMS [262].

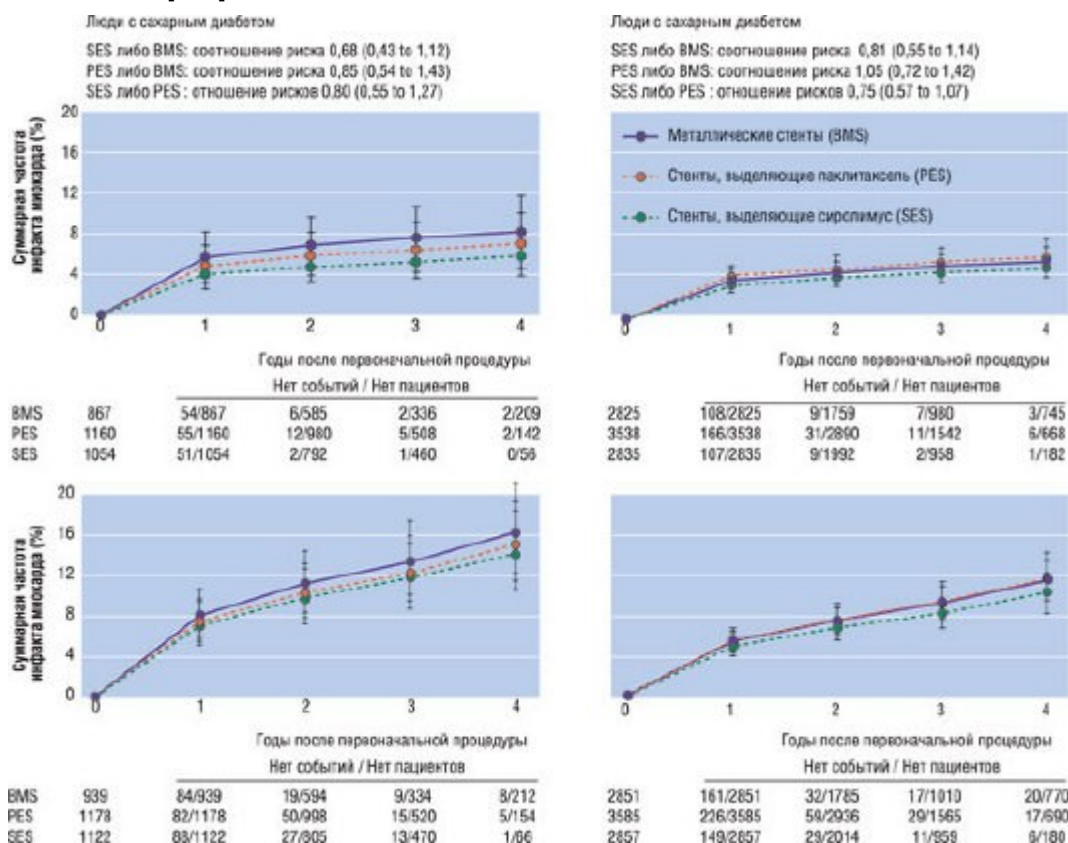


Рис. 17.27. Метаанализ со сравнением способов лечения. Прямое сравнение результатов клинических исследований, полученных при условии сохранения случайного распределения пациентов по группам (рандомизации). Риск ИМ и смерти или ИМ был одинаков для стентов, выделяющих сиролимус (SES), паклитаксель (PES) и обычных металлических стентов (BMS), как у пациентов с диабетом, так и без диабета. Изменено: Stettler C., Allemann S., Wandel S. et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis // BMJ. - 2008. - Vol. 337. - P. 1331.

Таким образом, при наличии высокого риска рестеноза следует использовать стенты с лекарственным покрытием. При имплантации стентов с лекарственным покрытием необходима пролонгированная двойная антикоагулянтная терапия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Механическая травма при проведении ЧТА, нанесенная эндотелиальному слою и глубоким слоям сосудистой стенки, наличие самого стента являются мощнейшими стимуляторами для активации тромбоцитов и процесса свертывания. Таким образом, становится очевидным факт необходимости назначения антиагрегантной терапии.

Всем пациентам необходимо назначать терапию аспирином^{*} и тииенопиридином [260]. Для полного достижения уровня антитромботической активности необходимо назначать клопидогрел за 6 ч до операции в дозе 300 мг, в идеальных условиях его следует назначать за сутки до запланированной операции [261]. До сих пор до конца не определена оптимальная продолжительность двойной антиагрегантной терапии после имплантации стентов с лекарственным покрытием, но многие доктора рекомендуют продолжительность терапии до года, особенно после комбинированного стентирования нескольких артерий и после сложной процедуры. Влияние возможной резистентности к антиагрегантной терапии требует дальнейшего тщательного исследования.

Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa, наиболее мощные представители антиагрегантных препаратов, действуя на блокирование рецепторов фибриногена, доказали свою эффективность при ЧТА с высоким риском, в частности во время ОКС. Учитывая низкий риск при проведении ЧТА у больных со стабильным течением ИБС, мощность эффектов ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa в увеличении риска осложненного кровотечения и их значительную себестоимость при системном использовании, эти препараты не входят в состав стандартной антиагрегантной терапии, но необходимо их использовать при сложных ЧТА или связанных с высоким уровнем риска [264].

Низкомолекулярный гепарин обычно применяется болюсно, определяется время активации свертываемости и рассчитывается на массу (обычно 100 ЕД на кг или 50 ЕД на кг при одновременном применении ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa). В недавно проведенных исследованиях у пациентов, идущих на ЧТА, было установлено, что при однократном болюсном в/в введении эноксапарина 0,5 мг на кг массы наблюдалось снижение уровня кровоточивости по сравнению с применением низкомолекулярного гепарина и сопровождалось более предсказуемым эффектом антикоагулянтной терапии [265]. Бивалирудин является ингибитором прямого тромбина с кратковременным эффектом и может использоваться у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [266]. Продолжение гепаринизации после завершения процедуры не рекомендуется.

ПОКАЗАНИЯ К ЧРЕСКОЖНОЙ АНГИОПЛАСТИКЕ

По имеющимся данным, считается, что ЧТА в отличие от медикаментозной терапии существенно не улучшает выживаемость при стабильной стенокардии. По данным клинических исследований ЧТА более эффективно по сравнению с медикаментозным лечением в снижении частоты событий, которые ухудшают качество жизни (стенокардия, одышка, необходимость в повторной госпитализации или ограничение физической активности). В исследовании ACME (Acute Mountain Sickness and Endothelin) показано, что у пациентов с выполненным ЧТА, по сравнению с медикаментозной терапией, наблюдались лучший результат в отношении симптомов заболевания и большая переносимость физических нагрузок [267] при одинаковом уровне летальности и развития ИМ. Необходимо отметить, что у пациентов с двухсосудистым поражением коронарного русла отмечалось схожее улучшение в переносимости физической активности, устранение стенокардии и улучшение качества жизни в течение последующих 6 мес наблюдения. В исследовании RITA-2 (Randomized Intervention Treatment of Angina) было рандомизировано 1018 пациентов со стабильной стенокардией (62% с многососудистым поражением коронарного русла и 34% со значимым поражением проксимальных отделов передней межжелудочковой ветви), которым выполняли либо ЧТА, либо назначали медикаментозную терапию и наблюдали в течение 2,7 года [268]. Пациентам с рецидивом клинических симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии было разрешено перейти в группу реваскуляризации миокарда. Данное исследование продемонстрировало, что ЧТА более эффективно в отношении симптомов ишемии миокарда и улучшения переносимости физических нагрузок по сравнению с медикаментозной терапией, но, однако, ассоциировано с более высоким уровнем развития комбинированных конечных точек в виде смерти и интраоперационного ИМ. В исследовании AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial) наблюдался 341 пациент со стабильным течением ИБС, нормальной сократительной способностью ЛЖ и стенокардией напряжения на уровне I или II функционального класса. Они были рандомизированы в группы лечения ЧТА или медикаментозной терапии в сочетании с ежедневным приемом аторвастатина в дозе 80 мг [269]. Через 18 мес у 13% больных из группы медикаментозной терапии отмечался рецидив ишемии по сравнению с 21% у пациентов с перенесенной ЧТА. Однако частота уменьшения симптомов стенокардии у пациентов с ЧТА была выше. Сравнительный метаанализ консервативной терапии и ЧТА при хроническом поражении

венечных артерий, включивший 2950 пациентов, не обнаружил существенных различий между двумя стратегиями лечения в отношении общей смертности, сердечной летальности или развития ИМ, нефатального ИМ, необходимости выполнения АКШ или ЧТА в течение периода наблюдения [270] (рис. 17.28). Исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) подтвердило ранее полученные результаты. В этом исследовании принимали участие 2287 больных со значимым поражением коронарного русла и объективизированными данными об ишемии миокарда, которые были рандомизированы в группу ЧТА в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией и группу, получающую только ЛС [271]. Первичной конечной точкой была комбинация смерти от любой причины и развития нефатального ИМ в ходе наблюдения в среднем около 4,6 года. Уровень общих первичных событий в группе ЧТА составил 19,0% и 18,5% в группе медикаментозной терапии. Самый последний метаанализ, включивший исследование COURAGE, показал, что в группе с ЧТА уровень летальности ниже по сравнению с медикаментозной терапией [272]. Однако, некоторые ограничения, например, включение в группу лиц с наличием в анамнезе недавно перенесенного ИМ, затрудняет интерпретацию результатов. Кроме того, никаких различий в уровне сердечной летальности обнаружено не было.

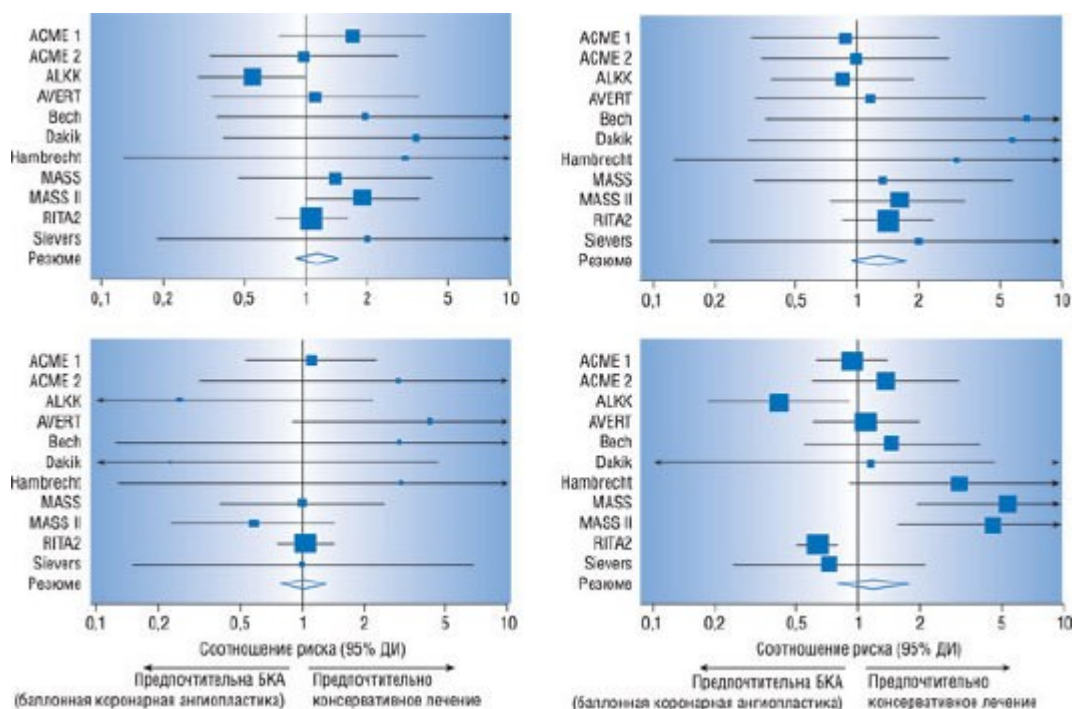


Рис. 17.28. Метаанализ рандомизированных исследований, сравнивающих ЧТА и медикаментозную терапию. Риск развития кардиальной смерти или любого ИМ (верхний рисунок слева), нефатального ИМ (верхний рисунок справа), АКШ (нижний рисунок слева) и повторной ЧТА за время наблюдения (нижний рисунок справа) был схож в двух группах лечения. Каждое исследование отмечено названием вместе с точечной оценкой степени риска и соответственных 95% ДИ. На каждом рисунке размер квадрата, обозначающего точечную оценку в каждом исследовании, пропорционален объему исследования. Также показаны суммарная степень риска и 95% ДИ в соответствии с моделью случайного эффекта Der Simonian и Laird. Изменено (с разрешения): Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2906-2912.

Хотя по правилам до проведения коронарографии следует выполнять неинвазивные нагрузочные пробы [193], большинству пациентов проводят ангиографию без предварительной оценки функционального состояния. При условии незадокументированной стресс-индуцированной ишемии миокарда измерение резерва кровотока могут выполнить во время инвазивного исследования. Данный тест прост в применении, высокоспецифичен, а его значение ниже 0,75 является достаточно надежным показателем переходящей ишемии. В исследовании DEFER (Deferral of percutaneous coronary intervention) ЧТА выполнялась или откладывалась на основании значений резерва кровотока. Выживаемость при выполненной ЧТА и без ЧТА была практически одинаковой (92 против 89% к 12 мес и 89 против 83% к 24 мес). Данное обстоятельство указывает на тот факт, что ЧТА не улучшает прогнозы при наличии гемодинамически незначимых стенозов [273] (глава 8).

Суммируя все вышеизложенное, существующие в настоящее время данные предполагают, что у пациентов низкого и среднего риска со стабильным течением ИБС медикаментозное лечение, включающее агрессивную липидснижающую терапию, так же эффективно, как и ЧТА в отношении снижения риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений, в то время как ЧТА связана с лучшим прогнозом относительно ангинозного синдрома и поэтому является жизнеопределяющей процедурой у пациентов с сохраняющейся стенокардией на фоне антиангинальной терапии.

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

АКШ считают наиболее разработанной, проверенной, документированной, развитой операцией в истории медицины. Впервые данная хирургическая манипуляция была предложена Фавалоро (Favaloro) совместно с коллегами в 1969 г., использовавшими участок бедренной вены, соединивший аорту и ветви венечной артерии дистальнее критического стеноза [274]. АКШ быстро стало краеугольным камнем в лечении больных ИБС, приводя к замечательным результатам улучшения клинических проявлений заболевания у отдельной группы больных.

ПОДБОР ШУНТА

Через 10 лет после АКШ в 60% случаев происходит стенозирование или окклюзия венозных шунтов. Рецидив клинических симптомов вследствие поражения венозных шунтов остается актуальной проблемой, так как, по крайней мере, у 70% пациентов после хирургического вмешательства продолжительность жизни составляет 10 лет. Большие обзорные исследования показали, что использование левой внутренней грудной артерии по сравнению с венозными шунтами улучшает выживаемость и снижает количество ИМ в отдаленном периоде, рецидивов стенокардии и повторных вмешательств. [275, 276]. Таким образом, независимыми предикторами развития рецидива стенокардии после АКШ являются женский пол, ожирение, артериальная гипертензия и неиспользование левой внутренней грудной артерии к передней межжелудочковой ветви [277]. За последние 20 лет стало стандартом использовать левую внутреннюю грудную артерию в качестве анастомоза к передней межжелудочковой ветви и венозные шунты при шунтировании других венечных артерий. Оказывается, что происходит значительное улучшение уровня выживаемости при использовании двух билатеральных внутренних грудных артерий в виде шунтов независимо от возраста, функции ЛЖ и наличия диабета [278, 279] (рис. 17.29). Кроме того, эффективность использования двух внутренних грудных артерий повышалась по мере увеличения периода наблюдения, особенно, что касалось необходимости повторных операций. С использованием скелетированных отрезков внутренней грудной артерии риск деваскуляризации грудины и последующего нарушения кровообращения значительно снизился, даже у диабетиков.

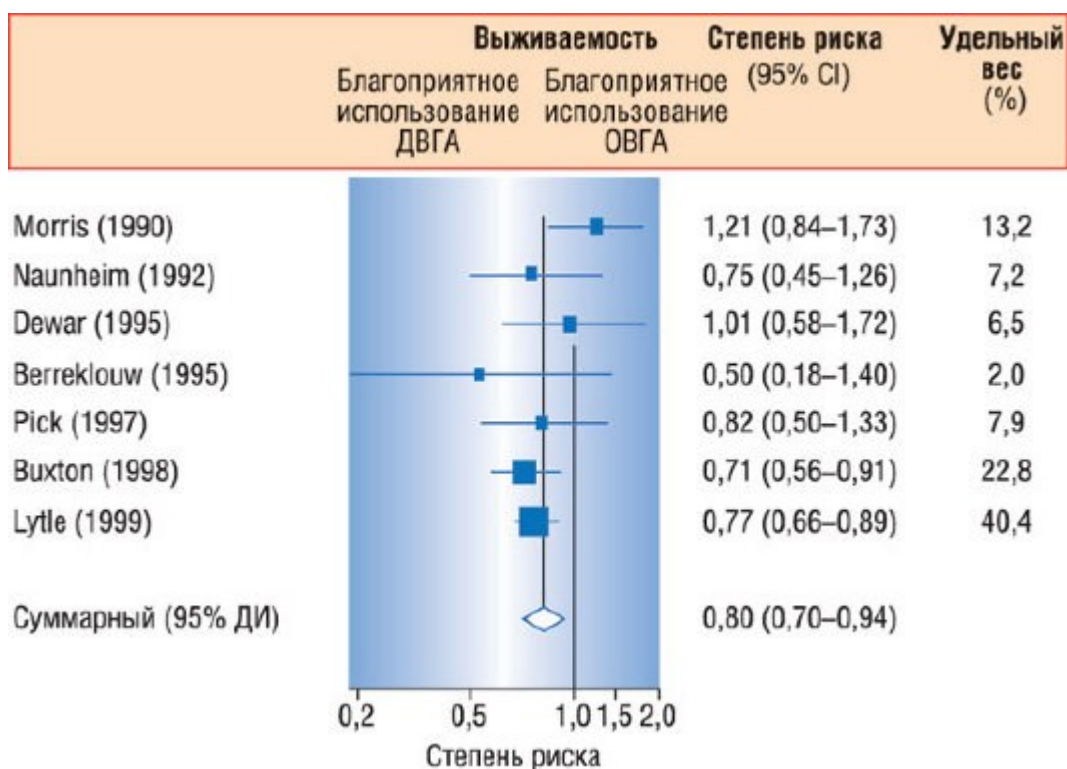


Рис. 17.29. Системный обзор исследований, сравнивающих использование одной внутренней грудной артерии (ОВГА) и двух внутренних грудных артерий (ДВГА) в качестве анастомозов. Среди больных, у которых использовались обе внутренние грудные артерии, выживаемость была выше. Изменено (с разрешения): Taggart D.P., D'Amico R., Altman D.G. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 615-616.

В качестве других артериальных анастомозов могут быть использованы лучевая артерия и правая желудочносальниковая артерия. Наибольший опыт наблюдался при использовании лучевой артерии, проходимость которой составляет более чем 90% в течение 3 лет. Существует кривая обучения (характеризующая процесс постепенного приобретения опыта или эффект обучения) относительно использования лучевых артерий в качестве шунтов, однако в настоящее время очевидно, что их следует применять только при серьезных стенозах или окклюзии венечных сосудов. В проспективном рандомизированном одноцентровом исследовании, в котором сравнивалась ангиографическая проходимость лучевой артерии и правой внутренней грудной артерии или вены, не выявлено доказательств в пользу меньшей частоты развития неблагоприятных событий при использовании лучевой артерии [280]. Кроме того, недавние данные показали неутешительные результаты по проходимости лучевой артерии в средние сроки после операции [281]. В течение 5 лет проходимость шунтов составила 92% при использовании левой внутренней грудной артерии, 85% - правой внутренней грудной артерии, 64% - бедренной вены и 53% - лучевой артерии. Проходимость лучевой артерии зависела от пола, наиболее плохой она была у пожилых женщин.

ОПЕРАЦИИ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Использование экстракорпорального кровообращения (сердечно-легочный шунт) при выполнении оперативного вмешательства остается наиболее широко используемым методом. Однако существует риск образования микроэмболов и развития воспалительной реакции во всем организме. Необходимость катетеризации аорты и манипуляции на восходящем отделе аорты могут привести к отрыву эмболов, особенно у лиц пожилого возраста с атероматозным поражением аорты, которые составляют основную часть пациентов с показаниями к хирургическому вмешательству. Так называемая операция на работающем сердце ("off-pump") может вести к снижению периоперационной смертности и заболеваемости. В последнее время использование стабилизирующих устройств дало возможность оперировать пациентов с трехсосудистым поражением. В настоящее время доступны рандомизированные исследования по сравнению эффективности операции на работающем сердце и стандартной методики. Хотя в группе операций на работающем сердце уменьшилась частота использования компонентов крови (3 против 13%), а нарастание изофермента КФК-MB было меньше на 41%, уровень развития интраоперационных осложнений оказался одинаковым. Также не наблюдалось различий в исходах операций на работающем сердце и стандартной методики в течение 3 лет [282, 283]. Метаанализ 6 исследований, включавший 558 пациентов, рандомизированных на операцию в условиях искусственного кровообращения, и 532 пациента, рандомизированных на операцию на работающем сердце, не выявил значимых различий по развитию таких конечных точек, как инсульт, смерть или ИМ [284]. Дальнейшее рандомизированное исследование, проводящее ангиографию через 3-6 мес наблюдения, показало значительное снижение проходимости шунтов (90 против 98%) в группе пациентов с операцией на работающем сердце [285]. Таким образом, по данным последних обзорных исследований с участием 49 830 пациентов операция на работающем сердце ассоциирована с более низкой внутригоспитальной смертностью и частотой развития осложнений, чем операция с использованием искусственного кровообращения. Однако отдаленные результаты этих операций сравнимы, за исключением случаев реваскуляризации, требующих условий экстракорпорального кровообращения [286]. Данные исследования предполагают, что к выбору метода АКШ на работающем сердце у пациентов с хорошими сосудами и наличием значимой сопутствующей патологии следует подходить избирательно и с осторожностью.

В спорах об операциях на работающем сердце и операциях с искусственным кровообращением последнее обычно имеет мало преимуществ. Однако искусственное кровообращение может быть осуществлено различными способами. Кардиоплегия может быть выполнена с использованием множества растворов разных температур и разными способами, антеградно или ретроградно, или комбинируя оба способа. Некардиоплегические методы имеют длинную историю и могут быть очень эффективными. Искусственное кровообращение с использованием стабилизаторов может не вызывать развития повреждающей глобальной ишемии в результате пережатия аорты и использоваться при выделении необходимого сосуда. Когда сосуд вскрыт, шунт можно присоединять, минимизируя региональную ишемию. Этот метод доказал свою эффективность у

больных с наличием зон гибернирующего миокарда и дилатированными камерами сердца, а также при повторном хирургическом вмешательстве.

ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА ВЕНЕЧНЫХ СОСУДАХ

Частота повторных операций на венечных артериях по отношению ко всем операциям АКШ в Европе (5-10%) меньше, чем в Северной Америке (10-15%). При этом по сравнению с первичной операцией уровень смертности от 2 до 3 раз выше [287]. Хотя устранение стенокардии менее прогнозируемое и менее полное как после первичной операции, но отдаленные результаты обнадеживают - 73% больных не имеют признаков стенокардии в течение 5 лет. Показания к повторному АКШ не были определены при рандомизированных исследованиях, однако используются те же принципы отбора, что и для первичной операции. Например, стеноз в венозном шунте к передней межжелудочковой ветви связан со снижением выживаемости. Главное достижение в улучшении выживаемости после повторных операций стало особенно очевидно у данной категории больных. Среди этих пациентов уровни выживаемости после повторной операции составили 84 и 74% в течение 2 и 4 лет по сравнению с 76 и 53% пациентов, пролеченных медикаментозно [288].

ПОКАЗАНИЯ К АКШ

Существуют два основных показания к выполнению АКШ: прогностическое и симптоматическое. Прогностическая эффективность АКШ в основном связана со снижением уровня сердечной летальности, доказательств о снижении частоты развития ИМ меньше [289, 290]. Метаанализ хирургических исследований, сравнивающих АКШ и медикаментозную терапию, не выявил преимуществ выполнения АКШ у пациентов группы низкого риска (ежегодная смертность менее 1%), тогда как было установлено, что АКШ улучшает прогноз у пациентов со средним и высоким риском [290]. Данные регистра Дьюка подтвердили тот факт, что низкая смертность в отдаленный период после операции обусловлена группой больных высокого риска [291]. Анализ обзорных и рандомизированных исследований выявил, что наличие определенной анатомии коронарного русла ассоциировано с лучшим прогнозом хирургического лечения по сравнению с медикаментозной терапией. К таким состояниям относятся следующие [292-294] (табл. 17.17).

- Значимый стеноз ствола левой венечной артерии.
- Значимый проксимальный стеноз трех основных венечных артерий.
- Значимый стеноз двух основных венечных артерий, включая значимый стеноз проксимального отдела передней межжелудочковой ветви.

Таблица 17.17. Уровень смертности в подгруппах пациентов с хронической ИБС, пролеченных медикаментозно, и статистическое сравнение с уровнем смертности, полученным в тех же подгруппах, среди больных, которым выполнено АКШ

Подгруппа	Медикаментозное лечение	Значение p для АКШ против медикаментозной терапии
Поражение сосудов		
Однососудистое	9,9	0,18
Двухсосудистое	11,7	0,45
Трехсосудистое	17,6	<0,001
Ствол левой артерии	36,5	0,004
Без поражения передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии		
Одно- или двухсосудистое	8,3	0,88

Трехсосудистое	14,5	0,02
Ствол левой артерии	45,8	0,03
Общее	12,3	0,05
Передняя межжелудочковая ветвь левой венечной артерии поражена		
Одно- или двухсосудистое	14,6	0,05
Трехсосудистое	19,1	0,009
Основной ствол левой артерии	32,7	0,02
Общее	18,3	0,001
Функция ЛЖ		
Нормальная	13,3	<0,001
Нарушенная	25,2	0,02
Результат нагрузочной пробы		
Отсутствует	17,4	0,10
Нормальный	11,6	0,38
Положительный	16,8	<0,001
Тяжесть стенокардии		
Функциональный класс 0, I, II	12,5	0,005
Функциональный класс III, IV	22,4	0,001

* Систематизированный обзор исходов АКШ по сравнению с результатами медикаментозной терапии по выживаемости, основанный на данных семи рандомизированных исследований, сравнивающих стратегию первичного АКШ и первичной медикаментозной терапии. Показаны 5-летние результаты по подгруппам.

Изменено (с разрешения): Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // Lancet. - 1994. - Vol. 344. - P. 563-570.

В таких исследованиях значимым стенозом считали сужение просвета более 70% основных венечных артерий или сужение более 50% ствола левой венечной артерии поражена. Наличие сниженной сократительной функции ЛЖ улучшает прогноз хирургического лечения по сравнению с медикаментозным у всех категорий больных. Эти данные получены на основе 3 основных исследований: European Coronary Artery study [295], Coronary Artery Surgery study [296], Veterans Administration study [289].

Помимо исследований, посвященных исключительно сравнению ЧТА и медикаментозной терапии, АКШ и медикаментозной терапии, проводилось несколько исследований по сравнению эффективности реваскуляризации (ЧТА или АКШ) и медикаментозной терапии. Исследование ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) прибавило дополнительную информацию на основании сравнения эффективности медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда (ЧТА или АКШ) у пациентов с доказанной ИБС и ишемией миокарда, наблюдаемой при выполнении стресс-теста и амбулаторного мониторингирования ЭКГ [297]. Это небольшое исследование с участием 558 пациентов с проявлениями стенокардии или без нее, рандомизированных на три тактики ведения: антиангинальная терапия, направленная на устранение симптомов; терапия, направленная на устранение симптомов и ишемии; реваскуляризация миокарда (ЧТА или АКШ). В течение 2 лет наблюдения уровень смертности и ИМ у пациентов после реваскуляризации составил 4,7% по сравнению с 8,8% среди пациентов с противоишемической терапией и 12,1% в группе антиангинального лечения. Таким образом, результаты исследования ACIP предполагают тот факт, что у пациентов высокого риска с подтвержденной ишемией при повседневной жизни и со значимым поражением коронарного русла исход после реваскуляризации миокарда (либо АКШ, либо ЧТА) лучше, чем у пролеченных медикаментозно; правда, для получения уверенных заключений исследование было недостаточно мощным; действительно, не могло быть получено статистически значимых различий в клинических исходах реваскуляризации и медикаментозной терапии ишемии миокарда. Необходимо отметить, что другие исследования (TIME и Medicine, Angioplasty or Surgery Study, MASS) не показали снижения уровня основных сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов, рандомизированных в группу реваскуляризации миокарда по сравнению с медикаментозной терапией [298, 299].

Показано, что хирургическое лечение убедительно уменьшает проявления ишемии, улучшает качество жизни у пациентов с хронической стенокардией. Данные эффекты проявляются в гораздо более обширных подгруппах по сравнению с группами больных, показавших улучшение выживаемости. У пациентов с многососудистым поражением коронарного русла полная реваскуляризация является основополагающим фактором устранения симптомов стенокардии на протяжении 5 лет. Примерно 80% пациентов не имеют стенокардии в течение 5 лет после операции и 63% - на протяжении 10 лет, но через 15 лет только у 15% нет рецидива стенокардии [300].

Общая внутриоперационная летальность при выполнении первичного АКШ составляет 2-4% [301]. Существуют хорошо разработанные модели стратификации риска для оценки индивидуального риска у каждого пациента в отдельности. Обычно чем выше риск операции, тем эффективнее хирургическое лечение по сравнению с медикаментозным. Таким образом, у пациентов с низким уровнем риска, которым планируется выполнение хирургического вмешательства только на основании клинической картины, следует рассматривать индивидуально риск операции и ожидаемую эффективность, так же как у пациентов с высоким риском.

Таким образом, АКШ является "золотым стандартом" в облегчении симптомов у пациентов с ИБС. Кроме того, существуют подгруппы пациентов, которым выполнение хирургического лечения улучшит прогноз, особенно при стенозе ствола левой венечной артерии или проксимальных отделов передней межжелудочковой ветви, так же как и при сниженной сократительной способности ЛЖ и многососудистом поражении коронарного русла. Кроме того, реваскуляризация миокарда является важной формой лечения пациентов с кардиомиопатией ишемического генеза и большими зонами жизнеспособного миокарда, у которых единственное проявление заболевания - приступы стенокардии.

СРАВНЕНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ И АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Проводились многочисленные исследования по сравнению ЧТА и АКШ с целью определения предпочтительной тактики ведения, как до, так и после появления стентов. Метаанализ выполненных исследований до 1995 г., когда стентирование было редким, не выявило каких-либо значимых различий в стратегии лечения по критерию развития смерти или по комбинированной конечной точке - смерти и ИМ [302]. Уровень внутригоспитальной смертности в связи с выполнением АКШ составил 1,3% по сравнению с 1% при ЧТА. Необходимость в повторной реваскуляризации была значительно выше в группе ЧТА, и хотя у пациентов значительно реже возникал рецидив стенокардии в течение года после АКШ, чем после ЧТА, через 3 года различие переставало быть статистически значимым. Результаты исследования BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), крупнейшего исследования по сравнению ЧТА и хирургического вмешательства, не вошедшего в этот метаанализ, тем не менее подтверждали данное наблюдение, хотя уровень выживаемости в группе АКШ был выше у больных с диабетом [303]. По сравнению с эрой баллонной ангиопластики, ангиопластика с использованием стентов без

лекарственного покрытия сократила в 2 раза необходимость в повторной реваскуляризации миокарда в течение 1 года, которая, тем не менее остается около 18% после ЧТА по сравнению 4,4% после АКШ [304, 305].

Метаанализ исследований, изучавших использование стентов, подтверждает факт уменьшения уровня смертности у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла после АКШ по сравнению с ЧТА на протяжении от 5 до 8 лет. Более того, было показано уменьшение частоты рецидивов стенокардии и необходимости в повторной реваскуляризации миокарда [306]. При анализе исследованных групп пациентов с имплантированными стентами и без них была определена неоднородность внутри групп. С учетом данных исследований в эру, предшествующую стентированию, было отмечено снижение уровня смертности после АКШ, который не был очевиден для стентирования. В недавнем метаанализе четырех рандомизированных контролируемых исследований с ЧТА со стентированием, сравниваемых с АКШ, было установлено, что между этими процедурами нет каких-либо существенных отличий в отношении развития первичных конечных точек - летальный исход, ИМ или инсульт в течение года [307]. Однако данные Нью-Йоркского регистра (New York Cardiac Registry) по более чем 60 000 пациентов показали, что при двух- или более сосудистых поражениях венечных артерий выполнение АКШ приводит к значимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с ЧТА [308]. Похожие данные были получены и в ходе более поздних исследований по сравнению АКШ и ангиопластики с использованием стентов с лекарственным покрытием [309].

Вышеуказанные исследования по сравнению ЧТА и АКШ были ограничены по одному или нескольким критериям:

- они были ограничены строго отобранной субпопуляцией пациентов (обычно отражающей не более чем 5% всех осмотренных пациентов);
- у них не было активного контроля за пациентами скринированными, но не рандомизированными;
- в них не использовались современные, стандартные техники выполнения АКШ и ЧТА.

В исследовании SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXus and cardiac surgery) были учтены все вышеуказанные факторы. Было набрано 3075 пациентов с многососудистым поражением и/или стенозом ствола левой венечной артерии; 1800 пациентов, у которых было возможно выполнение хирургической реваскуляризации миокарда, были рандомизированы; 1077 пациентов, которым было выполнено АКШ из-за наличия противопоказаний к ЧТА, и 198 пациентов, которым выполнена ЧТА при наличии противопоказаний к АКШ, были включены в регистры. Первичной конечной точкой было сочетание всех случаев - летальность, цереброваскулярные события, подтвержденный ИМ или повторная реваскуляризация в течение 12 мес наблюдения. Исследование не подтвердило преимуществ ЧТА по отношению к АКШ по первичной конечной точке, которая соответственно составила 13,7% в группе ЧТА и 5,9% в группе АКШ. Это различие было в основном обусловлено высокой частотой выполнения повторной реваскуляризации миокарда (14,7 против 5,4%), хотя уровень смертности, развития инсультов и ИМ был одинаков (7,7 против 7,6% соответственно). Был установлен интересный факт, что частота развития инсультов в группе после АКШ была больше, чем после ЧТА (2,2 против 0,6%), в то же время частота развития ИМ в группе ЧТА была выше по сравнению с АКШ (4,8 против 3,2%) (рис. 17.30). Среди пациентов после АКШ первичная конечная точка составила 8,8%. Таким образом, с учетом того, что около трети больных были с многососудистым поражением или стенозом ствола левой венечной артерии, у данной категории больных, благодаря АКШ, были достигнуты превосходные результаты. Среди пациентов после ЧТА (из регистра ЧТА) первичная конечная точка составила 20,5%. У этих пациентов, однако, предоперационный риск был выше. Таким образом, выполнение ЧТА показано пациентам с противопоказаниями к АКШ, где ожидается развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Интересно, что авторам удалось разработать новую шкалу оценки описания сложности поражений венечных сосудов, на основе которых можно было предопределить первичный результат. Среди пациентов с низким уровнем риска (что составляло 1/3 всех исследуемых больных) частота достижения первичной конечной точки была одинакова как в группе АКШ, так и ЧТА [316].

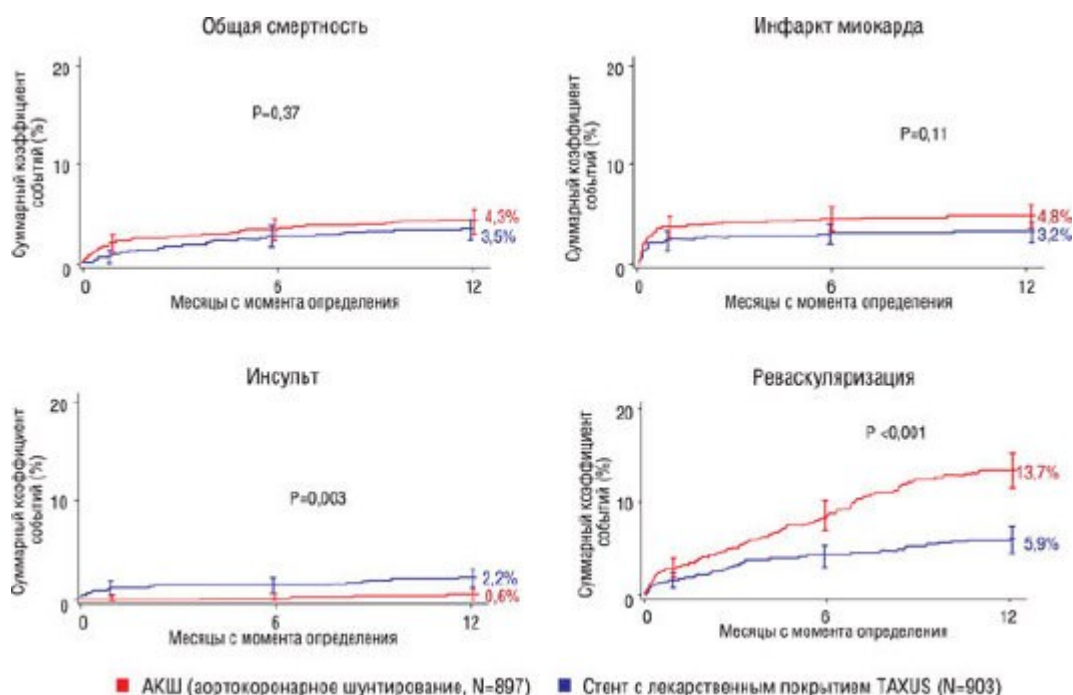


Рис. 17.30. Сравнение уровней общей кардиальной летальности, развития ИМ, нарушения мозгового кровообращения и регоспитализаций при проведении ЧТА с использованием стентов с лекарственным покрытием и АКШ в течение годичного наблюдения в исследовании SYNTAX. Материал предоставлен P. Serruys.

Некоторые группы пациентов нуждаются в детальном обсуждении при решении вопроса о возможности выполнения реваскуляризации миокарда. К таким группам относятся пациенты:

- со значительным снижением функции ЛЖ и/или с высоким риском хирургического вмешательства;
- с диабетом и многососудистым поражением;
- с хронической тотальной окклюзией венечных артерий;
- с осложнениями после выполненного ранее АКШ.

Логично предположить, что пациентам, у которых хирургический риск чрезмерно высок, можно рекомендовать выполнение реваскуляризации путем ЧТА, особенно когда оставшаяся жизнеспособная часть миокарда может подвергнуться неблагоприятной перфузии основными сосудами. Однако это не было доказано в ходе клинических испытаний.

Хотя исследований по эффективности ЧТА или АКШ среди пациентов с диабетом не проводилось, но по косвенным результатам клинических исследований установлено, что последствия при выполнении ЧТА хуже, чем при АКШ [310]. Самым большим клиническим исследованием было BARI, в котором была обнаружена статистическая разница в летальном исходе между группами лечения больных с диабетом [303]. В исследовании ARTS-I (Arterial Revascularization Therapies Study) последствия для диабетиков были неблагоприятными при выполнении обоих видов реваскуляризации миокарда, но наиболее неблагоприятными при ЧТА. Через 3 года уровень смертности после ЧТА составил 7,1% и 4,2% после АКШ. Кроме того, отмечался различный уровень выживаемости без клинических событий (52,7% после ЧТА и 81,7% после АКШ [311]). По предварительным данным исследования ARTS-II [312] можно предположить, что использование стентов с лекарственным покрытием у пациентов с многососудистым поражением и/или наличием диабета может изменить данную ситуацию. Ожидается, что соответствующие клинические испытания ответят на вопрос.

Хроническая тотальная окклюзия представляет собой анатомическое состояние, при котором выполнение ЧТА сопровождается малой эффективностью и высоким уровнем осложнений, таких как обширное расслоение, окклюзия боковых ветвей, эмболизация дистальных отделов и перфорация венечного сосуда [313]. При условии прохождения окклюзированного участка проводником и достижения дистального отдела возможно получение оптимального ангиографического результата с помощью установки стента, с ожидаемым высоким уровнем рестеноза (32-55%) [314]. В этом случае показано, что использование стентов с лекарственным покрытием приводит к наилучшим результатам [315].

К сожалению, клинических контролируемых рандомизированных исследований, сравнивающих особенности терапии у пациентов с выполненным АКШ, не проводилось. Повторная операция может быть выполнена при наличии симптомов заболевания и подходящего анатомического доступа. Однако риск операции при повторном АКШ в 3 раза выше, чем при первичном, и у тех, у кого шунт левой внутренней грудной артерии проходим, появляется риск повреждения его во время операции. С другой стороны, ЧТА могла бы выполняться после перенесенной операции хирургической реваскуляризации миокарда, как на венозном, так и на артериальном шунте, а также на нативных венечных артериях. Это может представлять собой альтернативу выполнению повторного АКШ для устранения симптомов.

Таким образом, после изначально консервативного подхода к терапии можно рекомендовать выполнение реваскуляризации миокарда пациентам с доступной анатомией сосудистого русла, у которых нет эффекта от медикаментозного лечения. При бессимптомном течении заболевания выполнение реваскуляризации не способно улучшить клиническую картину, и единственным уместным показанием к реваскуляризации миокарда будет профилактика будущих вероятных осложнений, связанных с ишемией миокарда. Показания для данного вида лечения ограничены пациентами с обширной ишемией и/или дисфункцией ЛЖ, у которых реваскуляризация (ЧТА или АКШ) способна снизить вероятность летального исхода. Пациентам без сопутствующего диабета с поражением одного или двух сосудов, без высокой степени стеноза проксимального отдела передней межжелудочковой ветви, у которых выполнение ангиопластики одного или нескольких стенозов может привести к улучшению клинического статуса, предпочтительно выполнение ЧТА. Это менее повреждающий инвазивный способ с отсутствием преимуществ в выживаемости при выполнении АКШ. Тактика ведения пациентов с более тяжелыми поражениями венечных артерий в каждом случае должна обсуждаться между эндоваскулярными и сердечно-сосудистыми хирургами. Некоторым пациентам показано проведение только АКШ или ЧТА. При условии, что оба метода способны в достаточной мере обеспечить оптимальную реваскуляризацию, выбор метода должен быть основан на индивидуальных обстоятельствах и предпочтениях пациента, учитывая, что более сложные поражения требуют преимущественно выполнения АКШ. Следующие факторы должны всегда приниматься во внимание при выборе оптимального метода реваскуляризации миокарда:

- риск внутриоперационных осложнений и смерти;
- вероятность успеха операции, в том числе наличие таких факторов, как техническая возможность выполнения ангиопластики или АКШ;
- риск рестеноза или окклюзии шунта;
- полнота реваскуляризации;
- наличие диабета;
- опыт работы кардиохирургов и интервенционных кардиологов;
- предпочтения пациента.

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Рефрактерная стенокардия представляет собой состояние с частыми эпизодами ангинозных болей, существенно ограничивающих повседневную деятельность больного (обычно III-IV функционального класса), устойчивое к оптимальной медикаментозной терапии, при котором невозможно или затруднено проведение транслюминальной коронарной ангиопластики или АКШ [317].

Исследований по оценке распространенности рефрактерной стенокардии не проводилось, но ожидается, что этот тип стенокардии будет представлять сложную проблему в ближайшие годы из-за постепенного увеличения продолжительности жизни больных со сложными или диффузными поражениями венечных артерий. Следует отметить, что уровень смертности у таких больных сравнительно выше - около 4-8% в год.

В табл. 17.18 представлены способы терапии данного вида стенокардии. Следует подчеркнуть, что клинические исследования с этими способами терапии проводились ограниченно [318].

Таблица 17.18. Предлагаемые варианты лечения рефрактерной стенокардии

Стимуляция спинного мозга
Наружная контрпульсация

Лазерная реваскуляризация миокарда
Ангиогенная терапия
Другие нейромодулирующие методы лечения, кроме стимуляции спинного мозга (чрескожная электрическая стимуляция нерва, левосторонняя ганглиэктомия шейно-грудного отдела)
Эпидуральная анестезия
Интермиттирующая терапия урокиназой
Хелатная терапия
Ударно-волновая терапия
Стентирование коронарного синуса
Пересадка сердца
Чрескожная электрическая стимуляция нерва

СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА

Хотя и нет никаких достоверных сведений, но имеются данные об эффективности применения стимуляции спинного мозга при рефрактерной стенокардии. Указанная методика использовалась в течение 20 лет у этой категории больных и некоторые исследования указывали на улучшение качества жизни и уменьшение приступов стенокардии, так же как и снижение частоты повторной обращаемости в стационар по поводу ангинозных болей [319, 320]. По данным проспективного многоцентрового итальянского реестра значительное улучшение симптомов за 13-месячный период наблюдения регистрировалось в 73% случаев [320]. В небольшом рандомизированном исследовании с участием 103 пациентов с хронической стенокардией и тяжелым поражением коронарного русла было установлено, что стимуляция спинного мозга обладает аналогичными эффектами с АКШ по устранению симптомов и улучшению качества жизни. Подобный эффект наблюдался как в течение 6-месячного, так и 5-летнего периодов наблюдения с аналогичным высоким уровнем выживания [321]. Следует отметить, что наличия угрожающих жизни осложнений, связанных со стимуляцией спинного мозга, не наблюдалось. Местные инфекционные осложнения или смещение катетера, требующие повторной катетеризации, происходят достаточно редко.

НАРУЖНАЯ КОНТРПУЛЬСАЦИЯ

Сравнимое благоприятное воздействие на проявления стенокардии отмечалось при использовании метода наружной контрпульсации, который все чаще применяется, особенно в США [322, 323]. Однако к использованию данного метода надо подходить с осторожностью. В качестве противопоказаний можно выделить резкое снижение функции ЛЖ, неконтролируемую гипертензию, заболевания аорты, значимую аортальную регургитацию, заболевание периферических вен и проводимую антикоагулянтную терапию. Применение данного метода может быть сопряжено с возникновением побочных эффектов (например, боли в ноге или спине, повреждение или отек кожи, головная боль, головокружение, носовое кровотечение и одышка). Использование данного метода у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ассоциировано с серьезными неблагоприятными последствиями, включая летальный исход и развитие ИМ [324].

ЛАЗЕРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Метод реваскуляризации миокарда при помощи лазера разрабатывался в некоторых клинических исследованиях с использованием хирургического доступа к эпикарду или чрескожный доступ к эндокарду. Несмотря на то что ранние исследования сообщали об успешных результатах в отношении клинических симптомов [325], рандомизируемые контролируемые исследования не смогли подтвердить улучшения проявлений стенокардии [326]. Кроме того, отмечен довольно

высокий риск интраоперационных осложнений, включая смерть (4-5%), развитие ИМ (10%) и легочных инфекций (5-30%).

АНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Последняя форма терапии оценивалась в ходе клинических исследований при помощи внутрикоронарного или интрамиокардиального введения факторов роста либо при помощи генной терапии. Несколько контролируемых рандомизированных исследований, однако, показали неутешительные результаты, демонстрирующие отсутствие действия или пограничные эффекты на стенокардию и ишемию миокарда [327, 328]. Кроме того, во время процедуры возникает небольшое, но значимое количество серьезных побочных эффектов. Остаются нерешенными вопросы, связанные с риском стимуляции ангиогенеза в организме, что в свою очередь может привести к активации пролиферативных заболеваний, а также с риском использования чужеродного генетического материала, провоцирующего иммунологические реакции.

ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Хотя стабильная стенокардия является наиболее часто встречающимся клиническим синдромом у пациентов с рецидивирующими, стабильными эпизодами ишемии миокарда, существуют и другие важные, особые, хотя и не столь часто встречаемые клинические проявления, которые связаны с периодически возникающими эпизодами ишемии миокарда.

МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Микроваскулярная стенокардия обычно характеризуется:

- приступами стенокардии, преимущественно возникающими при нагрузке и достаточно типична, чтобы предположить наличие ИБС;
- депрессией сегмента ST, похожей на ишемическую, во время ангинозного приступа или при проведении провокационных проб, главным образом, нагрузочного ЭКГ теста (рис. 17.31);
- наличием венечных артерий без атеросклеротических поражений по данным ангиографии;
- исключенным спазмом эпикардиальных венечных артерий и отсутствием известных системных заболеваний или заболеваний сердца, которые могли бы вызывать микроваскулярную дисфункцию коронарного русла.

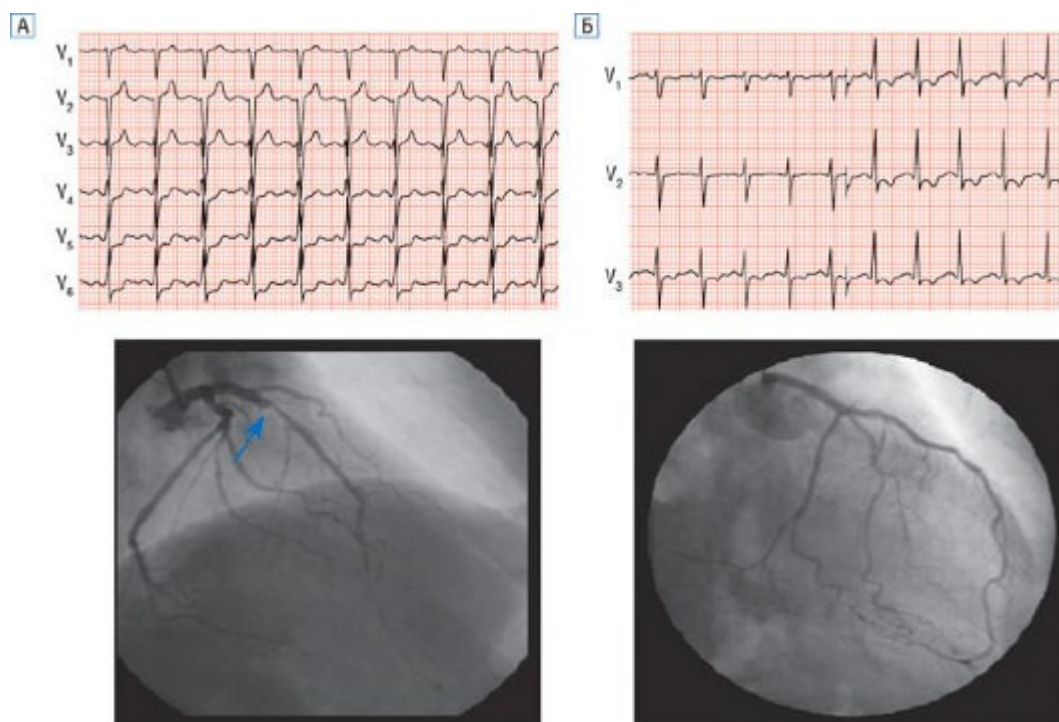


Рис. 17.31. "Ишемический" характер депрессии сегмента ST (около 1,5 мм) в переднебоковых отведениях, вызванной нагрузочной стресс-пробой на тредмиле (по протоколу Брюса) у двух пациентов со стабильной стенокардией напряжения (вверхние рисунки). Морфология и тяжесть депрессии сегмента ST и достигнутая нагрузка (Брюс 2)

схожи у обоих больных. Однако у пациента А (нижний рисунок слева) при коронароангиографии выявлена субокклюзия проксимального отдела передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (указано стрелкой), тогда как у больного Б (нижний рисунок справа) обнаружены неизмененные венечные артерии (микроваскулярная стенокардия).

Данная клиническая картина в медицинской литературе и в клинической практике обычно называется синдромом Х, но в данном тексте будет использоваться термин "микроваскулярная стенокардия" в связи с тем, что появляется все больше доказательств микрососудистой дисфункции и ишемического происхождения стенокардии у такого рода больных [329].

Распространенность и частота заболеваемости микрососудистой стенокардией плохо изучены. Тем не менее среди пациентов с болями в грудной клетке, подозрительными на транзиторную ишемию миокарда, при выполнении коронарографии в 10-30% случаев выявляются нормальные или малоизмененные венечные артерии без признаков вазоспазма. Хотя у некоторых из пациентов может отсутствовать синдром ишемии миокарда, у большинства из них имеются признаки, характерные для микрососудистой стенокардии. Доля их остается неопределенной.

ПАТОГЕНЕЗ

До сих пор не могут прийти к единому мнению о том, является ли микроваскулярная дисфункция причиной ишемии миокарда и болей в грудной клетке у пациентов со стенокардией и нормальными венечными артериями. По данным многочисленных исследований с использованием различных методов и техник сообщалось о сниженном коронарном резерве у этих больных [330-332]. В данном процессе могут принимать участие как сниженная сосудорасширяющая функция, эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая, так и повышенная вазоконстрикторная активность венечных артерий. Механизмы этого до сих пор неизвестны, но они могут включать патологическую адренергическую активность, резистентность к инсулину, воспалительный процесс, а у женщин недостаток эстрогена [329].

С другой стороны, существует единогласное мнение о наличии у данной категории больных повышенной болевой чувствительности, которая даже при легкой степени ишемии миокарда может способствовать появлению боли в грудной клетке. Однако остается спорным момент, связано ли повышенное восприятие сердечной боли с общей ноцицептивной патологией, вызванной дефектом коры головного мозга или специфическими изменениями периферических нейронов сердца [333, 334].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В большинстве случаев боль в грудной клетке, возникающую при физической нагрузке и исчезающую в покое, невозможно отличить от боли, связанной с микроваскулярной стенокардией, и боли, вызванной обструктивным атеросклеротическим поражением венечных артерий. Однако некоторые свойства ангинозного приступа характерны для микрососудистой стенокардии, в том числе продолжительность приступа после прекращения нагрузки и отсроченное, неполное купирование болей при сублингвальном приеме нитратов.

ДИАГНОЗ

Физикальное обследование, как правило, ничем не примечательно, а при выполнении нагрузочного ЭКГ-теста регистрируются изменения, характерные для обструктивного атеросклеротического поражения венечных сосудов (рис. 17.31). Результаты выполненной нагрузочной перфузионной сцинтиграфии миокарда положительны у половины пациентов [335]. Отсутствие зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ при выполнении стресс-ЭхоКГ (с дипиридамолом, добутамином или физической нагрузкой), несмотря на появление болей в грудной клетке и депрессии сегмента ST [336], с большой долей вероятности предполагает наличие микроваскулярной стенокардии, так же как и отсутствие эффекта купирования ангинозного приступа при прекращении нагрузки и нормализации сегмента ST после приема нитратов короткого действия [337].

Необходимо отметить, что оценка состояния микроциркуляторного русла затруднительна у каждого пациента со стенокардией и нормальными венечными артериями при помощи инвазивных или усовершенствованных неинвазивных методов (например, ПЭТ или МРТ) из-за продолжительности и/или чрезмерной стоимости методов диагностики. В этой связи в последнее время была предложена методика оценки коронарного кровотока в ответ на сосудорасширяющую стимуляцию, которую можно было бы измерить при трансторакальной доплерографии передней межжелудочковой ветви [338] (рис. 17.32) [338] или контрастной ЭхоКГ [339].

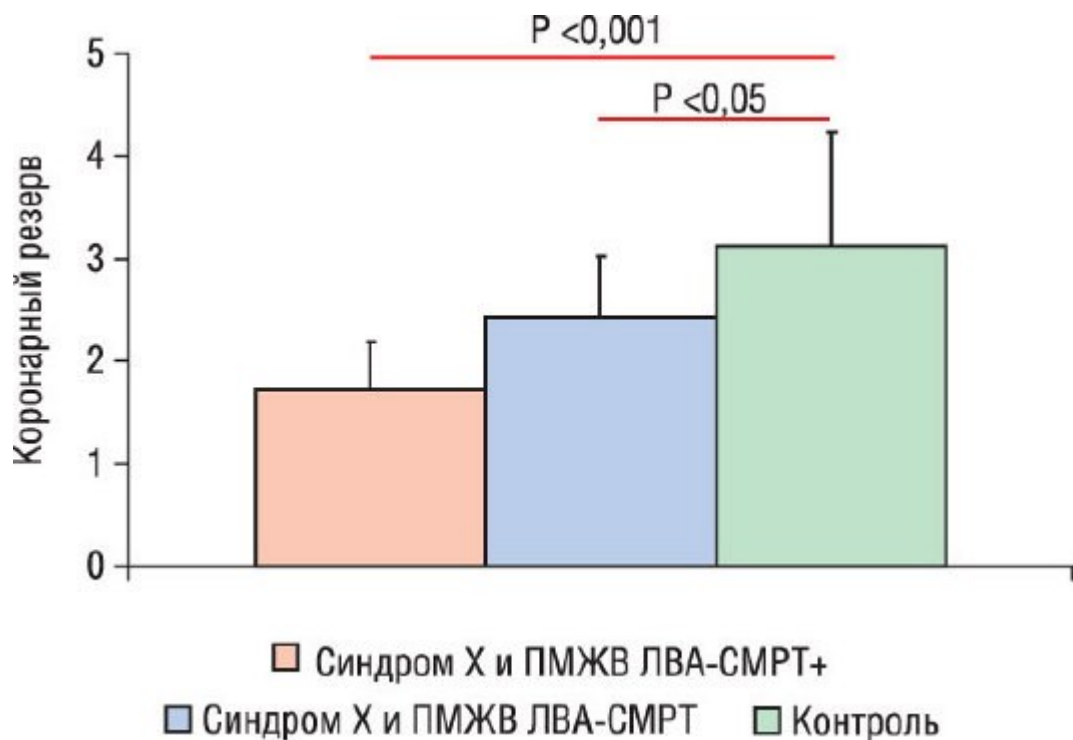


Рис. 17.32. Повышение скорости коронарного кровотока в передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ПМЖВ ЛВА) в ответ на введение аденозина (140 мг/кг/мин), определенное при трансторакальном доплеровском исследовании у группы пациентов с микроваскулярной стенокардией с и без обратимых перфузионных дефектов в зоне кровоснабжения передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии при МРТ в сосудистом режиме во время нагрузочной пробы с добутином (МРТ+ и МРТ соответственно). Больные показали более низкую вазодилатирующую реакцию на введение аденозина по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Наименьшая вазодилатация отмечалась среди пациентов со стресс-индуцированными дефектами перфузии при сосудистой МРТ. Подробнее см. [335].

ПРОГНОЗ

Показано, что прогноз при микрососудистой стенокардии благоприятный, так как не отмечалось увеличения риска возникновения серьезных осложнений со стороны сердца [340]. Значительное нарушение сократительной способности ЛЖ было обнаружено при наблюдении в небольшой группе пациентов, у которых появлялась БЛНПГ в покое или в момент нагрузки [341]. Вероятно, у них были латентные формы дилатационной кардиомиопатии. Примечательно, что по данным последних исследований можно предположить: эндотелиальная дисфункция у женщин, страдающих микрососудистой стенокардией, может быть ассоциирована с развитием клинически бессимптомного, но ангиографически документированного поражения венечных артерий [342].

В последних исследованиях с длительным периодом наблюдений (в среднем 11,6 года) у 155 пациентов с микроваскулярной стенокардией каких-либо серьезных осложнений (смерть, ИМ) не наблюдалось [343].

Несмотря на благоприятный прогноз, у некоторых пациентов с микроваскулярной стенокардией наблюдаются стойкие проявления и даже ухудшение течения заболевания со временем, возникновение более частых сильных длительных приступов стенокардии, устойчивых к медикаментозному лечению. Симптомы могут ограничивать повседневную активность пациентов и приводить к частому выполнению неинвазивных и даже инвазивных диагностических процедур, а также к госпитализации в стационар или реанимационное отделение. Таким образом, качество жизни у таких больных может сильно страдать, и поэтому микрососудистая стенокардия является социально и экономически значимым заболеванием [340, 343].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение микрососудистой стенокардии первоначально основано на традиционных антиангинальных препаратах (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты) в различных комбинациях. У пациентов со стойкими клиническими проявлениями эффективность была показана

в небольших исследованиях при добавлении к терапии иАПФ (благодаря их способности ингибировать сосудосуживающий и оксидативный эффекты ангиотензина II), производных ксантина (улучшают перераспределение кровотока в зоне ишемии миокарда), статинов (улучшают функцию эндотелия) и эстрогенов (у женщин в перименопаузе и менопаузе улучшают функцию эндотелия). У пациентов со стенокардией, рефрактерной к медикаментозной терапии, и повышенной болевой чувствительностью можно добавить к терапии имипрамин (ингибирует передачу висцеральной боли). Обнаружено, что электрическая нейромодуляторная стимуляция сокращает количество приступов стенокардии и ее можно рассматривать в качестве терапии таких состояний [95].

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Вариантная стенокардии впервые описана Принцметалом (Prinzmetal), с коллегами в 1959 г. [344]. Название происходит от факта того, что, в отличие от стенокардии напряжения, такая стенокардия возникает в покое и сопровождается подъемом ST-сегмента на ЭКГ.

Начало возникновения приступа вариантной стенокардии может напоминать типичный ОКС в результате возобновления болевых эпизодов в грудной клетке в покое, хотя обычные типичные короткие по продолжительности приступы заставляют заподозрить вазоспастический генез болей. Тем не менее у некоторых пациентов правильный диагноз устанавливается с опозданием, спустя недели или месяцы с момента появления симптомов, когда уже имеется ясная, стабильная, предсказуемая картина их ангинозных болей. Например, в Японии это состояние рассматривается как хроническое заболевание из-за частого сохранения симптомов в течение нескольких месяцев или лет.

На сегодняшний день нет систематических исследований, определяющих эпидемиологическую картину вариантной стенокардии. Но в недавнем исследовании вариантная стенокардия явилась окончательным диагнозом приблизительно у 1,5% пациентов с кратковременными ангинозными атаками. Похожие цифры получены в предыдущем исследовании [345]. Процент встречаемости может быть выше у жителей Японии по сравнению с европейцами [346].

ПАТОГЕНЕЗ

Ангиографические исследования в 1960-х гг. показали, что вариантная стенокардия имеет уникальный механизм, заключающийся в спазме (до окклюзии/субокклюзии) эпикардиальной артерии, приводящем к кратковременной трансмуральной ишемии (рис. 17.33) [347, 348]. Как уже обсуждалось ранее, патогенетические механизмы спазма венечных артерий неизвестны, однако показано, что неспецифическая пострецепторная гиперреактивность гладкомышечных клеток в одном или нескольких сегментах эпикардиальных венечных артерий в ответ на множественные вазоконстрикторные стимулы может быть причиной данного клинического синдрома [349].

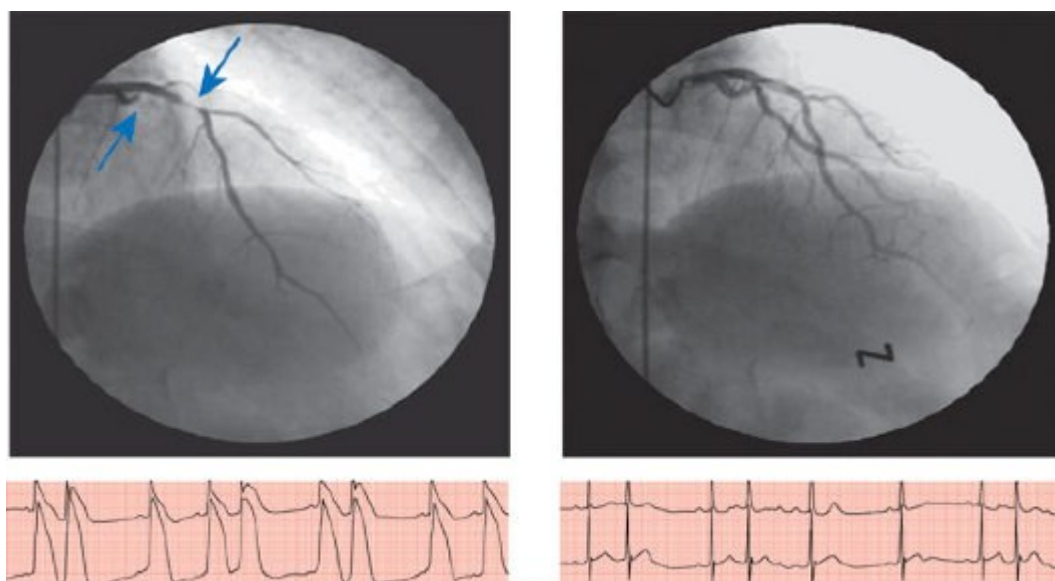


Рис. 17.33. Документальное подтверждение окклюзирующего коронарного вазоспазма обеих ветвей левой венечной артерии (передней межжелудочковой и огибающей; показано стрелками) после внутрикоронарного введения 16 мкг эргоновина пациенту с типичной вариантной стенокардией (наверху слева). Коронарный вазоспазм быстро купирован после

внутрикоронарного введения 2 мг изосорбида динитрата (наверху справа). На ЭКГ - элевация сегмента ST до 2 мм (снизу слева), которая исчезает после введения нитратов (внизу справа).

Коронароангиография показала, что спазм венечной артерии возникает в месте значимого (более 50%) стеноза приблизительно в половине случаев вариантной стенокардии, в то время как у остальных пациентов он происходит в месте неизменной венечной артерии или незначительного стеноза [350].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Вариантную стенокардию следует заподозрить у пациентов с ангинозной болью, возникающей исключительно или преимущественно в покое, без каких-либо явных провоцирующих причин. Боль обычно короткая по продолжительности (2-5 мин), иногда с иррадиацией в кисть, часто с типичной суточной периодичностью, с более частыми появлением ранним утром или в ночные часы, быстро купируемая короткодействующими нитратами. Некоторые пациенты отмечают "горячие" и "холодные" симптомные фазы с периодами смягчения и ухудшения симптомов, длящиеся неделями или месяцами. Однако в некоторых случаях симптомы могут присутствовать годами, возобновляясь при отмене терапии. Толерантность к физической нагрузке часто сохранена, в то время как физическая нагрузка вызывает спазм венечных артерий приблизительно у 25% пациентов

У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые желудочковые тахикардии, связанные с эпизодами ишемии миокарда, вызванной спазмом венечной артерии. У таких пациентов могут возникать обмороки или предобморочные состояния, связанные с ангинозной болью, что является фактором риска ВСС [351, 352] (рис. 17.34). Причины индивидуальной предрасположенности к желудочковым тахикардиям плохо известны, нет определенной взаимосвязи с тяжестью ишемии. Тяжелые брадиаритмии (синус-арест, АВ-блокада) также могут появиться, в особенности у пациентов с трансмуральной ишемией нижней стенки. Продолжительный и некупированный окклюзирующий спазм, с другой стороны, может привести к развитию ИМ.



Рис. 17.34. Эпизод полиморфной ЖТ, перерастающей в ФЖ и остановку сердца во время трансмуральной ишемии, возникшей тремя минутами раньше аритмии (прерывающиеся пленки). Данный эпизод был зарегистрирован у больного при длительном ЭКГ-мониторировании с помощью наружного записывающего устройства (loop-recorder) с анамнезом недиагностированных предобморочных состояний. Срочные реанимационные мероприятия, оказанные рядом находившимися людьми, позволили спасти жизнь пациенту, у которого развилась ФЖ через 20 мин после события. Коронароангиография показала нормальные венечные артерии с вазоспазмом, вызванным внутрикоронарным введением эргоновина.

Несмотря на обычно типичную ангинозную картину, вариантная стенокардия часто остается недиагностируемой, имея потенциальный риск развития трансмуральной ишемии. В недавнем исследовании было показано, что, на самом деле, точный клинический диагноз вариантной стенокардии был поставлен в срок до 1 мес с момента появления симптомов лишь менее чем в половине случаев из 202 обследованных пациентов, в то время как у 32% этот срок превысил 3 мес [350].

ДИАГНОЗ

Клинический диагноз вариантной стенокардии может быть подтвержден зафиксированной элевацией сегмента *ST* (≥ 1 мм и до 20-30 мм) на стандартной ЭКГ во время приступа стенокардии (рис. 17.33 и 17.34). Когда трудно записать ЭКГ во время эпизода болей в грудной клетке, вариантная стенокардия может обычно диагностироваться во время 24-48-часового амбулаторного мониторинга ЭКГ, который позволяет также оценить общую ишемическую нагрузку и распределение эпизодов ишемии в течение дня, большинство из которых бессимптомны [353]. ЭКГ-нагрузочный тест может диагностировать вазоспастическую стенокардию у меньшего количества больных, вызывая обратимую элевацию сегмента *ST* во время нагрузки или в восстановительном периоде.

Примечательно, что нитраты короткого действия перед нагрузочным тестом обычно предотвращают возникновение стенокардии и изменения сегмента *ST*, особенно у больных без значимой обструкции венечных артерий, тогда как они с трудом устраняют ишемию, связанную с тяжелым стенозированием проксимального отдела венечной артерии.

Около 10% пациентов для подтверждения диагноза спазма венечных артерий необходимо проведение провокационных проб. Провокационные тесты для исключения спазма могут быть выполнены либо неинвазивно, либо во время коронароангиографии, и являются диагностически значимыми, если вызывают симптомы стенокардии с типичной элевацией сегмента *ST*. Неинвазивные тесты проводятся, главным образом, при в/в введении эргоновина, под тщательным клиническим и ЭКГ-мониторированием. В качестве альтернативы может быть использован проба с гипервентиляцией, хотя она имеет более низкую чувствительность.

Инвазивные пробы, провоцирующие спазм, обычно выполняются путем внутрикоронарного введения эргоновина или ацетилхолина во время ангиографии. Преимущества инвазивных проб заключаются в непосредственной документированной визуализации спазма венечных артерий и в оценке анатомии коронарного русла. Выполнение инвазивных методов оправданно больным, у которых использование системных провокационных проб для выявления спазма венечных артерий связано с повышенным риском возникновения рефрактерного спазма (например, длительный приступ стенокардии, замедленная реакция на прием нитратов короткого действия), так как они позволяют напрямую вводить интракоронарно сосудорасширяющие препараты (нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов). Неинвазивные тесты, с другой стороны, могут воспроизводиться более легко для оценки эффективности приема ЛС и изменений в восприимчивости к спазму при дальнейшем наблюдении.

ПРОГНОЗ

По данным ранних исследований прогноз вариантной стенокардии в основном зависит от наличия многососудистого поражения коронарного русла [354]. Проведенные исследования, однако, показали, что ВСС и остановка сердца, так же как острый ИМ, могут развиваться у больных с нормальными или почти нормальными эпикардальными артериями [355, 356]. Высокий риск включает в себя многососудистый спазм, тяжелые ишемия-связанные бради- или тахикардии, продолжительный спазм, в частности при отсутствии быстрой реакции на нитраты, и, наконец, развитие спазма, рефрактерного к высоким дозам антагонистов кальция.

Важно отметить, что прогноз вариантной стенокардии напрямую зависит от времени постановки диагноза. Действительно, большинство событий происходит в течение нескольких дней или месяцев с момента начала симптомов. Таким образом, своевременная диагностика является обязательной, хотя бы потому, что назначение сосудорасширяющей медикаментозной терапии сможет эффективно предотвратить повторение спазма, уменьшая тем самым риск развития серьезных осложнений и, следовательно, значительно улучшая отдаленный прогноз у таких больных [355].

ЛЕЧЕНИЕ

Постоянное профилактическое лечение вариантной стенокардии основано на применении блокаторов медленных кальциевых каналов. Обычная средняя доза (например, 240-360 мг/день верапамила или дилтиазема, 60-80 мг/день нифедипина) предупреждает возникновение спазма у 90% больных (рис. 17.35). Нитраты пролонгированного действия (20-40 мг изосорбида динитрата или 10-20 мг изосорбида моонитрата по 2 раза в сутки каждого) могут быть добавлены к терапии некоторым пациентам для повышения эффективности лечения, их следует назначать с учетом времени суток, в которое чаще возникают эпизоды ишемии во избежание привыкания к нитратам. Применение β -адреноблокаторов не показано, и их приема следует избегать, так как они могут провоцировать спазм, в результате блокирования β -рецепторов (β -обусловленная

вазодилатация) и оставляя α -рецепторы свободными (провоцируя α -опосредованную вазоконстрикцию).

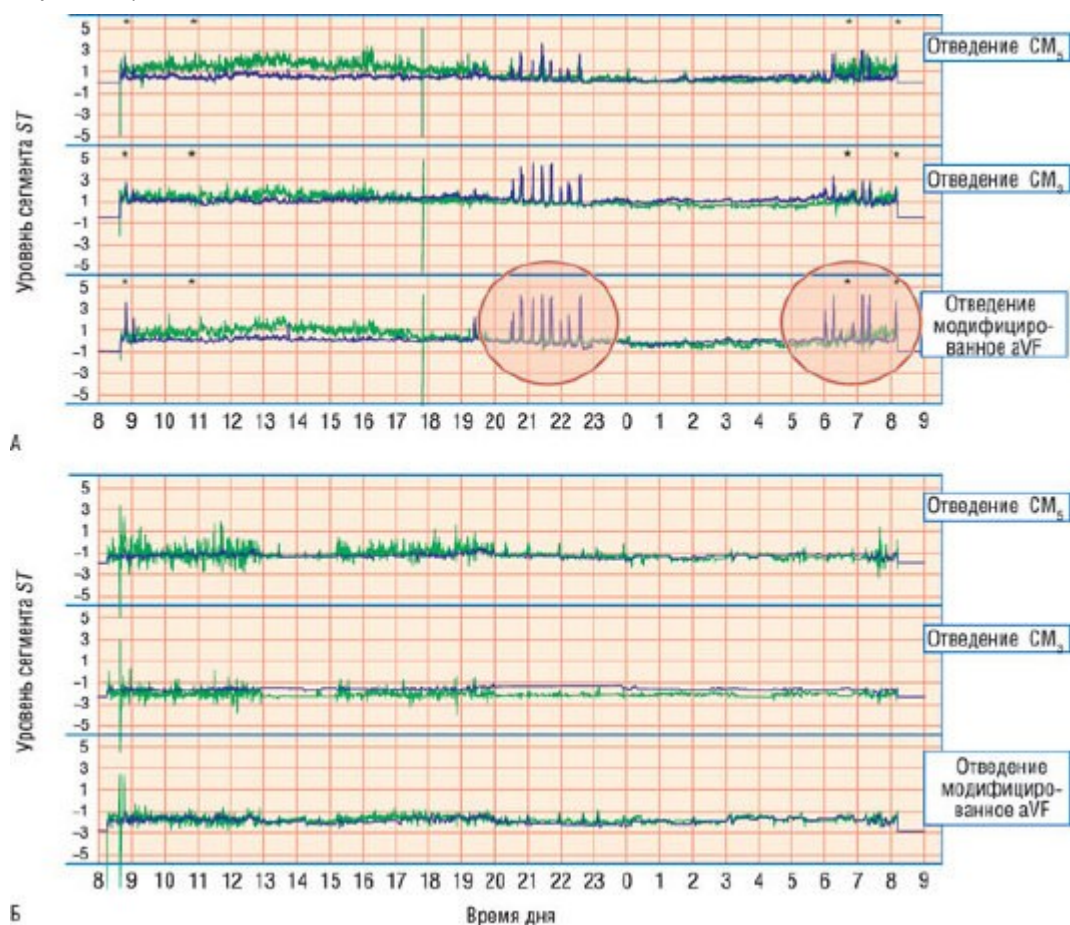


Рис. 17.35. Изменения сегмента ST в течение 24-часового 3-канального амбулаторного ЭКГ-мониторирования (отведения CM5-CM3 - модифицированное aVF) у больного с анамнезом загрудинных болей в течение последних 3 мес. Голубые линии указывают на уровень сегмента ST, а зеленые - показывают наклон сегмента ST. А - можно увидеть несколько кратковременных эпизодов ($n = 16$) подъема сегмента ST, наиболее типично выявляемые в вечерние и ранние утренние часы (красные круги). Б - у того же больного через 3 дня после начала медикаментозной терапии дилтиаземом в дозе 120 мг три раза в день эпизодов подъема сегмента ST зарегистрировано не было.

Примерно в 10% случаев спазм венечных артерий может быть резистентным к стандартной сосудорасширяющей терапии, хотя эта рефрактерность обычно наблюдается лишь в короткий период у большинства пациентов. Использование высоких доз антагонистов кальция и нитратов (т.е. 960 мг/день дилтиазема или 800 мг/день верапамила, каждый из которых комбинируется с 100 мг нифедипина и 80 мг изосорбида динитрата) позволяет контролировать приступы стенокардии в такие периоды. В очень редких случаях, когда лечение оказывается недостаточным, эффективно добавление антиадренергического препарата гуанитидина или клофелина. Возможные эффекты были доказаны при приеме антиоксидантных препаратов и статинов [356]. ЧТА со стентированием спазмирующего участка (даже при отсутствии значимого стеноза) также доказало эффективность своего применения для контроля симптомов и эффективности медикаментозной терапии у таких больных [357]. И наконец, имплантация ИКД или кардиостимулятора показана больным с развитием угрожающих для жизни тахикардий или брадикардий соответственно, вызванных спазмом, который не поддается или плохо поддается медикаментозной терапии.

ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

В ряде случаев клиническая картина хронической стабильной ИБС обусловлена симптомами и признаками дисфункции ЛЖ. Такое состояние определяется как ишемическая кардиомиопатия [358]. Ишемическая кардиомиопатия - наиболее распространенная форма СН в развитых странах, достигает уровня от 2/3 до 3/4 случаев дилатационной кардиомиопатии.

ПАТОГЕНЕЗ

К развитию ишемической кардиомиопатии может привести один обширный ИМ (обычно >20% массы миокарда) или многочисленные мелкоочаговые ИМ [359], ведущие к дилатации камер сердца и нарастанию дисфункции ЛЖ, которые могут прогрессировать в течение многих лет. Причины, по которым с одинаковым по степени поражения ИМ у некоторых пациентов, в отличие от других, развивается тяжелая дисфункция миокарда, до сих пор широко обсуждаются [360].

Примечательно, что в некоторых случаях ишемическая кардиомиопатия является первоначальным проявлением ИБС. Механизмы, ответственные за развитие ишемической кардиомиопатии, в этих случаях не всегда ясны. Некоторые из больных переносили от одного до нескольких безболевых ИМ, обнаруженных по наличию патологического зубца Q на обычной ЭКГ. У других пациентов, однако, нет никаких данных о перенесенном ИМ в анамнезе, как на ЭКГ, так и при других методах обследования и визуализации. Хроническое ишемическое повреждение с постепенным нарастанием уровня гибели кардиомиоцитов, возможно, в результате нескольких принимающих участие механизмов, в том числе очагового некроза, апоптоза [64] или даже вторичного воспаления [361], является приемлемым объяснением.

В исследовании GISSI-2 признаки СН через 6 мес после ИМ присутствовали у 9% из 9860 пациентов, которым был выполнен тромболизис [362]. Однако возрастающий уровень выживаемости после первого ИМ в современную эпоху ранней коронарной реперфузии и интенсивной эффективной медикаментозной терапии приводит к тому, что происходит постепенное ухудшение течения ИБС, тем самым повышая риск развития недостаточности ЛЖ. Сопутствующая стабильная стенокардия может быть у некоторых из этих пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОЗ

Симптомы недостаточности ЛЖ обычно включают одышку при нагрузках, пароксизмальную ночную одышку, утомляемость, увеличение массы тела и уменьшение выделения мочи. При обследовании можно выявить признаки СН, в том числе ослабление I тона сердца, наличие III тона, голеностопные отеки и легочные хрипы. Систолический шум может присутствовать при наличии митральной регургитации, которая возникает как следствие дилатации ЛЖ или дисфункции папиллярных мышц.

С помощью ЭхоКГ можно определить дилатацию ЛЖ и снижение ФВ, с частой диастолической дисфункцией. При коронарографии обычно выявляют многососудистое поражение венечных артерий. У некоторых больных наличие и степень тяжести атеросклеротического поражения венечных артерий значительно меньше, чем проявления недостаточности ЛЖ, поэтому можно предположить, что последняя может возникнуть в результате миокардита [361].

У пациентов с ишемической кардиомиопатией важно установить наличие и степень гибернирующего миокарда. Неинвазивные методы визуализации для оценки метаболической активности миокарда, мембранной целостности и инотропного резерва идеально подходят для этой цели. Действительно, современные изотопные технологии позволяют выявить жизнеспособные, но неблагополучные зоны, например волокна жизнеспособного миокарда имеют интактные клеточные мембраны, которые поглощают специфические меченные вещества, такие как таллий (используется при ОФЭКТ) или фтордезоксиглюкоза (используется при ПЭТ), тогда как ЭхоКГ с добутамином выявляет региональный инотропный резерв, а контрастная ЭхоКГ позволяет оценить целостность микрососудистого русла. МРТ с контрастированием, с другой стороны, становится важным методом в оценке жизнеспособности миокарда. Сравнительные преимущества изотопных технологий, ЭхоКГ и МРТ в оценке жизнеспособности миокарда приведены в табл. 17.19. Стоимость, доступность, наличие опытных специалистов будут всегда влиять на выбор данного диагностического подхода [363].

Таблица 17.19. Неинвазивные методы оценки жизнеспособности миокарда

Тест	Преимущества	Ограничения
ОФЭКТ	Высокая чувствительность. Возможность использования фтороксиглюкозы. Количественный анализ функции ЛЖ. Прогнозируемый клинический результат	Зоны снижения сигнала, расцениваемые как нежизнеспособные. Невозможность различия эндокардиальной и эпикардиальной

		<p>жизнеспособности.</p> <p>Неабсолютное измерение коронарного кровотока.</p> <p>Менее специфична, чем ЭхоКГ с добутамином, и менее чувствительна, чем ПЭТ</p>
ПЭТ	<p>Количественный анализ абсолютных величин миокардиального кровотока и утилизации глюкозы миокардом.</p> <p>В связи с наличием фиксированной эугликемии позволяет межиндивидуальное и межцентровое сравнение потребления глюкозы.</p> <p>Более чувствительна, чем другие методики.</p> <p>Нет проблемы ослабления сигнала.</p> <p>Прогнозируемый результат</p>	<p>Менее специфичная, чем эокардиография с добутамином и МРТ в сосудистом режиме.</p> <p>Не идеальна для отличия эндокардиальной и эпикардиальной жизнеспособности.</p> <p>Высокая стоимость и ограниченная доступность</p>
ЭхоКГ с добутамином	<p>Более высокая специфичность, чем ядерные методики.</p> <p>Оценка жизнеспособности и ишемии.</p> <p>Оценка функции ЛЖ.</p> <p>Прогнозируемый результат.</p> <p>Низкая стоимость, широкая доступность</p>	<p>Плохая визуализация эхо-сигнала у некоторых больных.</p> <p>Более низкая чувствительность, чем у ядерных методик.</p> <p>Зависит от оператора (специалиста по УЗИ-диагностике)</p>
Контрастная ЭхоКГ	<p>Одновременная оценка микроваскулярной целостности и систолического утолщения.</p> <p>Лучший анализ степени жизнеспособности, чем ЭхоКГ.</p> <p>Возможность распознавать субэндокардиальную перфузию от субэпикардиальной</p>	<p>Плохая визуализация эхо-сигнала у некоторых больных.</p> <p>Проблемы ослабления сигнала</p>
МРТ в сосудистом режиме с контрастированием	<p>Точное измерение толщины стенки.</p> <p>Оценка микроваскулярной целостности.</p> <p>Оценка степени трансмурального некроза миокарда.</p> <p>Хорошая чувствительность и специфичность для определения жизнеспособного миокарда</p>	<p>Необходимость в более быстрых автоматических методиках.</p> <p>Информация не в реальном времени.</p> <p>Пациенты со стимуляторами или ИКД* либо больные, страдающие клаустрофобией.</p> <p>Высокая стоимость, ограниченная доступность</p>

* Последние данные дают возможность предположить, что пациентам с имплантированными устройствами, включая стимуляторы, дефибрилляторы и нейростимуляторы, может выполняться МРТ в сосудистом режиме без существенного повышения риска развития неблагоприятных событий.

Оценка жизнеспособности миокарда имеет терапевтическое и прогностическое значение. Например, реваскуляризация миокарда улучшает клинические проявления и, возможно, прогноз у больных с жизнеспособными зонами гибернирующего миокарда, но не у больных без признаков гибернации [364].

ПРОГНОЗ

Ишемическая кардиомиопатия ассоциирована с неблагоприятным прогнозом по сравнению со стабильным течением ИБС без серьезно сниженной функции ЛЖ, а также связана с худшим прогнозом по сравнению с неишемическими формами дилатационной кардиомиопатии [365]. Причины худшего клинического прогноза включают более высокий риск развития:

- угрожающих жизни желудочковых аритмий;
- тяжелой дисфункции ЛЖ во время повторной ишемии или нового ИМ;
- потенциально смертельных системных осложнений;
- ятрогенных осложнений, связанных с многокомпонентной медикаментозной терапией и применением имплантируемых устройств.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение СН подробно рассматривается в главе 23. При переносимости и отсутствии противопоказаний типичная медикаментозная терапия включает в себя β -адреноблокаторы (в основном, карведилол), иАПФ (или БРА). Спинолактон также следует назначать пациентам с уровнем креатинина $<2,5$ мг/дл и калия в сыворотке крови $<5,5$ ммол/л. Фуросемид или тиазидные диуретики показаны пациентам с симптомами и/или признаками застоя, в то время как дигоксин может назначаться в случае тахисистолической ФП. Когда требуется назначение антиаритмической терапии, необходимой при наджелудочковой или желудочковой тахикардии, препаратом выбора является амиодарон. Больным с ФП либо ТП или наличием в анамнезе внутрисердечного тромба следует добавить терапию антикоагулянтами для приема внутрь.

У больных с ИБС с дилатационной кардиомиопатией и значительным снижением систолической функции ЛЖ клинический результат может быть улучшен при помощи ИКД [366]. Усилия по выявлению больных с высоким риском ВСС оправданы ввиду высокой стоимости устройства и недопущения редких побочных эффектов (в том числе неуместных разрядов), что может значительно ухудшить качество жизни пациентов [367]. К предикторам ВСС относятся желудочковые аритмии, поздние потенциалы на усредненной ЭКГ, сниженная ВСР [368, 369] и чувствительность барорефлекса [370], нарушения симпато-вагусного баланса. Тем не менее клиническая значимость предикторов ВСС, кроме ФВ, все еще остается неопределенной.

Пациентам, у которых остаются клинические проявления на фоне оптимальной симптоматической терапии и имеющие ФВ ЛЖ ≤ 30 –40%, а также широкий QRS (>130 мс) в связи с БЛНПГ, бивентрикулярная стимуляция может улучшить симптомы и выживаемость [371], хотя около трети таких больных не реагируют на лечение [372].

Возможность того, что регенерация миокарда при помощи клеточной терапии может улучшить функцию ЛЖ и прогноз у таких больных, является большой надеждой как пациентов, так и врачей, но пока эти формы лечения показали разочаровывающие результаты и, следовательно, требуют дальнейшего усовершенствования и оценки до того, как они смогут появиться в клинической практике.

На основании ретроспективных или регистровых исследований можно предполагать, что реваскуляризация путем АКШ может повысить долгосрочную выживаемость больных с ишемической кардиомиопатией, у которых есть большие доказанные зоны жизнеспособного миокарда, тогда как АКШ не улучшает клинические результаты, когда жизнеспособный миокард отсутствует (рис. 17.36) [373]. Жизнеспособность миокарда можно оценить при помощи ЭхоКГ, сцинтиграфии, ПЭТ или МРТ, как это описывалось ранее [374]. Однако требуется осторожность в принятии данных результатов, поскольку они не вытекают из рандомизированных контролируемых исследований [364]. Может ли реваскуляризация путем ЧТА достичь результатов, аналогичных АКШ, также недостаточно четко установлено.

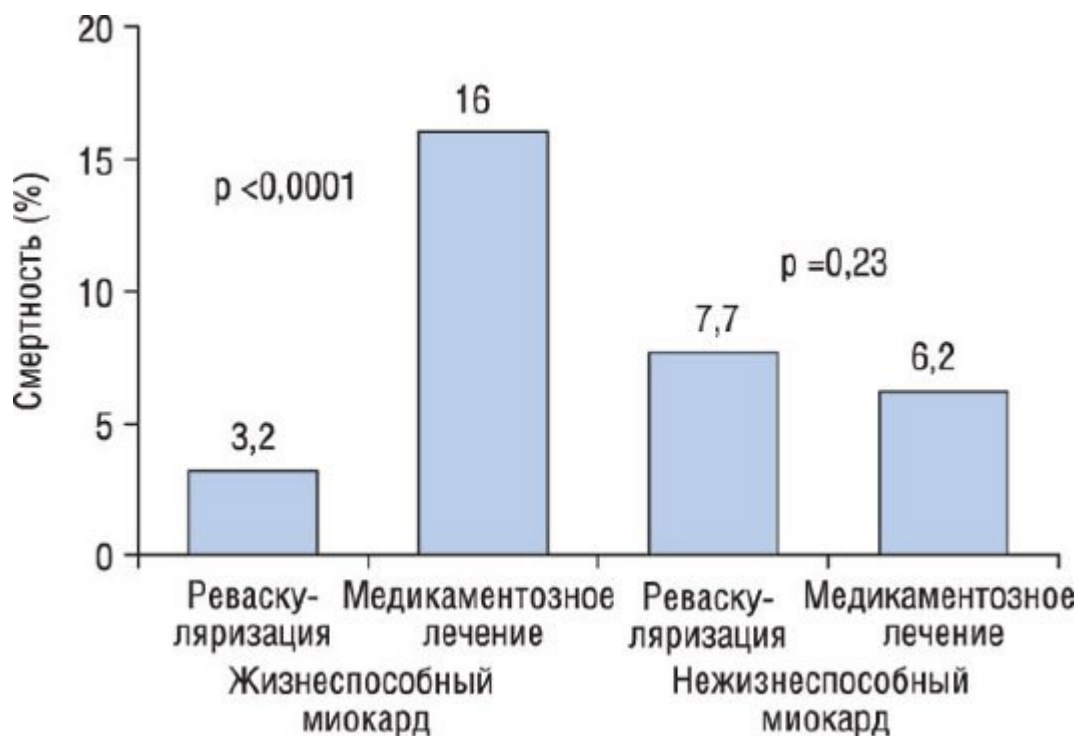


Рис. 17.36. Систематизированный обзор исследований, сравнивающих АКШ и консервативное лечение среди больных с ишемической кардиомиопатией. АКШ ассоциировано со значимым снижением смертности среди пациентов с жизнеспособным миокардом по сравнению с больными, не имеющими жизнеспособных зон миокарда и пролеченными консервативно. Изменено (с разрешения): Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R. et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1151-1158.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Хроническая ИБС характеризуется главным образом четырьмя клиническими проявлениями, т.е. стабильной стенокардией, микроваскулярной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ишемической кардиомиопатией. Хотя достижения в улучшении лечения пациентов с хронической ИБС за последние десятилетия впечатляют, проблемы, с которыми мы все еще сталкиваемся, огромны и различны для каждого проявления. До сих пор стратификация риска стабильной стенокардии несовершенна; она в основном базируется на измерении функции ЛЖ и риска ишемии миокарда. Хотя в настоящее время это труднодостижимо, но представляется более эффективным выявлять больных, у которых есть нестабильные бляшки в венечных артериях до того, как они станут причиной развития ОКС. Для достижения этой амбициозной цели необходимо расширить наши ограниченные знания о механизмах, ответственных за переход из стабильного состояния в нестабильное. Что касается лечения, направленного на улучшение прогноза, следует обеспечивать это теми мероприятиями и методами, которые, как известно, снижают значимость коронарных факторов риска, и применять их в клинической практике. К сожалению, последние исследования показывают, что такие профилактические меры по-прежнему недостаточно широко используются, оставляя большое поле для деятельности. В частности, наша способность изменить образ жизни все еще заметно ограничена, о чем свидетельствует пандемия сахарного диабета и ожирения. Вероятно, будут получены важные технологические достижения в области чрес-кожной и хирургической реваскуляризации миокарда. В частности, будут необходимы усилия по дальнейшему снижению риска рестенозов, которые остаются высокими даже после установки стентов с лекарственным покрытием. Также потребуются силы для увеличения частоты использования артериальных анастомозов у пациентов, которым выполняется АКШ. Такие достижения, вероятно, будут более важны для улучшения клинической картины и качества жизни, а не для снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий. Растущее число пациентов с рефрактерной стенокардией, у которых реваскуляризация миокарда не представляется возможной, однако, является основанием для беспокойства, так как их ожидаемая продолжительность жизни постепенно увеличивается. Было бы желательно разработать новые формы лечения рефрактерной стенокардии, в том числе новые ЛС, новые

вмешательства, которые смогут модулировать обработку болевых стимулов ЦНС, а также использование стволовых клеток. Эти соображения также применимы к больным с микроваскулярной стенокардией, которых часто инвалидизируют существующие симптомы заболевания, неподдающиеся соответствующему антиангинальному лечению. У пациентов с вазоспастической стенокардией было бы желательно расширить наши ограниченные знания о причинах гиперреактивности гладкомышечных клеток, приводящей к спазму венечных артерий, с целью разработки более эффективных форм лечения больных, устойчивых к стандартной вазодилатационной медикаментозной терапии. Среди пациентов с ишемической кардиомиопатией было бы желательно целенаправленно выявлять больных, которым поможет реваскуляризация миокарда. Настоящая информация основана на данных неконтролируемых исследований, выполненных до применения препаратов и устройств, используемых в настоящее время при ведении пациентов с СН. Наконец, чрезвычайно важно осуществлять эффективные превентивные меры до момента появления тяжелых клинических проявлений наличия атеросклеротических бляшек и микроваскулярной дисфункции коронарного русла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maseri A. Ischemic Heart Disease, 1995. New York: Churchill Livingstone Inc.
- Virmani R., Forman M.B. Nonatherosclerotic Ischemic Heart Disease, 1988. New York: Raven Press.
- Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 356. - P. 830-840.
- Klassen G.A., Armour J.A., Garner J.B. Coronary circulatory pressure gradient // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1987. - Vol. 65. - P. 520-531.
- Dunker D.J., Ishibashi Y., Bache R.J. Effect of treadmill exercise on transmural distribution of blood flow in hypertrophied left ventricle // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol. 275. - P. 1274-1282.
- Feigl E.O. The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction // Circulation. - 1987. - Vol. 76. - P. 737-745.
- Crea F., Gaspardone A., Araujo L. et al. Effects of aminophylline on cardiac function and regional myocardial perfusion: implication regarding its antiischemic action // Am. Heart J. - 1994. - Vol. 127. - P. 817-824.
- Lupi A., Buffon A., Finocchiaro M.L. et al. Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation // Eur. Heart J. - 1997. - Vol. 18. - P. 614-617.
- Jones C.J.H., Kuo L., Davies M.J. et al. Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains // Cardiovasc. Res. - 1995. - Vol. 29. - P. 585-596.
- Duffy S.J., Castle S.F., Harper R.W. et al. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 1951-1957.
- Vanhoutte P.M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease // Circ. J. - 2003. - Vol. 67. - P. 572-575.
- FitzGerald G.A., Smith B., Pedersen A.K. et al. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 310. - P. 1065-1068.
- Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J. Hypertens. - 2005. - Vol. 23. - P. 233-246.
- Kuo L., Chilian W.M., Davis M.J. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium // Circ. Res. - 1990. - Vol. 66. - P. 860-866.
- Davis M.J., Donovan J.A., Hood J.D. Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells // Am. J. Physiol. - 1992. - Vol. 262. - P. 1083-1088.
- Camici P.G., Marraccini P., Marzilli M. et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism during and after pacing stress in normal humans // Am. J. Physiol. - 1989. - Vol. 257: E309-E317.
- Heusch G., Baumgart D., Camici P. et al. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 689-694.
- Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations // Am. J. Cardiol. - 1971. - Vol. 27. - P. 416-432.

- Belardinelli L., Linden J., Berne R.M. The cardiac effects of adenosine // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1989. - Vol. 32. - P. 73-97.
- Chilian W.M. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 522-528.
- Olsson R.A., Gregg D.E. Myocardial reactive hyperemia in the unanesthetized dog // *Am. J. Physiol.* - 1965. - Vol. 208. - P. 224-230.
- Kelley K.O., Gould, K.L. Coronary reactive hyperaemia after brief occlusion and after deoxygenated perfusion // *Cardiovasc. Res.* - 1981. - Vol. 15. - P. 615-622.
- L'Abbate A., Camici P., Trivella M.G. et al. Time-dependent response of coronary flow to prolonged adenosine infusion: doubling of peak reactive hyperaemic flow // *Cardiovasc. Res.* - 1981. - Vol. 15. - P. 282-286.
- Lorenzoni R., Rosen S.D., Camici P.G. Effect of alpha-1. adrenoceptor blockade on resting and hyperemic myocardial blood flow in normal humans // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol. 271. - P. H1302-H1306.
- Meredith I.T., Currie K.E., Anderson T.J. et al. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol. 270. - P. 1435-1440.
- Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve // *Am. J. Cardiol.* - 1974. - Vol. 33. - P. 87-94.
- Hoffman J.I. A critical review of coronary reserve // *Circulation.* - 1987. - Vol. 75. - P. 6-11.
- Bache R.J., Vrobel T.R., Arentzen C.E. et al. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy // *Circ. Res.* - 1981. - Vol. 49. - P. 742-749.
- Chareonthaitawee P., Kaufmann P.A., Rimoldi O. et al. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - Vol. 50. - P. 151-161.
- Uren N.G., Camici P.G., Melin J.A. et al. The effect of aging on the coronary vasodilator reserve in man // *J. Nucl. Med.* - 1995. - Vol. 36. - P. 2032-2036.
- Marcus M.L., Wilson R.F., White C.W. Methods of measurement of myocardial blood flow in patients: a critical review // *Circulation.* - 1987. - Vol. 76. - P. 245-253.
- Jenni R., Matthews F., Aschkenasy S.V. et al. A novel in vivo procedure for volumetric flow measurements // *Ultrasound Med. Biol.* - 2004. - Vol. 30. - P. 633-637.
- Ito Y., Katoh C., Noriyasu K. et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by 99mTc-sestamibi imaging: comparison with the results of H2O PET // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2003. - Vol. 30. - P. 281-287.
- Camici P.G., Rosen S.D., Spinks T.J. et al. Positron emission tomography. In Ell PJ, Gambhir SS (eds.) *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 2004. London: Churchill-Livingstone. - P. 1075-1091.
- Chilian W.M., Layne S.M., Klausner E.C. et al. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole // *Am. J. Physiol.* - 1989. - Vol. 256. - P. 383-392.
- Uren N.G., Melin J.A., Bruyne B. et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 1782-1788.
- Lanza G.A., Cianflone D., Coli S. et al. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Fuster V, Alexander R.W., O'Rourke R.A. *Hurst's The Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp.1153-1172.
- Lanza, G.A., Maseri A. Diagnosis and treatment of coronary artery spasm // *Cardiol. Rev.* - 1996. - Vol. 1. - P. 1-6.
- Kaski J.C., Crea F., Meran D. et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina // *Circulation.* - 1986. - Vol. 74. - P. 1255-1265.
- Lanza G.A., Pedrotti P., Pasceri V. et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 1249-1256.
- Masumoto A., Mohri M., Shimokawa H. et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1545-1547.

- Chutkow W.A., Pu J., Wheeler M.T. et al. Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2. K(ATP) channels // *J. Clin. Invest.* - 2002. - Vol. 110. - P. 203-208.
- Lanza G.A., Candia E., Romagnoli E. et al. Increased platelet sodium-hydrogen exchanger activity in patients with variant angina // *Heart.* - 2003. - Vol. 89. - P. 935-936.
- Maseri A., Davies G., Hackett D. et al. Coronary artery spasm and coronary vasoconstriction: the case for a distinction // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81. - P. 1983-1991.
- Mongiardo R., Finocchiaro M.L., Beltrame J. et al. Low incidence of serotonin-induced occlusive coronary artery spasm in patients with recent myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1996. - Vol. 78. - P. 84-87.
- Britten M.B., Zeiher A.M., Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome // *Cor. Art. Dis.* - 2004. - Vol. 15. - P. 259-264.
- Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // *Diabetes Metab.* - 2003. - Vol. 29: S77-S87.
- Kaufmann P.A., Gnechi-Ruscone T., Schaefers K.P. et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 103-109.
- Jongh R.T., Serne E.H., Ijzerman R.G. et al. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 2529-2535.
- Ijzerman R.G., Serne E.H., Weissenbruch M.M. et al. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans // *Clin. Sci.* - 2003. - Vol. 104. - P. 247-252.
- Prati F., Pawlowski T., Gil R. et al. Stenting of culprit lesions in unstable angina leads to a marked reduction in plaque burden: a major role of plaque embolization? A serial intravascular ultrasound study // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 2320-2325.
- Heusch G., Schulz R., Haude M. et al. Coronary microembolization // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2004. - Vol. 37. - P. 23-31.
- Galiuto L., Lombardo A., Maseri A. et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation // *Heart.* - 2003. - Vol. 89. - P. 731-737.
- Neglia D., Michelassi C., Trivieri M.G. et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 186-193.
- Cecchi F., Olivetto I., Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1027-1035.
- Kao C.H., Wang S.J., Ting C.T. et al. Tc-99m sestamibi myocardial SPECT in syndrome X // *Clin. Nucl. Med.* - 1996. - Vol. 21. - P. 280-283.
- Chauhan A., Mullins P.A., Taylor G. et al. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms // *Eur. Heart J.* - 1997. - Vol. 18. - P. 60-68.
- Buffon A., Rigattieri S., Santini S.A. et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X // *Am. J. Physiol.* - 2000. - Vol. 279. - P. H2627-H2633.
- Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J.C. et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and gender in patients with syndrome X // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 50-60.
- Camici P.G., Marraccini P., Lorenzoni R. et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 1461-1470.
- Cannon R.O., Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X // *Circulation.* - 1992. - Vol. 85. - P. 883-892.
- Maseri A., Crea F., Kaski J.C. et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 499-506.
- Reimer K.A., Jennings R. Myocardial ischemia, hypoxia and infarction. In Fozzard H.A. et al. (eds.) *The Heart and Cardiovascular System*, 1992. New York: Raven Press Ltd. - P. 1875-1973.

- Abbate A., Biondi-Zoccai G.G., Bussani R. et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavourable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 753-760.
- Camici P.G., Ferrannini E., Opie L.H. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1989. - Vol. 32. - P. 217-238.
- Camici P.G., Araujo L., Spinks T. et al. Increased uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina // *Circulation.* - 1986. - Vol. 74. - P. 81-88.
- Tennant R., Wiggers C.J. Effect of coronary occlusion on myocardial contraction // *Am. J. Physiol.* - 1935. - Vol. 112. - P. 351-361.
- Heyndrickx G.R., Millard R.W., McRitchie R.J. et al. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs // *J. Clin. Invest.* - 1975. - Vol. 56. - P. 978-985.
- Barnes E., Hall R.J., Dutka D.P. et al. Absolute blood flow and oxygen consumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 420-427.
- Ambrosio G., Betocchi S., Pace L. et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 2455-2464.
- Wijns W., Vatner S.F., Camici P.G. Mechanisms of disease hibernating myocardium // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 173-181.
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* - 1986. - Vol. 74. - P. 1124-1136.
- Baxter G.F., Marber M.S., Patel V.C. et al. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24. hours after ischemic preconditioning // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 2993-3000.
- Tomai F., Crea F., Chiariello L. et al. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 559-563.
- Spyrou N., Rosen S.D., Fath-Ordoubadi F. et al. Myocardial β -adrenoceptor density one month after acute myocardial infarction predicts left ventricular volumes at six months // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1216-1224.
- Heberden W. Some account of a disorder of the breast // *Med. Trans* - 1772. - Vol. 2. - P. 59-67.
- Sylvén C., Beermann B., Jonzon B. et al. Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers // *Br. Med. J.* - 1986. - Vol. 293. - P. 227-230.
- Crea F., Pupita G., Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81. - P. 164-172.
- Rosen S.D., Paulesu E., Frith C.D. et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris // *Lancet.* - 1994. - Vol. 344. - P. 147-150.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory // *Science.* - 1965. - Vol. 150. - P. 971-99.
- Pasceri V., Cianflone D., Finocchiaro M.L. et al. Relation between myocardial infarction site and pain location in Q wave acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 75. - P. 224-230.
- Crea F., Gaspardone A., Kaski J.C. et al. Relation between stimulation site of cardiac afferent nerves by adenosine and location of cardiac pain in patients with stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 20. - P. 1498-1502.
- Pasceri V., Patti G., Maseri A. Changing features of anginal pain after PTCA suggest a stenosis on a different artery rather than restenosis // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 3278-3283.
- Schaper W., Gorge G., Winkler B. et al. The collateral circulation of the heart // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1988. - Vol. 31. - P. 57-77.
- Pepper M.S. Manipulating angiogenesis. From basic science to the bedside // *Arterioscl. Vasc. Thromb.* - 1997. - Vol. 17. - P. 605-619.
- Schaper W., Ito W.D. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth // *Circ. Res.* - 1996. - Vol. 79. - P. 911-919.

- Isner J.M., Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization // J. Clin. Invest. - 1999. - Vol. 103. - P. 1231-1236.
- Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000 // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 356. - P. 2388-2398.
- Krogh V., Trevisan M., Panico . et al. Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. Research Group ATS-RF2. of the Italian National Research Council // Epidemiology. - 1991. - Vol. 2. - P. 26-32.
- Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults // Am. Heart J. - 2000. - Vol. 139. - P. 371-377.
- Wannamethee G., Shaper A.G., MacFarlane P.W. Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology // Int. J. Epidemiol. - 1989. - Vol. 18. - P. 607-613.
- Ducimetière P., Ruidavets J.B., Montaye M. et al. PRIME Study Group. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59. in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study // Int. J. Epidemiol. - 2001. - Vol. 30. - P. 1057-1062.
- Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mähönen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality. - P. 10-year results from 37. WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 1547-1557.
- Hemingway H., Langenberg C., Damant J. et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31. countries // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1526-1536.
- Crea F., Lanza G.A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 457-463.
- Johnson B.D., Shaw L.J., Buchthal S.D. et al. National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 2993-2999.
- Lanza G.A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 159-166.
- Kannel W.B., Feinleib M. Natural history of angina in the Framingham study // Am. J. Cardiol. - 1972. - Vol. 29. - P. 154-165.
- Maggioni A., Maseri A., Fresco C. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 329. - P. 1442-1448.
- Crea F., Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 3766-3773.
- Lanza G.A., Sciahbasi A., Sestito A. et al. Angina pectoris: a headache // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 998.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J 27. - P. 1341-1381.
- Versaci F., Gaspardone A., Tomai F. et al. Chest pain after coronary artery stent implantation // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 89. - P. 500-504.
- Candell-Riera J., Gordillo E., Oller-Martinez G. et al. Long-term outcome of painful left bundle branch block // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 89. - P. 602-604.
- Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent Myocardial Ischemia // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1263-1277.
- Rosen S.D., Paulesu E., Nihoyannopoulos P. et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia // Ann. Intern. Med. - 1996. - Vol. 124. - P. 939-949.
- Nesto R.W., Phillips R.T., Kett K.G. et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy // Ann. Intern. Med. - 1988. - Vol. 108. - P. 170-175.

Caracciolo E.A., Chaitman B.R., Forman S.A. et al. Diabetics with coronary artery disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients: an ACIP database study // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 2097-2105.

Rutter M.K., Wahid S.T., McComb J.M. et al. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2. diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 56-61.

Kaski J.C., Tousoulis D., Haider A.W. et al. Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 627-633.

Pupita G.S., Maseri A., Kaski J.C. et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary artery constriction in stable angina pectoris // *New Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323. - P. 514-520.

Campeau L. Grading of angina pectoris // *Circulation*. - 1976. - Vol. 54. - P. 522.

Hlatky M.A., Boineau R.E., Higginbotham M.B. et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index) // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 64. - P. 651-654.

Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 25. - P. 333-341.

Spertus J.A., Jones P., McDonnell M. et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 43-49.

Margolis J.R., Chen J.T., Kong Y. et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases // *Radiology*. - 1980. - Vol. 137. - P. 609-616.

Gill J.B., Cairns J.A., Roberts R.S. et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 65-70.

Wolf E., Tzivoni D., Stern S. Comparison of exercise tests and 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in detection of ST-T changes // *Br. Heart J.* - 1974. - Vol. 36. - P. 90-95.

Barnabei L., Marazia S., De Caterina R. Receiver operating characteristic (ROC) curves and the definition of threshold levels to diagnose coronary artery disease on electrocardiographic stress testing. Part I: The use of ROC curves in diagnostic medicine and electrocardiographic markers of ischaemia // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. - 2007. - Vol. 8. - P. 873-881.

Lanza G.A., Mustilli M., Sestito A. et al. Diagnostic and prognostic value of ST segment depression limited to the recovery phase of exercise stress test // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 1417-1421.

Hung J., Chaitman B.R., Lam J. et al. A logistic regression analysis of multiple noninvasive tests for the prediction of the presence and extent of coronary artery disease in men // *Am. Heart J.* - 1985. - Vol. 110. - P. 460-469.

Gibson R.S. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients // *Curr. Opin. Cardiol.* - 1991. - Vol. 6. - P. 536-546.

Kwok Y., Kim C., Grady D. et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 83. - P. 660-666.

Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 2092-2097.

Ribisl P.M., Morris C.K., Kawaguchi T. et al. Angiographic patterns and severe coronary artery disease. Exercise test correlates // *Arch. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 152. - P. 1618-1624.

Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. executive summary // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96. - P. 345-354.

Marazia S., Barnabei L., De Caterina R. Receiver operating characteristic (ROC) curves and the definition of threshold levels to diagnose coronary artery disease on electrocardiographic stress testing. Part II: the use of ROC curves in the choice of electrocardiographic stress test markers of ischaemia // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. - 2008. - Vol. 9. - P. 22-31.

Epstein S.E. Implications of probability analysis on the strategy used for noninvasive detection of coronary artery disease. Role of single or combined use of exercise electrocardiographic testing, radionuclide cineangiography and myocardial perfusion imaging // *Am. J. Cardiol.* - 1980. - Vol. 46. - P. 491-499.

- Bogaty P., Dagenais G.R., Cantin B. et al. Prognosis in patients with a strongly positive exercise electrocardiogram // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 64. - P. 1284-1288.
- Hung J., Chaitman B.R., Lam J., et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 4. - P. 8-16.
- Gupta N.C., Esterbrooks D.J., Hilleman D.E. et al. Comparison of adenosine and exercise thallium-201. single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 19. - P. 248-257.
- Nishimura S., Mahmarian J.J., Boyce T.M. et al. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201. myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 20. - P. 265-275.
- The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) (1997). ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 1686-1744.
- Dagianti A., Penco M., Agati L. et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 18-25.
- Nagel E., Lehmkuhl H.B., Bocksch W. et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 763-770.
- Hundley W.G., Morgan T.M., Neagle C.M. et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2328-2333.
- Schwittler J., Nanz D., Kneifel S. et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2230-2235.
- Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 15. - P. 827-832.
- Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A. et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 2157-2162.
- Miller J.M., Rochitte C.E., Dewey M. et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2324-2336.
- Pennell D.J., Sechtem U.P., Higgins C.B. et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1940-1965.
- Toussaint J.F., LaMuraglia G.M., Southern J.F. et al. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 932-938.
- Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1478-1492.
- Gould K.L., Kirkeeide R.L., Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 15. - P. 459-474.
- Di Carli M., Czernin J., Hoh C.K. et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 1944-1951.
- Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 1703-1708.
- Hubbard B.L., Gibbons R.J., Lapeyre A.C 3rd et al. Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters // *Arch. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 152. - P. 309-312.
- Harris P.J., Harrell F.E., Lee K.L. et al. Survival in medically treated coronary artery disease // *Circulation.* - 1979. - Vol. 60. - P. 1259-1269.
- Califf R.M., Armstrong P.W., Carver J.R. et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5: stratification of patients

into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 1007-1019.

Daly C.A., De Stavola B., Lopez Sendon J.L. et al. Predicting prognosis in stable angina results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - P. 262-267.

Emond M., Mock M.B., Davis K.B. et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 2645-2657.

Weiner D.A., Ryan T.J., McCabe C.H. et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 1984. - Vol. 3. - P. 772-779.

Weiner D.A., Ryan T.J., McCabe C.H. et al. Value of exercise testing in determining the risk classification and the response to coronary artery bypass grafting in 3-vessel coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 262-6.

Mark D.B., Shaw L., Harrell F.E., Jr. et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease // N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 325. - P. 849-853.

Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 521-547.

Kotler T.S., Diamond G.A. Exercise thallium-201. scintigraphy in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease // Ann. Intern. Med. - 1990. - Vol. 113. - P. 684-702.

Marcovitz P.A., Shayna V., Horn R.A. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78. - P. 404-408.

Rocco M.B., Nabel E.G., Campbell S. et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease // Circulation. - 1988. - Vol. 78. - P. 877-884.

Crea F, Lanza G.A. The elusive link between stenosis severity and prognosis in stable ischaemic heart disease // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 961-962.

Bigi R., Cortigiani L., Colombo P. et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 1009-1013.

Mark D.B., Nelson C.L., Califf R.M. et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty // Circulation. - 1994. - Vol. 89. - P. 2015-2025.

20th Bethesda Conference. Insurability and employability of the patient with ischemic heart disease. October 3-4, 1988 // J. Am. Coll. Cardiol. - 1989. - Vol. 14. - P. 1004-1044.

Haustein K.O. What can we do in secondary prevention of cigarette smoking? // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2003. - Vol. 10. - P. 476-485.

US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Available at: <http://surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/> Washington, DC. - 2004.

Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 1731-1737.

Hung J., Lam J.Y., Lacoste L. et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 2432-2436.

US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. - 1990.

Tzivoni D., Keren A., Meyler S. et al. Cardiovascular safety of transdermal nicotine patches in patients with coronary artery disease who try to quit smoking // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1998. - Vol. 12. - P. 239-244.

Eisenberg M.J., Fillion K.B., Yavin D. et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ. - 2008. - Vol. 179. - P. 135-144.

Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3. fatty acids, and cardiovascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2003. - Vol. 23: e20-e30.

Mead A., Atkinson G., Albin D. et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease: evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006) // *J. Hum. Nutr. Diet.* - 2006. - Vol. 19. - P. 401-419.

Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2375-2414.

GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* - 1999. - Vol. 54. - P. 447-455.

Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // *BMJ.* - 2006. - Vol. 332. - P. 752-760.

Rejeski W., Brawley L.R., Ambrosius W.T. et al. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles // *Health Physiol.* - 2003. - Vol. 22. - P. 414-423.

Hammermeister K.E., DeRouen T.A., Dodge H.T. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations // *Circulation.* - 1979. - Vol. 59. - P. 421-430.

Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Med.* - 2004. - Vol. 116. - P. 682-692.

Shaw K., O'Rourke P., Del Mar C. et al. Psychological interventions for overweight or obesity // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - Vol. 2: CD003818.

Wing R., Tate D.F., Gorin A.A. et al. A self-regulation program for maintenance of weight loss // *N Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 1563-1571.

Fox K.M., Thadani U., Ma P.T. et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 2206-2212.

Arruda-Olson A.M., Mahoney D.W., Nehra A. et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease // *JAMA.* - 2002. - Vol. 287. - P. 719-725.

Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1267-1278.

Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 495-504.

Gotto A.M., Amarengo P., Assman G., et al. *Dyslipidemia and Coronary Heart Disease*, 3rd edn, 2003. New York: International Lipid Information Bureau.

Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials // *CMAJ.* - 2008. - Vol. 178. - P. 576-584.

Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 410-418.

The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 21-27.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 2005-2006.

Luscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A. et al. Diabetes and vascular disease // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 1655-1661.

Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 1903-1913.

Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.A. et al. Platelet-active // Drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. - 2004. - Vol. 126. - P. 234S-264S.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Br. Med. J.* - 2002. - Vol. 324. - P. 71-86.

The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1341-1381.

Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340. - P. 1421-1425.

Sudlow C., Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract) // *Stroke*. - 2000. - Vol. 31. - P. 2869.

Weil J., Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *BMJ*. - 1995. - Vol. 310. - P. 827-830.

Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 238-244.

Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs // *J. Thromb. Haemost.* - 2003. - Vol. 1. - P. 1710-1713.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. - 1996. - Vol. 348. - P. 1329-1339.

Saw J., Brennan D.M., Steinhilb S.R. et al. - CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 291-295.

Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G. et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307. patients // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 519-526.

Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A. et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 726-732.

Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction // *JAMA*. - 1988. - Vol. 260. - P. 2088-2093.

Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Blockade after myocardial infarction: systematic review of meta regression analysis // *Br. Med. J.* - 1999. - Vol. 318. - P. 1730-1737.

Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS) // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 76-81.

Dargie H.J., Ford I., Fox K.M. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 104-112.

Pepine C.J., Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST) // *Circulation*. - 1994. - Vol. 90. - P. 762-768.

Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 134. - P. 550-560.

The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1990. - Vol. 66. - P. 779-785.

Pepine C.J., Hanberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease // *JAMA*. - 2003. - Vol. 290. - P. 2805-2860.

The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - Vol. 319. - P. 385-392.

Boden W.E., Gilst W.H., Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2000. - Vol. 335. - P. 1751-1756.

Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 849-857.

Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292. - P. 2217-2225.

Rosenson, R.S. Modulating atherosclerosis through inhibition or blockade of angiotensin // *Clin. Cardiol.* - 2003. - Vol. 26. - P. 305-311.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 145-153.

European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. - 2003. - Vol. 362. - P. 782-788.

Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. The PEACE trial investigators // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 2058-2117.

ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 1547-1559.

Parker J.O. Nitrate tolerance // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1990. - Vol. 38: S21-S25.

Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris // *Cardiol. Clin.* - 1991. - Vol. 9. - P. 73-87.

Thadani U. Treatment of stable angina // *Curr. Opin. Cardiol.* - 1999. - Vol. 14. - P. 349-358.

Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2. diabetes mellitus and hypertension // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292. - P. 2227-2236.

Hjemdahl P., Wiklund I.K. Quality of life on antihypertensive drug therapy scientific end-point or marketing exercise? // *J. Hypertens.* - 1992. - Vol. 10. - P. 1437-1446.

Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) ACC/AHA 2002. guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 159-168.

Savonitto S., Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1998. - Vol. 12. - P. 197-210.

Deanfield J.E., Detry J.M., Lichtlen P.R. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 24. - P. 1460-1467.

Ardissino D., Savonitto S., Egstrup K. et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 25. - P. 1516-1521.

Forslund L., Hjemdahl P., Held C. et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS) // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 901-910.

Arnim T.V. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 25. - P. 231-238.

Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608. patients with stable angina. The TIBET Study Group // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 96-103.

Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina // *JAMA*. - 1999. - Vol. 281. - P. 1927-1936.

Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects // *Drugs*. - 2000. - Vol. 60. - P. 955-974.

The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - P. 1269-1275.

Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. - BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. - 2008. - Vol. 372. - P. 817-821.

Singh, B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 2001. - Vol. 6. - P. 313-331.

Borer J.S., Fox K., Jaillon P.G. et al., for the Ivabradine Investigators Group. Anti-anginal and anti-ischaemic effects of ivabradine, an I(f)inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 817-823.

Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. et al. - ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Heart. J.* - 2009. - Vol. 30. - P. 540-548.

O'Rourke, R.A. Measuring antianginal drug efficacy using exercise testing for chronic angina: improved exercise performance with ranolazine, a pFox inhibitor // *Curr. Probl. Cardiol.* - 2002. - Vol. 27. - P. 521-556.

Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. for the Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina (MARISA) Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with severe chronic angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1375-1382.

Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., for the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem or exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial // *JAMA*. - 2004. - Vol. 291. - P. 309-316.

Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. - ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 566-575.

Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36. Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 53. - P. 1510-1516.

Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 2021-2029.

Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2. inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. - 2006. - Vol. 332. - P. 1302-1308.

Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA*. - 2007. - Vol. 297. - P. 1465-1477.

Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis // *Lancet*. - 1978. - Vol. 1. - P. 263.

Lenzen M.J., Boersma E., Mertrand M.E., et al. Management and outcome of patients with significant coronary artery disease: the EuroHeart Survey on coronary revascularisation // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1169-1179.

Violaris A.G., Serruys P.W. New technologies in interventional cardiology // *Curr. Opin. Cardiol.* - 1994. - Vol. 9. - P. 493-502.

Hall P., Nakamura S., Maiello L. et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 215-222.

Brophy J.M., Belisle P., Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 138. - P. 777-786.

Al Suwaidi J., Holmes D.R. Jr., Salam A.M., et al. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty // *Am. Heart J.* - 2004. - Vol. 147. - P. 815-822.

Kastrati A., Schömig A., Elezi S. et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 1428-1436.

- Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S. et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100. - P. 1872-1878.
- Waksman R., Ajani A.E., White R.L. et al. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 340-344.
- Babapulle M.N., Joseph L., Belisle P. et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 583-591.
- Barbato E., Marco J., Wijns W. Direct stenting // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 394-403.
- Schofer J., Schlüter M., Gershlick A.H. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) // *Lancet*. - 2003. - Vol. 362. - P. 1093-1099.
- Lemos P.A., Serruys P.W., Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the 'real world': the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 190-195.
- Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 804-847.
- Stone G.W., Ellis S.G., Colombo A, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 2842-2847.
- James S.K., Stenestrand U., Lindbäck J. et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 1933-1945.
- Patti G., Colonna G., Pasceri V. et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2. (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2099-2106.
- Kastrati A., Mehilli J., Schühlen H. et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 232-238.
- Montalescot G., White H.D., Gallo R. et al. - STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 1006-1017.
- Mahaffey K.W., Lewis B.E., Wildermann N.M. et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results // *J. Invasive Cardiol.* - 2003. - Vol. 15. - P. 611-616.
- Parisi A.F., Folland E.D., Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 326. - P. 10-16.
- RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial // *Lancet*. - 1997. - Vol. 350. - P. 461-468.
- Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 70-76.
- Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2906-2912.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. - COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356. - P. 1503-1516.
- Schömig A., Mehilli J., de Waha A. et al. A meta-analysis of 17. randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 894-904.
- Bech G.J., Bruyne B., Bonnier H.J. et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 841-847.
- Favaloro R.G. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1969. - Vol. 58. - P. 178-185.

Barner H.B., Standeven J.W., Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1985. - Vol. 90. - P. 668-675.

Cameron A., Davis K.B., Green G. et al. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts-effects on survival over a 15-year period // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 334. - P. 216-219.

Thourani V.H., Weintraub W.S., Stein B. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. - 1999. - Vol. 67. - P. 1045-1052.

Lytle B.W., Blackstone E.H., Loop F.D. Two internal thoracic artery grafts are better than one // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1999. - Vol. 117. - P. 855-872.

Taggart D.P., D'Amico R., Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 615-616.

Buxton B.F., Raman J.S., Ruengsakulrach P. Radial patency and clinical outcomes: five-year interim results of a randomized trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2003. - Vol. 125. - P. 1363-1371.

Khot U.N., Friedman D.T., Pettersson G. et al. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 2086-2091.

Dijk D., Nierich A.P., Jansen E.W. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study // Circulation. - 2002. - Vol. 104. - P. 1761-1766.

Angelini G.D., Taylor F.C., Reeves B.C. et al. Early and mid-term outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1. and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 1194-1199.

Parolari A., Alamanni F., Cannata A. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: a meta-analysis of currently available randomized trials // Ann. Thorac. Surg. - 2003. - Vol. 76. - P. 37-40.

Khan N.E., De Souza A., Mister R. et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 21-28.

Hannan E.L., Wu C., Smith C.R. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 1145-1152.

Brener S.J., Loop F.D., Lytle B.W. et al. A profile of candidates for repeat myocardial revascularisation: implications for selection of treatment // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1997. - Vol. 114. - P. 153-161.

Lytle B.W., Loop F.D., Taylor P.C. et al. The effect of coronary reoperation on the survival of patients with stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1993. - Vol. 105. - P. 605-612.

Rihal C.S., Raco D.L., Gersh B.J. et al. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 2439-2445.

Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // Lancet. - 1994. - Vol. 344. - P. 563-570.

Jones R.H., Kesler K., Phillips H.R. et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1996. - Vol. 111. - P. 1013-1025.

The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial coronary bypass surgery for stable angina // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 311. - P. 1333.

Varnauskas E. Survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery // Circulation. - 1985. - Vol. 72. - P. 90.

Passamani E., Davis K.B., Gilliespie M.J. et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 1665.

European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris // Lancet. - 1982. - Vol. 2. - P. 1173-1180.

Aaa Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 310. - P. 750-758.

Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 2037-2043.

Pfisterer M.E., Kiowski W., Brunner H. et al. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 309-311.

Hueb W.A., Bellotti G., de Oliveira S.A. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 1600-1605.

Cameron A.A., Davis K.B., Rogers W.J. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). Coronary Artery Surgery Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 895-599.

Bell M.R., Gersh B.J., Schaff H.V. Effect of completeness of revascularisation on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry // *Circulation*. - 1992. - Vol. 86. - P. 446-457.

Pocock S.J., Henderson R.A., Rickards A.F. et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery // *Lancet*. - 1995. - Vol. 346. - P. 1184-1149.

The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 217-225.

Daemen J., Boersma E., Flather M. et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. - P. 1146-1154.

Mercado N., Wijns W., Serruys P.W. et al. One-year outcomes of CABG surgery versus PCI with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised clinical trials // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 130. - P. 512-519.

Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8 year outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1293-1304.

Hamm C.W., Reimers J., Ischinger T. et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI) // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 1037-1043.

Hannan E.L., Raczy M.J., Walford G. et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 2174-2183.

Hannan E.L., Wu C., Walford G. et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 331-341.

Scheen A.J., Warzee F., Legrand V.M. Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 2167-2168.

Legrand V.M., Serruys P.W., Unger F. et al. Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 1114-1120.

Serruys P.W., Ong A.T., Morice M.C. et al. On behalf of the ARTS II Investigators. Arterial Revascularization Therapies Study Part II: Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention*. - 2005. - Vol. 2. - P. 147-156.

Fasseas P., Orford J.L., Panetta C.J. et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16298. procedures // *Am. Heart J.* - 2004. - Vol. 147. - P. 140-145.

Rubartelli P., Verna E., Niccoli L. et al. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: six-year clinical follow-up of the GISSOC trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1488-1492.

Werner G.S., Krack A., Schwarz G. et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 2301-2306.

- Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 961-972.
- Mannheimer C., Camici P., Chester M.R. et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 355-370.
- Lanza G.A. Alternative treatments for angina // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 544-546.
- TenVaarwerk A.M., Jessurun G.A.J., DeJongste M.J.L. et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris // *Heart.* - 1999. - Vol. 82. - P. 82-88.
- Di Pede F., Lanza G.A., Zuin G. et al. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris patients: data on clinical outcome from the prospective Italian registry // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 91. - P. 951-955.
- Ekre O., Norsell H., Währborg P. et al. Spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting provide equal improvement in quality of life. Data from the ESBY study // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 1938-1945.
- Arora R.R., Chou T.M., Jain D. et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 1833-1840.
- Loh P.H., Cleland J.G., Louis AA, et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry // *Clin. Cardiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 159-164.
- Soran O., Kennard E.D., Kfoury A.G. et al., for the IEPR Investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from the International EECP Patient Registry) // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 17-20.
- Saririan M., Eisenberg M.J. Myocardial laser revascularization for the treatment of end-stage coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 173-183.
- Leon M.B., Kornowski R., Downey W.E. et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 1812-1819.
- Grines C.L., Watkins M.W., Helmer G. et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1291-1297.
- Kastrup J., Jorgensen E., Ruck A. et al. Euroinject One Group. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165. gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 982-988.
- Lanza G.A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 159-166.
- Bottcher M., Botker H.E., Sonne H. et al. Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 1795-1801.
- Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 1948-1953.
- Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 1659-1664.
- Rosen S.D., Paulesu E., Wise R.J.S. et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X // *Heart.* - 2002. - Vol. 87. - P. 513-519.
- Pasceri V., Lanza G.A., Buffon A. et al. Role of abnormal pain sensitivity and behavioural factors in determining chest pain in syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 62-66.
- Lanza G.A., Giordano A.G., Pristipino C. et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 821-826.

Panza J.A., Laurienzo J.M., Curiel R.V. et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using ransesophageal dobutamine stress echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 29. - P. 293-301.

Lanza G.A., Manzoli A., Bia E. et al. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome x. Clinical and pathophysiological implications // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 2695-2700.

Lanza G.A., Buffon A., Sestito A. et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 466-472.

Galiuto L., Sestito A., Barchetta S. et al. Noninvasive evaluation of flow reserve in the left anterior descending coronary artery in patients with cardiac syndrome X // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99. - P. 1378-1383.

Kaski J.C., Rosano G.M.C., Collins P. et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 807-814.

Opherk D., Schuler G., Wetterauer K. et al. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ('syndrome X') // Circulation. - 1989. - Vol. 80. - P. 1610-1616.

Bugiardini R., Manfrini O., Pizzi C. et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 2518-2523.

Lamendola P., Lanza G.A., Spinelli A. et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X // Int. J. Cardiol. - 2008. - Dec. 11.

Prinzmetal M., Kenamer R., Merliss R. et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. - preliminary report // Am. J. Med. - 1959. - Vol. 27. - P. 375-388.

Lanza G.A., Crea F. Coronary vasoconstriction and spasm. In Falk E., Shah P.K., de Feyter P.J. (eds) Ischemic Heart Disease, 2007. London: manson Publishing Ltd. - P. 56-58.

Miwa K., Fujita M., Sasayama S. Recent insights into the mechanisms, predisposing factors, and racial differences of coronary vasospasm // Heart Vessels. - 2005. - Vol. 20. - P. 1-7.

Maseri A., Mimmo R., Chierchia S. et al. Coronary spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man // Chest. - 1975. - Vol. Vol. 68. - P. 625-633.

Dhurandhar R.W., Watt D.L., Silver M.D. et al. Prinzmetal's variant form of angina with arteriographic evidence of coronary arterial spasm // Am. J. Cardiol. - 1972. - Vol. 30. - P. 902-905.

Kaski J.C., Crea F., Meran D. et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina // Circulation. - 1986. - Vol. 74. - P. 1255-1265.

Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A. et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina // Int. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 118. - P. 41-47.

Myerburg R.J., Kessler K.M., Mallon S.M. et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm // N. Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326. - P. 1451-1455.

Sanna T., Lanza G.A., Niccoli G. et al. Variant angina as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: evidence of coronary artery vasospasm and ventricular fibrillation by external loop-recorder monitoring // Resuscitation. - 2009. - Vol. 80. - P. 393-394.

Lanza G.A., Patti G., Pasceri V. et al. Circadian distribution of ischemic attacks and ischemia-related ventricular arrhythmias in patients with variant angina // Cardiologia. - 1999. - Vol. 44. - P. 913-920.

Severi S., Davies G., Maseri A. et al. Long-term prognosis of 'variant' angina with medical treatment // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol. 46. - P. 226-232.

Yasue H., Takizawa A., Nagao M. et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors // Circulation. - 1988. - Vol. 78. - P. 1-9.

Tani S., Nagao K., Anazawa T. et al. Treatment of coronary spastic angina with a statin in addition to a calcium channel blocker: a pilot study // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2008. - Vol. 52. - P. 28-34.

Gaspardone A., Tomai F., Versaci F. et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84. - P. 96-98.

- Burch G.E., Giles T.D., Colcolough H.L. Ischemic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* - 1970. - Vol. 79. - P. 291-292.
- Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995. World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93. - P. 841-842.
- Pagano D., Lewis M.E., Townsend J.N. et al. Coronary revascularisation for post-ischaemic heart failure: how myocardial viability affects survival // *Heart.* - 2000. - Vol. 83. - P. 456-461.
- Frustaci A., Chimenti C., Maseri A. Global biventricular dysfunction in patients with asymptomatic coronary artery disease may be caused by myocarditis // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 1295-1299.
- Volpi A., De Vita C., Franzosi M.G. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction. Results of the Gissi-2. data base // *Circulation.* - 1993. - Vol. 88. - P. 416-423.
- Bonow R.O. Myocardial hibernation: a non-invasive physician's point of view // *Ital. Heart J.* - 2002. - Vol. 3. - P. 285-290.
- Bourque J.M., Hasselblad V., Velazquez E.J. et al. revascularization in patients with coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and viability: a meta-analysis // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 146. - P. 621-627.
- Likoff M.J., Chandler S.L., Kay H.R. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 634-638.
- Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 877-883.
- Kamphuis H.C., de Leeuw J.R., Derksen R. et al. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study // *Euro PACE.* - 2003. - Vol. 5. - P. 381-389.
- Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M. et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 82. - P. 1323-1328.
- Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 1390-1399.
- La Rovere M.T., Bigger J.T., Jr., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351. - P. 478-484.
- Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L. et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* - 2003. - Vol. 289. - P. 730-740.
- Abraham W.T., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 2596-2603.
- Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 1151-1158.
- Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 103-114.

ГЛАВА 18. БОЛЕЗНИ МИОКАРДА

*Otto M. Hess, William McKenna
и Heinz-Peter Schultheiss*

РЕЗЮМЕ

Заболевания миокарда включают как первичные (кардиомиопатии), так и вторичные формы, такие как поражение сердца при гипертонической болезни, алкогольная кардиомиопатия (КМП), КМП Такотсубо, и более редкие вторичные формы, такие как КМП при миодистрофиях или перипортальная КМП.

Первичные формы генетически детерминированы, в то время как вторичные главным образом приобретенные. Некоторые вторичные формы также могут быть генетически обусловленными. Специфические формы заболеваний миокарда представлены воспалительными заболеваниями, такими как миокардит или вирусная КМП.

Особым вариантом считают гипертрофическую КМП (ГКМП), которая в отличие от других КМП ассоциирована с нормальной или сверхнормальной сократительной способностью миокарда. Гемодинамические характеристики ГКМП:

- обструкция выходного тракта ЛЖ;
- диастолическая дисфункция.

Для большинства других форм характерна систолическая дисфункция ЛЖ.

Ведение пациентов с заболеваниями миокарда включает лечение СН при дилатационной КМП (ДКМП), септальную спиртовую абляцию при ГКМП, установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) при аритмогенной КМП (АКМП), применение иммуномодуляторов при миокардитах или вирусной КМП и трансплантацию сердца при терминальной стадии заболеваний миокарда.

Ведение пациентов с вторичными заболеваниями миокарда главным образом, связано с установлением причин дисфункции миокарда, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет или чрезмерное употребление алкогольных напитков. Новая форма вторичных КМП - КМП Такотсубо, которая в раннем и отдаленном периоде заболевания имеет благоприятный прогноз. Предполагают, что пусковым механизмом развития этого варианта КМП служит чрезмерная выработка катехоламинов, сопровождающаяся спазмом венечных артерий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Первичные заболевания миокарда называют КМП. КМП - заболевание миокарда, ассоциированное с сердечной дисфункцией. Выделяют пять основных групп КМП (рис. 18.1).

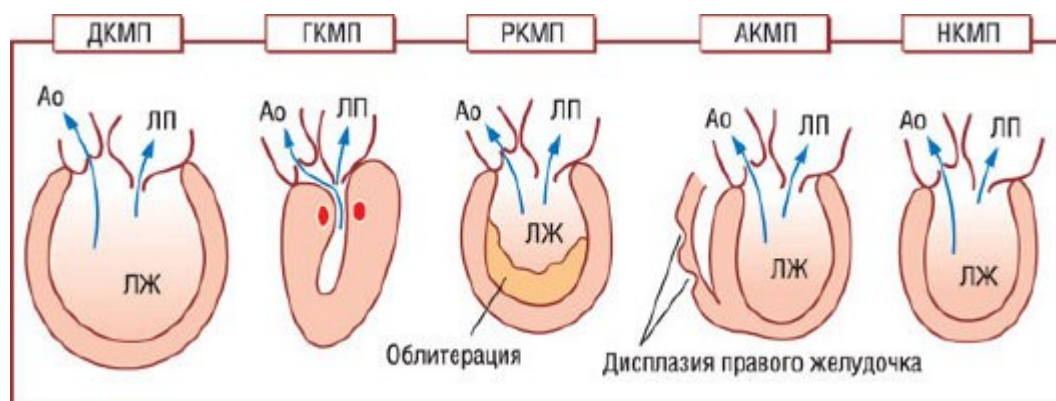


Рис. 18.1. Классификация кардиомиопатий (по данным доклада ВОЗ и Международного общества кардиологов) [38].

К воспалительным заболеваниям миокарда относят поражение миокарда и его структур воспалительного характера, вызванное инфекционными и неинфекционными агентами. При этом в воспалительный процесс вовлекаются кардиомиоциты, соединительная ткань, сосуды и (или) перикард. Воспаление эндокарда (эндокардит) не рассматривают в разделе заболеваний миокарда, а описывают в главе 22 как самостоятельное нарушение.

К вторичным заболеваниям миокарда относят поражения миокарда известной этиологии. Они представлены в следующих девяти подгруппах:

- ишемическая КМП;
- гипертоническая КМП;
- клапанная КМП;
- алкогольная КМП;
- метаболическая КМП;
- КМП Такотсубо;
- тахикардитическая КМП;

- КМП при миопатиях;
- перипортальная КМП.

ПЕРВИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Первое упоминание о ГКМП датировано 1958 г., когда Дональд Тир (Donald Teare) описал асимметричную гипертрофию миокарда, обнаруженную при аутопсии у девяти пациентов, которые принадлежали к шести различным семьям и умерли в результате ВСС. При гистологическом исследовании миокарда были обнаружены разнонаправленные мышечные волокна, разделенные соединительной тканью. Это оригинальное описание серии случаев продемонстрировало четыре кардинальные особенности заболевания: беспричинную гипертрофию ЛЖ с дезориентацией кардиомиоцитов, семейный характер нарушения и ассоциацию с ВСС.

Это описание совпало с растущим интересом к обнаруживаемой у молодых людей без поражения АК обструкции выходного тракта ЛЖ, которую в то время называли идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом. В последующие два десятилетия стало ясно, что ни асимметричное распределение, ни присутствие обструкции не являются обязательным условием для установления диагноза ГКМП. Это связано с тем, что были описаны концентрические, верхушечные и эксцентрические случаи гипертрофии. Обструкцию выходного тракта ЛЖ, которая имеет особую клиническую и прогностическую значимость, обнаруживали менее чем у одной четверти пациентов с ГКМП.

ГЕНЕТИКА

Ключевым событием в понимании ГКМП стала идентификация мутаций в гене тяжелых цепей β -миозина [1] (см. главу 9). Позднее были определены и другие саркомерные белки, вовлеченные в развитие ГКМП: α -тропонин, тропонин Т и I, миозинсвязывающий белок С, регуляторные легкие цепи миозина, эссенциальные легкие цепи миозина, сердечный актин, тайтин, тяжелые цепи сердечного α -миозина и тропонин С. Это привело к созданию теории, рассматривающей ГКМП как поражение саркомеров или сократительного аппарата клеток. Анализ взаимосвязи генотипа и фенотипа показал, что существование гипертрофии нельзя считать обязательным условием для установления диагноза ГКМП. Например, мутация в гене тропонина Т может быть ассоциирована с отсутствием или незначительной гипертрофией миокарда, но сопряжена с высоким риском ВСС [2]. Это укрепило представление о ГКМП как о наследственном заболевании, при котором в результате мутаций генов саркомерных белков возникает дезориентация кардиомиоцитов с фиброзом или без него, гипертрофией миокарда и патологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла (сужением интрамуральных венечных артерий). Для ГКМП характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Пенетрация неполная и зависит от возраста: 55% - в возрасте 10-29 лет, 75% - в возрасте 30-49 лет и 95% - у носителей генов в возрасте старше 50 лет [3].

ФЕНОКОПИИ

Недавно внимание исследователей привлекли несаркомерные варианты ГКМП - так называемые фенокопии. Заболеваемость ГКМП во взрослой популяции населения составляет один случай на 500 человек, но только у 60% взрослого населения с ГКМП присутствует мутация в генах саркомерных белков. У небольшой доли больных ГКМП, возможно, существует неизвестный в настоящее время дефект белков саркомера, но его наличием нельзя полностью объяснить развитие заболевания у оставшихся 40% пациентов. Действительно, у большинства детей с гипертрофией ЛЖ нет патологических изменений саркомеров, но присутствуют метаболические нарушения, митохондриальные цитопатии и синдромы с характерными экстракардиальными признаками, которые описаны у взрослых с документированной ГКМП. Рутинное измерение в крови активности α -галактозидазы А среди взрослых пациентов с ГКМП мужского пола обнаружило в 4% случаев недиагностированное ранее заболевание Андерсона-Фабри [4]. Точно так же при тестировании ДНК у больных ГКМП в 1% случаев была диагностирована болезнь Данона [5].

Своевременное обнаружение кардиальных фенокопий ГКМП - крайне важная задача. Во-первых, кардиальный профиль часто отличается от саркомерного варианта ГКМП. Для него характерны нарушение проводимости, прогрессирующая дилатация сердца и СН. Ведение пациентов с этими нарушениями требует особой бдительности в отношении ранней диагностики экстракардиальных

осложнений, таких как скелетная миопатия, ХПН и неврологические нарушения. Кроме того, при кардиальных фенкопиях возможно проведение эффективного специфического лечения, такого как заместительная ферментная терапия при болезни Фабри, которая может в корне изменить течение заболевания. И, наконец, в генетическом семейном консультировании большое значение имеет обнаружение рецессивных, сцепленных с хромосомой X наследственных митохондриальных заболеваний, которые клинически могут протекать как ГКМП.

ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА

Для ГКМП характерно клиническое, морфологическое и генетическое разнообразие форм, что следует из определения этого заболевания. Следует помнить, что гипертрофия ЛЖ при ГКМП может быть субклинической. Напротив, дезориентация мышечных волокон (дискомплексация, феномен "*disarray*") может присутствовать при синдроме Нунана и атаксии Фридриха, но этот морфологический феномен среди фенкопий встречается крайне редко. Развитие ГКМП может сопровождаться широким спектром генетических дефектов (табл. 18.1).

Таблица 18.1. Гены, мутации которых ассоциированы с развитием гипертрофической кардиомиопатии и ее фенкопий*

Саркомерные мутации (неэффективная утилизация АТФ)
Тяжелые цепи β -миозина
α -Тропонин
Тропонин Т
Тропонин I
Миозинсвязывающий белок С
Регуляторные легкие цепи миозина
Эссенциальные легкие цепи миозина
Сердечный актин
Тайтин
Тяжелые цепи α -миозина
Тропонин С
Метаболические заболевания
Уменьшение субстрата для синтеза АТФ
Болезни накопления гликогена
Дефицит β -киназы фосфорилазы
Дефицит CD36 и карнитина
Снижение активности ферментов дыхательной цепи

Заболевание Андерсона-Фабри
Нарушение регуляции АТФ
Аденозинмонофосфаткиназа
Другие
Болезнь Данона (мутация LAMP-2)
Митохондриальные цитопатии
Нарушение синтеза АТФ
Митохондриальные заболевания, такие как MELAS, MERRF, LHON
Атаксия Фридрейха (дефицит фратаксина - ключевого активатора преобразования энергии в митохондриях)
Нарушение транспорта АТФ
Синдром Сенгера
Синдромная ГКМП
Тирозинфосфатаза (синдром Нунана и LEOPARD-синдром)

Примечания. LEOPARD - множественные лентиго, ЭКГ-нарушения, глазной гипертелоризм, стеноз ЛА, крипторхизм, задержка роста и глухота; LHON - наследственная оптическая нейропатия Лебера; MELAS - митохондриальная энцефаломиопатия, молочный ацидоз, инсульт; MERRF - миоклоническая эпилепсия и "рванные" мышечные волокна.

Чрезвычайно интересной считают концепцию, предполагающую общность механизмов развития саркомерного варианта ГКМП и его кардиальных фенотипов. Одной из первых попыток объяснить развитие дисфункции миокарда при ГКМП была гипотеза контрактильного дефицита [6]. Предполагали, что различные мутации генов саркомерных белков приводят к снижению сократительной способности кардиомиоцитов. Это, в свою очередь, сопровождается усилением внутриклеточного стресса, индуцирующего продукцию трофических и митотических факторов, которые, в конечном счете, и вызывают гипертрофию, дезориентацию мышечных волокон и фиброз. При ГКМП и после перенесенного ИМ нарушается функция цитоскелетных белков, тогда как при ГКМП она сохранена, о чем свидетельствует отсутствие дилатации камер сердца. Результаты, полученные в ранних исследованиях *in vitro*, показали, что мутации генов тяжелых цепей β -миозина и тропонина Т могут приводить к снижению сократительной способности кардиомиоцитов [7,8]. Этому противоречат данные о том, что отдельные мутации гена тяжелых цепей β -миозина ассоциируются с увеличением ферментативных и механических свойств кардиомиоцитов [9]. Кроме того, мутация в гене тропонина Т может приводить к увеличению подвижности тонких миофиламентов [10,11]. В свою очередь, мутация гена α -тропомиозина может увеличивать силу сокращения под влиянием субмаксимальных концентраций кальция [12]. Патогенез несаркомерных вариантов ГКМП также, но в меньшей степени, можно объяснить, исходя из гипотезы сниженной сократительной способности.

Позднее Ашрафиан (Ashrafian) и соавт. [13] постулировали центральную роль клеточных макроэргов в развитии ГКМП и связанных с ней фенотипов. Дефицит макроэргов может быть результатом патологического синтеза, транспорта, регуляции или утилизации АТФ на любом из этапов.

- Нарушения транспорта гликогена (например, в результате дефицита киназы фосфорилазы В), глюкозы или жирных кислот (например, дефицит CD36 и карнитина) уменьшает количество субстрата для продукции АТФ.
- Митохондриальные цитопатии и атаксия Фридрейха также могут быть связаны с нарушением синтеза АТФ.
- Синдром Сенгера, характеризующийся ГКМП, врожденной катарактой и лактат-ацидозом, ассоциирован с низкой активностью митохондриального транслокатора 1-адениннуклеотида, который отвечает за транспорт АТФ из митохондрий.
- Мутации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы - клеточного топливного расходомера - связаны с синдромом предвозбуждения желудочков при ГКМП, патологическими изменениями проводящей системы и предрасположенностью к ранней дилатации камер сердца и систолической дисфункции.
- Есть данные о том, что накопление гликофинголипидов в лизосомах при болезни Фабри может вызывать снижение активности ферментов дыхательной цепи.
- Мутации генов саркомерных белков по-разному влияют на сократительную способность, но общим служит нарушение утилизации АТФ.

Наконец, клеточный дефицит макроэргов нарушает функцию кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума. Увеличение времени поступления внутриклеточного кальция может служить триггерным механизмом развития клеточной гипертрофии, хотя ее более тонкие особенности остаются неизученными. Генетические дефекты, приводящие к формированию ГКМП-подобных фенотипов, могут касаться компонентов сигнальных путей. Примером служат мутации в гене протеина тирозинфосфатазы нерецепторного типа II, которые приводят к развитию синдрома Нунана и к LEOPARD-синдрому (множественные лентиги, ЭКГ-нарушения, глазной гипертелоризм, стеноз ЛА, крипторхизм, задержка роста и глухота).

Гипотеза дефицита макроэргов - попытка урегулировать противоречивые данные о влиянии мутаций генов саркомерных белков на сократительную способность миофибрилл и объяснить причины развития многочисленных кардиальных фенотипов ГКМП. В последние годы начали возникать объективные подтверждения этой гипотезы. В частности, МРТ у больных ГКМП с мутациями генов тяжелых цепей β -миозина, тропонина Т и миозинсвязывающего белка С позволяет обнаружить значительное по отношению к АТФ снижение содержания креатинфосфата в миокарде, который служит индикатором энергетического метаболизма [17]. Следует отметить, что нарушение энергетического метаболизма также отмечают при ИБС и СН. Это следствие гипертрофии, а не первичный дефект клеток. Биоэнергетический дефицит у носителей непенетратных генов без гипертрофии миокарда - аргумент против вторичного характера этого феномена [18]. Тем не менее ценность любой гипотезы зависит от возможности ее применения в клинической практике. Объединение в одну нозологию всех патологических состояний со сходной клинической картиной, в основе которых лежат саркомерные мутации, по-прежнему имеет большое значение для стратификации риска и лечения. Проверка гипотезы энергетического истощения ждет возможности диагностического и терапевтического применения. С клинической точки зрения, многие расстройства, связанные с необъяснимой гипертрофией, имеют мало общего с саркомерными вариантами ГКМП, и более правильным было бы отнести эти расстройства к самостоятельным заболеваниям.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

При ГКМП развивается ряд функциональных нарушений.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ

При ГКМП нарушены обе фазы диастолы - активная и пассивная.

Изоволевическое расслабление в ранней фазе диастолы требует энергозависимого захвата кальция из саркоплазматического ретикулума. Именно поэтому при ГКМП оно имеет большую продолжительность. Дезориентация мышечных волокон, дефицит внутриклеточной энергии и нарушение сродства мутантных саркомерных белков к Ca^{2+} - потенциальные факторы развития диастолической дисфункции. Увеличение давления в ЛЖ - следствие наполнения желудочка до завершения его активного расслабления. Субэндокардиальная ишемия служит не только фактором, способствующим развитию диастолической дисфункции, но и ее следствием, поскольку задержка снижения давления в ЛЖ может привести к уменьшению эндокардиального коронарного кровотока.

Пассивное расслабление в фазе поздней диастолы определяется податливостью стенок во время наполнения ЛЖ. И гипертрофия, и интерстициальный фиброз вызывают увеличение жесткости миокарда при ГКМП, в результате чего увеличивается давление наполнения и уменьшается коронарный кровоток.

Общепринятым считают ограничение физической нагрузки при ГКМП. Сокращение времени наполнения ЛЖ при высокой ЧСС в сочетании с уменьшением податливости миокарда приводит к сокращению КДО ЛЖ. Это ограничивает возможность последнего увеличивать УО в соответствии с механизмом Франка-Старлинга. Именно поэтому нарушение хронотропной функции - типичный признак ГКМП.

ИШЕМИЯ

Для ГКМП характерно уменьшение коронарного резерва. Обнаружено увеличение базальной скорости коронарного кровотока по сравнению с практически здоровыми лицами, в то время как его скорость в условиях вазодилатации (гиперемия) практически такая же [18]. Систолическая внесосудистая компрессия может иметь самостоятельное значение в снижении коронарного кровотока, но дополнительный вклад вносит уменьшение резерва вазодилатации в фазе диастолы [19]. Изменения коронарного микроциркуляторного русла связаны с уменьшением площади просвета артериол и плотности капилляров; оба параметра находятся в обратной корреляционной зависимости от степени гипертрофии ЛЖ [18]. Считают, что увеличение коронарной проводимости связано с повышенными потребностями миокарда в кислороде при ГКМП, но гипертрофия и гиперплазия средней оболочки сосудов и снижение плотности сосудов микроциркуляторного русла препятствуют усилению коронарной проводимости во время увеличения коронарного кровотока.

ОБСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Обструкция выходного тракта ЛЖ - одна из отличительных особенностей заболевания. Ее обнаруживают примерно у 25% больных ГКМП. Обструкция также может быть в средней части ЛЖ или располагаться дистально в форме апикальной облитерации. Субаортальная обструкция выходного тракта ЛЖ с переднесистолическим движением МК - распространенная форма, в большей степени отвечающая на лечение.

Механизм формирования переднесистолического движения

В соответствии с существующими в настоящее время представлениями о механизме переднесистолического движения, для его формирования необходимы два условия:

- патологические изменения клапанного аппарата с достаточно слабыми створками, допускающими переднесистолическое движение;
- гемодинамический эффект, способствующий присасыванию передней створки во время систолы.

У больных с обструктивной ГКМП описаны первичные структурные аномалии аппарата МК, наиболее важная из которых - смещение кпереди папиллярных мышц (рис. 18.2) [20]. Предиоры переднесистолического движения:

- дисфункция задних папиллярных мышц МК;
- смещение створок в сторону выходного тракта ЛЖ;
- натяжение задней створки кверху до встречи с передней створкой в средней части.

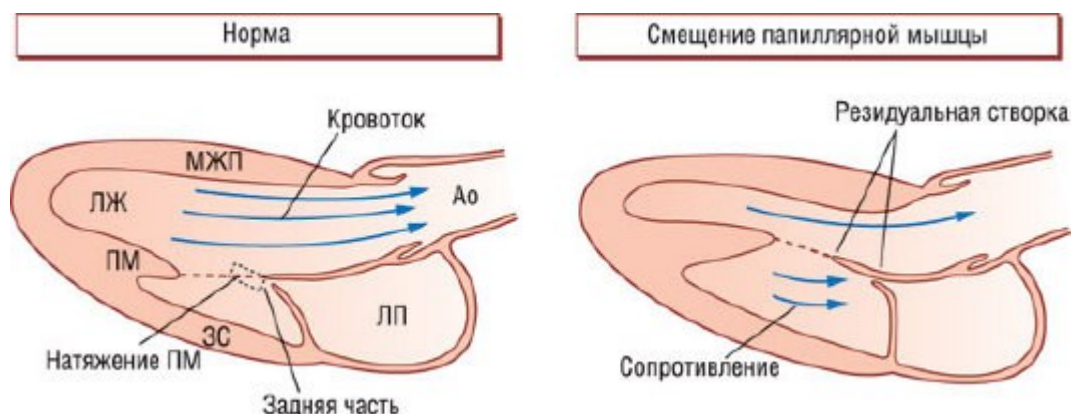


Рис. 18.2. Смещение папиллярных мышц вперед при гипертрофической кардиомиопатии: Ао - аорта; ЗС - задняя стенка. Источник (с разрешения): Levine R.A., Vlahakes G.J., Lefebvre

et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 1189-1195.

Задняя створка опускается в ЛЖ дальше, чем передняя, вследствие чего она в большей степени подвержена гемодинамическим влияниям, так как ускоренный кровоток обладает присасывающим действием. Неполная кооптация створок также приводит к направленной кзади митральной регургитации. Центральная или направленная вперед митральная регургитация позволяет заподозрить аномалию МК.

Гемодинамический механизм возникновения переднесистолического движения вызвал горячие споры [21]. Первоначально считали, что переднесистолическое движение возникает в результате эффекта Вентури, сопровождающегося увеличением скорости и сопутствующим уменьшением давления вследствие движения потока жидкости через суженное отверстие.

На объект в пути тока жидкости воздействуют силы, перпендикулярные направлению потока. Поскольку во время систолы кровь изгоняется через узкий выносящий тракт, скорость тока увеличивается и происходит падение статического давления. Разность давления создает еще большее притяжение МК к перегородке.

С другой стороны, в процесс вовлечены силы, действующие в направлении потока. В результате кровь, изгнанная в выходной тракт ЛЖ, толкает вперед свободную створку. Данные ЭхоКГ с доплерографическим анализом позволяют предположить, что переднесистолическое движение инициируется в самом начале систолы [20]. В этот момент скорость в выносящем тракте обычно нормальная. Вызывает сомнение, что относительно низкие скорости способны создавать эффект Вентури. Напротив, они способны увеличивать контакт текущей крови с клапаном и способствовать росту сопротивления. Недавно было показано, что уменьшение толщины перегородки в результате спиртовой абляции приводит к снижению обструкции выходного тракта ЛЖ, исчезновению переднесистолического движения и митральной регургитации [30].

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКЦИЯ

В норме минутный объем сердца увеличивается во время физической нагрузки. При высокой ЧСС время наполнения ЛЖ уменьшается, и увеличение КДО ЛЖ может обеспечиваться только за счет роста венозного возврата. Тем не менее это зависит от степени вазоконстрикции емкостных венозных сосудов в покое и компенсаторной вазодилатации при физической нагрузке. Значение этого механизма увеличивается при ГКМП и диастолической дисфункции, которая исключает возможность адекватного наполнения ЛЖ при высокой ЧСС. Периферическая вазоконстрикция связана с увеличением симпатической активности при физической нагрузке и частичным ослаблением вазодилатирующих влияний артериальных барорецепторов, которые активируются на растяжение сосудистой стенки, сердечных механочувствительных рецепторов, предсердного и мозгового натрийуретических пептидов.

Примерно у 30% пациентов с ГКМП во время физической нагрузки систолическое АД не увеличивается более чем на 25 мм рт.ст. или возникает парадоксальное снижение АД на ≥ 20 мм рт.ст. Неполноценная вазодилатация была описана при избыточной стимуляции механорецепторов ЛЖ в условиях чрезмерного напряжения его стенки и (или) увеличения обструкции выходного тракта ЛЖ, при котором происходит значительное падение сердечного выброса и снижение систолического давления [22, 30].

АРИТМИЯ

Пусковые механизмы желудочковых нарушений ритма при ГКМП - ишемия, обструкция выходного тракта ЛЖ, нестабильность кровотока и дефицит макроэргов. В то же время дезориентация мышечных волокон и фиброз служат лишь аритмогенным субстратом. Неустойчивую ЖТ обнаруживают приблизительно у 20% больных. Наоборот, устойчивая ЖТ - более редкий вариант, а ее существование позволяет заподозрить апикальную аневризму ЛЖ, которая иногда возникает у пациентов со срединной обструкцией ЛЖ.

ФП регистрируют у пациентов с дилатацией ЛП, которая часто ассоциирована с диастолической дисфункцией, митральной регургитацией и обструкцией выходного тракта ЛЖ. ФП - наиболее частая аритмия при ГКМП. Постоянную или пароксизмальную ФП регистрируют у 20-25% больных, а бессимптомную ФП, обнаруживаемую при ХМ, можно диагностировать еще чаще. Распространенность ФП увеличивается с возрастом.

ИСТОНЧЕНИЕ СТЕНКИ И ДИЛАТАЦИЯ ПОЛОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ранее было показано, что толщина стенки ЛЖ может уменьшаться до 15% в течение трех лет [23]. За более длительный период наблюдения истончение стенки на 5 мм и более было отмечено у 60% пациентов с тяжелой гипертрофией ЛЖ, которой редко страдают пожилые люди [24]. Механизмы, лежащие в основе ремоделирования ЛЖ при ГКМП, недостаточно изучены, хотя вполне вероятно, что ишемия за счет энергетических и гемодинамических повреждений приводит к гибели кардиомиоцитов и фиброзу. Дилатацию полости ЛЖ и его систолическую дисфункцию обнаруживают редко (менее 5% пациентов с ГКМП) и, как правило, у тех, кто подвергся хирургической миоэктомии [32].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Врач должен быть готов диагностировать различные варианты течения ГКМП.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика должна включать выполнение ЭКГ в 12 отведениях и ЭхоКГ (табл. 18.2). Также следует обследовать всех членов семьи больного. Проведение ежегодного осмотра рекомендовано с раннего подросткового возраста, так как клинические признаки ГКМП часто возникают в пубертатном периоде. Именно поэтому родственника пациента с ГКМП, обследованного после наступления половой зрелости и не имеющего признаков заболевания, считают здоровым. Тем не менее, растет количество случаев развития ГКМП в более позднем возрасте, что привело к изменению рекомендаций. Сегодня рекомендован осмотр родственников больного ГКМП один раз в пять лет [25]. Детей до наступления полового созревания, как правило, осматривают, только если у них есть жалобы, неблагоприятный семейный анамнез, а также если они участвуют в спортивных соревнованиях или по просьбе родителей.

Таблица 18.2. Рекомендации по диагностике семейной гипертрофической кардиомиопатии

Эхокардиография
<i>Большие критерии</i>
Толщина переднеперегородочной или задней стенки ≥ 13 мм либо заднеперегородочной или свободной стенки ЛЖ - ≥ 15 мм
Тяжелое переднесистолическое движение (контакт створки МК с МЖП)
<i>Малые критерии</i>
Толщина переднеперегородочной или задней стенки ЛЖ ≥ 12 мм либо заднеперегородочной или свободной стенки ЛЖ - ≥ 14 мм
Умеренное переднесистолическое движение (без соприкосновения створки с МЖП)
Лишние створки МК
ЭКГ
<i>Большие критерии</i>
Гипертрофия ЛЖ и изменение реполяризации
Инверсия зубца <i>T</i> в стандартных отведениях I и <i>avL</i> (≥ 3 мм), грудных отведениях <i>V</i> ₃ - <i>V</i> ₆ (≥ 3 мм) или в отведениях II, III и <i>avF</i> (≥ 5 мм)
Патологический зубец <i>Q</i> (ширина >40 мс или по амплитуде $>25\%$ зубца <i>R</i>), по крайней мере, в

двух из следующих отведений: во II, III, avF, V ₁ -V ₄ или в I, avL, V ₅ -V ₆
<i>Малые критерии</i>
Полная БНПГ или нарушение внутрижелудочкового проведения в левожелудочковых отведениях
Незначительные нарушения реполяризации в левожелудочковых отведениях
Глубина зубца S в V ₂ >25 мм

Примечание. Рекомендации применимы только у родственников пациентов с ГКМП первой степени родства, которые в 50% случаев являются носителями мутации. Диагноз устанавливают при обнаружении одного большого критерия или двух малых ЭхоКГ-критериев, или одного малого ЭхоКГ-критерия в сочетании с двумя малыми ЭКГ-критериями. Другие случаи гипертрофии ЛЖ (например, у спортсменов и пациентов с гипертонической болезнью) вносят определенный хаос в установление диагноза.

Другой проблемой, имеющей отношение к семейным обследованиям, считают потребность в чувствительных диагностических критериях. Систематическая оценка больных с известными мутациями позволила обнаружить большую субпопуляцию пациентов (20-50%), у которых отсутствовали ЭхоКГ-критерии, достаточные для верификации ГКМП, но существовали изменения на ЭКГ и ЭхоКГ. Так как аутосомно-доминантный тип наследования подразумевает вероятность развития заболевания около 50% у любого родственника первой степени, несущего мутантный ген, минимальные отклонения от нормы можно рассматривать в этой популяции как симптом заболевания (см. табл. 18.2) [26].

Характерные изменения на ЭКГ при ГКМП представлены на рис. 18.3. Вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ при ГКМП редко бывают изолированными, но часто их обнаруживают у здоровых подростков и молодых людей. Синдром предвозбуждения желудочков - характерная черта ГКМП (особенно в сочетании с мутациями в гене АТФ-киназы), но короткий интервал P-R и дельта-волна крайне редко присутствуют у больных ГКМП без дополнительных проводящих путей.



Рис. 18.3. Типичные изменения на ЭКГ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: отрицательные зубцы Т в V2-V6 при тяжелой гипертрофии. Гигантские отрицательные зубцы Т характерны для верхушечной гипертрофической кардиомиопатии.

ЭхоКГ - метод выбора для оценки степени утолщения стенки, систолической и диастолической функции, обструкции выходного тракта и измерения полостей. Ее использование для диагностики динамической обструкции выходного тракта ЛЖ особенно ценно у пациентов с болями в грудной клетке, одышкой или предобморочными состояниями. Тканевая доплерография - дополнительный метод для определения региональных нарушений систолической и диастолической функции, что особенно важно при бессимптомном течении заболевания. Хотя диагностическим критерием ГКМП служит толщина стенок ЛЖ более 15 мм, при этом заболевании возможно обнаружение гипертрофии любой степени и распределения. Особые трудности представляет дифференциальная диагностика между морфологически умеренной ГКМП (толщина стенки 13-14 мм) и гипертрофией у атлетов. Верификация диагноза ГКМП облегчается при обнаружении нарушений реполяризации или патологических зубцов Q на ЭКГ. При ЭхоКГ у атлетов полость ЛЖ обычно увеличивается, а при ГКМП может уменьшаться. Диастолическая функция у них, как правило, не изменена или повышена, тогда как у больных ГКМП она снижена. Размеры ЛП у атлетов традиционно в пределах нормы, а при ГКМП они часто увеличены.

Пациентам с подтвержденным диагнозом ГКМП ежегодно следует проводить нагрузочный тест. Патологическая реакция АД - фактор риска ВСС, хотя наибольшее прогностическое значение этот тест имеет у пациентов в возрасте старше 40 лет. Оценка газового состава крови во время нагрузочного теста может быть полезной для получения объективной информации о больном. Для дифференциальной диагностики ГКМП и изменений сердечно-сосудистой системы в связи с физическими нагрузками целесообразно использовать эргоспирометрию с дополнительным анализом метаболических нарушений. Спортсмены часто демонстрируют пиковое потребление

кислорода более 120%, в то время как более чем у 98% пациентов с ГКМП этот показатель снижен.

Холтеровское мониторирование рекомендовано проводить ежегодно. По его результатам можно диагностировать пароксизмальную форму ФП, требующую назначения антиаритмической и (или) антикоагулянтной терапии. Неустойчивая ЖТ - фактор риска ВСС. У пациентов с нарушениями сердечного ритма, не обнаруживаемыми при стандартном ХМ, оправдано проведение многосуточного мониторирования ЭКГ или записи ЭКГ в бесконечном цикле с помощью имплантированного петлевого регистратора.

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель лечения больных ГКМП (рис. 18.4) - облегчение симптомов, предупреждение развития осложнений (например, ФП) и снижение риска ВСС.

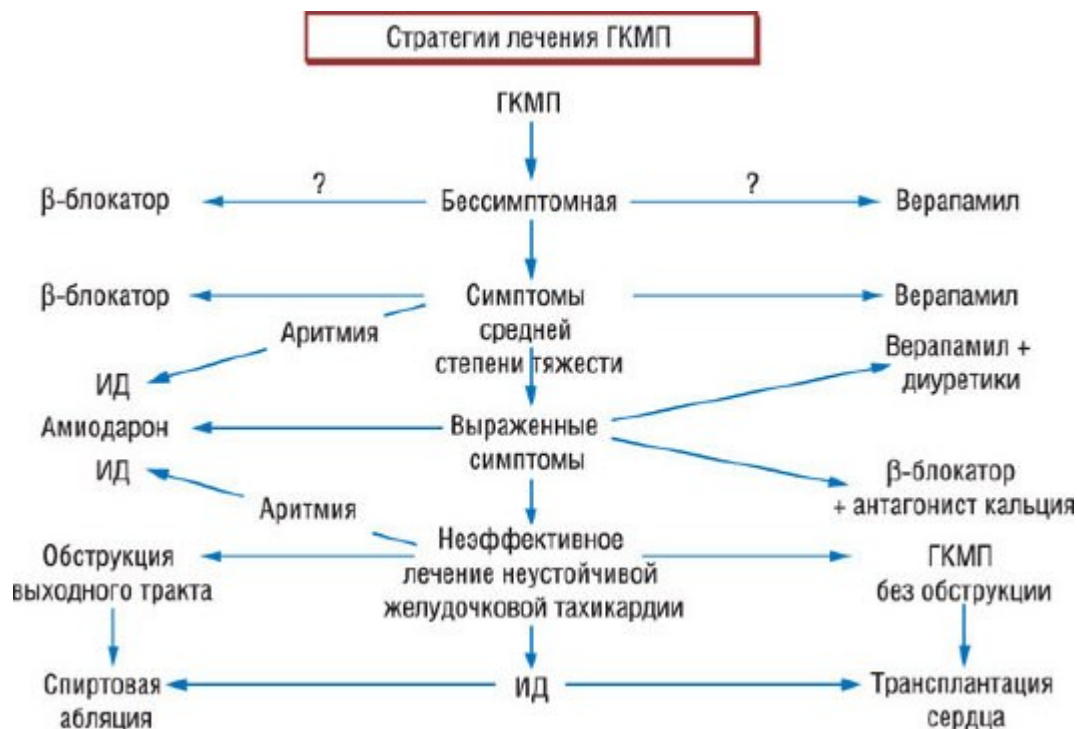


Рис. 18.4. Лечение гипертрофической кардиомиопатии: ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия. Источник (с разрешения): Hess O.M., Sigwart U. New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Alcohol ablation of the septum: the new gold standard? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2054-2055.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Асимптомным пациентам с легкой степенью гипертрофии ЛЖ медикаментозное лечение не назначают, в то время как асимптомные больные с тяжелой гипертрофией должны получать лечение верапамилом для улучшения диастолического расслабления и наполнения ЛЖ в диастолу, что позволит снизить КДД в ЛЖ [27-29].

Симптомным пациентам сначала назначают блокатор медленных кальциевых каналов верапамил, который улучшает диастолическое наполнение (табл. 18.3) и уменьшает систолическую обструкцию выходного тракта (отрицательный инотропный эффект). В качестве альтернативы этому препарату можно использовать дилтиазем, хотя данные о его применении немногочисленны. Если эти средства не способны улучшить течение заболевания, можно назначить β-адреноблокаторы в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами медленных кальциевых каналов. β-Адреноблокаторы уменьшают обструкцию выходного тракта за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффекта. Кроме того, снижение ЧСС увеличивает размер ЛЖ, уменьшая градиент выходного тракта ЛЖ и увеличивая время диастолического наполнения. Эти препараты не обладают положительным lusitropic effect, т.е. не влияют на расслабление ЛЖ и не улучшают диастолическую функцию подобно блокаторам медленных кальциевых каналов. С большой осторожностью для уменьшения КДД у тяжелых симптомных пациентов можно применять диуретики, так как эти больные чрезвычайно чувствительны к внезапным изменениям объемов. Высокая чувствительность обусловлена

особенностями кривой "давление-объем" в ЛЖ, когда небольшое снижение давления наполнения резко уменьшает ударный и минутный объемы. Диуретики можно использовать в комбинации с β -адреноблокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов, что способствует уменьшению симптомов застоя в малом круге кровообращения.

Таблица 18.3. Лекарственные препараты, применяемые для лечения гипертрофической кардиомиопатии

<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>
Верапамил по 120 мг 2-3 раза в день
Дилтиазем в дозе 180 мг 1-2 раза в день
<i>β-Адреноблокаторы</i>
Пропранолол по 80 мг 2-3 раза в день
Метопролол в дозе 100-200 мг ежедневно
Бисопролол в дозе 5-10 мг ежедневно
<i>Антиаритмическое лечение</i>
Амиодарон по 100-200 мг 5 раз в неделю
Дизопирамид ^а по 100 мг 3 раза в день или по 200 мг 2 раза в день

Дизопирамид^а - антиаритмический препарат, влияющий на кинетику кальция. Его применение ассоциируется с ослаблением клинических симптомов ГКМП и уменьшением систолического градиента давления. Положительный эффект дизопирамида^а связан с его отрицательным инотропным действием и периферической вазоконстрикцией. Данные о результатах многолетнего использования этого ЛС у больных ГКМП отсутствуют.

β -Адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и традиционные антиаритмические средства не снижают риск развития серьезных желудочковых нарушений ритма при ГКМП, но амиодарон, увеличивая продолжительность потенциала действия и рефрактерный период, эффективен при лечении как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий. Считают, что он улучшает прогноз и симптомы при ГКМП. Тем не менее эти данные неокончательные и требуют дальнейшего изучения. Амиодарон можно использовать у пациентов с наджелудочковыми (ФП) и желудочковыми тахикардиями, но в тяжелых случаях рекомендована имплантация ИКД.

Противопоказанием к назначению блокаторов медленных кальциевых каналов и β -адреноблокаторов может быть АВ-блокада II-III степени. Кроме того, лечение β -адреноблокаторами может быть противопоказано при бронхиальной астме или ХОБЛ.

Время начала лечения

Лечение рекомендовано симптомным пациентам или больным с тяжелой гипертрофией ЛЖ. Рефрактерность к терапии обычно указывает на прогрессирование заболевания. В этих случаях рекомендовано использование более агрессивных методов лечения, таких как спиртовая септальная абляция [30] или хирургическая септальная миотомия. Двухкамерную стимуляцию для облегчения симптомов заболевания и уменьшения обструкции выходного тракта ЛЖ, которую использовали ранее, в настоящее время не применяют. Установка ИКД настоятельно рекомендована пациентам высокого риска с тяжелой гипертрофией ЛЖ, устойчивыми и неустойчивыми тахикардиями или обмороками в анамнезе [31]. Наряду с этим, она показана пациентам с указанием на ВСС в семейном анамнезе и генетическим фенотипом с высоким риском преждевременной смерти.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

До недавнего времени септальную миозектомию считали методом выбора у пациентов с обструктивной ГКМП, рефрактерной к медикаментозному лечению [32, 33]. Отдаленные результаты этой операции превосходные (рис. 18.5), но в послеоперационном периоде у 15-20% пациентов может развиваться дилатация ЛЖ. Спиртовая абляция изменила подходы к хирургическому лечению ГКМП, поэтому выполнение септальной миозектомии рекомендовано только в случаях симультанных операций (например, в комбинации с АКШ или протезированием МК).

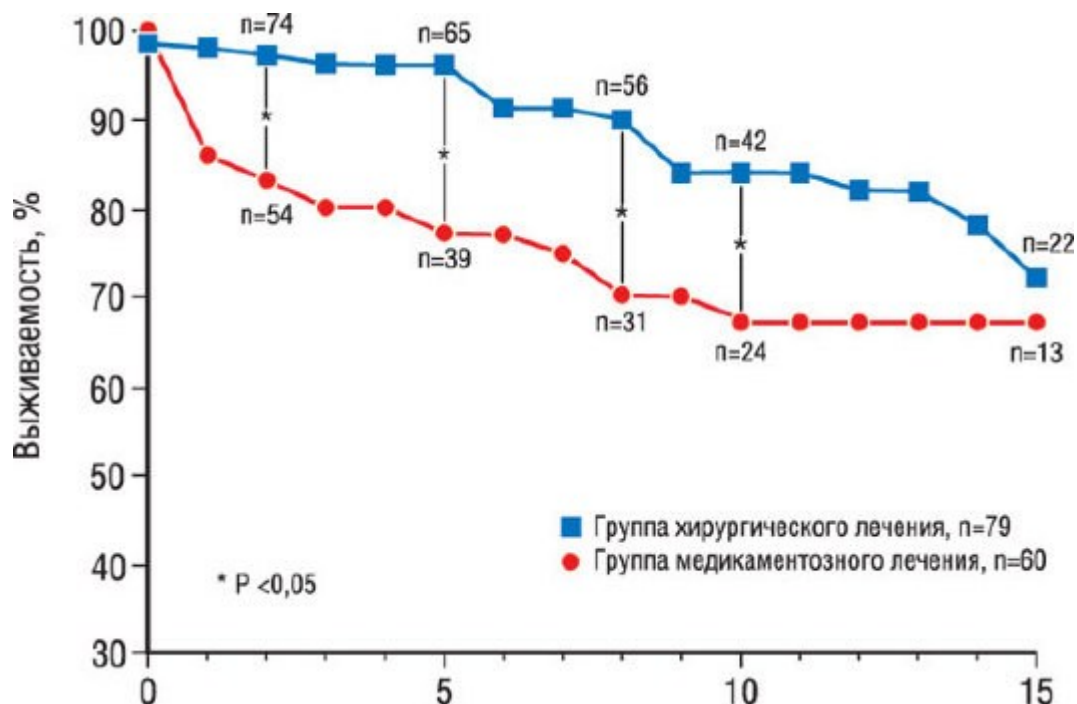


Рис. 18.5. Выживаемость 139 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: группа 1 - пациенты, получающие медикаментозное лечение (n = 60); группа 2 - пациенты после хирургического лечения (n = 79). Средняя продолжительность наблюдения для обеих групп составила 8,9 года (для первой группы - 8,2 года, для второй - 9,4 года). Во второй группе 2-, 5-, 8- и 10-летняя выживаемость выше, чем в первой группе.

СПИРТОВАЯ СЕПТАЛЬНАЯ АБЛЯЦИЯ

Абляция МЖП этиловым спиртом может уменьшить обструкцию выходного тракта ЛЖ [34, 35]. Градиент выходного тракта более 30-50 мм рт.ст. в покое и 60-100 мм рт.ст. после провокации (ЭС, инфузия изопроterenоло^Р или ингаляция амилнитрита) - одно из показаний к септальной абляции. С целью выделения оптимальной для абляции зоны с помощью небольшого баллонного катетера под контролем ЭхоКГ в течение 5 мин и более в первую или вторую перегородочную ветвь вводят 1-3 мл спирта (рис. 18.6 и 18.7).

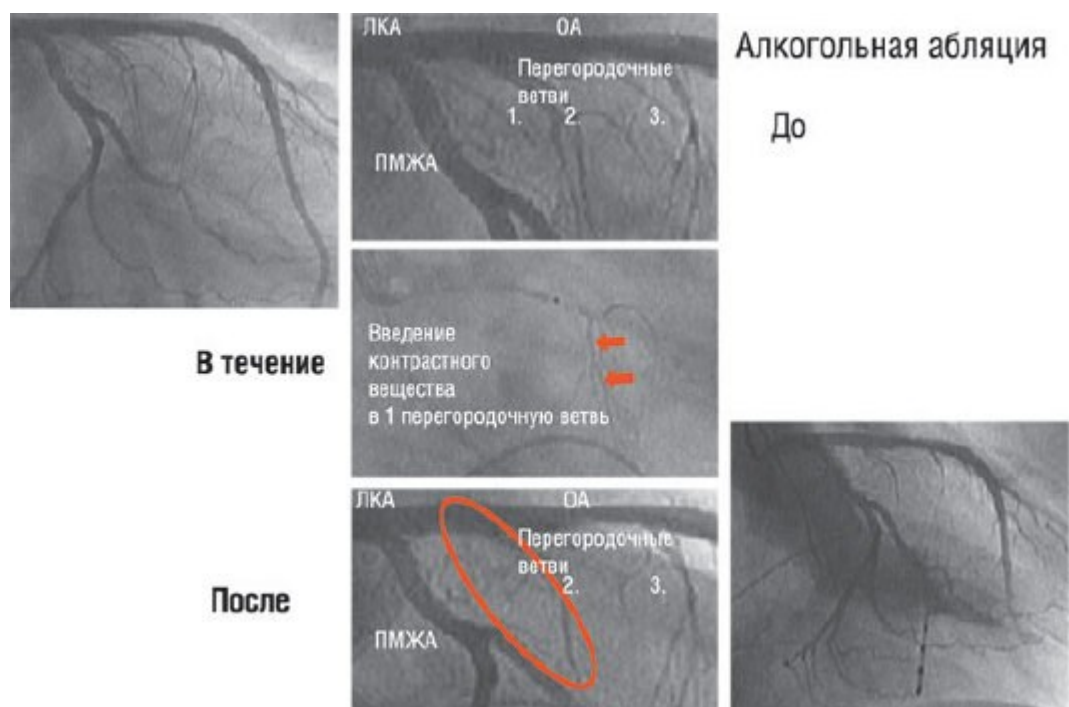


Рис. 18.6. Ангиография левой венечной артерии: левую нисходящую артерию (ПМЖА) и огибающую артерию (ОА) хорошо видно (слева сверху). Также хорошо заметна первая (1), вторая (2) и третья (3) перегородочные ветви (выше центра). Баллонный катетер введен в первую перегородочную ветвь. Баллон раздувают и вводят контрастное вещество (красные стрелки в средней части). С помощью баллона определяют зону риска, после чего для обнаружения зоны миокарда с помощью 2D-ЭхоКГ вводят эхоконтраст (использован Levovist, Schering SA). Инфузия спирта в течение 3-5 мин устраняет или уменьшает обструкцию выходного тракта.

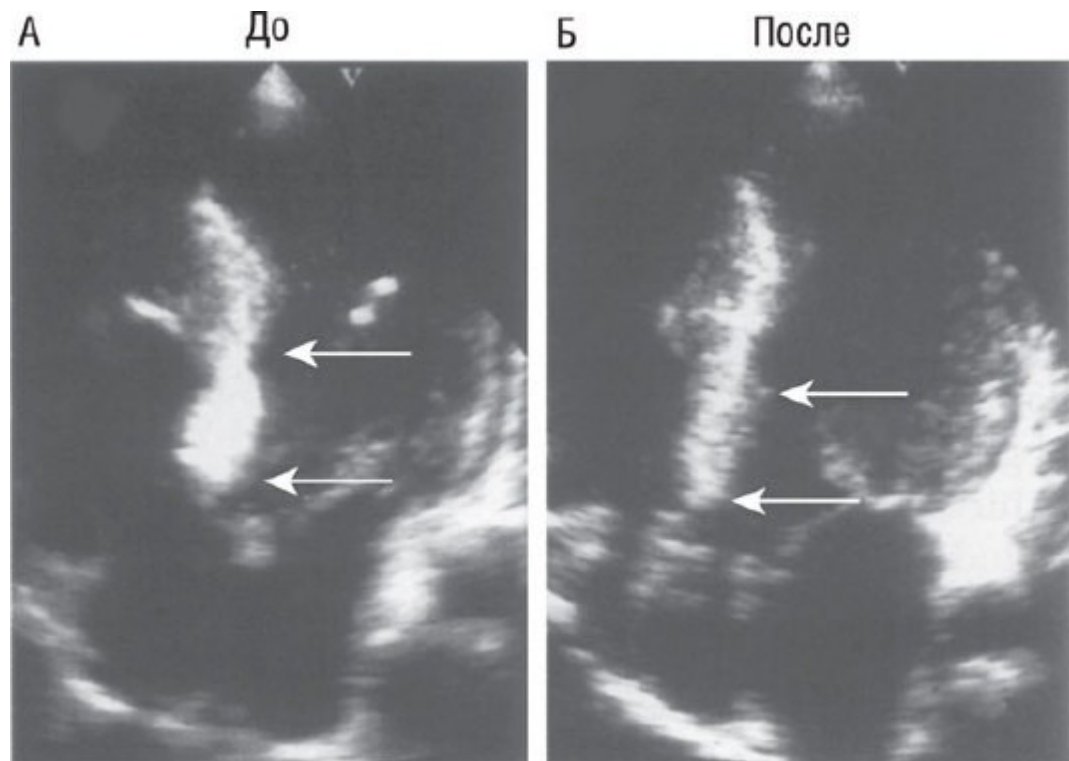


Рис. 18.7. Двухмерная эхокардиография до и после спиртовой абляции: стрелками показана гипертрофия МЖП после введения эхоконтраста (А); уменьшение толщины МЖП (указано стрелками) через месяц после вмешательства (Б). Источник

(с разрешения): Faber L., Meissner A., Ziemssen P. et al. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 326-331.

Инъекция спирта приводит к развитию небольшого ИМ, который сопровождается повышением активности КФК до 500-1500 ЕД/л. Этиловый спирт вызывает гипокинезию МЖП, уменьшающую градиент выходного тракта ЛЖ (рис. 18.8). Приблизительно у одной трети пациентов градиент снижается мгновенно, а у двух третей - через неделю или месяц (рис. 18.9). Ремоделирование желудочка с уменьшением мышечной массы и толщины МЖП занимает 3-4 мес.



Рис. 18.8. Давление в полости ЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией до и после спиртовой абляции МЖП: до вмешательства - высокий градиент в покое (75 мм рт.ст.) и пост-экстрасистолический градиент (150 мм рт.ст.). После спиртовой абляции систолический градиент давления отсутствует.

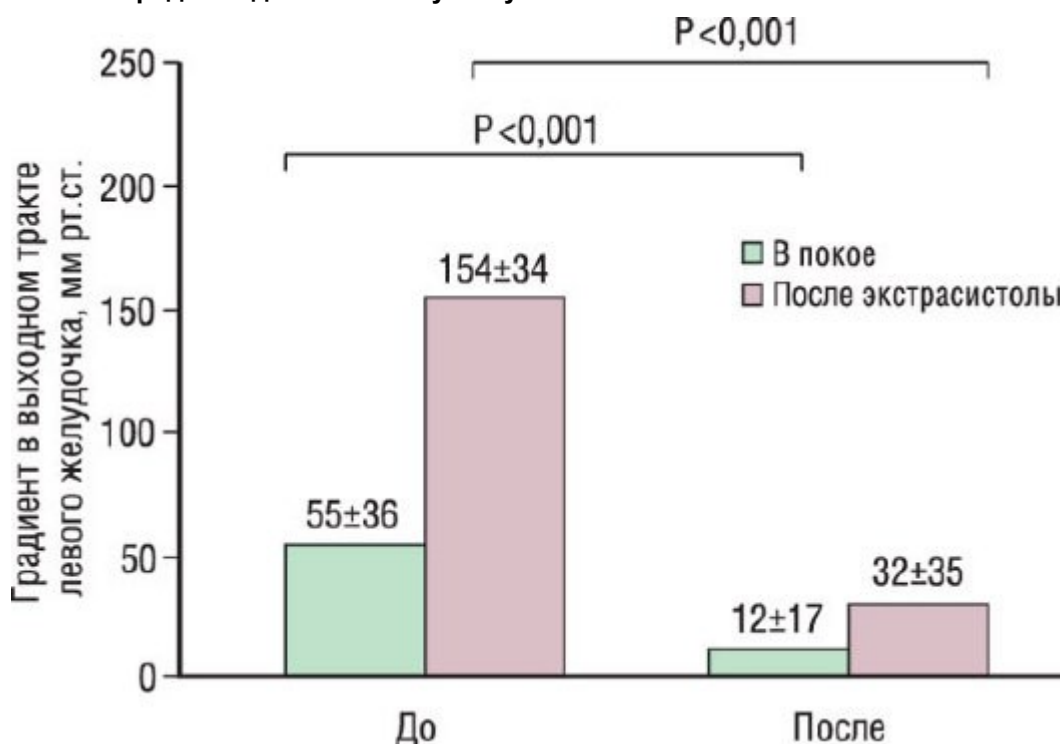


Рис. 18.9. Градиент давления в ЛЖ до и после спиртовой абляции: максимальный градиент давления, зарегистрированный в покое (первый столбец) и после ЭС (второй столбец). Левые столбцы - до операции, правые столбцы - через 6 мес после вмешательства. После операции зарегистрировано снижение градиента давления на 25% по сравнению с исходным показателем.

Не у всех пациентов происходит полное устранение обструкции выходного тракта ЛЖ. Тем, у кого не произошло снижение градиента, можно выполнить повторное оперативное вмешательство. Осложнения септальной абляции включают транзиторную или постоянную АВ-блокаду III степени (рис. 18.10). Именно поэтому эту процедуру не следует выполнять без временного кардиостимулятора. 3-5% пациентов требуется имплантация постоянного кардиостимулятора.

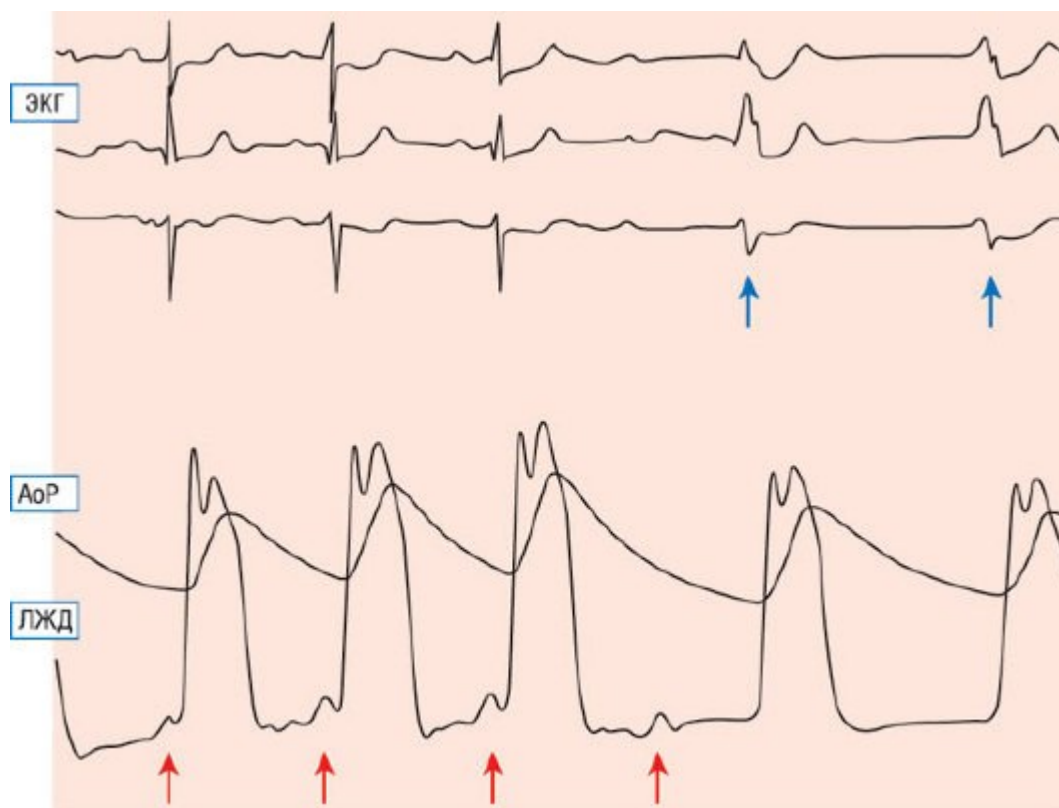


Рис. 18.10. Синхронная запись ЭКГ и показателей давления во время спиртовой абляции: голубые стрелки на кривой давления показывают предсердные сокращения (нижний ряд). Полная АВ-блокада была зарегистрирована после четвертого предсердного сокращения. Красными стрелками отмечен интермиттирующий ритм электрокардиостимулятора. Нормальный синусовый ритм был восстановлен через 3-4 мин после возникновения полной АВ-бло-кады. АоР - давление в аорте; ЛЖД - давление в ЛЖ.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее грозное осложнение у пациентов с ГКМП - ВСС.

Приблизительно 50-60% погибших пациентов умерли внезапно. Предполагают, что ВСС происходит в результате развития желудочковых тахикардий. Этому могут способствовать гемодинамические факторы и ишемия миокарда. Молодой возраст пациента (младше 30 лет) и указания на ВСС в семейном анамнезе - основные факторы риска [36].

Причиной развития обморока могут быть как нарушения ритма, так и внезапное увеличение обструкции выходного тракта ЛЖ. Быстрые изменения положения тела или чрезмерные физические нагрузки могут привести к усилению обструкции выходного тракта ЛЖ вследствие уменьшения венозного возврата (уменьшение сердечного объема), увеличения сократительной способности (гиперконтрактильность приводит к увеличению обструкции выходного тракта ЛЖ) или уменьшения полости ЛЖ (снижение минутного объема сердца).

В связи с риском ВСС у такой категории больных необходимо исключить как профессиональные занятия спортом, так и активные физические упражнения. Обычно ВСС происходит либо во время физической нагрузки, либо сразу после нее.

Повышение КДД в ЛЖ, дилатация ЛП и развитие ФП возникают в результате диастолической дисфункции ЛЖ при ГКМП. Из-за гемодинамических последствий утраты предсердной систолы и снижения минутного объема ФП следует фармакологически или электрофизиологически купировать. Если восстановление синусового ритма невозможно, то пациентам при отсутствии противопоказаний абсолютно рекомендована антикоагулянтная терапия.

Инфекционный эндокардит регистрируют примерно у 5% пациентов с ГКМП, но, согласно новым рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, проводить антибактериальную профилактику у этой категории больных не рекомендовано. Типичная локализация инфекционного процесса - АК и МК или место контакта передней створки МК с перегородкой [37].

ПРОГНОЗ И ИСХОД

Клиническое течение ГКМП разнообразно и может быть стабильным на протяжении многих лет. Пациенты с ГКМП и указаниями в семейном анамнезе на преждевременную смерть и обмороки, а также больные, толщина перегородки у которых превышает 30 мм или обладающие генетическим фенотипом с высоким риском преждевременной смерти, имеют неблагоприятный прогноз [37]. Ежегодные показатели смертности среди больных ГКМП составляют 2-3% и могут быть выше у детей. Ухудшение клинического течения заболевания чаще происходит медленно и редко связано со степенью обструкции выходного тракта ЛЖ. Обычно симптомы нарастают с возрастом. Возникновение ФП - индикатор диастолической дисфункции, ассоциированный с увеличением КДД в ЛЖ и дилатацией ЛП. С целью улучшения прогноза заболевания рекомендовано своевременное купирование ФП.

Рандомизированные клинические исследования у подобной категории больных не проводились, возможно, из-за относительно низкой распространенности и широкой вариабельности клинических симптомов ГКМП, существования как симптомных, так и бессимптомных вариантов течения. В настоящее время существует острая потребность в проведении рандомизированных многоцентровых клинических исследований для определения тактики ведения больных с ГКМП.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

По данным рабочей группы экспертов ВОЗ и Международного общества кардиологов, диагноз идиопатической ДКМП можно установить только после исключения специфических КМП [38]. На основании только клинического обследования нельзя исключить существование таких специфических КМП, как воспалительная, ишемическая или алкогольная, а также КМП, ассоциированных с метаболическими нарушениями [39-46].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

ДКМП - хроническое поражение миокарда, характеризующееся дилатацией полостей сердца и нарушением систолической функции левого или обоих желудочков (табл. 18.4). ДКМП диагностируют при отсутствии системной артериальной гипертензии или клапанных пороков сердца, ранее перенесенного ИМ, хронической ишемии миокарда или устойчивых нарушений ритма. Заболеваемость ДКМП в общей популяции населения США составляет 36 человек на 100 тыс. населения в год.

Таблица 18.4. Диагностические критерии дилатационной кардиомиопатии

1. Снижение ФВ ЛЖ $<0,45$ ($>2SD$) и (или) фракции укорочения $<25\%$ ($>2SD$), диагностированное по результатам ЭхоКГ, радионуклидного исследования или ангиографии
и
2. КДР ЛЖ $>117\%$ прогнозируемого значения с поправкой на возраст и площадь поверхности тела, который соответствует 2SD вычисленных нормальных размеров $+5\%$
<i>Критерии исключения, которые могут характеризовать фенокопии</i>
Системная артериальная гипертензия ($>160/100$ мм рт.ст.), документированная и подтвержденная повторяемостью измерений, с поражением органов-мишеней или без него

ИБС (обструкция >50% диаметра главных ветвей венечных артерий)
Частые алкогольные эксцессы в анамнезе с последующим исчезновением симптомов СН после 6 мес алкогольного воздержания
Устойчивые наджелудочковые тахикардии, сопровождающиеся клиническими симптомами
Системные заболевания
Болезни перикарда
Врожденные пороки сердца
Легочное сердце

Источник (с разрешения): Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20. - P. 93-102.

ЭТИОЛОГИЯ

Долгое время причины возникновения идиопатической (спорадической) формы ДКМП оставались неизвестными. Согласно современным представлениям, по меньшей мере в 30-40% случаев заболевание наследуется. Другие важные факторы патогенеза заболевания - плохое питание (недоедание), дефицит тиамина и белка в организме, а также действие на миокард антрациклиновых производных, например доксорубина (см. главы 11, 20). По всей вероятности, большинство вторичных форм ДКМП, в частности алкогольная, гипертензивная или ишемическая КМП, возникает в тех случаях, когда на фоне генетической предрасположенности к заболеванию повышается гемодинамическая нагрузка на сердечно-сосудистую систему (например, во время беременности) или возникают факторы, оказывающие прямое повреждающее действие на миокард (например, этиловый спирт).

Распространенность семейной формы ДКМП долгое время недооценивали. Это связано с тем, что признаки заболевания у членов одной семьи часто манифестировали не в полном объеме. В частности, при проспективном наблюдении за асимптомными родственниками больных ДКМП в 20% случаев обнаружено изолированное расширение ЛЖ, в 6% случаев - незначительное снижение сократительной способности миокарда и в 3% случаев - истинная ДКМП [47]. Кроме того, отсутствие клинических признаков заболевания у родственников больных ДКМП при изолированном расширении ЛЖ сопровождалось типичными для этого нарушения гистологическими и иммунобиохимическими изменениями, аналогичными тем, которые возникают при ДКМП, включая полиморфизм кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, а также присутствие неспецифических маркеров иммунологической активности [41]. У части родственников, у которых в процессе обследования были обнаружены незначительные изменения со стороны сердца, со временем развивалась выраженная ДКМП. Этот факт подчеркивает диагностическую значимость минимальных клинических изменений как маркеров ранней стадии заболевания. Таким образом, при установлении диагноза недостаточно данных только семейного анамнеза; для диагностики семейных случаев заболевания оправдано обследование близких родственников.

Другая проблема состоит в вариабельности фенотипических признаков семейной формы ДКМП, среди которых можно выделить нарушения ритма, инсульт, нарушения проводимости и ВСС в сочетании с дилатацией и дисфункцией желудочков. Поскольку наиболее частый тип наследования ДКМП - аутосомно-доминантный, у родственников первой линии существует высокая вероятность (50%) существования генетического дефекта. Кроме того, у них высока вероятность того, что слабовыраженные и необъяснимые нарушения со стороны сердца служат клиническими признаками ДКМП. Для диагностики семейной формы ДКМП были предложены специальные критерии [48]. Дополнительное препятствие в диагностике семейных форм ДКМП - широкая вариабельность клинических симптомов заболевания в зависимости от возраста. По данным одного из итальянских исследований, вероятность развития ДКМП у лиц в возрасте до 20 лет составляет 10%, 20-30 лет - 34%, 30-40 лет - 60%, а в возрасте старше 40 лет - 90% [48]. Кроме того, изучение семейных форм ДКМП затруднено не только в связи с малочисленностью

семей больных с указанным заболеванием, но и с необходимостью проспективного наблюдения за их членами в течение длительного периода времени.

В тех случаях, когда указание на семейный анамнез отсутствует, ДКМП может развиваться в результате перенесенного острого миокардита. Была предложена трехфазная модель развития заболевания, когда сначала поражается миокард, а затем развивается хроническое воспаление, которое, в свою очередь, приводит к ремоделированию сердца и его дисфункции [49]. Считают, что первичное поражение миокарда развивается в результате вирусной инфекции, чаще всего - энтеро- или аденовирусной. Несмотря на то что в отдельных случаях (преимущественно у детей) острый вирусный миокардит может привести к летальному исходу, большинство больных выздоравливают без каких-либо последствий. В некоторых случаях вследствие персистенции вируса или аутоиммунной реакции развивается хроническое воспаление. При исследовании эндомикардиального биоптата в этом случае обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию, а также определяют гистологические маркеры иммунологической активности. Кроме того, у 35% больных ДКМП с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаруживают вирусный геном в миокарде [49]. У большинства больных миокардитом (в острой стадии или стадии заживления), а также у пациентов с ДКМП в ткани миокарда с помощью иммуногистохимических методов обнаруживают белок VP1 оболочки энтеровируса, присутствие которого свидетельствует о процессе трансляции вирусного эпитопа. Это подтверждает роль латентной вирусной инфекции в патогенезе ДКМП [50]. У некоторых пациентов с ЛЖ-СН и персистирующей вирусной инфекцией применение интерферона бета-1b в течение 6 мес приводило не только к гибели вируса, но и к улучшению функции ЛЖ. Тем не менее причинно-следственная связь между обнаружением вируса и развитием ДКМП не доказана. В частности, продемонстрировано присутствие энтеровируса в миокарде больных ИБС [51].

При аутоиммунной модели развития ДКМП центральную роль в поражении миокарда отводят иммунной системе. При первичном контакте с вирусом полноценный иммунный ответ имеет решающее значение в предупреждении развития фульминантного миокардита. Обнаружение такого маркера активации иммунной системы, как антимиеокардиальный IgG, свидетельствует о благоприятном исходе вирусной инфекции [49]. К сожалению, вирусное повреждение тканей может повлечь за собой презентацию измененных белков миокарда иммунной системе. Развитию органоспецифичных аутоиммунных реакций способствует и молекулярная мимикрия - феномен, обусловленный сходством между вирусными белками и эндогенными антигенами миокарда. Третий потенциальный механизм повреждения миокарда при вирусной инфекции связан с вирусиндуцированной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости класса II в тканях сердца, в результате чего происходит презентация собственных белков Т-лимфоцитам и активация органоспецифического иммунитета. При исследовании эндомикардиальных биоптатов больных ДКМП была обнаружена экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости класса II в эндокардиальных и эндотелиальных клетках. Аутоиммунная теория подтверждается обнаружением у 25-30% больных ДКМП и их бессимптомных родственников циркулирующих антител к миокарду [52]. Следует отметить, что последние часто присутствовали у тех родственников больных ДКМП, у которых в дальнейшем заболевание прогрессировало. Как показало дальнейшее наблюдение, при развитии выраженных клинических признаков ДКМП антитела к миокарду в большинстве случаев уже не определялись. Именно поэтому возможность их использования в качестве ранних маркеров заболевания остается дискуссионной. Проведение иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и азатиоприном в течение 3 мес приводило к раннему и стойкому улучшению функции ЛЖ у больных ДКМП, у которых по результатам биопсии существовала экспрессия несоответствующего класса (т.е. II) молекул главного комплекса гистосовместимости [46].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве семейных форм ДКМП генетические нарушения сочетаются с аутоиммунными, поскольку родство к определенным аллелям молекул главного комплекса гистосовместимости у аутоантигенов выше, чем у аллоантигенов. Например, аллель HLA-DR4 предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и рассеянный склероз, но слабо связана с ДКМП. Аналогично этому, в качестве пускового фактора развития ДКМП у лиц с генетической предрасположенностью могут действовать вирусы. Отсутствие вирусного генома в миокарде больных семейной формой ДКМП [53] противоречит этому предположению, подтверждая тот факт, что вирусная ДКМП и семейная ДКМП - разные формы заболевания. Кроме того, во многих семьях больных ДКМП заболевание связано с мутацией одного гена. Именно поэтому обнаружение мутаций, связанных с развитием заболевания, может способствовать пониманию его патогенеза. При ДКМП преобладает аутосомно-доминантный тип наследования, хотя признано существование рецессивных, митохондриальных и X-сцепленных форм заболевания.

ГЕНЕТИКА

Исследование этиологии ДКМП на молекулярном уровне оказалось достаточно сложной проблемой в связи с генетической гетерогенностью популяции больных. Одним из первых крупных успехов было обнаружение гена, кодирующего белок дистрофин, мутация которого приводит к развитию семейной формы ДКМП. Его наследование сцеплено с хромосомой X [54]. Мутацию гена дистрофина также регистрируют при миодистрофиях Дюшенна и Беккера [55]. Несмотря на то что у пациентов с миодистрофией часто развивается ДКМП, у больных с семейной формой заболевания, сцепленной с хромосомой X, поражение скелетной мускулатуры обнаруживают достаточно редко, хотя активность мышечной изоформы КФК в крови повышается в обоих случаях [54] (см. главу 9).

Фибриллярный белок дистрофин (молекулярная масса дистрофина человека - 427 кД) располагается на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны миоцита (сарколеммы). Считают, что его большой размер предрасполагает к высокой частоте возникновения спонтанных мутаций [56]. Своим N-концом дистрофин связывает актин, а С-концом прикрепляется к трансмембранному дистрофингликопротеиновому комплексу (рис. 18.11), тем самым обеспечивая связь между цитоскелетом и сарколеммой. При ДКМП большинство X-сцепленных генов дистрофина и мутаций поражают участок гена, кодирующий N-концевой домен [54].

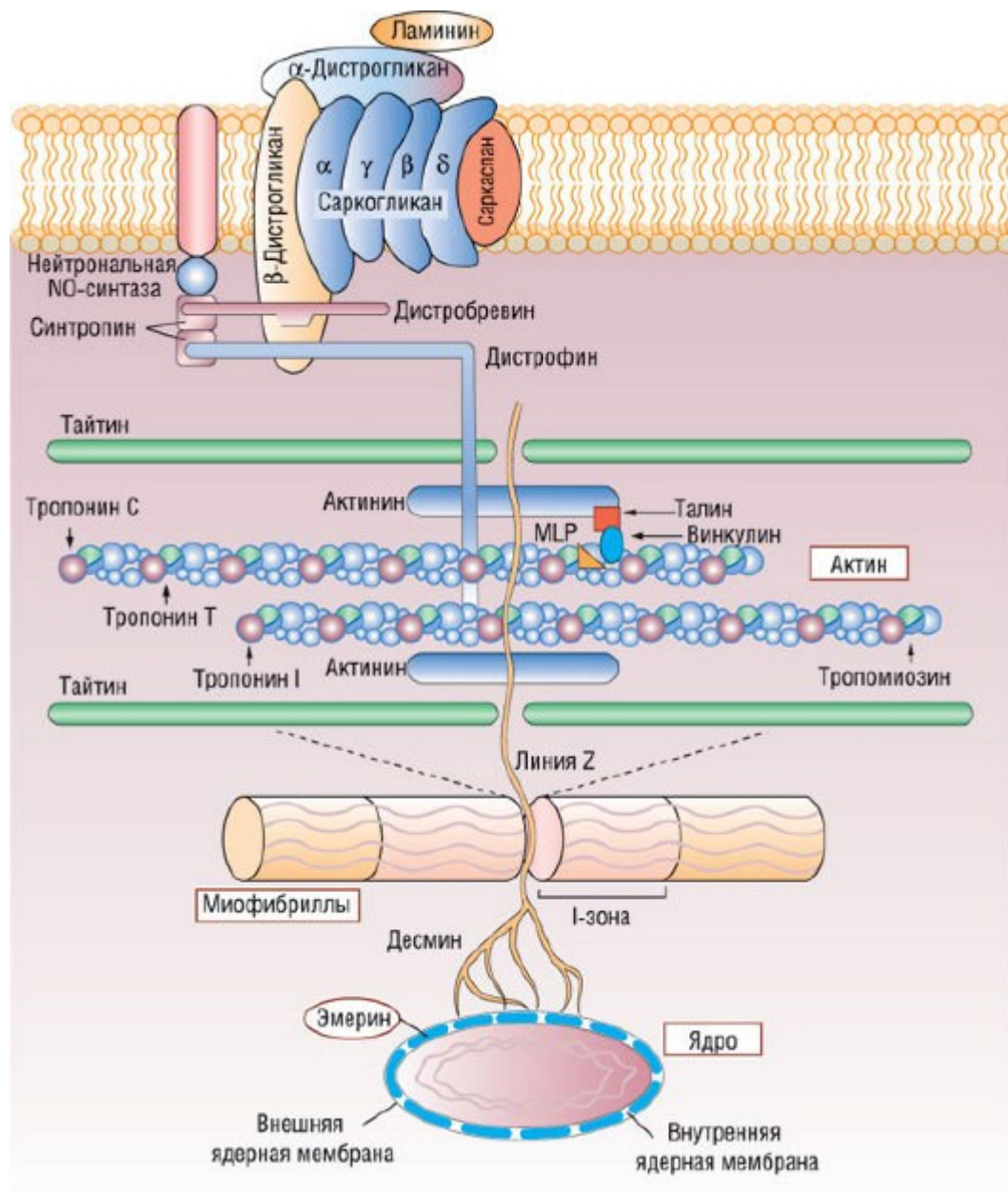


Рис. 18.11. Белки кардиомиоцитов и пути их вовлечения в патогенез кардиомиопатии: MLP - мышечный белок семейства LIM-белков. Источник (с разрешения): Towbin J.A., Bowles N.E. The failing heart // Nature. - 2002. - Vol. 415. - P. 227-233.

Первым геном, ответственным за развитие ДКМП с аутосомно-доминантным типом наследования, был ген, расположенный в хромосоме 15q14 и кодирующий мышечный сократительный белок сердечный актин [55]. Он является основным компонентом тонких филаментов саркомеров кардиомиоцитов, выполняя двойную функцию: взаимодействует с другими компонентами саркомера (тяжелыми цепями β -миозина, α -тропомиозином, тропонинами) и играет ключевую роль в процессе сокращения. Кроме того, актин связывается с такими якорными белками, как дистрофин и α -актинин, которые находятся в Z-дисках и вставочных дисках саркомера. Благодаря этому взаимодействию облегчается передача силы сокращения на сарколемму и прилегающие к ней кардиомиоциты. Мутация участка гена, кодирующего саркомерный конец актина, ассоциирована с развитием ГКМП [57], в то время как дефект участка гена, кодирующего якорный конец актина, служит причиной возникновения ДКМП. Мутация актина при ДКМП приводит к нарушению передачи силы сокращения на сарколемму. Аналогичным образом возникают мутации α -тропомиозина, также приводящие к развитию ДКМП. В результате происходит изменение локального заряда на поверхности белка тропомиозина, что может влиять на стабильность молекулы тропомиозина и нарушить ее электростатическое взаимодействие с актином в тонких миофиламентах [58]. В связи с этим тонкий миофиламент не может полноценно участвовать в передаче сокращения на соседние саркомеры [54]. Напротив, некоторые мутации тропомиозина, обнаруживаемые при ГКМП, приводят не к снижению, а к увеличению силы изометрического сокращения. В результате подобных изменений происходит нарушение метаболизма АТФ в кардиомиоцитах.

При обследовании семей больных ДКМП была обнаружена миссенс-мутация в гене, кодирующем промежуточный миофиламент десмин [59]. Связь десмина, актина и дистрофина с развитием ДКМП наводит на мысль о том, что нарушение функции цитоскелетных белков - ключевое звено патогенеза заболевания [59]. Подтверждением этому факту служат мутации генов дистрофин-глико-протеинового комплекса (α -саркогликана [54], β -саркогликана), *Cypher/Zasp*, Z-диска, который присоединяет саркомерные белки к цитоскелету [60], и метавинкулина [59], который соединяет активные миофиламенты с вставочными дисками. Некоторые из вышеперечисленных мутаций также возможны и при миопатиях, клинические признаки которых варьируют от субклинических до тяжелых.

Мутации генов, кодирующих саркомерные белки, такие как тяжелые цепи β -миозина [61], сердечный тропонин Т и тропонин С [62], также могут приводить к развитию ДКМП. Рецессивную миссенс-мутацию гена тропонина I можно обнаружить при семейной форме ДКМП [63]. Для многих семей с ДКМП, развившейся в результате мутации генов белков саркомера, характерен ранний дебют заболевания и неблагоприятный прогноз. Подтверждение роли мутации генов саркомерных белков в патогенезе ДКМП обозначило две серьезные проблемы. Во-первых, остается неясным механизм, с помощью которого осуществляется трансформация генных мутаций в процессы дилатации желудочков, а также то, что функциональные нарушения, возникающие на этом фоне, не всегда можно объяснить дефектом передачи мышечного сокращения. Во-вторых, должно быть найдено объяснение тому, почему определенные мутации генов белков саркомера вызывают развитие ДКМП, в то время как другие дефекты в тех же генах приводят к возникновению фенотипа ГКМП. Было высказано предположение, что мутации, связанные с развитием ДКМП, могут приводить к нарушению образования и проведения мышечного сокращения. И наоборот, мутации генов саркомерных белков, вызывающие развитие ГКМП, способны потенцировать сократительную способность за счет неэффективного использования АТФ, что, в свою очередь, приводит к ремоделированию желудочков, т.е. к гипертрофии.

Нарушение генерации и передачи мышечного сокращения - ключевые моменты, лежащие в основе клинической картины ДКМП. К этим же нарушениям приводят и мутации гена, кодирующего тайтин, - гигантский саркомерный белок, причастный к развитию ДКМП с аутосомно-доминантным типом наследования [61]. Тайтин связывается с α -актинином, стабилизирует миозиновые филаменты и придает эластичность саркомеру. Локализация мутации, вероятно, служит определяющим фактором, влияющим на тип возникновения функциональных нарушений.

Несмотря на многообразие молекулярных механизмов развития ДКМП, последствия на клеточном уровне достаточно схожи: нейроэндокринная активация и локальная продукция цитокинов, гипертрофия кардиомиоцитов, апоптоз, фиброз, а также нарастающая дилатация полостей желудочков и нарушение их функции. Эти данные подтверждают предположение о едином пути реализации патологического процесса, вызванного мутациями различных генов. Последние исследования показали, что в обоих случаях - и при ДКМП, и при СН ишемической этиологии, присутствует нарушение строения N-концевого фрагмента белка дистрофина, на основании чего

было высказано предположение, что утрата структурной целостности цитоскелета кардиомиоцитов может быть центральным звеном развития их дисфункции при СН. Следует отметить, что структурные изменения дистрофина могут быть обратимыми, например в случае использования искусственного ЛЖ. Это доказывает, что уменьшение механической нагрузки на миокард имеет решающее значение для восстановления жизнеспособности клеток и функций сердца в целом [67].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клиническое течение ДКМП отличается значительной вариабельностью. У большинства больных заболевание протекает достаточно доброкачественно. Прогноз, как при семейной форме, так и в случае спорадической ДКМП, в целом одинаков, и значительно улучшился за последнее десятилетие, в связи с возникновением возможности проведения оптимального лечения, включающего прием иАПФ и β -адреноблокаторов [68,69]. Вместе с тем пациентов с ДКМП в соответствии с типом прогрессирования заболевания можно условно разделить на две группы [68]:

- пациенты с более благоприятным исходом (группа 1);
- пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием, высоким показателем смертности и показаниями к трансплантации сердца в экстренном порядке (группа 2).

Наиболее благоприятный исход при ДКМП ассоциирован с улучшением функции ЛЖ в процессе лечения, сокращением продолжительности существования клинических симптомов, более молодым возрастом, высоким классом ХСН (NYHA), а также с указанием на артериальную гипертензию в анамнезе [70] (рис. 18.12).

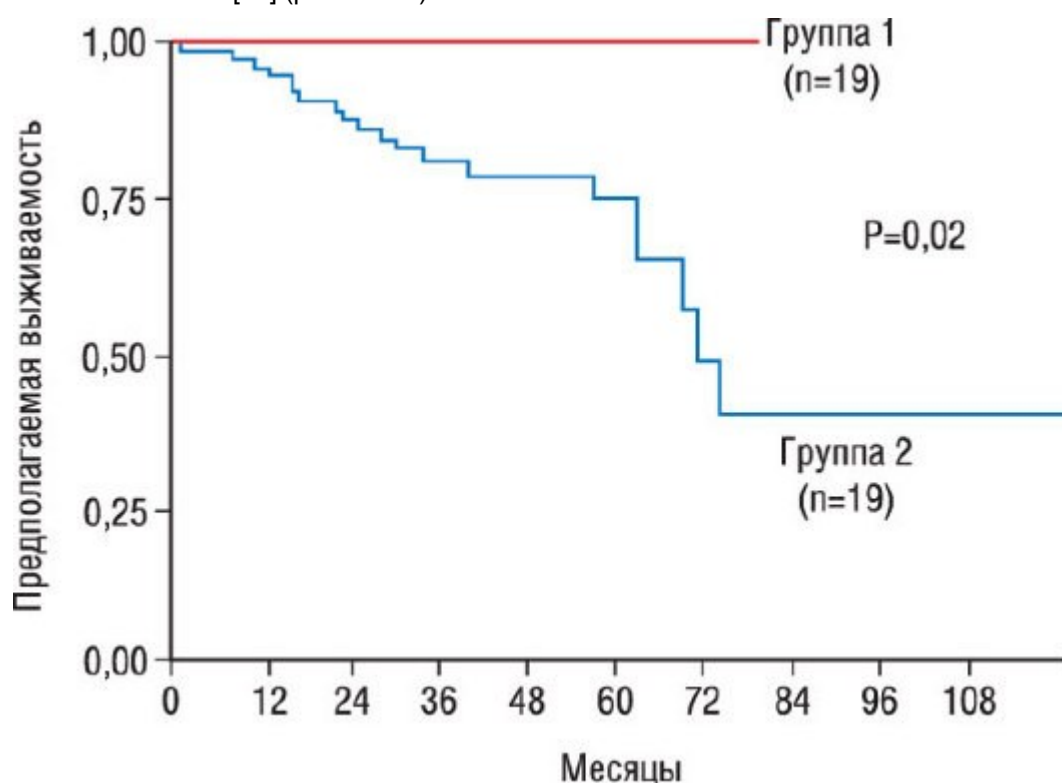


Рис. 18.12. Кривые выживаемости Каплана-Майера двух групп пациентов с дилатационной кардиомиопатией: группа 1 - увеличение ФВ ЛЖ на фоне медикаментозного лечения; группа 2 - изменения ФВ ЛЖ на фоне лечения нет. Вероятность выживания значительно различается ($p=0,02$).

В процессе лечения иАПФ и (или) β -адреноблокаторами у пациентов с ДКМП в 50% случаев происходит улучшение насосной функции ЛЖ, а ее нормализация - в 16% случаев. Тем не менее у оставшихся 33% больных регистрируют прогрессирование заболевания независимо от того, каков был первичный ответ на лечение [68]. В среднем у 20% больных ДКМП отмечают летальный исход в течение первого года после установления диагноза [71]. Его основная причина в 64% случаев - ВСС. Второе место среди причин смертности занимает терминальная стадия СН. В течение восьми лет среди пациентов с ДКМП без трансплантации сердца выжили:

- 94% больных с восстановившейся до нормальных значений ФВ ЛЖ;
- 83% больных с СН I-II функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ >40%;
- 64% больных с СН I-II функционального класса по NYHA в сочетании с ФВ ЛЖ ≤40%;
- 31% больных с СН III-IV функционального класса по NYHA.

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ

Клинические симптомы у пациентов с ДКМП не отличаются от таковых у больных с СН другой этиологии (см. главу 21). Часто пациенты с ДКМП имеют меньшую выраженность клинических признаков и демонстрируют достаточно высокую переносимость физических нагрузок по сравнению с пациентами, страдающими другими формами КМП. По данным Фремингемского исследования [72], в зависимости от частоты распространенности клинических симптомов у пациентов с ДКМП или систолической дисфункцией другой этиологии были выделены две группы диагностических критериев: большие (специфические) и малые (неспецифические) (табл. 18.5).

Таблица 18.5. Клинические симптомы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: частота встречаемости больших и малых критериев

<i>Большие критерии</i>	
Хрипы в легких	81%
Кардиомегалия	70%
Повышенное центральное венозное давление	55%
Рентгенологические признаки застоя	48%
Пароксизмальная ночная одышка	32%
Ортопноэ	31%
III тон при аускультации	19%
<i>Малые критерии</i>	
Одышка при физической нагрузке	93%
Периферические отеки	56%
Депрессия	46%
Плевральный выпот	32%
Гепатомегалия	14%
Ночной кашель	12%
ЧСС более 120 в минуту	4%
Потеря массы тела менее 4,5 кг в течение 6 мес	2%

Для начала лечения СН и определения прогноза при ДКМП достаточно результатов физикального обследования и данных истории болезни, что бесспорно экономически оправдано. На фоне эффективного лечения у многих пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ клинические

признаки заболевания отсутствуют вовсе или выражены в минимальной степени. Несмотря на это, существование печеночно-яремного рефлюкса (симптом Пастера-Рудо), а также III тона при аускультации сердца дают представление о прогнозе у конкретного пациента в большей степени, чем современные методы обследования [73].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В настоящее время известны следующие факторы риска развития ДКМП: артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность, миокардит вирусного или токсического происхождения, тахикардии и патологический иммунный ответ. Последний вследствие нейрогуморальной активации усиливает напряжение стенки миокарда и служит причиной возникновения патологических изменений в его структуре на клеточном и молекулярном уровне, что способствует ремоделированию миокарда. С точки зрения гистологии ремоделирование ассоциировано с гипертрофией кардиомиоцитов, которая сопровождается изменением качественного и количественного состава стромы миокарда. На биохимическом уровне происходит уменьшение экспрессии генов взрослого организма за счет активации фетальной генной программы. В результате этого количество жизнеспособных, функционально активных кардиомиоцитов уменьшается вследствие запуска программированной клеточной гибели - апоптоза (рис. 18.13). Индукторы апоптоза кардиомиоцитов *in vitro*:

- катехоламины (посредством β -адренергического действия и активных форм кислорода) [74];
- напряжение стенки миокарда и ангиотензин II [75];
- оксид азота и провоспалительные цитокины [76].

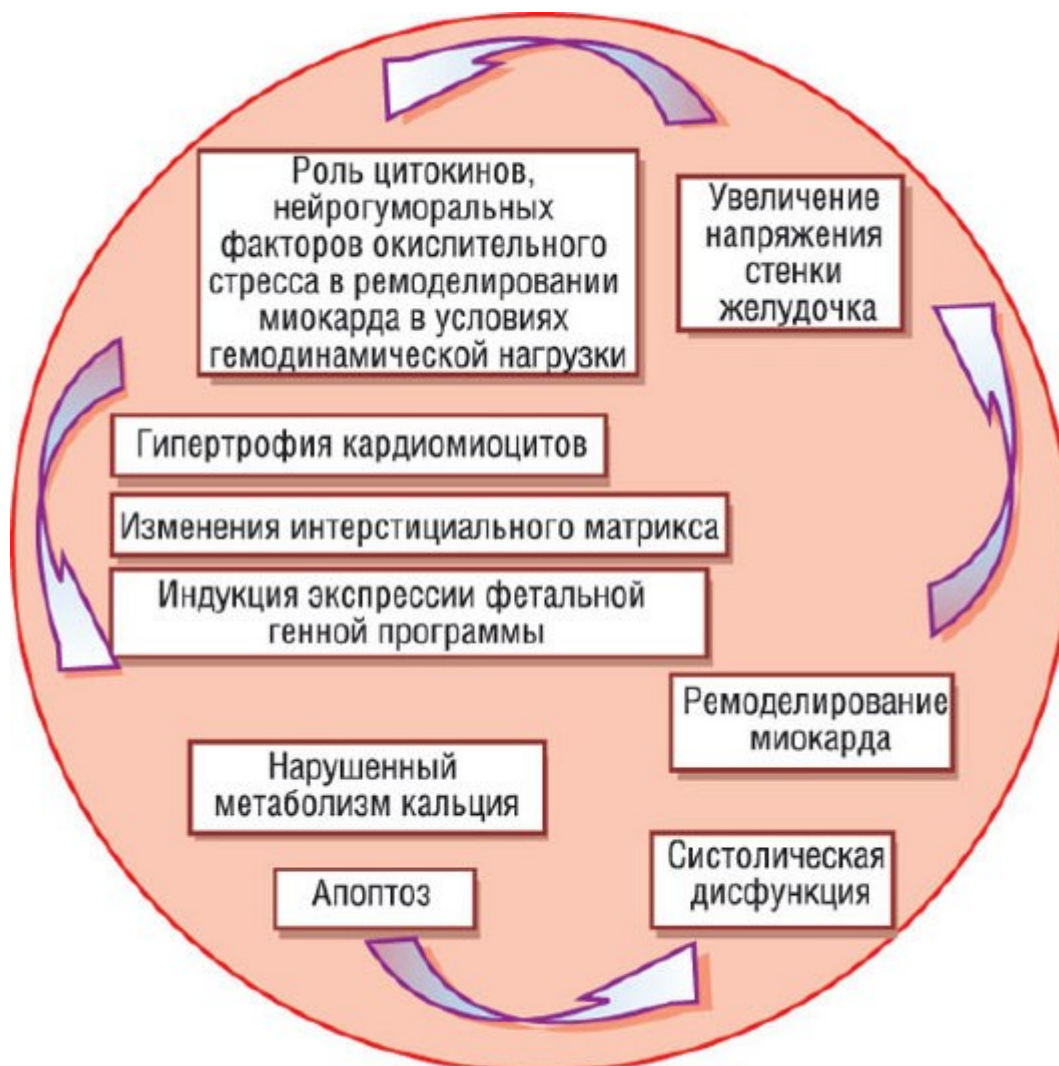


Рис. 18.13. Порочный круг развития систолической дисфункции: различные факторы вызывают комплекс клеточных изменений, что, в конечном итоге, приводит к развитию систолической и (или) диастолической дисфункции и увеличению гемодинамической нагрузки на миокард, способствующей патологическому ремоделированию.

Неудивительно, что почти все ЛС, применяемые для лечения СН, оказывают антагонистическое действие на эти звенья патогенеза. Они снижают и, возможно, прекращают патологическое ремоделирование миокарда, блокируя пути его реализации и тем самым повышая выживаемость больных.

СИМПАТОАДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА

Длительное повышение симпатической активности приводит к десенситизации и уменьшению плотности β -адренорецепторов сарколеммы кардиомиоцитов. Причина их десенситизации - повышенная экспрессия киназы β -адренергических рецепторов в пораженном миокарде. Этот фермент осуществляет фосфорилирование β -адрено-рецепторов [77]. Фосфорилированные β -адрено-рецепторы в дальнейшем усваиваются поврежденным кардиомиоцитом и разрушаются в его протеосомах [78]. На примере трансгенных доминантно-негативных MLP-мышинных моделей СН экспрессия мутантной доминирующе-негативной киназы β -адренергических рецепторов восстанавливает сигнальный путь, связанный с β -адрено-рецепторами, и предупреждает прогрессирование СН (рис. 18.14). Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение передачи сигнала с β -адрено-рецепторов - ключевой механизм развития СН, но пути реализации эффектов с β -адрено-рецепторов, способствующих развитию СН, по-прежнему остаются неясными.

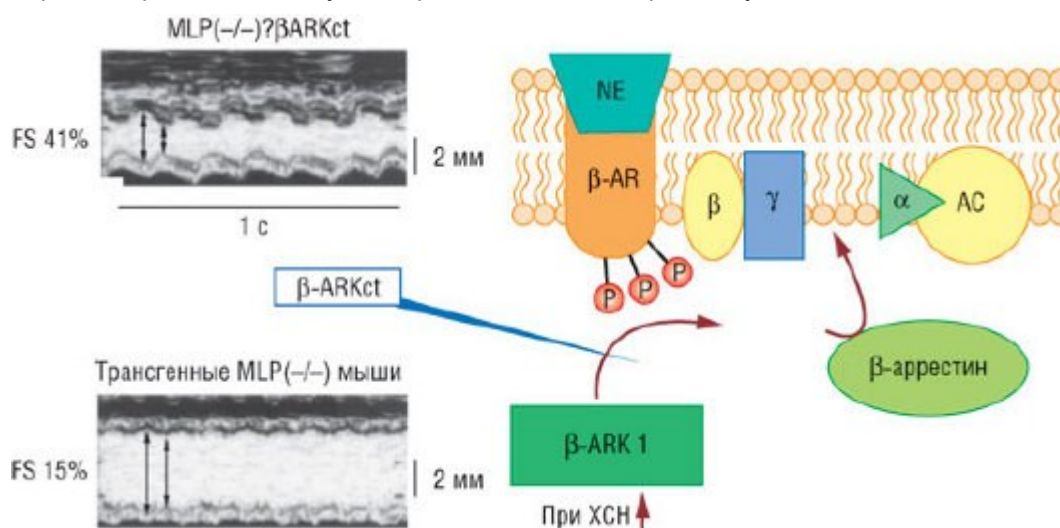


Рис. 18.14. Пути передачи сигнала через β -адренорецепторы (β AR) при сердечной недостаточности: β 1-адренорецепторы (β ARK1) связываются с $\beta\gamma$ -субъединицами активированных G-белков, перемещаются в мембрану сарколеммы и фосфорилируют агонистсвязанные рецепторы. Фосфорилирование позволяет связать β -аррестин, что защищает рецепторы от дальнейшей стимуляции G-белка и других эффекторов, таких как аденилатциклазы (AC). β 1-Адренорецепторы и β -аррестин необходимы для гомологичной десенситизации β -адренорецепторов - явления, которое происходит после длительной стимуляции агонистами рецепторов [норадреналин (NE)], что характерно для ХСН. Экспрессия С-терминального, измененного β 1-адренорецептора у трансгенных мышей, негативных по MLP, защищает миокард и восстанавливает β -адренорецепторное реагирование. ХСН - хроническая сердечная недостаточность; FS - фракция укорочения; MLP(-/-)? β ARKct - трансгенные MLP(-/-) мыши с повышенной экспрессией пептидного ингибитора киназы β -адренорецептора.

ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦИЯ

Нарушения обмена кальция играют немаловажную роль в формировании систолической дисфункции ЛЖ при ДКМП. Ионы кальция проникают внутрь клеток через специфические каналы L-типа во время каждого сердечного сокращения и вызывают высвобождение кальция путем активации рианодиновых рецепторов. Это приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция примерно в 10 раз. Обратный захват кальция в фазе сердечного расслабления саркоплазматический ретикулум осуществляет с помощью Ca^{2+} -АТФазы. Ее способность перекачивать кальций обратно в саркоплазматический ретикулум регулирует фосфоламбан - небольшой модуляторный белок, расположенный в мембране саркоплазматического ретикулума [79] (рис. 18.15). При СН высвобождение и захват кальция снижается в связи с уменьшением экспрессии и активности Ca^{2+} -АТФазы, в результате чего развивается диастолическая и систолическая дисфункция. Предположение о том, что нарушение транспорта кальция приводит к

развитию систолической дисфункции при ДКМП, основано на результатах исследования *in vivo*. Мыши, лишённые сердечного LIM-домена (цинксодержащих фрагментов Lin1, Isl-1 и Mesp-3 белка MLP, играющего важную роль в организации цитоскелета кардиомиоцита) и имеющие клинические признаки СН, полностью меняли свой фенотип в случае гомозиготной делеции гена, кодирующего фосфоламбан, который потенцирует обратный захват кальция саркоплазматическим ретикуломом. Подобный эффект продемонстрирован только на мышинных моделях ДКМП и СН, тогда как на других моделях инактивация фосфоламбана не приводила к предупреждению развития КМП, обусловленной патологическими изменениями саркомера [80].

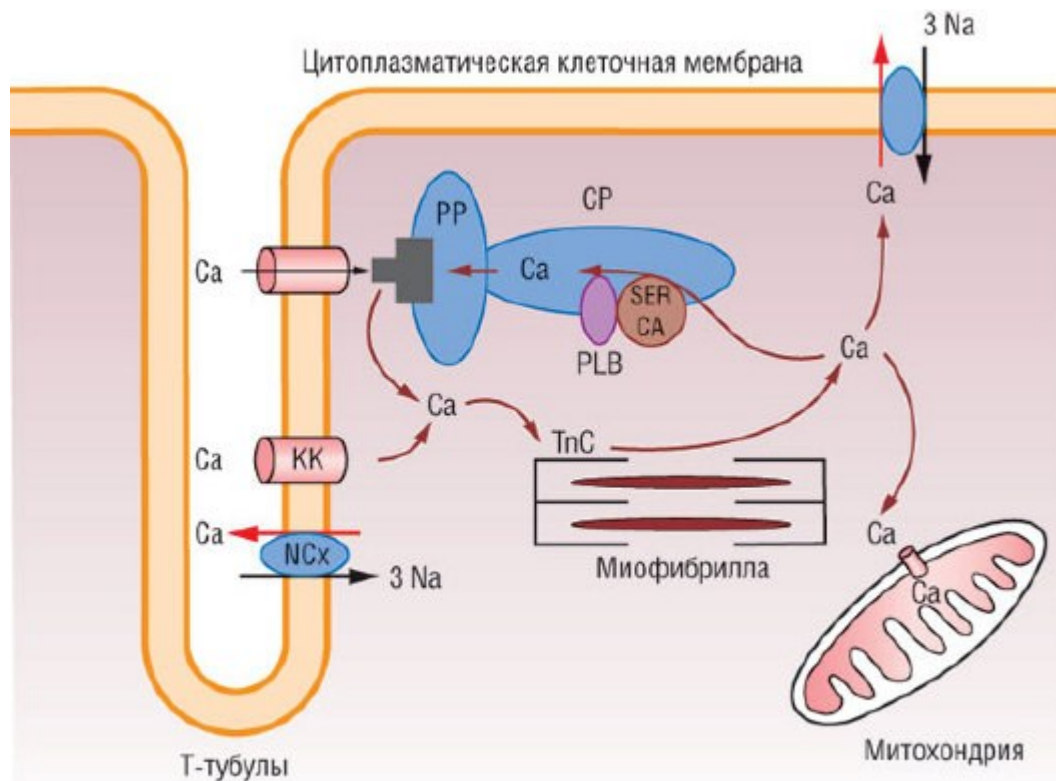


Рис. 18.15. Гомеостаз кальция: при деполяризации мембраны открываются активированные кальциевые каналы L-типа (KK), ионы внеклеточного Ca^{2+} поступают в кардиомиоциты и вызывают освобождение Ca^{2+} через рианодиновые рецепторы (PP). Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцита увеличивается и вызывает сокращение. В саркоплазматическом ретикулуме (CP) с участием саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазы (SERCA) происходит АТФ-зависимый обратный захват ионов кальция или перемещение его с помощью натрий-кальциевого обмена (NCx), в результате чего концентрация цитозольного Ca^{2+} снижается и сокращение прекращается. PLB - фосфоламбан; TnC - тропонин.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД

СН при ДКМП сопровождается активацией синтеза и секреции предсердного и мозгового натрийуретического пептида в сердце, который опосредованно через специфические рецепторы взаимодействует с гуанилатциклазой [81]. В результате происходит активация протеинкиназы G через цГМФ. Показано, что благодаря этому взаимодействию происходит подавление фетальной генной программы. Пол пациентов влияет на тяжесть клинических симптомов КМП [82], что указывает на присутствие дополнительных механизмов развития этого патологического процесса.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В оценке гемодинамики и прогноза больных ДКМП физикальное обследование часто не имеет большой ценности. Именно поэтому плазменные биологические маркеры и такие диагностические исследования, как ЭхоКГ, ЭКГ (корригированный интервал Q-T) или тест с физической нагрузкой часто используют для того, чтобы получить дополнительную объективную информацию.

НЕЙРОГОРМОНЫ

Мозговой натрийуретический пептид, выделяющийся в ответ на растяжение кардиомиоцита [83], в настоящее время считают общепризнанным маркером, позволяющим определить дальнейшую тактику лечения больного [84]. Двукратное по сравнению с нормой повышение его концентрации в плазме крови - предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

Другой предиктор высокой сердечно-сосудистой летальности при стабильной тяжелой ХСН, коррелирующий с тяжестью клинических симптомов заболевания, - концентрация интерлейкина-6 в крови [85]. Содержание норадреналина в плазме крови также считают предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Изменения на ЭКГ при ДКМП достаточно неспецифичны. Тем не менее возникновение ФП - прогностически неблагоприятный признак, ассоциированный с повышением летальности, а также прогрессированием СН при любых типах КМП. Снижение ВСП вследствие постоянной чрезмерной симпатической стимуляции также связано с неблагоприятным прогнозом [86], а удлиненный интервал Q-T считают предиктором смерти [87]. Кроме того, желудочковые нарушения ритма и снижение ВСП по данным ХМ в сочетании с низкой ФВ ЛЖ позволяют отнести больных ДКМП к группе пациентов с высоким риском смерти. БЛНПГ с продолжительностью комплекса QRS 130-150 мс может быть признаком асинхронии ЛЖ, рассматриваемым в качестве критерия отбора пациентов для РСТ.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

2D-ЭхоКГ с доплерографическим анализом - важнейший метод диагностики ДКМП. При этом важными параметрами оценки ремоделирования левого ЛЖ считают не только его размер (КДР ЛЖ) и форму (соотношение длинной и короткой осей ЛЖ). Один из наиболее широко используемых параметров определения функции ЛЖ - ФВ ЛЖ, на основании которой КМП классифицируют по степени тяжести на тяжелую (ФВ ЛЖ $\leq 30\%$), умеренную (ФВ ЛЖ 30-45%) и нетяжелую (ФВ ЛЖ $\geq 45\%$). Кроме того, по результатам доплерографического исследования можно определить тяжесть митральной регургитации и предсказать развитие и выраженность симптомов СН. Ранее [87] было доказано, что у пациентов с ДКМП ФВ ЛЖ $< 30\%$, КДД в ЛЖ ≥ 15 мм рт.ст, а также признаки начальной или прогрессирующей митральной регургитации ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Показатель летальности в этой группе пациентов составляет 15-20%, тогда как в группе больных с умеренной тяжестью заболевания (ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ и КДД в ЛЖ менее 15 мм рт.ст.) ежегодная смертность колеблется от 5 до 8%. Высокое давление в предсердиях при рестриктивном типе диастолической функции ЛЖ также ассоциировано с более высокой летальностью. В случае псевдонормального диастолического наполнения ЛЖ или нарушения его релаксации выживаемость больных с ДКМП значительно выше. Существование стойких нарушений диастолического наполнения и расслабления на фоне проведения оптимального лечения в течение 3 мес ассоциировано с высокой летальностью. Митральная недостаточность при ДКМП ухудшает прогноз, но ее хирургическое лечение (аннулопластика в сочетании с пластикой МК) улучшает прогноз заболевания [88]. Именно поэтому у пациентов с ДКМП большое значение для оценки степени тяжести митральной недостаточности имеет своевременное выполнение трансэзофагеальной ЭхоКГ.

КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ НАГРУЗОЧНАЯ ПРОБА

Проба характеризует способность сердечной мышцы отвечать на физическую нагрузку, определяет степень полноценности сердечного ответа и служит установленным предиктором риска при ДКМП [89] (рис. 18.16). Кроме того, сочетание таких показателей, как VO_2 анаэробного порога (менее 11 мл/кг в 1 мин) и эффективность вентиляции (кривая VE против $V CO_2$) более 34, считают надежным предиктором летальности больных в течение 6 мес [90]. По данным кардиопульмональной пробы, пациенты с ишемической и ДКМП не различаются по прогнозу, несмотря на имеющуюся разницу в нейрогуморальном профиле.

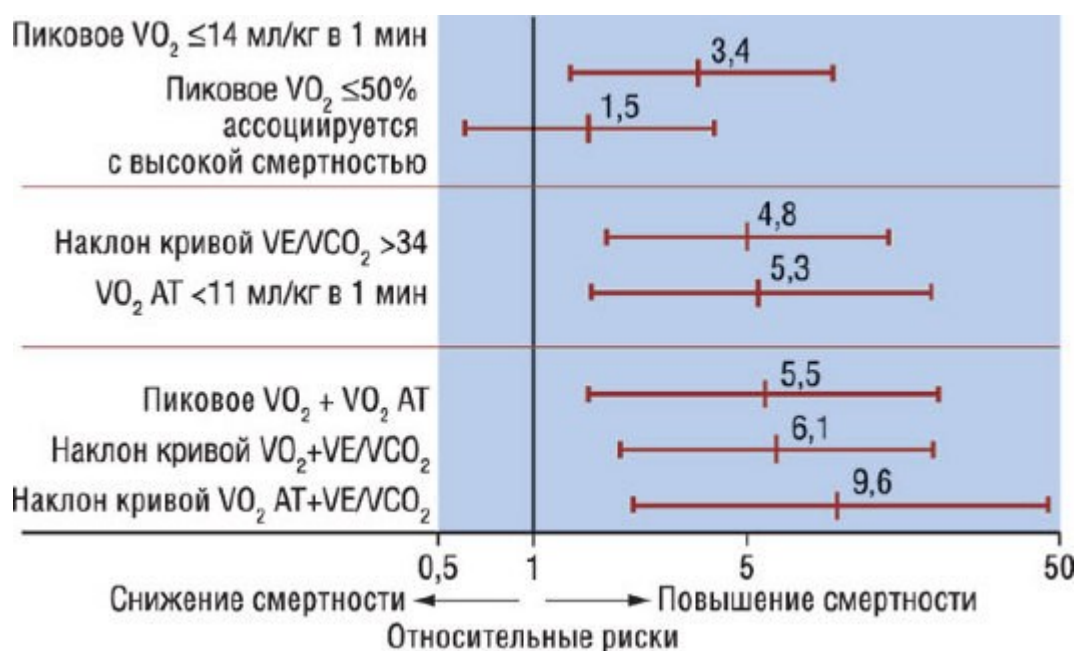


Рис. 18.16. Кардиопульмональная нагрузочная проба: предикторы летального исхода (относительный риск, доверительный интервал 95%) в течение 6 мес у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и кардиомиопатией ишемической этиологии. Источник (с разрешения): Gitt A.K., Wasserman K., Kilkowski C. et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 3079-3084.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ сердца стала новым стандартом оценки объемов желудочков, ФВ, массы миокарда и региональной сократимости (рис. 18.17). С помощью парамагнетика можно обнаружить нарушение регионарного сокращения миокарда [91] и области нежизнеспособного миокарда, для которых характерно позднее заполнение контрастным веществом. Этот метод отличается более высокой чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с таллием [92].

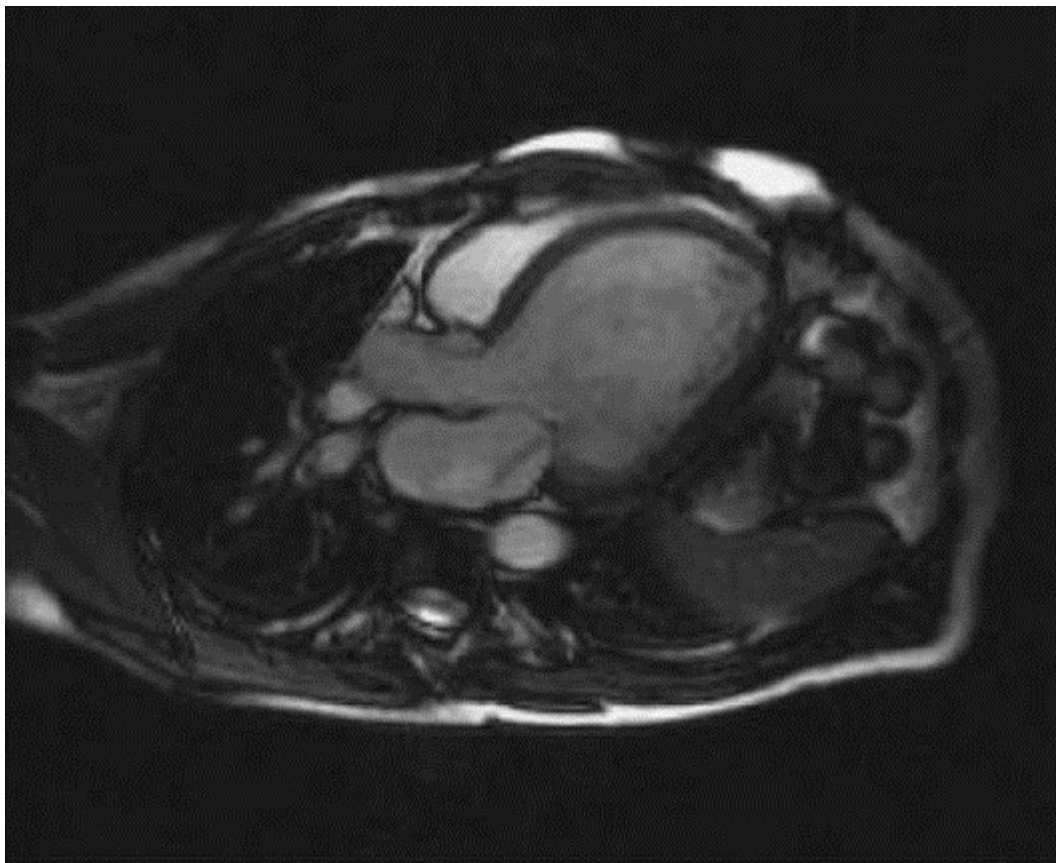


Рис. 18.17. Магнитно-резонансная томография пациента с дилатационной кардиомиопатией: горизонтальное сечение дилатированного ЛЖ со струей митральной регургитации вследствие митральной недостаточности.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ЛЕВЫХ И ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

Коронарография - необходимая диагностическая процедура при установлении диагноза ДКМП, позволяющая исключить атеросклеротический процесс в венечных артериях. В процессе этого исследования можно получить важную дополнительную информацию о состоянии сердечного выброса, напряжении стенок миокарда, а также характеристиках ЛА (расширение, растяжимость и давление). Такие параметры, как давление заклинивания или величина легочного сосудистого сопротивления можно использовать в дальнейшем для стратификации риска. Катетеризация камер сердца - диагностическая процедура, но ее не выполняют, если пациент уже получает лечение по поводу ДКМП.

ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ

Чаще всего гистологическая картина образцов, полученных при эндомикардиальной биопсии, неспецифична: обнаруживают гипертрофию кардиомиоцитов, увеличение размеров ядер и интерстициальный фиброз. У большинства асимптомных родственников больных ДКМП, имеющих увеличение размеров ЛЖ, находят гистологические и иммунологические изменения, сходные с таковыми у больных ДКМП [41]. Кроме того, гибридизация *in situ* позволяет обнаружить персистирующий вирус в эндомикардиальных биоптатах и поставить диагноз хронического миокардита даже в тех случаях, когда при гистологическом исследовании отсутствует лимфоцитарная инфильтрация.

ЛЕЧЕНИЕ

Независимо от этиологии заболевания и использования специфических методов лечения (т.е. противовоспалительной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии), все общие принципы лечения СН в равной степени применимы и к ДКМП, т.е. применяют иАПФ, БРА, β -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостероновых рецепторов, сердечные гликозиды и трансплантацию сердца [93, 94]. Назначают следующие группы препаратов.

- Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину I.

- Дозы β -адреноблокаторов (карведилол, метопролол, бисопролол, небиволол) титруют доз в соответствии с принципом "тише едешь, дальше будешь".

- Антагонисты альдостероновых рецепторов способствуют повышению риска развития гиперкалиемии на фоне лечения иАПФ или рецепторов к ангиотензину II.

Необходимо полностью прекратить прием потенциально кардиотоксичных веществ (например, этилового спирта, антрациклинов) [95]. Кроме того, физические тренировки могут способствовать уменьшению симптомов СН и улучшению прогноза [96]. При ДКМП в качестве дополнительного метода лечения можно применять РСТ [97-99] (см. главу 21), если существует БЛНПГ, а продолжительность комплекса QRS превышает 120 мс на фоне СН III-IV функционального класса по NYHA.

Трансплантация сердца до сих пор остается радикальным методом лечения пациентов, страдающих ДКМП с терминальной стадией СН, рефрактерной к проводимой терапии [100]. Искусственный ЛЖ может поддержать его функцию до проведения трансплантации ("мост к трансплантации") или до тех пор, пока не произойдет устойчивое улучшение его функции ("мост к выздоровлению") [101-103]. Возможности частичной вентрикулектomie (пластики ЛЖ) как метода лечения ДКМП достаточно ограничены [104].

Оценка риска и первичная профилактика ВСС при ДКМП - трудная задача. Программированная стимуляция желудочков у больных ДКМП не имеет такой прогностической ценности, как при ИБС [105]. ВСС в семейном анамнезе - показание для установки ИКД (вторичная профилактика). Также серьезным предиктором ВСС при ДКМП считают обмороки [106]. Больных ДКМП можно отнести к группе высокого риска ВСС, если у них обнаружена неустойчивая ЖТ, подтвержденная данными ХМ, КДР ЛЖ >70 мм или ФВ ЛЖ <30% [107, 108]. Общепринятое лечение СН также способствует уменьшению летальности, благодаря профилактике ВСС (см. главу 23) [109-111]. В качестве метода первичной профилактики ВСС установка ИКД имеет преимущества по сравнению с применением амиодарона. По результатам клинического исследования AMIOVIRT (Сравнение амиодарона и ИКД у пациентов с КМП неишемической этиологии и асимптомными неустойчивыми ЖТ), не было получено достоверных различий между приемом амиодарона и установкой ИКД [112]. В исследованиях COMPANION (Сравнение медикаментозного лечения, электрокардиостимуляции и дефибрилляции при СН) [99] и SCD-Heft (Исследование ВСС при ХСН) подтверждено преимущество установки ИКД для вторичной профилактики ВСС [113]. При ФП у больных ДКМП следует достигать контроля ритма и (или) оптимальной ЧСС.

Больным ДКМП при ФП рекомендована антикоагулянтная терапия [114]. При тромбэмболических осложнениях в анамнезе, а также при выраженном нарушении функции ЛЖ [115-117] ее также назначают. В настоящее время нет достаточных данных, свидетельствующих о пользе антикоагулянтной терапии у пациентов с ДКМП с синусовым ритмом (исследование WATCH) [118].

Пациентам с семейной формой ДКМП и их родственникам первой степени родства следует рекомендовать генетическое консультирование. Учитывая то, что у многих из членов семей больных ДКМП существует асимптомное увеличение размеров ЛЖ [119], их также необходимо обследовать (ЭКГ и ЭхоКГ).

ПРОГНОЗ И ИСХОД

Пятилетняя выживаемость больных ДКМП колеблется от 30 [121] до 36% [120]. После установления диагноза ДКМП течение заболевания может широко варьировать. Обнаружение модифицируемых факторов риска и разработка эффективных мероприятий, направленных на их профилактику, чрезвычайно важно для прогноза больных ДКМП. Исследовательской группой по изучению болезней миокарда были проведены подробные проспективные исследования, по результатам которых пациентов разделили на две подгруппы. К первой подгруппе отнесли больных с быстро прогрессирующим течением заболевания и высоким риском смерти, нуждающихся в инотропной поддержке и (или) установке аппарата вспомогательного кровообращения и urgentной трансплантации сердца. Пациенты второй подгруппы хорошо отвечали на проводимое лечение СН (около 50% больных) и имели более благоприятный прогноз. В 16% случаев зарегистрировано полное излечение [68], чаще всего - после остро развившейся ДКМП в рамках фульминантного миокардита [122-124]. Выживаемость пациентов с ДКМП без трансплантации сердца, а также снижение риска ВСС в значительной степени ассоциированы с течением ХСН (т.е. с ее функциональным классом по NYHA) и улучшением функции ЛЖ под влиянием оптимального лечения ХСН [68].

Данные последних исследований подтверждают снижение смертности и числа госпитализаций больных ДКМП, получающих оптимальное лечение СН [68, 125], но оно не направлено на устранение причины заболевания и у части пациентов не приносит эффекта. Воспаление и

персистенция кардиотропных вирусов (вирусная репликация) - патогенетический субстрат, ассоциированный с неблагоприятным исходом заболевания [126-129]. Стандартное гистологическое исследование биоптатов не имеет большой прогностической ценности [130, 131]. Обнаружение мутации генов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при ДКМП, также имеет самостоятельное значение в качестве прогностического фактора [132].

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Рестриктивная КМП (РКМП) - заболевание, характеризующееся нарушением диастолической функции ЛЖ, сопровождающееся истончением или ригидностью его стенки, в результате чего повышается диастолическое давление в правых или левых камерах сердца. При РКМП кривая диастолического давления левых и правых камер сердца дискордантна, в то время как при констриктивном перикардите она приобретает конкордантную форму. Под дискордантностью понимают гемодинамический феномен, обусловленный различием диастолического давления в правых и левых камерах сердца при дыхании. В свою очередь, конкордантность - сходство изменений диастолического давления в правых и левых камерах сердца во время дыхания (рис. 18.18).

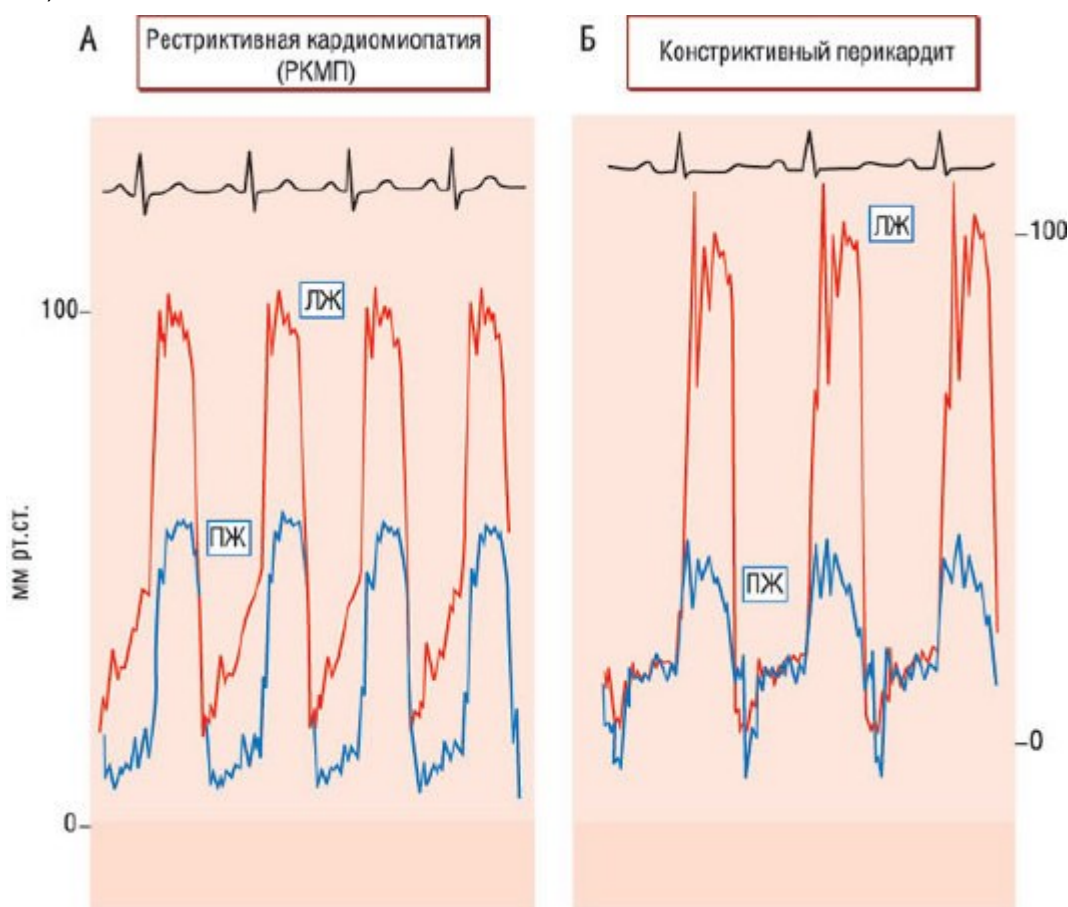


Рис. 18.18. Одновременная запись давления в ЛЖ и ПЖ при рестриктивной кардиомиопатии (А) и констриктивном перикардите (Б): диастолическое давление дискордантно (А), конкордантно (Б).

Классификация РКМП основана на этиологии и клинических признаках.

- Первичные формы:
 - ♦ эндокардит Леффлера;
 - ♦ эндомиокардиальный фиброз.
- Вторичные формы:
 - ♦ инфильтративные заболевания;
 - ♦ болезни накопления;

◆ лучевая болезнь.

Первичные формы РКМП развиваются вследствие хронического воспалительного процесса, т.е. аутоиммунных болезней, паразитарных инфекций или эозинофильного лейкоза, и соответственно всегда ассоциированы с воспалительной реакцией или гиперэозинофилией. В индустриально развитых странах первичные формы РКМП встречаются достаточно редко, в то время как Африка и Южная Америка эндемичны по этому заболеванию [133-137]. Вторичные формы возникают на фоне разнообразных системных заболеваний, ассоциированных с истончением стенки миокарда вследствие ее инфильтративных изменений, отложения в ней различных веществ (продуктов метаболизма) или фиброза. Вторичные формы классифицируют по типу вещества, которое откладывается в миокарде в результате процессов инфильтрации, накопления или замещения. От степени инфильтрации или накопления зависят клинические признаки заболевания [137-140].

ПЕРВИЧНЫЕ ФОРМЫ

Выделяют две первичные формы РКМП: острую (эндокардит Леффлера) и хроническую (эндомиокардиальный фиброз).

ЭНДОКАРДИТ ЛЕФФЛЕРА

Острая форма первичной РКМП впервые описана Вильгельмом Леффлером в Цюрихе в 1936 г. [141]. Он наблюдал двух пациентов, умерших от эндокардита, сопровождавшегося выраженным фиброзом эндокарда, тромботическими отложениями на нем и выраженной эозинофилией при исследовании периферической крови. Процесс фиброза всегда локализуется в верхушке одного или обоих желудочков и простирается к выходному тракту, часто вовлекая в патологический процесс хорды [142-145]. Эти изменения приводят к возникновению митральной и (или) трикуспидальной регургитации. При гистологическом исследовании обнаруживают острый эозинофильный миокардит с вовлечением в патологический процесс как эндокарда, так и миокарда. Он сопровождается пристеночным тромбозом, при этом тромбы часто содержат эозинофилы и фиброзные отложения. Эозинофилы играют важную роль в патогенезе воспаления и клеточного повреждения при заболеваниях, ассоциированных с эозинофилией [146]. У пациентов с гиперэозинофилией достаточно часто диагностируют эозинофилию неясной этиологии. Этот синдром, называемый гиперэозинофильным, характеризуется гиперпродукцией эозинофилов и тканевой инфильтрацией. В процесс часто вовлекается сердце и в дальнейшем развивается эндомиокардиальный фиброз. Эозинофилы могут быть первичными, вторичными или мелкогранулярными. Они развиваются из CD34⁺-стволовой клетки-предшественницы костного мозга и содержат целый ряд Т-клеточных цитокинов, а также ростовые факторы, включая интерлейкины 3 и 5, а также гранулоцитарный моноцитарный колониестимулирующий фактор. Цитокины и ростовые факторы индуцируют повреждение органа-мишени путем стимулирования секреции воспалительных медиаторов, что приводит к повреждению ткани, ремоделированию и фиброзу [146].

Патофизиология

Патофизиологический механизм развития эндокардита Леффлера до сих пор остается неясным. Известно, что ключевую роль в развитии заболевания играет эозинофилия. Любой патологический процесс, ассоциированный с эозинофилией, в течение нескольких недель или месяцев может привести к развитию эозинофильного миокардита [139, 140]. При этом пациент может умереть от кардиогенного шока, тромбоэмболии, почечной или дыхательной недостаточности. Гиперэозинофилия часто сопровождает аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, паразитарные инфекции или эозинофильный лейкоз [147]. На рис. 18.19 представлена ЭхоКГ пациента, страдавшего эозинофильным лейкозом, течение которого удалось стабилизировать на фоне медикаментозного лечения. В связи с тяжелой ХСН больному была выполнена декорткация ЛЖ, после которой наступило выраженное клиническое улучшение. Спустя год после операции пациент умер вследствие рецидива эозинофильного лейкоза.

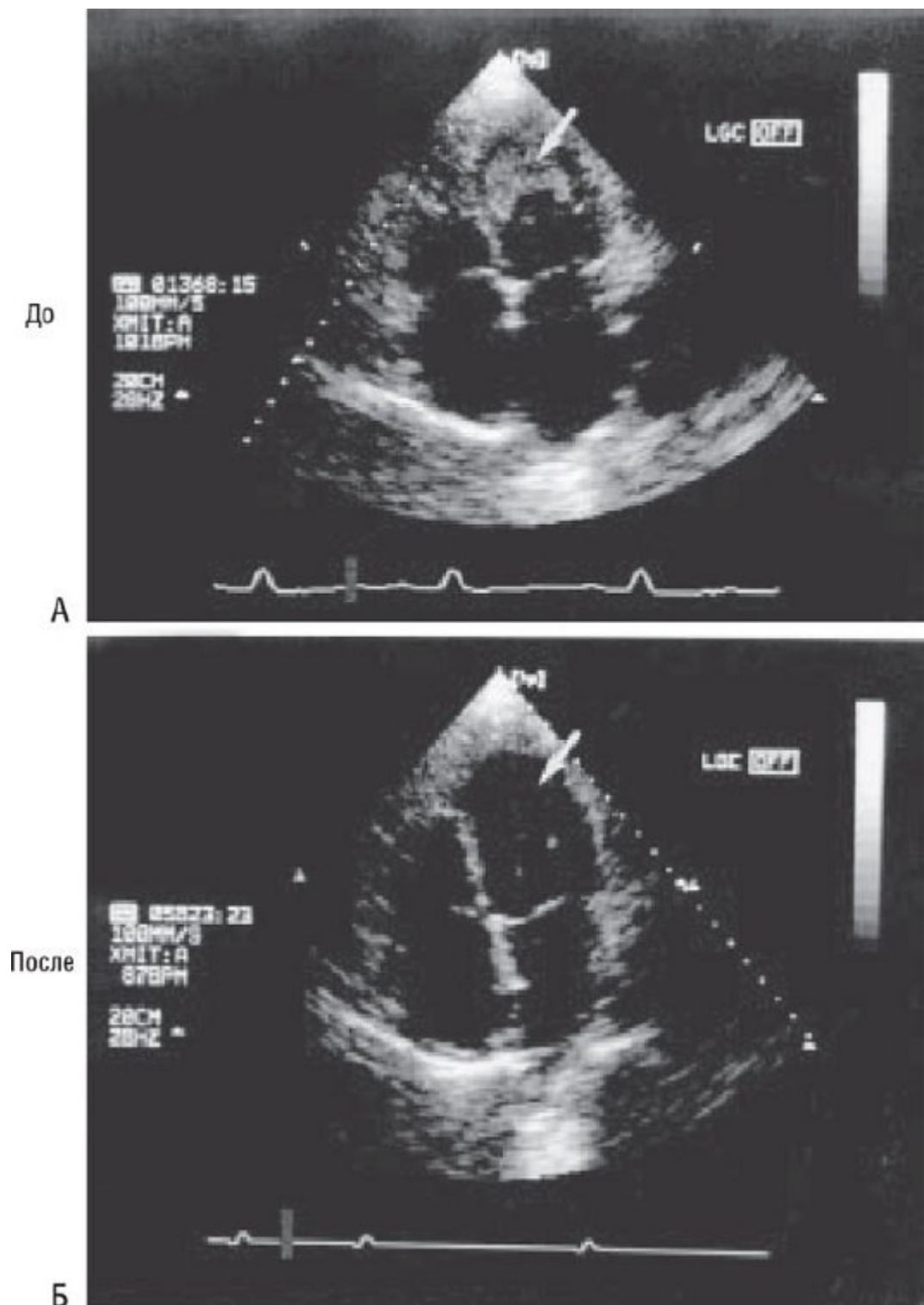


Рис. 18.19. Предоперационная (А) и послеоперационная (Б) 2D-эхокардиограмма (четырёхкамерная позиция) пациента с эозинофильным лейкозом и эндокардитом Леффлера, поражающим ЛЖ: перед операцией ЛЖ небольшой и имеет шарообразную форму; после хирургической декорткации отмечено восстановление нормального размера желудочка и уменьшение объема ЛП.

Клиническая картина

Типичные клинические симптомы эндокардита Леффлера - потеря массы тела, лихорадка, кашель, сыпь и ХСН. Несмотря на то что поражение сердца на ранних этапах развития заболевания может протекать бессимптомно, у 50% пациентов было установлено функциональное нарушение сердечной деятельности. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки обнаруживают кардиомегалию и признаки венозного застоя в легких. При ЭхоКГ у большинства пациентов регистрируют митральную или трикуспидальную регургитацию.

Системные тромбоэмболии - частые находки, как правило, сопровождающиеся неврологическими нарушениями или нарушениями функции почек. Смерть обычно наступает вследствие ХСН.

Диагностика

При рентгенографии грудной клетки обнаруживают кардиомегалию с увеличением размеров обоих предсердий, а также признаки венозного застоя в легких. На ЭКГ присутствуют неспецифические изменения сегмента *ST* и зубца *T*. Частые находки - нарушения ритма сердца, особенно ФП [138]. В диагностике заболевания важную роль играет ЭхоКГ, позволяющая обнаружить локальное утолщение в области верхушки одного или обоих желудочков с вовлечением в патологический процесс хорд (см. рис. 18.19). При доплерографическом исследовании зачастую обнаруживают легкую или умеренную митральную или трикуспидальную регургитацию, сопровождающуюся дилатацией предсердий. Систолическая функция, как правило, сохранена, но регистрируют диастолическую дисфункцию - рестриктивный тип трансмитрального кровотока [143]. При катетеризации сердца определяют выраженное повышение КДД в желудочках на фоне их небольших размеров и фиброза в области верхушки. Выполнение эндомикардиальной биопсии миокарда правого или левого желудочка позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз эндокардита Леффлера.

Лечение

Базовая терапия при РКМП - лечение СН, включающее применение диуретиков, а также иАПФ или БРА для уменьшения постнагрузки. β -Адреноблокаторы используют для контроля ЧСС, равно как и сердечные гликозиды в случае возникновения ФП. Для уменьшения риска развития системных тромбоэмболий обязательно следует назначать низкомолекулярные гепарины или прием внутрь антикоагулянтов.

Медикаментозное лечение зависит от этиологии гипер-эозинофильного синдрома. Аутоиммунные заболевания требуют назначения глюкокортикоидов или иммуносупрессивной терапии, ревматоидный артрит - биологической терапии (антитела к фактору некроза опухоли- α), а при эозинофильном лейкозе необходима цитостатическая терапия [144].

Пациентам, у которых возможности медикаментозного лечения исчерпаны, может быть рекомендовано хирургическое лечение (см. рис. 18.19). Выполнение эндокардиальной декорткации одного или обоих желудочков приводит к уменьшению симптомов нарушения сердечной деятельности и снижает сердечно-сосудистую летальность.

Прогноз

Прогноз при классическом эндокардите Леффлера плохой. Большинство пациентов погибают в течение 6-12 мес. К сожалению, у подавляющего их числа до сих пор не удается установить причины возникновения гипер-эозинофилии. Именно поэтому клинический исход заболевания часто неблагоприятный, несмотря на то что назначение глюкокортикоидов может уменьшить гипер-эозинофилию. У пациентов с гиперэозинофилией установленной этиологии прогноз несомненно лучше.

Дифференциальная диагностика

Подострую стадию эндокардита Леффлера необходимо дифференцировать с хроническим эндомиокардиальным фиброзом. Клиническая картина острого заболевания с лихорадкой, ХСН и гиперэозинофилией чрезвычайно характерна, что не вызывает затруднений при диагностике эндокардита Леффлера.

ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

Впервые эндомиокардиальный фиброз был описан в 1968 г. [134]. Эндемичный регион для этого заболевания - экваториальная Африка. В Европе регистрируют только спорадические случаи. Для эндомиокардиального фиброза характерно выраженное эндокардиальное утолщение верхушек одного или обоих желудочков, а также подклапанного аппарата [137, 138]. Фиброзирование верхушек желудочков приводит к облитерации их полостей, вследствие чего возникает препятствие при их наполнении, развиваются рестриктивные, а в случае бивентрикулярного поражения - констриктивные нарушения их функции.

Описано три варианта поражения при эндомиокардиальном фиброзе (рис. 18.20): поражение ПЖ (10% случаев), ЛЖ (40%) и обоих желудочков (50% случаев). Средний возраст заболевших в странах Африки - 30-40 лет. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 2:1. В Европе средний возраст больных - 30-50 лет, и соотношение между мужчинами и женщинами составляет 1:2.

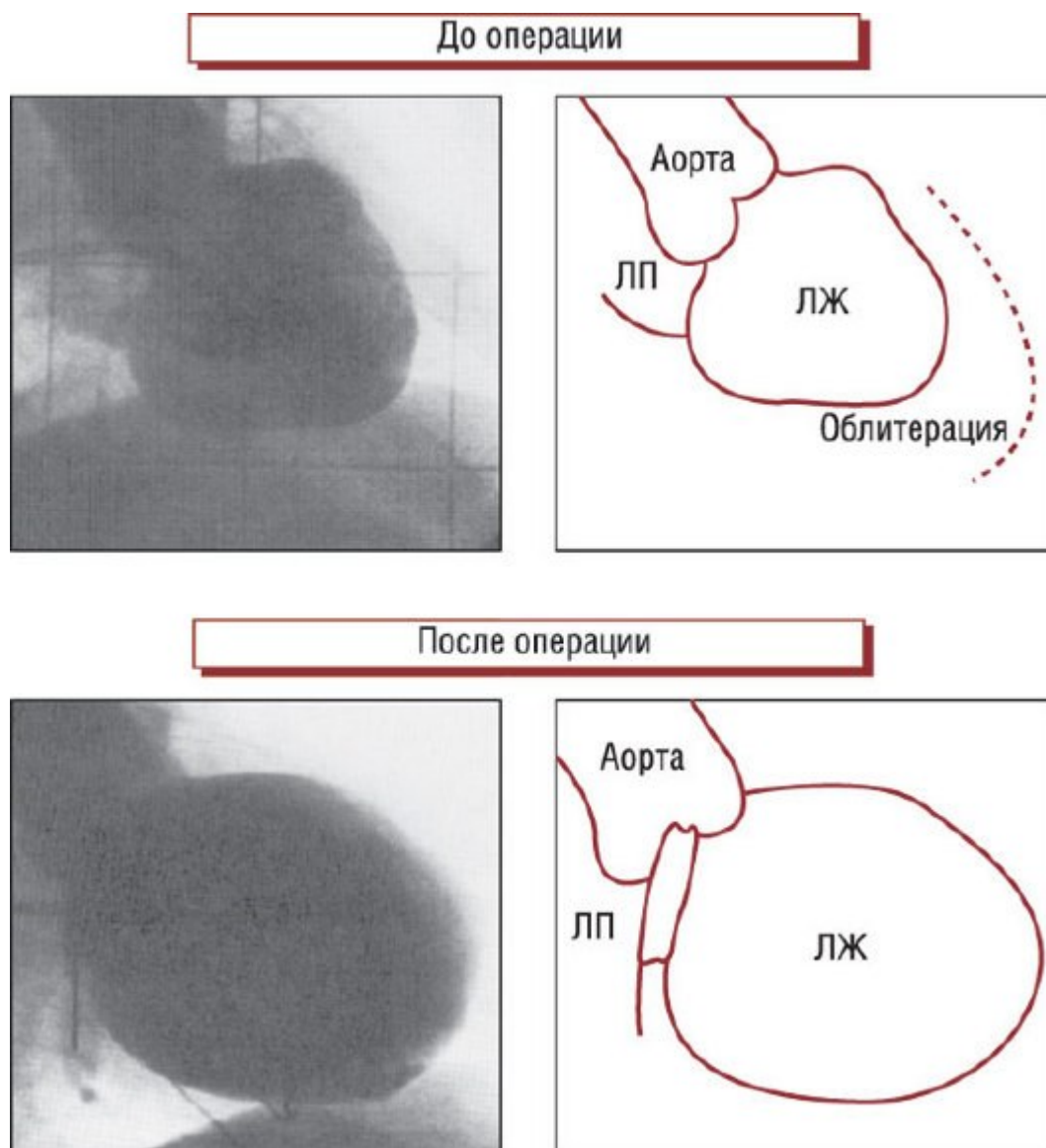


Рис. 18.20. Предоперационная (вверху) и послеоперационная (внизу) ангиограмма пациента с бивентрикулярным эндомикардиальным фиброзом: ЛЖ имеет форму шара с выраженной митральной регургитацией. После хирургической декортикации желудочек значительно дилатирован. Митральная регургитация больше не регистрируется в результате протезирования клапана. Ао - восходящая аорта. Источник (с разрешения): Hess O.M. Endomyokardfibrose. Herzkrankheiten. - Stuttgart: Thieme Verlag, 1981. - P. 4717-4721.

Этиология

Термином "первичная РКМП" обозначают идиопатический патофизиологический процесс, протекающий без явного участия инфекционного агента или аутоиммунного заболевания. По сути, РКМП представляет мультифакторное заболевание, и причин для его возникновения может быть множество, например филяриатоз - паразитарная инфекция, распространенная в странах Африки, аутоиммунные заболевания, ассоциированные с гломерулонефритом и ревматоидным артритом (в случае спорадических форм в Европе).

Общим звеном патогенеза как для эндокардита Леффлера, так и для эндомикардиального фиброза, вероятно, служит выраженная эозинофилия в периферической крови [139, 145]. Независимо от причины возникновения (паразитарная инфекция, аутоиммунное заболевание, лейкоз и др.), она может привести к развитию эндомикардиального фиброза. Эозинофилы механически разрушаются в желудочках сердца, высвобождая фактор роста фибробластов, что в итоге приводит к поражению приносящего тракта и верхушек желудочков сердца. Вследствие облитерации желудочков происходит уменьшение их объема (рис. 18.20, 18.21) и возникает поражение хорд, вызывающее митральную или трикуспидальную регургитацию. С точки зрения гемодинамики процесс облитерации ассоциирован с диастолической дисфункцией и повышением КДД, что приводит к застою в легких и развитию ПЖ-СН. Систолическая функция обычно не

нарушена, несмотря на то что камеры сердца имеют маленький размер [137]. Заболевание имеет хроническое течение. Больные могут оставаться компенсированными в течение многих лет и даже десятилетий, но развитие ХСН и ее прогрессирование может быть довольно быстрым. Единственный метод лечения эндомикардиального фиброза в настоящее время - хирургическая декортикация сердца [137].

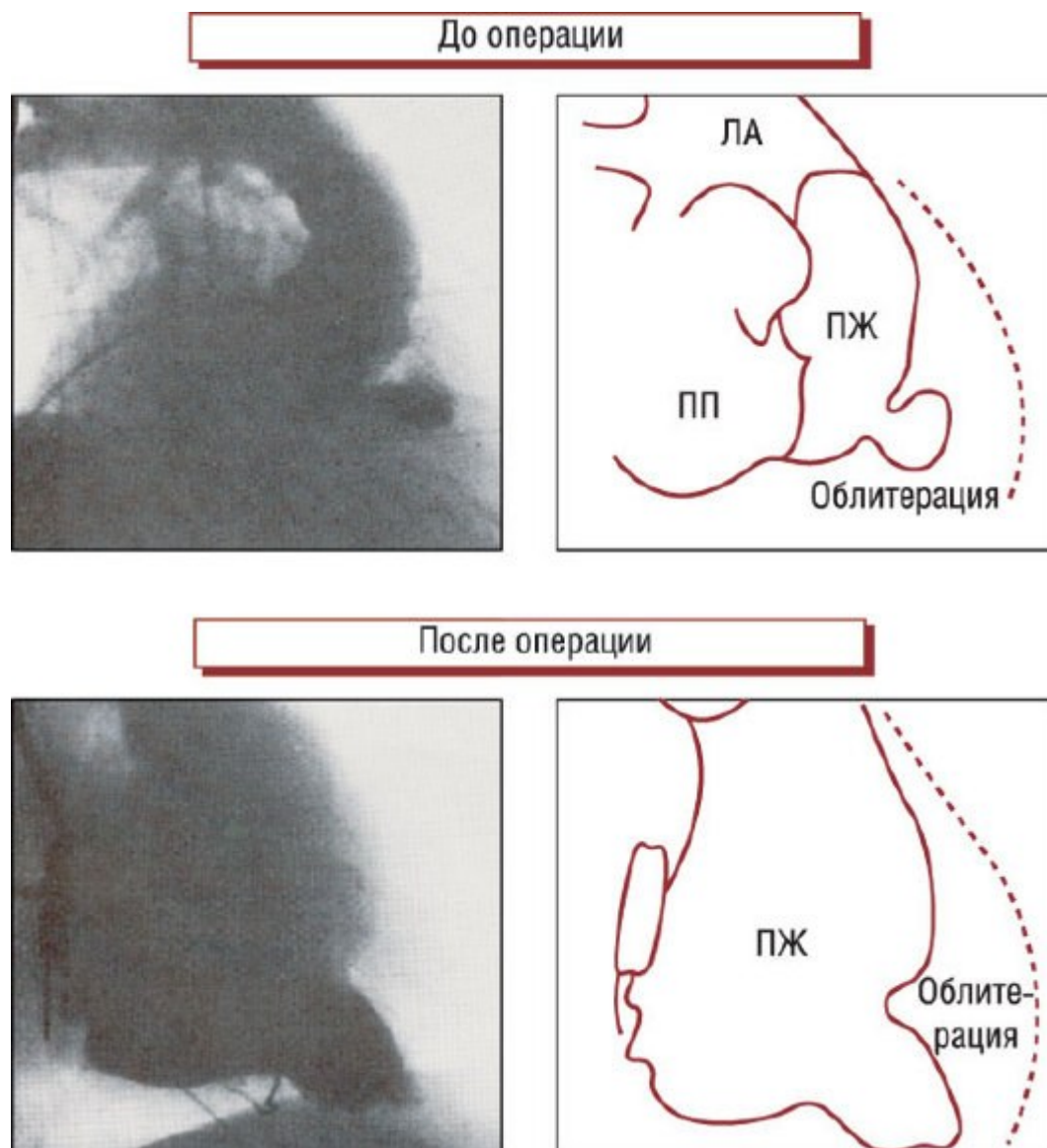


Рис. 18.21. Предоперационная (вверху) и послеоперационная (внизу) ангиограмма ЛЖ у пациента с бивентрикулярным эндомикардиальным фиброзом: патогномоничные признаки облитерации верхушки ЛЖ с остаточными бухтообразными изменениями стенки желудочка. После декортикации объем ЛЖ становится больше, но сохраняются бухтообразные изменения стенок. Протезирование клапанов было выполнено в связи с тяжелой трикуспидальной регургитацией. Источник (с разрешения): Hess O.M. Endomyokardfibrose. Herzkrankheiten. - Stuttgart: Thieme Verlag, 1981. - P. 4717-4721.

Диагностика

Наиболее важный метод диагностики эндомикардиального фиброза - 2D-ЭхоКГ с доплерографическим анализом. При исследовании обнаруживают типичную облитерацию верхушки ЛЖ (см. рис. 18.19) при сохранении сократительной способности базальных сегментов. В результате нарушения гемодинамики и диастолической дисфункции развивается дилатация предсердий, на фоне которой часто возникает ФП.

Рентгенография грудной клетки не имеет большой диагностической ценности: обнаруживают незначительное увеличение сердечной тени, признаки венозного застоя в легких и плевральный выпот. У пациентов с доброкачественным течением можно визуализировать диффузные кальцификаты в эндокарде (рис. 18.22).

ЛЖ

ПЖ

Случай 1



Случай 2



Случай 3



Случай 4



Случай 5



Случай 6



Рис. 18.22. Характерные изменения, обнаруженные при выполнении ангиографического исследования шести больным с эндомикардиальным фиброзом (конечно-диастолическое и конечно-систолическое изображение): изображение ЛЖ показано слева, ПЖ - справа. Следует обратить внимание на неравномерные очертания ПЖ и ЛЖ и бухтообразные изменения стенок ЛЖ в первом и третьем случае.

Лабораторные показатели обычно неспецифичны: можно обнаружить повышение концентрации С-реактивного белка, электролитные нарушения, возникающие вследствие приема мочегонных препаратов, и изменения в периферической крови, лежащие в основе заболевания (т.е. эозинофилия).

Лечение

Медикаментозное лечение диастолической СН применяют у пациентов с легкой и средней степенью выраженности рестрикции. Обычно назначают диуретическую терапию с иАПФ. При возникновении ФП или ТП используют сердечные гликозиды.

Наиболее эффективным лечением эндомикардиального фиброза в настоящее время считают эндокардиальную декортикацию. Обычно выполняют декортикацию одного и (или) двух желудочков с протезированием митрального или трикуспидального клапанов, так как в патологический процесс вовлекаются хорды и папиллярные мышцы. Блестящие результаты хирургического лечения были продемонстрированы в некоторых исследованиях. Осложняет лечение медленное прогрессирование систолической СН [148-156]. После выполнения декортикации у части пациентов зарегистрировано увеличение сердечных объемов (см. рис. 18.20 и 18.21) и снижение КДД в ЛЖ (рис. 18.23).

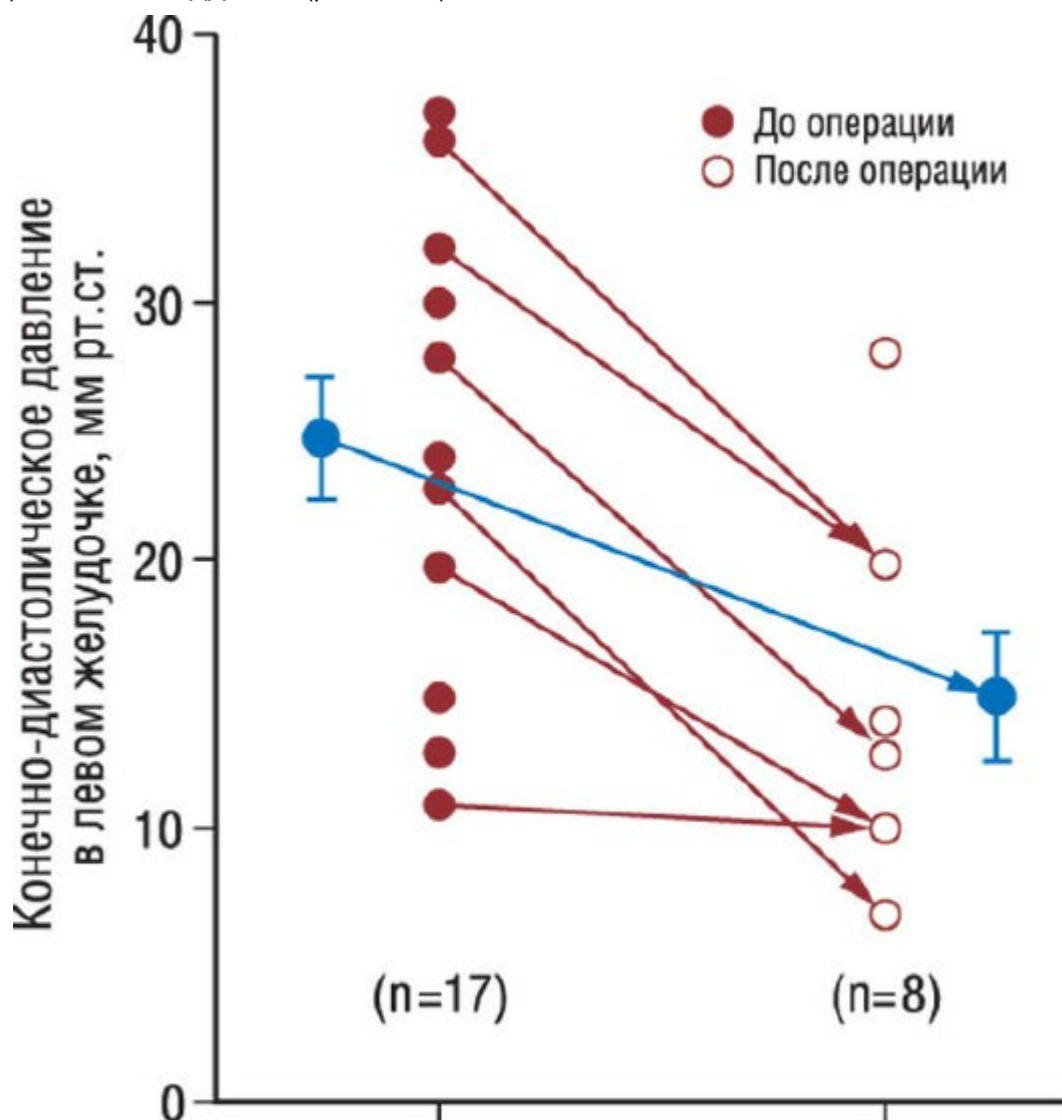


Рис. 18.23. Конечно-диастолическое давление в левом желудочке у 17 больных с эндомикардиальным фиброзом до (слева) и через 6-12 мес (справа) после успешно

выполненной декорткации ЛЖ (n=8): КДД ЛЖ уменьшается с 25 до 15 мм рт.ст. и, как следствие, улучшаются показатели диастолической функции. Источник (с разрешения): Hess O.M., Turina M., Egloff L. et al. Verlauf der Endomyokardfibrose nach chirurgischer Endokarddekortikation // Schweiz. Med. Wochenschr. - 1984. - Vol. 114. - P. 1595-1598; Schneider U., Jenni R., Turina J. et al. Long-term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery // Heart. - 1998. - Vol. 79. - P. 362-367.

Прогноз

Течение заболевания может быть достаточно стабильным в течение многих лет. Когда рестрикция становится клинически значимой, прогрессирование процесса сопровождается ухудшением качества жизни. После хирургической декорткации клиническое течение может быть стабильным, но лишь до тех пор, пока нормально функционирует оставшийся нефиброзированный миокард. В редких случаях может возникнуть рецидив эндокардита Леффлера. В практике авторов отмечен рецидив эндокардита Леффлера у пациентки спустя год после хирургической декорткации обоих желудочков. Он сопровождался эозинофилией и фиброзным утолщением стенок желудочков [155]. Пациентка скончалась через несколько дней от кардиогенного шока. Больным с тяжелым бивентрикулярным эндомикардиальным фиброзом можно рекомендовать трансплантацию сердца, но существование вторичной легочной гипертензии может служить лимитирующим фактором.

Дифференциальная диагностика

При установлении диагноза первичной РКМП необходимо проводить дифференциальную диагностику с констриктивным перикардитом вирусной этиологии, поражением ПЖ в рамках карциноидного синдрома и амилоидозом [155, 156].

Триада основных признаков эндомикардиального фиброза:

- облитерация верхушки одного или обоих желудочков (на ЭхоКГ или ангиокардиографии);
- незначительное увеличение размера сердца в сочетании с венозным застоем в легких;
- митральная и (или) трикуспидальная недостаточность и диастолическая СН.

ВТОРИЧНЫЕ ФОРМЫ

ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При инфильтративных заболеваниях продукты метаболизма, воспаления или карциноматоза заполняют строму миокарда и увеличивают его ригидность, ограничивая желудочковую релаксацию, увеличивая КДД и уменьшая УО сердца.

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз относят к большой группе заболеваний, для которых характерно нарушение вторичной и третичной структуры растворимых экстрацеллюлярных белков и их отложение в тканях в виде нерастворимых фибрилл, приводящее к изменению архитектоники ткани и дисфункции органа. Заболевание может быть как наследственным, так и приобретенным. Его классифицируют в зависимости от типа фибриллярного белка-предшественника и клинических симптомов.

Приобретенный амилоидоз

При первичном амилоидозе (AL-амилоидозе) фибриллярный белок состоит из κ- и λ-легких цепей иммуноглобулина, которые секретируются активно пролиферирующим клоном плазматических клеток. Как системное заболевание, имеющее тенденцию к быстрому прогрессированию, AL-амилоидоз часто связывают с патологическими изменениями плазматических клеток, свойственными множественной миеломе или моноклоновой гаммапатии.

Вторичный амилоидоз (AA-амилоидоз) развивается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и семейная средиземноморская лихорадка. Нефротический синдром и ХПН при амилоидозе этого типа развиваются достаточно часто. Амилоидные фибриллы состоят из протеина А.

β₂-Микроглобулиновый амилоидоз - осложнение длительного гемодиализа, обычно манифестирующее в локальной периартикулярной форме, но способное носить и системный характер.

Старческий системный амилоидоз обнаруживают у пациентов в возрасте старше 60 лет. Фибриллярным предшественником служит нормальный "дикий" тип транстиретина. Болезнь

манифестирует ХСН, АВ-блокадой, ФП и желудочковыми нарушениями ритма. Прогрессирование заболевания медленное. Прогноз при этой форме болезни лучше, чем при других формах.

Наследственный амилоидоз

Наследственный амилоидоз - результат мутации генов одного или нескольких фибриллярных белков-предшественников, включая транстиретин, аполипопротеин А₁ или А₂, лизоцим, фибриноген А (α-цепи), гелзолин и цистатин С. Фенотипические признаки зависят от типа белка-предшественника. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

Поражение сердечно-сосудистой системы при амилоидозе

При амилоидозе достаточно часто в патологический процесс вовлекается сердце. Чаще всего поражение сердечно-сосудистой системы обнаруживают при первичном амилоидозе, системной сенильной и наследственной форме заболевания. При АА-амилоидозе поражение сердца происходит и служит маркером неблагоприятного прогноза [157]. Амилоид может откладываться в миокарде, папиллярных мышцах, клапанах, проводящей системе сердца и (или) сосудах, вызывая соответствующие клинические симптомы.

Клиническая картина сердечного амилоидоза

Предположить наличие амилоидоза сердца можно в следующих случаях:

- у больных с заболеваниями сердца при диагностированном AL-амилоидозе и (или) патологии плазматических клеток;
- при дисфункции желудочков или желудочковых нарушениях ритма у больных с длительно существующими системными заболеваниями соединительной ткани или другими хроническими воспалительными заболеваниями;
- у любого пациента с РКМП неизвестной этиологии;
- у пациентов с гипертрофией ЛЖ, обнаруженной при ЭхоКГ и низковольтажной ЭКГ;
- у пациентов с ХСН, рефрактерной к стандартному медикаментозному лечению.

Диагностика сердечного амилоидоза

Протокол обследования пациента с подозрением на амилоидоз сердца включает 12-канальную ЭКГ, 2D-ЭхоКГ, а также ХМ (по показаниям). Характерные признаки амилоидоза описаны в табл. 18.6 [158]. Низковольтажная ЭКГ в сочетании с утолщением МЖП и задней стенки ЛЖ при ЭхоКГ - патогномоничные признаки амилоидоза, обнаруживаемые с помощью неинвазивных методов обследования [158]. Другими методами диагностики, представляющими диагностическую ценность, считают белковый электрофорез и генетическое обследование. Достаточно часто выполняют эндомиокардиальную био-псию. Во избежание диагностической ошибки следует одновременно забирать несколько биоптатов.

Лечение, прогноз

Лечение должно быть направлено как на основное заболевание, так и на сердечно-сосудистые осложнения. Системное лечение проводят в зависимости от типа амилоидоза (типоспецифичное), при этом важно выполнить правильную этиологическую диагностику амилоидоза. Прогноз AL-амилоидоза плохой, но в группах пациентов, получавших комбинированную терапию высокими дозами мелфалана с аутологичной трансплантацией костного мозга, была получена гематологическая ремиссия. В этой группе установлено увеличение пятилетней выживаемости, а также регрессия сопутствующих амилоидозу заболеваний [159]. Напротив, старческий сенильный амилоидоз характеризуется медленной прогрессией заболевания и не требует назначения алкилирующих цитостатических препаратов [160]. Больные с реактивным АА-амилоидозом, как правило, хорошо отвечают на противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию, уменьшающую продукцию сывороточного белка острой фазы - амилоида А.

Возникающая при амилоидозе дисфункция желудочков тяжело поддается лечению. Терапию диуретиками и вазодилататорами следует применять с осторожностью из-за риска развития гипотензии вследствие уменьшения преднагрузки. Лечение дигоксином противопоказано, так как он связывается фибриллярным амилоидом и даже в терапевтических дозах может привести к возникновению токсичного эффекта вследствие кумуляции препарата.

У пациентов с амилоидозом сердца часто присутствуют желудочковые нарушения ритма, которые могут быть предикторами ВСС. β-Адреноблокаторы следует назначать с осторожностью, так как они могут потенцировать нарушения АВ-проводимости. Кроме того, часть пациентов достаточно тяжело переносит отрицательный инотропный эффект этих средств. Пациентам с полной АВ-блокадой или брадикардией рекомендована имплантация постоянного водителя ритма.

САРКОИДОЗ

Саркоидоз - заболевание, поражающее множество систем органов и характеризующееся образованием неказеозных гранулем. Частые случаи заболеваемости в пределах одной семьи [161] наводят на мысль о том, что существует генетическая предрасположенность к этому заболеванию. Наиболее часто поражаются легкие и лимфатическая система. Поражение сердца регистрируют достаточно редко; гранулемы в миокарде обнаруживают примерно в 27% случаев [162]. Следует отметить, что микроскопические гранулемы в сердце можно не обнаружить на аутопсии, что приводит к недооценке истинной распространенности поражения сердца при этом заболевании. В действительности поражение сердца при саркоидозе обнаруживают у 58% больных [163]. Наиболее часто гранулемы в сердце формируются в области свободной стенки ЛЖ (96%), перегородки (73%), ПЖ (46%) и ЛП (7%) [164].

Улучшению прогноза больных саркоидозом способствует раннее назначение глюкокортикоидов, а также, при необходимости, иммуносупрессивной терапии. Очень важно установить диагноз как можно раньше. Ложное представление о редком поражении сердца при саркоидозе может привести к поздней диагностике этого осложнения и соответственно к позднему началу лечения. По данным одного из исследований, у 65% пациентов саркоидоз сердца был диагностирован лишь посмертно [162]. У 14% пациентов с подтвержденным по данным биопсии саркоидозом легких имела только диастолическая дисфункция ЛЖ, но отсутствовали другие признаки поражения сердца [165]. Эти данные подчеркивают важность ранней субклинической диагностики саркоидозной КМП.

Клиническая картина саркоидоза сердца

Возникновение нарушений ритма или их симптомов (головокружения, предобморочные состояния и обмороки) у пациента с саркоидозом свидетельствует о вовлечении сердца в патологический процесс. Также рекомендовано обследовать пациентов с одышкой без признаков поражения легких, особенно если имеются признаки СН. Учитывая то, что поражение сердца при саркоидозе может манифестировать с ВСС, пациентам рекомендовано периодически выполнять 12-канальную ЭКГ, ЭхоКГ и ХМ (по показаниям).

Изолированный саркоидоз сердца регистрируют достаточно редко и, как правило, он служит признаком системного процесса. Поражение сердца может манифестировать после излечения саркоидоза легких. Часто невыраженным признакам заболевания легких уделяют недостаточно внимания. Например, кашель или одышку расценивают как признак инфекции или аллергической реакции. Именно поэтому жалобы и симптомы со стороны сердца могут быть первыми признаками саркоидоза. Заболевание можно заподозрить в следующих случаях:

- у пациентов юного возраста с нарушением проводимости;
- у больных ДКМП с АВ-блокадой, патологическим утолщением стенок, региональными нарушениями сократимости или дефектами перфузии в переднеперегородочной или верхушечной зоне, с положительной реакцией на нагрузку [166];
- у больных с устойчивой возвратной ЖТ [167] и неспецифическими изменениями на ЭКГ и ЭхоКГ при отсутствии патологических изменений венечных артерий, подтвержденными ангиографически;
- у больных РКМП неясной этиологии;
- при подозрении на аритмогенную дисплазию ПЖ с АВ-блокадой или симптомами хронического заболевания легких [168].

Диагностика саркоидоза сердца

Минимальная программа обследования пациента с подозрением на саркоидоз включает 12-канальную ЭКГ, ЭхоКГ и ХМ (табл. 18.7).

Лечение

При поражении сердца базовым лечением считают назначение глюкокортикоидов. Его раннее начало (сразу после установления диагноза) позволяет предупредить прогрессирование заболевания. На фоне проводимой терапии наступает достоверное улучшение: исчезновение нарушений ритма, а также дефектов перфузии [169]. Рекомендовано начинать лечение глюкокортикоидами до развития систолической дисфункции ЛЖ и развития СН. Имплантация кардиостимулятора с целью лечения брадикардии в совокупности с применением глюкокортикоидов улучшает прогноз пациентов и способствует уменьшению летальности от ВСС. Главной причиной смерти при саркоидозе сердца остается СН [170]. При возникновении систолической СН рекомендовано назначение иАПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов и

β-адреноблокаторов. У пациентов с патологическими изменениями проводящей системы β-адреноблокаторы следует применять с осторожностью и под контролем ЭКГ.

Антиаритмическая терапия при лечении возвратной ЖТ носит эмпирический характер. Установка ИКД рекомендована всем пациентам с саркоидозом сердца и ЖТ. Кроме оптимальной защиты от ВСС, ИКД способен контролировать ЖТ, рефрактерную к антиаритмической терапии. В качестве последнего средства для лечения ЖТ, резистентной к медикаментозному лечению, можно также рекомендовать катетерную абляцию.

БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Болезни накопления - результат врожденного дефекта метаболизма, вследствие чего происходит накопление субстрата или промежуточного продукта метаболической цепочки. Внеклеточное расположение метаболита позволяет рассматривать болезни накопления как инфильтративные заболевания, при которых отложения ограничиваются стромой миокарда. Отложение патологического метаболита в сердце оказывает токсичный эффект на кардиомиоциты и индуцирует развитие концентрической (ГКМП-подобный фенотип) или эксцентрической (ДКМП-подобный фенотип) гипертрофии миокарда.

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз относят к генетически детерминированным нарушениям метаболизма железа, в результате которых происходит гиперпродукция и отложение железа в тканях. В связи с повреждающим действием свободных радикалов страдают функции различных органов. Наиболее часто поражаются печень, поджелудочная железа, суставы и сердце. Гемохроматоз, развивающийся у взрослых, связан с мутацией *HFE*-гена, локализованного в коротком плече хромосомы 6, и, реже, с мутацией гена, кодирующего рецептор 2 трансферрина (*TfR2*) [171]. Для этого варианта заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип наследования с различной пенетрантностью. Примерно 5-10% жителей Европы гетерозиготны, в то время как гомозиготный вариант обнаруживают у пяти из 1 тыс. человек. Выраженные симптомы болезни редко возникают у женщин детородного возраста в силу защищающих их ежемесячных потерь крови во время менструации.

В естественном течении гемохроматоза, дебютировавшего во взрослом возрасте, можно выделить три фазы. Первая из них - фаза биохимических изменений, при которой определяют увеличенное содержание железа в крови и повышение насыщения железом трансферрина. Более чем у 50% *HFE*-гомозигот (в основном, с мутацией *C282Y*) наступает вторая фаза - фаза вторичных отложений. При этом железо откладывается в тканях паренхиматозных органов, что также сопровождается повышением концентрации ферритина в крови. У части пациентов развивается финальная фаза заболевания, при которой происходит нарушение функций органов-мишеней.

Указанная схема последовательного отложения железа нехарактерна для ювенильного наследственного гемохроматоза, при котором нарушение функций органов происходит уже в возрасте 30 лет и сопровождается гипогонадизмом и нарушением толерантности к глюкозе. Осложнения со стороны сердца также регистрируют достаточно часто. Они могут привести к преждевременной смерти вследствие возникновения устойчивой к лечению СН. Мутации происходят в генах, кодирующих гепсидин (*HAMP*) и гемоювелин (*HJV*) [171].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Несмотря на то что изолированное поражение сердца при гемохроматозе регистрируют достаточно редко, заболевание иногда дебютирует осложнениями со стороны этого органа. Расположение и количество отложений железа определяет тип и степень нарушения работы сердца. Чаще всего поражаются желудочки, что ведет к развитию ДКМП, но могут развиваться и рестриктивные нарушения. Своевременное проведение ЭхоКГ позволяет обнаружить поражение сердца на доклинической стадии.

При гистологическом окрашивании железо обнаруживают преимущественно в саркоплазме и оно обычно отсутствует в строме миокарда. Следовательно, гемохроматоз сердца в большей степени относят к болезням накопления, нежели к инфильтративным заболеваниям. Об этом свидетельствует и нормальная толщина стенок желудочков [172]. Электронная микроскопия позволяет обнаружить железо в цитоплазме, ядре и митохондриях клеток. В токсичном действии железа на клетки немаловажная роль принадлежит активным формам кислорода, повреждающим митохондрии с развитием прогрессирующей митохондриальной дисфункции.

В соответствии с этой гипотезой, гемохроматозом поражаются преимущественно органы с высокой митохондриальной активностью: печень, поджелудочная железа и сердце. Следует отметить, что

желудочковые тахикардии при этом заболевании регистрируют достаточно редко. Это, вероятно, связано с тем, что дегенеративные и фиброзные изменения миокарда выражены незначительно. Тем не менее при развитии СН ЖЭС или даже ЖТ нередки, и их лечение может вызывать определенные трудности [174]. Устойчивая ЖТ не купируется в/в введением лидокаина, прокаинамида и пропафенона; эффективна лишь электроимпульсная РСТ. Для восстановления синусового ритма также с успехом применяют амиодарон [175]. Когда в клинической картине гемохроматоза присутствуют рецидивирующие обмороки, они, как правило, обусловлены спонтанной и индуцируемой полиморфной ЖТ. В этом случае может не быть серьезных нарушений функции желудочков или сахарного диабета, хотя лабораторные показатели функций печени могут быть слегка повышены. Напротив, при МРТ обнаруживают выраженное снижение интенсивности сигнала в печени, что позволяет использовать этот метод для диагностики гемохроматоза. Кроме того, МРТ можно использовать для мониторинга интенсивности отложения железа в миокарде [176].

ФП или ТП, а также НЖТ при гемохроматозе встречаются довольно часто. Их возникновение, вероятно, связано с отложением железа в предсердиях или повышением давления в них на фоне диастолической дисфункции ЛЖ. Вовлечение в патологический процесс проводящей системы может манифестировать в виде АВ-блокад различной степени или развитием синдрома слабости синусового узла.

Лечение

Основной метод лечения гемохроматоза сердца - регулярное кровопускание, которое может привести к частичному или полному исчезновению дисфункции желудочков и нарушений ритма сердца. Уменьшение отложений железа в сердце можно подтвердить с помощью серии эндомикардиальных биопсий. Кроме того, неинвазивную оценку проводимого лечения можно осуществлять с помощью МРТ сердца. Также необходимо контролировать показатели периферической крови, концентрацию ферритина в крови и насыщение трансферрина железом. Следует отметить, что чрезмерно быстрая мобилизация железа также может быть сопряжена с риском поражения органов-мишеней. Кроме того, проводят обычное лечение СН и нарушений ритма сердца.

К сожалению, корреляция между отложением железа в сердечной мышце и его функцией может нарушаться при прогрессировании заболевания [177]. Было высказано предположение, что существует порог, за которым токсичное воздействие накопленного железа в миокарде приводит к возникновению постоянных ультраструктурных или метаболических расстройств. Уменьшение отложений железа в миокарде на этом этапе не приводит к улучшению функционирования сердца. Именно поэтому крайне необходима ранняя диагностика гемохроматоза и выполнение профилактических кровопусканий на ранних этапах заболевания. Кроме того, проводят обследование родственников пациента первой степени родства. Эту задачу может облегчить доступное в последние годы генетическое тестирование.

ГЛИКОГЕНОВЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Гликогенозы - группа наследственных метаболических нарушений, характеризующихся нарушением работы ферментов, регулирующих синтез или деградацию гликогена. Гликоген или его метаболиты откладываются в печени, сердце, скелетной мускулатуре и (или) ЦНС. Поражение сердца характерно для гликогенозов II, III и IV типов [178]. При этом чаще всего обнаруживают гипертрофию ЛЖ, которая может имитировать ГКМП. Также могут развиваться нарушения рестриктивного характера. На поздних стадиях заболевания могут возникать расширение полостей сердца и систолическая дисфункция, имитирующая ГКМП. Также описаны нарушения проводящей системы сердца.

Болезнь накопления гликогена II типа

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) вызван дефицитом фермента кислой α -глюкозидазы (мальтазная кислота) [179], которая расщепляет α -1,4- и α -1,6-гликозидные связи гликогена. Тип наследования при этом заболевании аутосомно-рецессивный. После диагностики этого заболевания первостепенную важность приобретают генетическое консультирование и семейный скрининг.

Детская форма гликогеноза II типа обычно манифестирует в первые месяцы жизни плохой прибавкой массы тела, общей гипотонией и слабостью. Характерны макроглоссия и умеренная гепатомегалия. Кардиомегалия, обнаруженная при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, может свидетельствовать о заболевании. В крови определяют заметное повышение активности креатининкиназы. Диагноз подтверждают анализом ферментов мышц или фибробластов кожи. Активность кислой α -глюкозидазы оценить практически невозможно.

При анализе ЭКГ обнаруживают отклонение оси сердца влево, короткий интервал *P-R*, высокий вольтаж комплексов *QRS* и нарушение реполяризации. Характерные изменения при ЭхоКГ - выраженная бивентрикулярная концентрическая гипертрофия [180], которая первоначально напоминает ГКМП и может быть связана с обструкцией выходного тракта ЛЖ. На начальных этапах заболевания систолическая функция сохранена или даже повышена. В дальнейшем по мере расширения желудочков, вызванного прогрессированием заболевания, систолическая функция ухудшается. Слабость диафрагмы и межреберных мышц может потребовать проведения искусственной вентиляции легких, но высокое давление в дыхательных путях может привести к снижению наполнения желудочков и плохо переноситься пациентами [181]. Смерть наступает вследствие прогрессирования кардиореспираторной недостаточности.

При аутопсии обнаруживают дву- или трехкратное увеличение размеров сердца. Присутствует фиброэластическое утолщение эндокарда. При гистологическом исследовании визуализируют накопления гликогена в кардиомиоцитах, который располагается внутри связанных с мембраной клетки вакуолях или свободно в цитоплазме. Исследование скелетной мускулатуры позволяет обнаружить аналогичные изменения.

Болезнь Помпе, манифестирующую в младенческом возрасте, долгое время считали смертельной. Пациенты не доживали до возраста одного года. В настоящее время заместительная терапия ферментами перспективна и подчеркивает важность ранней диагностики заболевания, в силу того что терапевтическое окно достаточно узкое. Ограниченные клинические испытания рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазы, применявшейся при лечении младенцев, продемонстрировали уменьшение размеров сердца, улучшение функционирования скелетной мускулатуры и увеличение продолжительности жизни [181, 182].

Гликогеноз II типа с поздним началом в возрасте старше 12 мес ассоциирован не с отсутствием кислой α -глюкозидазы, а с ее сниженной активностью ($\leq 10\%$ нормы у детей и 40% у взрослых). Заболевание может развиваться и в старческом возрасте [183]. Интересным фактом считают то, что в клинической картине доминируют проксимальная миопатия и дыхательная недостаточность. Поражение сердца регистрируют редко. Вероятно, даже низкой активности фермента достаточно для защиты сердца.

Болезнь накопления гликогена III типа

Гликогеноз III типа (болезнь Форбса или синдром Кори) возникает вследствие дефицита фермента амило-1,6-глюкозидазы, участвующего в "разрезании" молекулы гликогена при гликогенолизе. Поскольку боковые цепи гликогена полностью не отщепляются, главные цепи становятся недоступными для фосфорилазы. В результате продукция глюкозы резко снижается, а в печени и других органах накапливается патологическая форма гликогена - декстрин [184].

Для гликогеноза III типа характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Клиническую неоднородность этой формы заболевания частично можно объяснить многообразием обнаруженных мутаций. Среди клинических симптомов преобладает гипогликемия натощак и гепатомегалия. Обычно для пациентов подросткового возраста характерно лишь нарушение функций печени. Также описаны случаи развития цирроза печени. Поражение сердечной мышцы обычно принимает форму гипертрофии ЛЖ, имитирующей ГКМП, которая может сопровождаться переднесистолическим движением МК и обструкцией выходного тракта ЛЖ [185]. У многих пациентов, имеющих ЭхоКГ-признаки заболевания, клинические симптомы отсутствуют. Несмотря на это, описаны случаи дилатации обоих желудочков, возвратной устойчивой ЖТ и ВСС. При МРТ можно обнаружить задержку накопления гадолиния. На основании этих данных можно предположить, что прогрессирующий фиброз миокарда служит субстратом для дилатации полостей сердца и возникновения возвратной ЖТ.

Болезнь накопления гликогена IV типа

Гликогеноз IV типа - заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефицитом фермента амило-1,4-1,6-трансглюкозидазы, который участвует в синтезе гликогена в точках ветвления гликогенового дерева [186]. Накопление патологических форм гликогена в печени может вызвать развитие цирроза печени и печеночной недостаточности в раннем детском возрасте. Тем не менее также описаны формы заболевания, для которых нехарактерно прогрессирующее течение [187]. При этом заболевании может развиваться скелетная миопатия и поражение сердца, начинающееся с ХСН. Описана форма гликогеноза IV типа, характеризующаяся поздним началом, полным отсутствием фермента, участвующего в синтезе гликогена в точках ветвления, и развитием ДКМП в подростковом возрасте [188].

Болезнь Фабри

Болезнь Андерсона-Фабри - болезнь накопления, при которой дефицит фермента α -галактозидазы (α -Gal A) приводит к прогрессирующему отложению гликофинголипидов в тканях.

Гликофинголипиды - компоненты цитоплазматической мембраны, которая состоит из внешнего сахаридного комплекса и липидов, так называемых церамид. Яркий пример гликофинголипидов - антиген, определяющий группу крови по системе ABO. Заключительный этап разрушения фермента α -галактозидазы происходит внутри лизосом и требует действия ряда гидролитических ферментов. α -Gal A - лизосомальная гидролаза, ответственная за деградацию гликолипидов с конечным α -галактозаминным радикалом. При болезни Фабри в связи с отсутствием активности α -Gal A этот субстрат накапливается внутри клеток.

Ген α -Gal A расположен в локусе Xq22 хромосомы X. Сцепленное с полом наследование реализуется в основном за счет мужчин-носителей гена и встречается с частотой 1: 40 000-60 000. Различная степень выраженности клинических признаков заболевания может встречаться и у женщин-носителей в результате результат случайной X-хромосомной инактивации [189, 190].

При болезни Фабри преимущественно происходит поражение кожи, эндотелия, почек, печени, поджелудочной железы и нервной системы (табл. 18.8). Достаточно часто поражается сердце. Клинические симптомы манифестируют в детстве или юности, в среднем в возрасте 10 лет. К сожалению, неспецифические симптомы могут быть истолкованы как признаки "болезни роста" или ревматологического заболевания. Для болезни Фабри характерно прогрессирующее течение. Начиная с подросткового возраста развиваются неврологические, сердечные и почечные осложнения. Средняя продолжительность жизни составляет около 40 лет. Благодаря почечному гемодиализу продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри в последнее время увеличилась примерно на десятилетие. Тем не менее, важным шагом в лечении заболевания считают разработку заместительной терапии, для успешности которой важна ранняя диагностика заболевания. Клинические испытания генно-инженерной и человеческой рекомбинантной α -Gal A показали заметное и быстрое снижение в крови и тканях концентрации глоботриаозилцерамида, уменьшение болей и улучшение функций почек [189].

Атипичная форма болезни Фабри может манифестировать в возрасте старше 40 лет. Фенотипические признаки мягкие и ограничиваются поражением одной системы органов. Также регистрируют изолированное поражение сердца или почек. У таких больных присутствует остаточная ферментативная активность, в то же время содержание α -Gal A обычными способами практически не определяется.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Внутриклеточные отложения гликофинголипидов обнаруживают в миокарде, проводящей системе, клапанах сердца и сосудистой эндотелии. Поражение миокарда обычно манифестирует с ГКМП-подобной КМП. Наиболее частый признак - концентрическая гипертрофия (37%) и асимметричная гипертрофия перегородки (10%). Эксцентричная и дистальная модель гипертрофии менее распространена [4, 191, 192]. Выраженность гипертрофии находится в положительной корреляционной зависимости с возрастом пациента и обратной - с активностью α -Gal A. АД не считают основной детерминантой развития гипертрофии ЛЖ. При этом варианте болезни Фабри может присутствовать переднесистолическое движение МК и обструкция выходного тракта ЛЖ. Как и при ГКМП, систолическая функция, как правило, сохранена. Возможно нарушение диастолической функции от легкой до умеренной степени. Рестриктивный тип диастолической дисфункции обнаруживают редко. Отложения составляют лишь около 1% массы миокарда ЛЖ. Существует мнение, что метаболические расстройства вызывают компенсаторную гипертрофию ЛЖ, механизм которой еще предстоит выяснить.

Утолщение папиллярных мышц и створок МК, сопровождающееся гемодинамически незначимой регургитацией, отмечают более чем у половины больных. ПМК обнаруживают реже. У небольшой группы пациентов регистрируют незначительные структурные аномалии АК [191].

При болезни Фабри возможно развитие ФП и неустойчивой ЖТ, хотя точные данные о распространенности нарушений ритма отсутствуют. АВ-блокада различной степени связана с вовлечением в патологический процесс проводящей системы.

Отложение гликофинголипидов преимущественно в эндотелии сосудов головного мозга ассоциировано с развитием преждевременных инсультов. Преимущественно затрагиваются сосуды вертебробазилярного бассейна. Эндотелиальная дисфункция коронарных капилляров способствует развитию субэндокардиальной ишемии. Артериальная гипертензия и дислипидемия, связанные с ХПН, могут способствовать развитию ИБС при болезни Фабри. Есть сообщения об относительно большом числе курильщиков среди популяции больных с болезнью Фабри. Высказано предположение, что курение может облегчать нейропатические боли, характерные для этого заболевания.

Клиническая картина

У пациентов с болезнью Фабри обнаруживают те же симптомы, что и у пациентов с саркомерным вариантом ГКМП: боли в грудной клетке стенокардитического характера, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, обмороки и предобморочные состояния. При болезни Фабри, протекающей с изолированным поражением сердца, системные симптомы отсутствуют, и диагностика зависит от результатов лабораторного определения активности фермента и (или) эндомикардиальной биопсии. У пациентов-мужчин активность α -Gal A в крови и периферических лейкоцитах снижена или не определяется. Оценка активности α -Gal A у 79 больных с поздним началом ГКМП показала, что 6% пациентов с ГКМП страдают болезнью Фабри [4]. Наследование, сцепленное с хромосомой X, будет указывать на это заболевание. Именно поэтому пациенты мужского пола с ГКМП должны проходить скрининговое обследование на болезнь Фабри.

Носители женщины-гетерозиготы, напротив, могут иметь относительно высокую остаточную активность α -Gal A, что ограничивает диагностическую ценность определения активности фермента. Болезнь можно предположить только в том случае, если у них есть родственник-мужчина с подтвержденным диагнозом болезни Фабри. Эндомикардиальная биопсия поможет уточнить диагноз. Среди 34 женщин с поздним началом ГКМП при гистологическом исследовании и (или) электронной микроскопии в 12% случаев были обнаружены признаки болезни Фабри [192]. Генетическое тестирование может облегчить семейное обследование. Большинство семей с болезнью Фабри имеют индивидуальные мутации, что объясняет многообразие клинических симптомов заболевания и его прогноза. *De novo* мутации возникают редко.

Основа специфического лечения - заместительная терапия. Для облегчения клинических признаков поражения сердца при болезни Фабри используют стандартную тактику и лечение.

ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Радиационное излучение может причинить ущерб любым тканям и органам, в том числе перикарду, миокарду, клапанам, проводящей системе сердца и венечным артериям. Большая часть знаний о ССЗ, вызванных лучевой терапией, основана на результатах наблюдения за пациентами с болезнью Ходжкина. Радиационное облучение грудной клетки также используют для лечения рака молочной железы, легких и семиномы [193]. Клиническое течение ССЗ, вызванных воздействием радиационного излучения, будет более изученным после того, как улучшатся показатели долгосрочного выживания больных с онкологическими заболеваниями.

Поражение миокарда

Существует, по крайней мере, два механизма, лежащих в основе повреждения миокарда облучением: микроциркуляторные нарушения и свободно-радикальное повреждение. В экспериментах на животных показано, что процесс повреждения можно разделить на три этапа. Острая фаза наступает вскоре после воздействия радиации и характеризуется острым воспалением артерий малого и среднего диаметра. Далее следует фаза латентного повреждения, в ходе которой повреждаются эндотелий капилляров, происходит тромботическая окклюзия и развивается ишемия. Со временем наступает гибель кардиомиоцитов и развивается фиброз. К счастью, у большинства пациентов после лучевой терапии поражение миокарда протекает достаточно мягко и чаще всего не сопровождается клиническими симптомами. Клинически выраженная КМП встречается достаточно редко и чаще всего протекает по рестриктивному типу. ДКМП-подобная КМП развивается у пациентов, получавших лечение антрациклиновыми антибиотиками, так как кардиотоксичность производных антрациклина в ходе лучевой терапии повышается.

Перикардит

Перикардиты также могут возникать после перенесенного облучения. Для них характерно отсроченное начало. Развитие острого раннего перикардита обычно ассоциировано с индуцированным радиацией некрозом больших опухолей, расположенных рядом с сердцем. Развитие отсроченных осложнений после лучевой терапии - достаточно редкое явление.

Отсроченное поражение перикарда может развиваться спустя месяцы и годы после лучевой терапии и манифестировать в двух частично сочетающихся вариантах:

острый перикардит, у 20% пациентов трансформирующийся в хронический констриктивный перикардит;

хронический выпотной перикардит, который может развиваться спонтанно спустя годы.

Пациентам, имеющим симптомы и (или) риск возникновения гемодинамических нарушений, можно рекомендовать тотальную парикардальную перикардэктомию, которая ассоциирована с более благоприятным прогнозом, нежели выполнение перикардиоцентеза.

Поражение проводящей системы (нарушения ритма)

Распространенность и частота возникновения поражения проводящей системы сердца после лучевой терапии неизвестны. Его позднее возникновение затрудняет установление причинно-следственной связи с перенесенной лучевой терапией, но описаны случаи развития после облучения синдрома слабости синусового узла и АВ-блокады разной степени. Чаще последние возникают не на инфранодальном уровне, а на уровне непосредственно АВ-узла. Также регистрируют наджелудочковые и желудочковые аритмии.

Поражение клапанов

Среди 294 больных с ходжкинской лимфомой, получавших лучевую терапию и не имевших нарушений сердечной деятельности, у 29% было обнаружено поражение клапанов сердца, которое потребовало назначения антибактериальной терапии. Поражение АК встречалось чаще, чем митрального и трикуспидального, вероятно, вследствие его наиболее близкого расположения к источнику излучения. Есть сообщения как о развитии клапанных стенозов, так и о возникновении СН без указания частоты распространенности указанных нарушений. Частота обнаружения дисфункции клапанов увеличивается со временем, прошедшим после лучевой терапии.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов, получавших лучевую терапию на область средостения, отмечен повышенный риск возникновения ИБС. Левая передняя нисходящая и правая венечные артерии находятся в зоне типичного лучевого покрытия и поражаются наиболее часто. Чаще всего обнаруживают проксимальные стенозы с захватом устья венечных артерий [194]. ИБС, как правило, развивается у пациентов, имеющих, по крайней мере, один из установленных факторов риска до начала лучевой терапии.

Клиническая картина

У пациентов с ССЗ, возникшими вследствие облучения, присутствуют характерные симптомы. Острый перикардит сопровождается болями в грудной клетке и лихорадкой, в то время как поражение миокарда может дебютировать нарастающей одышкой. Большинство больных, прошедших лучевую терапию, симптомов не имеют. Субклиническая дисфункция миокарда, перикардальный выпот и клапанная дисфункция более распространены, чем клинически выраженная патология. Вследствие повреждения излучением нервных окончаний сердца бессимптомный ИМ регистрируют в этой группе чаще, чем в общей популяции населения.

Пациентам, получающим лучевую терапию, для диагностики скрытых аномалий необходимо периодически проводить обследование сердечно-сосудистой системы [195]. Неинвазивное обследование должно включать 12-канальную ЭКГ, пробу с физической нагрузкой, ХМ ЭКГ и оценку липидного профиля. По показаниям можно выполнять МРТ (см. главу 5). Таким пациентам необходимы постоянный мониторинг и своевременное обнаружение факторов риска развития ИБС, а также первичная профилактика при их возникновении. Больным с изменениями клапанов следует проводить профилактику инфекционного эндокардита. Наступление беременности ассоциировано с повышенной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, поэтому пациентки нуждаются в тщательном обследовании и оценке состояния сердечно-сосудистой системы до родов.

Современная техника проведения лучевой терапии подразумевает применение низких доз общего облучения, а также использование специальных экранов для уменьшения облучения сердца и снижения риска развития заболеваний. Антиоксиданты и дексразоксан защищают от кардиотоксического действия антрациклинов, а амифостин[®] уменьшает токсичный эффект радиации. По возможности следует избегать сочетанного проведения кардиотоксичной химио- и лучевой терапии. Лечение артериальной гипертензии и гиперлипидемии также может уменьшить вероятность развития ИБС в будущем.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно классификации КМП, принятой ВОЗ в 1996 г., к АКМП относят группу заболеваний миокарда, характеризующихся структурными и функциональными нарушениями ПЖ, возникшими вследствие локальной или диффузной атрофии и замещения миокарда жировой или фиброзной тканью [38]. Чаще всего поражаются выносящий тракт, верхушка и подклапанная область

свободной стенки ПЖ. МЖП в патологический процесс обычно не вовлекается и остается интактной [196]. Наиболее часто АКМП страдают мужчины в возрасте 15-35 лет [197].

Морфологические изменения в сердце приводят к развитию региональной или глобальной дисфункции ПЖ и жизнеугрожающих нарушений ритма, исходящих из ПЖ (ЖЭС, устойчивая ЖТ, ФЖ), что может послужить причиной ВСС у молодых пациентов с предположительно здоровым сердцем [196, 198].

АКМП впервые описана Фонтеном (Fontaine) и соавт. в 1977 г. С тех пор достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза, патологической анатомии и клинической картины этого заболевания [199-204].

В то же время все еще отсутствует полная информация о генетической предрасположенности и течении АКМП. Требуют дальнейшего изучения и разработки способы диагностики, стратификация риска, а также методы лечения пациентов с высоким риском развития заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Причинами замещения миокарда ПЖ жировой тканью при АКМП могут быть апоптоз кардиомиоцитов [205], воспалительные изменения [196, 202, 206], генетическая предрасположенность к атрофии миокарда [202], а также участие вирусной инфекции в патогенезе АКМП [207]. Известны отдельные регионы в Греции и северной Италии, где семейный анамнез наводит на мысль о наследственном характере заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, различной пенетрантностью и фенотипами [197, 208-210]. В связи с трудностью диагностики АКМП, а также с тем, что у многих больных отсутствуют клинические симптомы и болезнь может дебютировать с ВСС, истинная распространенность АКМП остается неизвестной [211].

ГЕНЕТИКА

Семейный анамнез при АКМП можно проследить в 30-50% случаев [197]. Также возможны спорадические или семейные формы заболевания с неполной пенетрантностью и изменчивым фенотипом. Носителями этого нарушения могут быть как мужчины, так и женщины. Кроме того, и те, и другие могут передавать его по наследству.

В настоящее время обнаружено десять локусов в семи хромосомах, мутации которых могут привести к возникновению АКМП (табл. 18.9) [212]. Были идентифицированы три белка, нарушение выработки которых индуцирует развитие заболевания. В случае редкой наследственной формы АКМП с пенетрантностью 90% установлен дефект в гене хромосомы 17, кодирующем цитоскелетный белок плакоглобин [213]. Генетический анализ при схожей форме АКМП, для которой характерны кератодермия, густые кучерявые волосы в детстве и развитие СН в юности, позволил обнаружить мутацию в хромосоме 6p23-p24, кодирующей десмоплакин, - белок, необходимый для прикрепления промежуточных филаментов к десмосоме [214]. Мутация рианодиновых рецепторов сердца (хромосома 1q23-q24) приводит к уменьшению высвобождения внутриклеточного кальция, возникновению электрической нестабильности и, в результате, к возникновению ЖТ.

Таблица 18.9. Генетические изменения при аритмогенной кардиомиопатии*

Хромосома	Ген	Авторы
<i>Аутосомно-доминантный тип наследования</i>		
14q23-q24	-	Рампаццо и др. [208]
1q42-q43	Рианодиновые рецепторы	Рампаццо и др. [219]
14q12-q22	-	Северини и др. [220]
2q32.1-q32.3	-	Рампаццо и др. [221]
3p23	-	Ахмад и др. [222]

10q22.3	-	Мельберг и др. [223]
10p12-p14	-	Ли и др. [224]
6p24	Десмоплакин	Рампаццо и др. [225]
<i>Аутосомно-рецессивный тип наследования</i>		
14q24-q	Плакоглобин	Франс и др. [226]
17q21	Болезнь Наксос	Кунар и др. [213]

Изменено (с разрешения): Paul M., Schulz-Bahr E., Breithard G. et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: status quo and future perspectives // Z. Kardiol. - 2003. - Vol. 92. - P. 128-136.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Для АКМП характерно приобретенное замещение миокарда переднебоковой стенки ПЖ жировой или фиброзно-жировой тканью. Процесс распростра- няется волнообразно - от эпикарда к эндокарду. В 80% случаев происходит диффузное жировое замещение миокарда, и в 20% - региональное (сегментарное) замещение. Трансмуральная инфильтрация часто ассоциирована с увеличением толщины стенки желудочка. В 50% случаев обнаруживают мешкообразные аневризмы в области верхушки, задненижней стенки или выносящего тракта ПЖ, формирующиеся в результате сочетанного замещения жировой и фиброзной тканью. При гистоморфологическом исследовании находят атрофию миокарда и фокальный некроз кар-диомиоцитов в сочетании с лимфоцитарной инфильтрацией миокарда, сходной с таковой при хроническом миокардите. Воспаление миокарда [206, 215], вирусная инфекция [207], а также генетически детерминированная дистрофия миокарда могут быть вызваны гибелью кардиомиоцитов в результате апоптоза [205, 216]. Участки сохранившегося миокарда, расположенные между жировой или фиброзно-жировой тканью, способны быть потенциальными источниками возникновения возвратной тахикардии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее характерный клинический признак АКМП - симптомная ЖТ, возникающая при физической нагрузке и имеющая правожелудочковое происхождение (форма БЛНПГ). Вследствие устойчивой или неустойчивой ЖТ часто возникают сердцебиения и обмороки. Что касается морфологии ЖТ, то иногда сложно дифференцировать нарушения ритма при АКМП и доброкачественную ненаследственную идиопатическую ПЖ-тахикардию, возникающую в области выносящего тракта ПЖ, или реципрокную АВ-тахикардию. У пациентов, не получающих полноценное лечение, ЖТ может трансформироваться в ФЖ. Вследствие того что у многих больных симптомы отсутствуют, и первым признаком болезни может быть ВСС, истинная распространенность желудочковой фибрилляции, связанной с АКМП, остается неизвестной. У пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма в анамнезе или без них АКМП часто остается нераспознанной, так как этих больных считают пациентами с ДКМП.

ДИАГНОСТИКА

Тщательно собранный анамнез, жалобы на сердцебиения, нарушения ритма, головокружения, предобморочные и обморочные состояния, а также семейный анамнез могут облегчить диагностику заболевания.

В 90% случаев при АКМП присутствуют изменения на ЭКГ. Наиболее часто поражение ПЖ ассоциировано с возникновением отрицательного зубца *T* в грудных отведениях V_1 - V_3 без БПНПГ (рис. 18.24). Нарушения реполяризации в отведениях, расположенных выше V_3 , свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс ЛЖ [200]. Патогномоничные ЭКГ-признаки АКМП - БПНПГ, удлинение комплекса *QRS* в отведениях V_1 - V_3 и волна эpsilon (см. рис. 18.24), которая возникает в 30% случаев вследствие поствозбуждения ПЖ и отражает его замедленную деполяризацию. Волна эpsilon может быть атипичной и выглядеть как "гладкий" потенциал, сформированный атипично длинным зубцом *R'* в отведениях V_1 - V_3 , в случае, если с задержкой возбуждается большое количество волокон миокарда. Именно поэтому длительность комплекса *QRS* в

отведениях V_1 - V_3 , превышающую 25 мс от его продолжительности в отведении V_6 , следует расценивать как волну эpsilon [200].

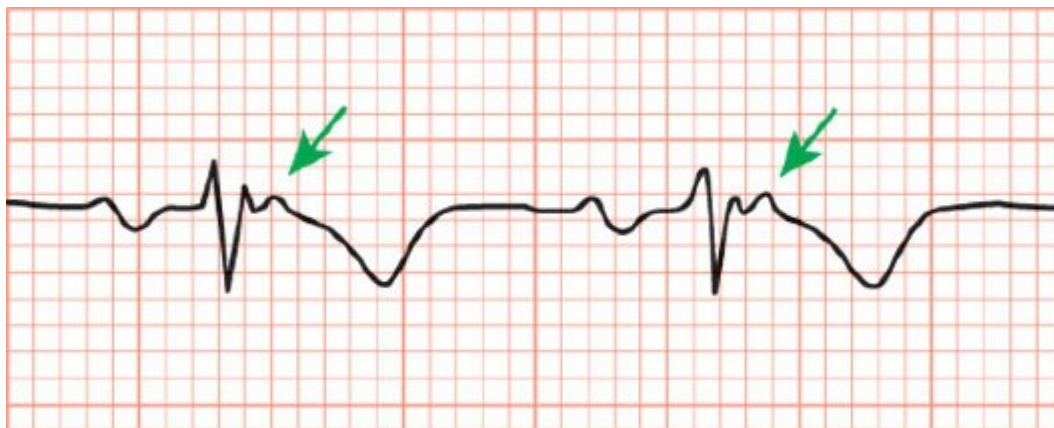


Рис. 18.24. ЭКГ пациента с аритмогенной кардиомиопатией: инверсия зубца Т и эpsilon-волна в отведении V_1 .

"Золотой стандарт" диагностики АКМП - рентгеноконтрастная вентрикулография ПЖ. Обнаруживают характерную дилатацию ПЖ в сочетании с региональными нарушениями сократительной способности или дискинезией по типу выпячиваний и аневризм в области выходного тракта ПЖ, верхушки или трикуспидального клапана. Эти же признаки, имеющие специфичность 90%, можно обнаружить и с помощью таких неинвазивных методов исследования, как МРТ сердца и ЭхоКГ. МРТ позволяет точно охарактеризовать функцию и анатомию ПЖ, но этот метод имеет ограниченные диагностические возможности. Например, невозможно оценить точный размер утолщения свободной стенки ПЖ и количество жировой ткани по сравнению с ее обычным содержанием в эпикарде и перикарде (рис. 18.25). В настоящее время ЭхоКГ - наиболее ценный метод, поскольку позволяет провести дифференциальную диагностику, исключить другие заболевания сердца, уточнить функциональную способность ПЖ и ЛЖ и обнаружить их структурные аномалии. ЭхоКГ широко применяют для ранней диагностики прогрессирования заболевания, а также для скринингового обследования членов семьи пациента. При малых формах АКМП локализацию структурных изменений ПЖ обнаружить достаточно сложно. К сожалению, незначительные отклонения от нормы можно не диагностировать даже при использовании всех методов исследования.

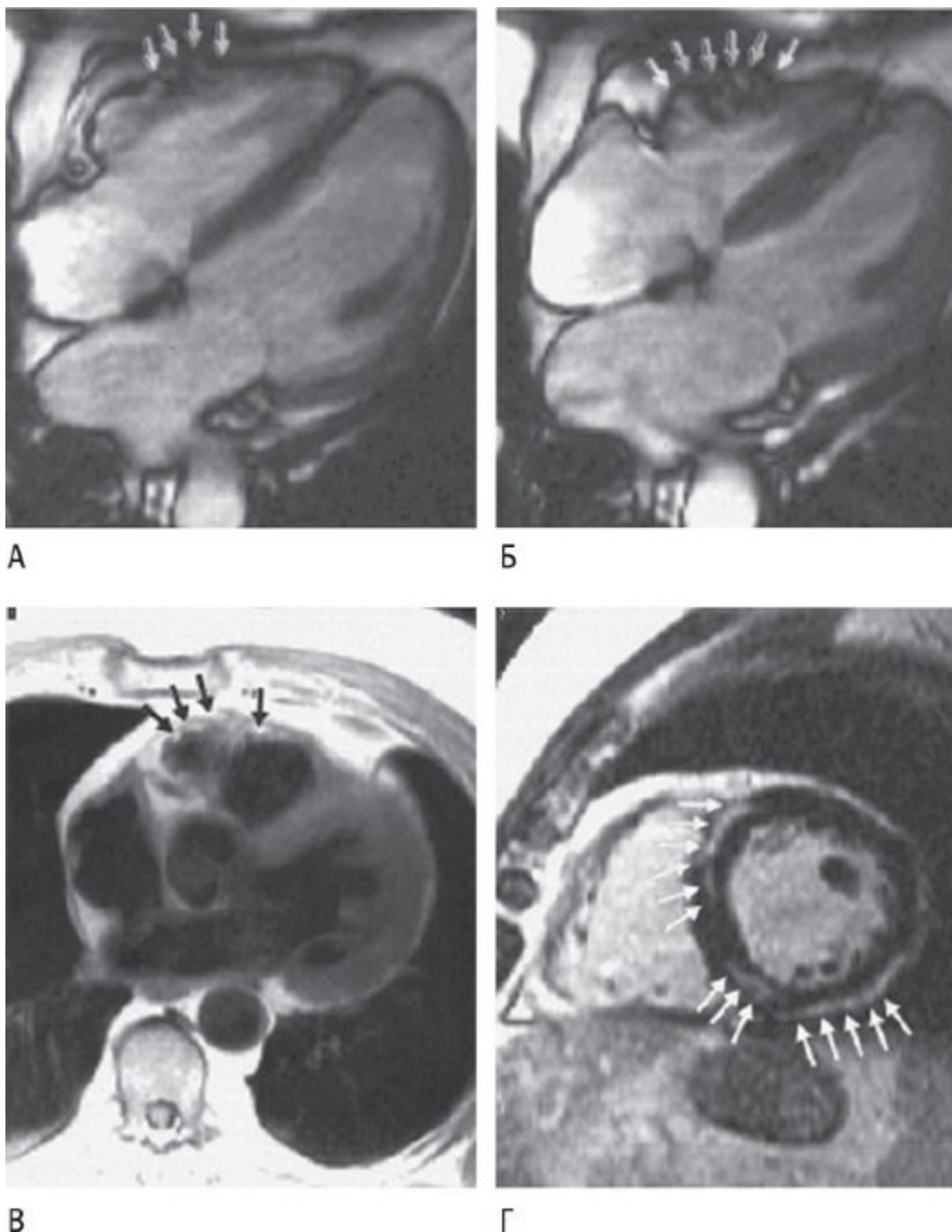


Рис. 18.25. Магнитно-резонансная томография сердца, выполненная больному в возрасте 72 лет с аритмогенной кардиомиопатией: четырехкамерная позиция в диастоле (А) и систоле (Б). Визуализируются диффузные региональные нарушения движения стенок на путях оттока с аневризматическими изменениями свободной стенки желудочка (стрелка). На короткой оси (В) видна жировая ткань миокарда (черные стрелки). На последнем изображении (Г) заметны фиброзные изменения (белые стрелки) в МЖП, в том числе в ее нижних отделах, а также в области нижнелатеральной стенки ПЖ. Источник (с разрешения): Sen-Chowdhry S.K., Prasad S., Syrris P. et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 2132-2140.

Обнаружение типичных гистологических изменений *in vivo* при АКМП с помощью эндомикардиальной биопсии имеет определенную диагностическую ценность, но ограничено низкой чувствительностью метода (особенно при невыраженных формах АКМП). Эндомикардиальная биопсия не может подтвердить трансмуральное замещение миокарда жировой или фиброзно-жировой тканью. Более того, фокальные или сегментарные изменения, отсутствие вовлечения в патологический процесс МЖП и естественное присутствие жировой ткани у пожилых пациентов может привести к гипердиагностике заболевания на основании результатов

биопсии. Повышенное содержание жировой или фиброзной ткани у пожилых пациентов или другие признаки КМП также снижают диагностическую ценность МРТ.

На основании клинических и морфологических изменений для АКМП были установлены диагностические критерии, представленные в табл. 18.10 [217]. Диагноз АКМП базируется на обнаружении двух больших критериев, или одного большого и двух малых критериев, или четырех малых критериев, подтвержденных гистологическими, ЭКГ-находками и существованием аритмии [218].

Таблица 18.10. Большие и малые критерии диагностики аритмогенной кардиомиопатии*

<i>Большие критерии</i>
Семейное заболевание, подтвержденное при аутопсии или хирургическом вмешательстве
Существование волны эpsilon или удлинение комплекса QRS > 110 мс в отведениях V ₁ -V ₃
Выраженная дилатация ПЖ и систолическая дисфункция с или без незначительного вовлечения в патологический процесс ЛЖ
Локальные аневризматические расширения ПЖ (зоны акинезии или дискинезии с диастолическим выбуханием)
Выраженная сегментарная дилатация ПЖ
Замещение миокарда фиброзно-жировой тканью (по результатам эндомикардиальной биопсии)
<i>Малые критерии</i>
Указания на ВСС в семейном анамнезе в возрасте до 35 лет
Семейный анамнез заболевания, подтвержденного диагностическими критериями
Поздние потенциалы на сигнал-усредненной ЭКГ
Инверсия зубца T в отведениях V ₂ и V ₃ без БЛНПГ у пациентов в возрасте старше 12 лет
Тахикардия с формой комплекса, соответствующей БЛНПГ (устойчивая или неустойчивая) на ЭКГ, при ХМ или во время пробы с физической нагрузкой
Более 1 тыс. ЖЭС в сутки при ХМ
Небольшая дилатация ПЖ с или без его дисфункции на фоне сохраненной функции ЛЖ
Незначительная сегментарная дилатация ПЖ
Участки региональной гипокинезии правых отделов

Изменено (с разрешения): McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Br. Heart J. - 1994. - Vol. 71. - P. 215-218.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Основная цель лечения АКМП - профилактика возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС. Вероятность развития стресс-индуцированной ФЖ или гемодинамически значимой ЖТ

прогнозировать сложно, особенно у асимптомных молодых людей и атлетов. В настоящее время отсутствуют рекомендации о назначении профилактического лечения пациентам с установленным диагнозом АКМП, минимальными клиническими симптомами или морфологическими изменениями. Асимптомные пациенты с высоким риском возникновения ВСС имеют отягощенный семейный анамнез, желудочковые нарушения ритма в детском или подростковом возрасте или во время занятий спортом, обмороки или вовлечение в патологический процесс ЛЖ. Прогностическая ценность ЭКГ, ХМ, нагрузочных тестов и сигнал-усредненной ЭКГ в качестве предиктора ВСС невысока. Пациентов с клиническими симптомами необходимо обследовать более тщательно и при необходимости проводить ангиографию ЛЖ, программируемую желудочковую стимуляцию и эндомиокардиальную биопсию.

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение тяжелой правожелудочковой или бивентри-кулярной систолической дисфункции включает постоянную терапию СН, в том числе применение иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина I, β -адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов, антагонистов альдостерона и прием внутрь антикоагулянтов. Пациентам с рефрактерной ХСН можно рекомендовать трансплантацию сердца.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА

В связи с тем что риск возникновения ВСС у пациентов с АКМП прогнозировать достаточно трудно, медикаментозное лечение и другие методы устранения нарушений ритма подбирают каждому пациенту индивидуально. У больных с сохраненной систолической функцией желудочка лечение гемодинамически незначимых и нежизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма включает эмпирическое назначение амиодарона, β -адреноблокаторов или пропафенона. У пациентов с дисфункцией ЛЖ медикаментозное лечение ограничено использованием амиодарона, возможно, в комбинации с антиаритмическими препаратами I класса или β -адреноблокаторами.

Установка ИКД - метод выбора в случае, если в анамнезе у пациента есть обмороки, остановка сердца, ЖТ или указания в семейном анамнезе на ВСС.

В связи с тем что при прогрессировании заболевания новые проаритмогенные очаги возникают постоянно, частота рецидива ЖТ после катетерной абляции превышает 50%. Тем не менее в случае неэффективности медикаментозного лечения мономорфная ЖТ успешно поддается коррекции методом радиочастотной абляции.

ПРОГНОЗ И ИСХОД

Бивентрикулярное диспластическое поражение сердца, приводящее к значительному нарушению функции ЛЖ и имитирующее ДКМП, обнаруживают достаточно редко. У части больных прогрессирующая недостаточность ЛЖ и желудочковые нарушения ритма могут быть серьезной проблемой. В отсутствие лечения у большинства пациентов устойчивые и неустойчивые ЖТ могут присутствовать в течение многих лет и перейти в ФЖ, приводя к ВСС (частота - 1-2% в год) [196, 204].

НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Некомпактный миокард ЛЖ (НМЛЖ) - генетически обусловленное поражение миокарда, манифестирующее СН, нарушениями ритма, тромбоэмболиями и ВСС. В качестве отдельной нозологической формы НМЛЖ выделили относительно недавно. Для этого заболевания характерны следующие структурные изменения.

- Двухслойный миокард с тонким компактным слоем, соседствующим с эпикардом, и тонким некомпактным слоем, расположенным рядом с эндокардом (рис. 18.26). Стенка желудочка на всем протяжении выглядит значительно истонченной. Указанные диагностические критерии основаны на измерении максимальной конечно-систолической толщины некомпактного (N) и компактного (C) слоев миокарда. Диагноз подтверждают в том случае, если соотношение слоев N и C ≥ 2 у взрослых и $\geq 1,4$ у детей [227]. Показатель X/Y, характеризующий соотношение между глубиной межтрабекулярных карманов (X) и общей толщиной стенки (Y), у пациентов с НМЛЖ значительно повышен по сравнению с нормой. Попытка дифференцировать в миокарде два слоя в конце диастолы может вызвать некоторое затруднение [228].

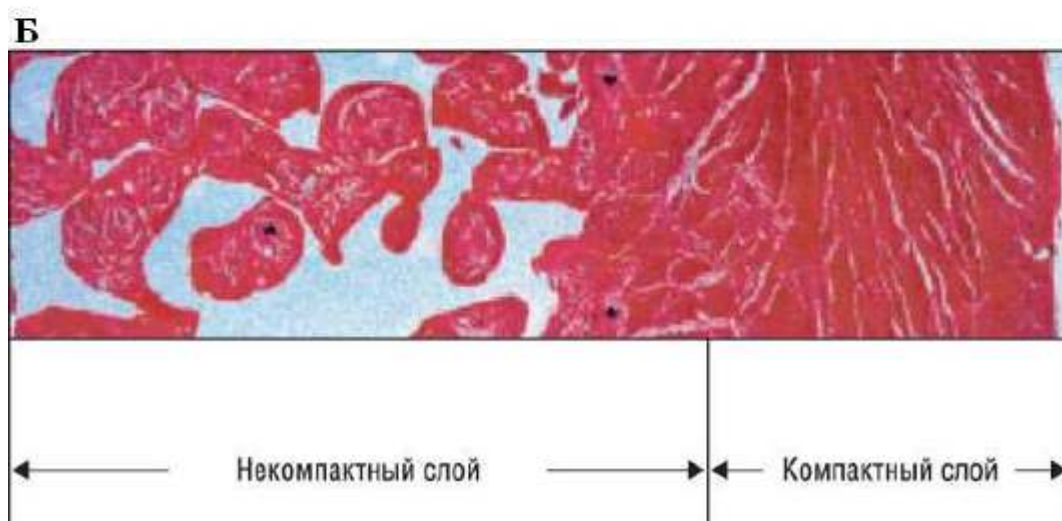
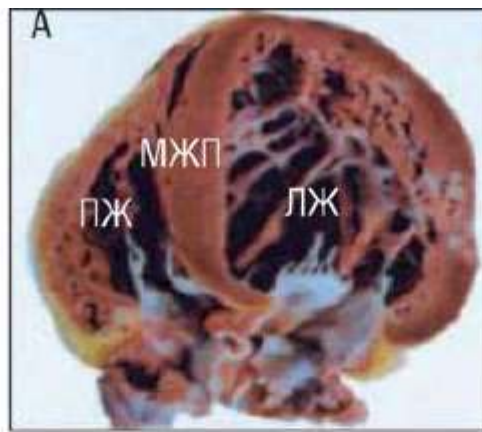


Рис. 18.26. Анатомические изменения (А) у пациента с некомпактным миокардом ЛЖ в области задненижней стенки: можно выделить два структурных слоя стенки - более плотный со стороны эпикарда и утолщенный некомпактный слой со стороны эндокарда. При гистологическом исследовании (Б) также обнаружены два слоя - компактный внешний и некомпактный внутренний. Изменено (с разрешения): Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P. 666-671.

- Рельефная и чрезмерная трабекулярность в некомпактном слое миокарда (три трабекулы и более).
- Глубокие межтрабекулярные карманы, которые заполняются кровью прямо из ЛЖ, что можно обнаружить при цветной доплерографии.
- Преимущественная локализация некомпактного слоя в боковой, верхушечной и (или) нижней стенке ЛЖ. Сегментарное поражение ЛЖ преобладает над диффузным. В отличие от этого, для здорового сердца характерна выраженная трабекулярность в зон, располагающейся между свободной стенкой ЛЖ и МЖП [229].

По этим признакам можно отличить НМЛЖ от повышенной трабекулярности, которая может быть вариантом нормы и существовать при таких заболеваниях, как артериальная гипертензия, клапанные аномалии или ДКМП. Дилатация желудочка и (или) систолическая дисфункция - достаточно частые находки, но их обнаружения недостаточно для установления диагноза.

ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Следует отметить, что по сравнению с другими КМП НМЛЖ гораздо чаще принимают за другие патологические изменения, такие как ГКМП, ДКМП или тромб в области верхушки ЛЖ [230]. Диагностика заболевания стала возможна только с внедрением в практику ЭхоКГ, позволившей различить два слоя миокарда. Порой бывает достаточно сложно отличить трабекулярность от гипертрофии миокарда, особенно при использовании аппаратов с низким ультразвуковым

разрешением. Наоборот, выраженную трабекулярность и ложные хорды ошибочно принимают за НМЛЖ, что приводит к гипердиагностике. Именно с этим связана необходимость стандартизации диагностических критериев НМЛЖ. В связи с отсутствием последних до настоящего времени достаточно трудно оценить истинную распространенность этого заболевания.

Считают, что причина возникновения НМЛЖ - несовершенный эмбриогенез, в результате которого нарушается нормальное развитие миокарда. Первичный миокард состоит из неплотно связанной сети переплетенных между собой волокон, разделенных глубокими карманами, сообщающимися с полостью ЛЖ. В период с 5-й по 8-ю нед эмбрионального развития эта рыхлая сеть волокон постепенно становится компактной. Процесс начинается с эпикарда и идет к эндокарду, от основания сердца к его верхушке. В то же время развивается коронарное кровообращение и межтрабекулярные карманы превращаются в капилляры [231]. Несмотря на то что причиной развития заболевания с фенотипом НМЛЖ служит нарушение уплотнения миокарда, непосредственные механизмы его возникновения до сих пор остаются неизученными.

Как правило, НМЛЖ отличается от интрамиокардиальных синусоидов, которые обнаруживают при врожденных обструктивных поражениях выносящих трактов ПЖ и ЛЖ [232]. Перегрузка давлением препятствует регрессу эмбриональной синусоиды желудочков, в результате чего глубокие карманы сообщаются как с полостями обоих желудочков, так и с коронарным руслом. Считают, что заболевание носит изолированный характер, но НМЛЖ может сосуществовать с другими врожденными пороками сердца в качестве отдельного наследственного синдрома. Мутация α -дистробревина, обнаруженная в одной из японских семей с НМЛЖ, сочеталась с одним или несколькими ДМЖП и другими врожденными аномалиями [233]. α -Дистробревин - компонент дистрофинсвязанного гликопротеинового комплекса, который обеспечивает контакт цитоскелета кардиомиоцитов с экстрацеллюлярным матриксом.

Изолированный НМЛЖ (т.е. при отсутствии других патологических изменений сердца) связан с мутацией в гене *G4.5* в Xq28 [233], которую также регистрируют при синдроме Барта [234] - рецессивном наследственном заболевании, сцепленном с хромосомой X. Оно манифестирует в детском возрасте триадой симптомов: ДКМП, нейтропенией и скелетной миопатией. Ген *G4.5* кодирует группу белков тафазинов, функция которых до сих пор остается малоизученной.

Мутации в *Cypher/ZASP* обнаруживают как при семейной форме ДКМП, так и при изолированной форме НМЛЖ [60]. *Cypher/ZASP* - недавно открытый белок Z-диска саркомера, присутствующий в скелетной мускулатуре и миокарде и выполняющий функцию мостика между саркомером и цитоскелетом.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Данные аутопсии и морфологических исследований эксплантированного сердца у больных с НМЛЖ подтверждают существование анатомических изменений, обнаруженных при жизни. При гистологическом исследовании в толще эндокардиального слоя и трабекул определяют фокальные участки ишемического некроза, которые отсутствуют в эпикардиальном слое. Характерны участки интерстициального фиброза различной степени выраженности. Нередко имеются морфологические признаки хронического миокардита [227].

Обнаруженные изменения позволяют предположить возможные механизмы возникновения нарушений ритма и прогрессирующей недостаточности ЛЖ, характерной для НМЛЖ. Межтрабекулярные карманы получают кровь прямо из полости ЛЖ, но эпикардиальный и эндокардиальные слои миокарда, включая трабекулы, зависят от коронарного кровоснабжения [235]. Постепенно развивающиеся микроциркуляторные нарушения в многочисленных трабекулах приводят к несоответствию массы миокарда количеству обеспечивающих ее капилляров. Кроме того, утолщенный миокард может создавать дополнительную компрессию интрамурального коронарного русла. В конечном итоге оба процесса приводят к уменьшению субэндокардиальной перфузии, несмотря на отсутствие обструкции в венечных артериях. Снижение коронарного резерва регистрируют у пациентов с НМЛЖ при ПЭТ сердца [236]. Прогрессирующая ишемия и фиброз могут привести к ухудшению систолической функции и создать субстрат для возникновения нарушений ритма.

Выраженная трабекулярность способствует возникновению диастолической дисфункции. Рестриктивные изменения регистрируют у 35% взрослых пациентов с НМЛЖ [235]. Частота возникновения тромбоэмболических осложнений достаточно высока и составляет 24%. Считают, что тромбоэмболии возникают вследствие застоя крови в межтрабекулярных карманах. Болезнь может манифестировать с цереброваскулярных осложнений, транзиторных ишемических атак, мезентериальных ИМ или ТЭЛА.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание может дебютировать как в неонатальном периоде, так и более позднем возрасте. У пациентов с НМЛЖ могут возникать нарушения ритма, симптомы недостаточности ЛЖ, реже - тромбоэмболии. В детском возрасте также описаны цианоз, плохая прибавка массы тела и дисморфические признаки [237]. Достаточно большое число случаев НМЛЖ диагностируют при обследовании семей больных НМЛЖ или как случайную находку при рутинном обследовании сердца.

До сих пор остается неясным, может ли НМЛЖ дебютировать с ВСС. Это заболевание достаточно редко обнаруживают при аутопсии пациентов, умерших внезапно, что может быть связано с низкой осведомленностью врачей о существовании такой болезни. Существует предположение, что на долю НМЛЖ приходится некоторая часть смертей, приписываемых миокардитам или ВСС у людей с морфологически неизмененным сердцем.

ДИАГНОСТИКА

План обследования пациентов с подозрением на НМЛЖ включает 12-канальную ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ и ХМ. Кардиопульмональный тест также может быть полезен для объективной оценки функционального резерва.

У большинства пациентов с НМЛЖ на ЭКГ регистрируют неспецифические изменения. Характерны отклонение и высокий вольтаж комплекса *QRS*, задержка внутрижелудочкового проведения, БНПГ и АВ-блокады различной степени. Также обнаруживают изменения реполяризации: инвертированный зубец *T* и изменение сегмента *ST* [231]. До 17% педиатрических пациентов имеют изменения на ЭКГ в виде WPW-синдрома [237], несмотря на то что, как правило, у взрослых их обнаруживают достаточно редко.

При диагностике НМЛЖ большое внимание уделяют такому методу исследования, как МРТ сердца. Это связано с тем, что в отличие от ЭхоКГ МРТ сердца не ограничена акустическим окном и имеет дополнительные преимущества для визуализации очерченных полей миокардиального фиброза в случае контрастирования парамагнетиком гадолинием. Несмотря на это, главным и наиболее доступным методом обследования остается 2D-ЭхоКГ. Использование в/в контрастных веществ для УЗИ позволяет улучшить визуализацию и облегчить определение границ эндокарда.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения дисфункции ЛЖ используют стандартную терапию СН. Данные о частоте возникновения нарушений ритма при НМЛЖ чрезвычайно разнообразны. Показано, что примерно у 41% взрослых пациентов с НМЛЖ развивается ЖТ [235]. С другой стороны, по данным японских авторов, ЖТ у детей с НМЛЖ возникала достаточно редко [238]. Основываясь на данных, полученных в популяции больных ДКМП, лечение β-адреноблокаторами и (или) амиодароном не только позволяет сохранить функцию ЛЖ, но и предупредить развитие неустойчивой ЖТ. Пациентам с НМЛЖ и устойчивой ЖТ, повторными обмороками в анамнезе или ФВ ЛЖ менее 35% рекомендована установка ИКД в случае регистрации неустойчивой ЖТ при ХМ на фоне оптимального медикаментозного лечения.

Данные о частоте тромбоэмболических осложнений при НМЛЖ противоречивы. В настоящее время подход к приему внутрь антикоагулянтов прагматический, и подразумевает их назначение пациентам с НМЛЖ, дилатацией желудочка и (или) значимой систолической дисфункцией. Назначение постоянной антикоагулянтной терапии пациентам без клинических симптомов при сохраненной функции желудочков необоснованно.

НМЛЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу [239] и может манифестировать с вероятностью до 50% у любого родственника первой степени родства, носителя генной мутации. Именно поэтому обследование членов семей больных НМЛЖ считают обязательным.

ПРОГНОЗ

При наблюдении в течение 44 мес смертность среди 34 взрослых пациентов с НМЛЖ составила более 35%. Около половины летальных исходов приходится на долю ВСС. Причиной смерти одного пациента послужила рефрактерная к лечению устойчивая ЖТ. Один больной скончался вследствие ТЭЛА. Примерно около трети всех смертей связаны с терминальной СН, и около 12% пациентов перенесли трансплантацию сердца. В большинстве описанных случаев клинический исход НМЛЖ был неблагоприятным [235].

Тем не менее это не означает, что НМЛЖ традиционно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Данные предварительного обследования у пациентов с тяжелым течением недавно

диагностированных заболеваний всегда имеют тенденцию доминировать над реально существующей ситуацией. Например, нежелательные симптомы у больных с НМЛЖ в общей популяции обнаруживают гораздо реже, чем предполагали первоначально на основании данных исследовательских центров. У многих пациентов с НМЛЖ на момент установления диагноза клинические симптомы отсутствуют (часто - в течение продолжительного периода времени). Своевременная диагностика жизнеугрожающих нарушений ритма и установка ИКД во многом улучшает прогноз больных с НМЛЖ. В настоящее время предпринимаются попытки изучения клинического течения НМЛЖ в больших популяциях без системной ошибки выборки.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

МИОКАРДИТ И ПОСТМИОКАРДИТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин "миокардит" был впервые введен Собер-нхеймом в 1937 г. С тех пор доказано, что ДКМП может развиваться вследствие хронического воспаления миокарда, спровоцированного вирусной инфекцией. Именно поэтому понятие воспалительного заболевания миокарда в настоящее время не ограничивается только ранней фазой острого миокардита. На основании накопленных знаний о патогенетической связи между миокардитом и ДКМП рабочая группа Комитета экспертов ВОЗ и Международного общества и федерации кардиологов в 1995 г. пересмотрела классификацию КМП, выделив среди них группу воспалительных КМП (ВКМП), характеризующихся систолической дисфункцией ЛЖ на фоне текущего миокардита [38]. Воспаление миокарда подтверждают гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями. Выделяют идиопатический, аутоиммунный и инфекционный варианты ВКМП.

ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В процессе изучения миокардитов и ВКМП были выделены вирусы, обладающие кардиотропностью (табл. 18.11). У пациентов с ВКМП чаще обнаруживают инфицирование парвовирусом В19, вирусом герпеса человека VI типа, энтеровирусами (вирус Коксаки), аденовирусами и вирусом Эпштейна-Барр (рис. 18.27). В Западной Европе ВКМП невирусной этиологии (боррелиоз, болезнь Чага, дифтерия) регистрируют редко. У 21% больных миокардитом при наблюдении в течение 33 мес описано развитие ДКМП.

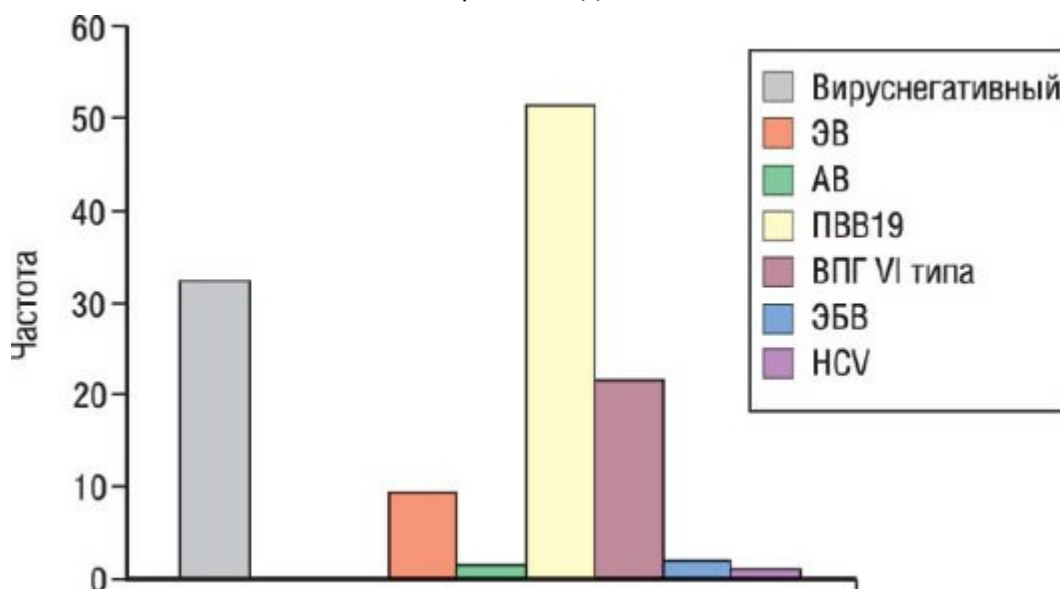


Рис. 18.27. Спектр кардиотропных вирусов при воспалительной кардиомиопатии: распространенность кардиотропных вирусов доказана с помощью ПЦР-исследования эндомикардиальных биоптатов у больных с дилатационной кардиомиопатией. Результаты включают часть случаев с множественной вирусной инфекцией. АВ - аденовирус; ЭБВ - вирус Эпштейна-Барр; ЭВ - энтеровирус; HCV - вирус гепатита С; ВПГ-VI - вирус герпеса VI типа; ПВВ19 - парвовирус В19. Источник (с разрешения): Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'idiopathic' left ventricular dysfunction // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 887-893.

Таблица 18.11. Вирусы, обладающие кардиотропностью и обнаруживаемые при миокардите и воспалительной кардиомиопатии

Вирус Коксаки
Аденовирусы
Парвовирусы В19
Вирус человеческого герпеса VI типа
Вирус Эпштейна-Барр
Цитомегаловирус
Вирусы ECHO
Вирус эпидемического паротита
Вирус гриппа типа А и В
Флаовирусы
Вирус иммунодефицита человека
Вирус кори
Вирус полиомиелита
Вирус гепатита С
Вирус бешенства
Вирус краснухи
Вирус натуральной оспы человека
Вирус ветряной оспы

Ежегодная заболеваемость ДКМП составляет 29 случаев на 1 млн человек, а вирусным миокардитом - 131 случай на 1 млн человек. Точные эпидемиологические данные о заболеваемости острым миокардитом, к сожалению, отсутствуют.

ГЕНЕТИКА

В настоящее время нет данных, подтверждающих моногенное наследование миокардита или ВКМП. Существует теория о существовании генетической предрасположенности, выражающейся в повышенной чувствительности к кардиотропным вирусам и (или) развитии хронической воспалительной реакции в ответ на вирусную инфекцию. Установлена связь HLA-гаплотипов с частотой развития миокардитов: при HLA-DR4 (51% при ДКМП против 27% в контрольной группе, $p < 0,001$) отмечено увеличение частоты, а при HLA-DRw6 - снижение (9% при ДКМП против 24% в контрольной группе) [240]. Тем не менее следует отметить, что генетическое наследование определенных мутаций и интерференция модифицированных генов при семейной форме КМП не исключает участие иммунных механизмов в патогенезе заболевания. Подтверждением этому факту служит одинаково высокая заболеваемость ВКМП среди пациентов с семейной формой

ДКМП и их асимптомных родственников, а также у больных со спорадическими формами ДКМП [41].

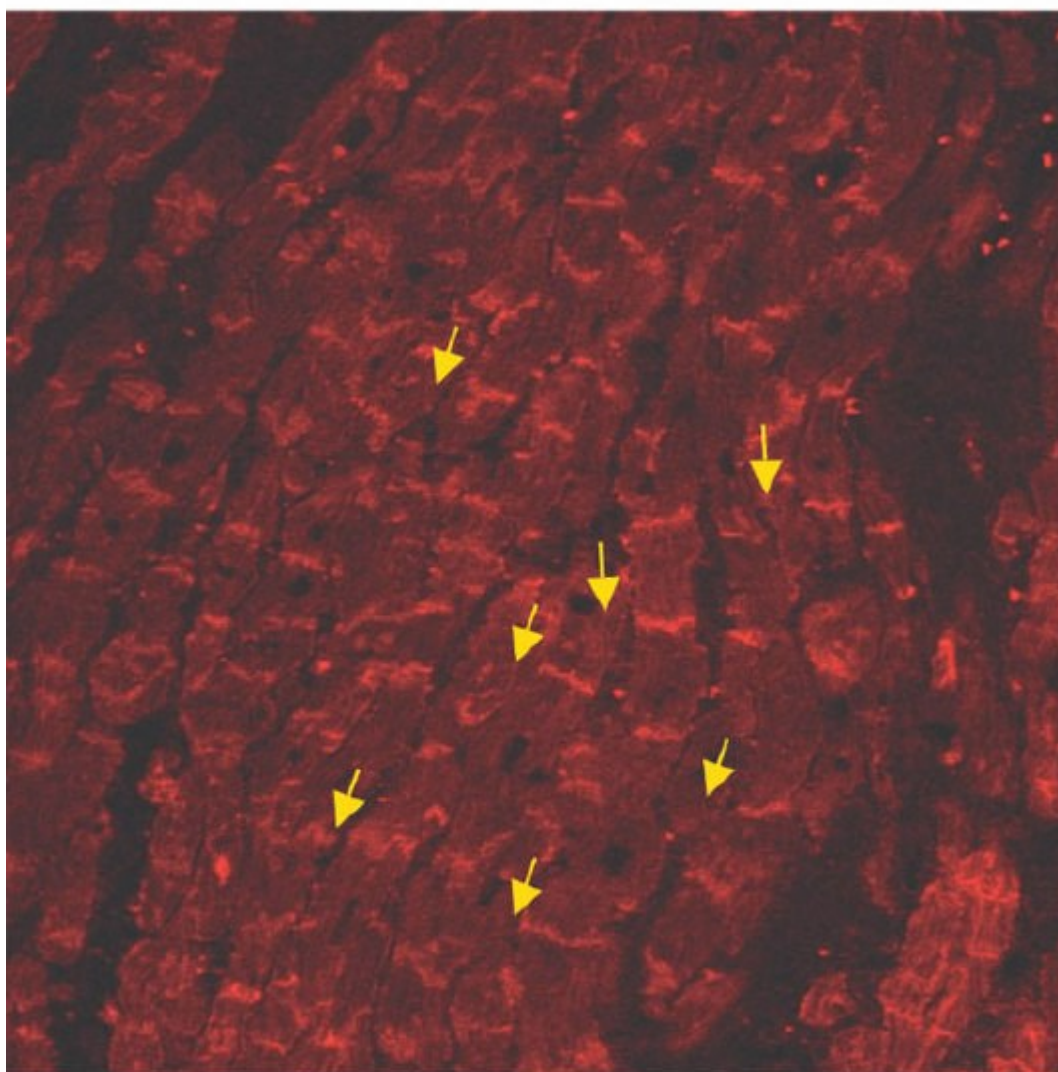
ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

При исследовании материала, полученного при эндомикардиальной биопсии от пациентов с подозрением на миокардит или ВКМП, были выделены следующие вирусы. Наиболее часто обнаруживали энтеровирусы (вирус Коксаки), аденовирус, парвовирус В19, вирус герпеса человека VI типа и вирус Эпштейна-Барр (см. рис. 18.27) [42, 241]. Именно благодаря вирусу Коксаки удалось детально изучить патофизиологические механизмы развития заболевания. Экспрессию Коксаки-аденовирусных рецепторов (CAR-рецепторов) в миокарде одновременно с корецепторами, облегчающими проникновение аденовирусов $\alpha_v\gamma_3$ и $\alpha_v\gamma_5$, обнаруживают у больных ДКМП в 60% случаев (рис. 18.28). Это служит важной молекулярной детерминантой кардиотропности вируса Коксаки и аденовируса [242]. Можно выделить два типа патологического воздействия вирусной инфекции:

- прямой цитопатический эффект;
- вторично индуцированный эффект.



A



Б

Рис. 18.28. Рецепторы Коксаки-аденовируса (CAR), экспрессирующиеся при дилатационной кардиомиопатии. А - экспрессия CAR на сарколемме кардиомиоцитов и вставочных дисках по эмбриональной модели при дилатационной кардиомиопатии (показано стрелками; $\times 400$). Б - конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (иммунофлуоресценция с помощью Cy3) позволяет обнаружить индукцию CAR в сарколемме кардиомиоцитов и вставочных дисках (показано стрелками; $\times 400$) при дилатационной кардиомиопатии. Источник (с разрешения): Noutsias M., Fechner H., Jonge H. et al. Human Coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(v)\beta(5)$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 275-280.

Примером последнего служит протеаза вируса Кок-саки 2А, которая разрезает дистрофин и приводит к повреждению цитоскелета [243]. Даже нереплицирующийся геном вируса Коксаки при низкой экспрессии может оказывать цитопатический эффект.

Презентация вирусных антигенов вызывает активацию противовирусного иммунного ответа в организме человека, цель которого состоит в элиминации вируса, не всегда оказывающего пагубное влияние на сердце. Иммунный ответ организма может опосредованно вызвать повреждение миокарда, что связано с молекулярной мимикрией и, возможно, генетической предрасположенностью. Именно поэтому, несмотря на элиминацию вируса, аутоиммунные реакции, запускаемые в ходе формирования противовирусного иммунитета, могут продолжаться. Персистирующая вирусная инфекция вызывает иммунный ответ, действие которого направлено уже на сердечную мышцу. Активированные В-лимфоциты продуцируют антитела, которые вступают в перекрестную реакцию с антигенами миокарда и способствуют ухудшению его сократительной способности. У больных ДКМП часто обнаруживают антитела к транспортеру АДФ/АТФ, β_1 -адренорецепторам, а также митохондриальным и сократительным белкам. Несмотря на то что образование аутоантител в течение долгого времени считали сопутствующим признаком иммунного ответа, недавние исследования доказали способность антител к вторичной внеклеточной петле β_1 -адренорецептора вызывать развитие ДКМП у иммунизированных крыс [244]. Более того, результаты исследований по использованию иммуноадсорбции отчетливо демонстрируют причинно-следственную связь между развитием ДКМП и выработкой аутоантител [245].

В процессе иммунного ответа секретируются цитокины, обладающие прямым кардиодепрессивным эффектом, что влияет на сократительную способность миокарда. Цитокины способствуют нарушению баланса между металлопротеиназами (ММР) и их тканевыми ингибиторами (TIMP), что приводит к ремоделированию миокарда [246]. Предварительные результаты клинических исследований показали существование связи между экспрессией металлопротеиназ, их тканевых ингибиторов и функцией ЛЖ. Более того, цитокины индуцируют экспрессию адгезионных молекул сосудистым эндотелием, что служит промежуточным этапом трансэндотелиальной миграции иммунокомпетентных клеток в миокард [39]. В свою очередь, цитотоксические Т-лимфоциты участвуют в повреждении кардиомиоцитов [247]. Патогенетическая модель миокардита и ВКМП представлена на рис. 18.29.



Рис. 18.29. Патофизиология воспалительной кардиомиопатии и методы специфического лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы миокардита и ВКМП включают дискомфорт в грудной клетке, признаки СН, обмороки, сердцебиения и ВСС. Пациенты с острым миокардитом могут описывать недавнее (в последние дни или недели) простудоподобное заболевание с симптомами респираторной или желудочно-кишечной инфекции, которая предшествует возникновению нарушений со стороны сердца. Несмотря на это, острый миокардит без выраженных симптомов достаточно часто не диагностируют. Различают два типа острого миокардита.

При остром фульминантном миокардите больные жалуются на острое начало и быструю прогрессию (от нескольких часов до нескольких дней) таких симптомов СН, как одышка при минимальной физической нагрузке или в покое и периферические отеки. По мере дилатации ЛЖ его функция нарушается вплоть до развития отека легких. Пациентам может потребоваться инотропная или механическая поддержка ЛЖ (искусственный ЛЖ). В дальнейшем в случае развития острого фульминантного миокардита функция ЛЖ может значительно улучшиться и, как показывает наблюдение за такими пациентами, даже нормализоваться [122]. Это послужило основой гипотезы о том, что функция ЛЖ улучшается после элиминации вируса и разрешения миокардита. Вирусный фульминантный миокардит регистрируют реже, чем нефульминантную форму заболевания.

Острый нефульминантный миокардит обычно характеризуется острым началом, симптомами стенокардии, элевацией или депрессией сегмента *ST*, а также инверсией зубца *T* на ЭКГ. Эти изменения сопровождаются повышением активности КФК-МВ и тропонина, что при отсутствии стенозов венечных артерий имитирует ИМ. Активность креатининфосфокиназы и тропонина обычно нормализуется в течение 60 ч. Концентрация С-реактивного белка часто повышена. При остром нефульминантном миокардите общая систолическая функция сохранена, несмотря на то что часто развиваются регионарное нарушение сократимости и диастолическая дисфункция. Более того, при ЭхоКГ можно обнаружить выпот в перикарде и отек стенок [241].

При остром миокардите и ВКМП на ЭКГ регистрируют БНПГ (правой или левой), депрессию сегмента *ST*, образование патологического зубца *Q* и отрицательного зубца *T*, а также АВ-блокады различной степени. При ХМ обнаруживают разнообразные нарушения ритма: синусовую тахикардию (брадикардию), наджелудочковую и желудочковую ЭС, ФП и ТП. Миокардит служит частой причиной возникновения ВСС (до 40% всех случаев), особенно у молодых пациентов. Его развитие нередко ассоциировано с серьезными физическими нагрузками.

Коронарная ангиография позволяет исключить стенозы венечных артерий при миокардите и ВКМП. Введением вазоконстрикторов можно спровоцировать спазм венечных артерий, что имеет диагностическое значение, особенно в случае острого нефульминантного миокардита [241, 248].

ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на острый миокардит и ВКМП необходимо исключить вторичные причины возникновения СН (т.е. ИБС, артериальную гипертензию, гемодинамически значимые аномалии строения клапанов). Используют все методы диагностики и лечения, применяемые при СН: иАПФ, БРА, β -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона и сердечные гликозиды. При неэффективности медикаментозного лечения выполняют трансплантацию сердца. При необходимости можно назначать РСТ и механическую поддержку ЛЖ, которая может значительно улучшить состояние пациента. Стратификация риска и первичная профилактика ВСС - клинически сложная задача. Это связано с тем, что программируемая желудочковая стимуляция у больных миокардитом не влияет на прогноз заболевания. На основании недавно опубликованных результатов клинических исследований, касающихся ВСС, были выделены критерии стратификации риска для больных с ишемической КМП и КМП неишемической этиологии, страдающих ХСН II функционального класса по NYHA и выше, и ФВ ЛЖ менее 35%. Данные относительно стратификации риска острого миокардита в настоящее время отсутствуют. Наблюдение за пациентами требуется, по меньшей мере, в течение всей фазы повышения активности КФК-МВ и тропонина. Скрининговое обследование родственников больных при наличии указаний в семейном анамнезе помогает в диагностике заболевания на ранней стадии.

Больные с миокардитом или ДКМП, получающие лечение по поводу СН, должны периодически проходить обследование, включающее физикальный осмотр, 12-канальную ЭКГ, суточное ЭКГ-мониторирование, а также ЭхоКГ. У больных с острым миокардитом нередко отмечают спонтанное восстановление функции ЛЖ. Тем не менее, если, несмотря на проводимое медикаментозное

лечение, СН постепенно ухудшается, то необходимо рассмотреть возможность назначения иммуномодулирующей терапии (см. "Стратегия назначения иммуномоделирующей терапии"). Таким пациентам следует выполнить эндомикардиальную биопсию, а ее результаты проанализировать с использованием всех доступных современных диагностических методов (иммуногистологическая оценка воспалительного процесса, молекулярно-биологическое определение кардиотропных вирусов). Кроме того, требуются определение титра и оценка функциональной активности антител к миокарду.

Алгоритм лечения пациентов с миокардитом и ВКМП представлен на рис. 18.30.



Рис. 18.30. Алгоритм диагностики воспалительной кардиомиопатии и лечения дилатационной кардиомиопатии.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ

Материал для биопсии забирают из ПЖ, ЛЖ или межпредсердной перегородки. Осложнения при проведении диагностической эндомикардиальной биопсии в центрах, имеющих опыт проведения этой манипуляции, возникают достаточно редко, но она может привести к летальному исходу вследствие перфорации миокарда. Согласно данным исследований, его регистрируют менее чем в 0,4% случаев [249]. Диагностическая ценность результатов, полученных при проведении эндомикардиальной биопсии, превышает ущерб и потенциальный риск, что делает выполнение этой процедуры обоснованным.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОСПАЛЕНИЯ

Критерии Далласа позволяют дифференцировать активный миокардит (интерстициальная воспалительная инфильтрация с некрозом кардиомиоцитов) от пограничного миокардита, при котором отсутствует некроз кардиомиоцитов и имеется инфильтрация с фиброзом или без него (рис. 18.31) [250]. При отсутствии клинических симптомов только по данным гистологического исследования миокардит обнаруживают достаточно редко (обе формы составляют 5-19% случаев). Традиционное гистологическое исследование может быть причиной ошибки и широкой вариабельности результатов. Кроме того, при гистологическом исследовании можно обнаружить признаки других КМП, не патогномоничных для миокардита или ВКМП. Несмотря на возможные ошибки, гистологическое исследование биоптатов остается стандартом диагностики острого миокардита, а также дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например с болезнями накопления.

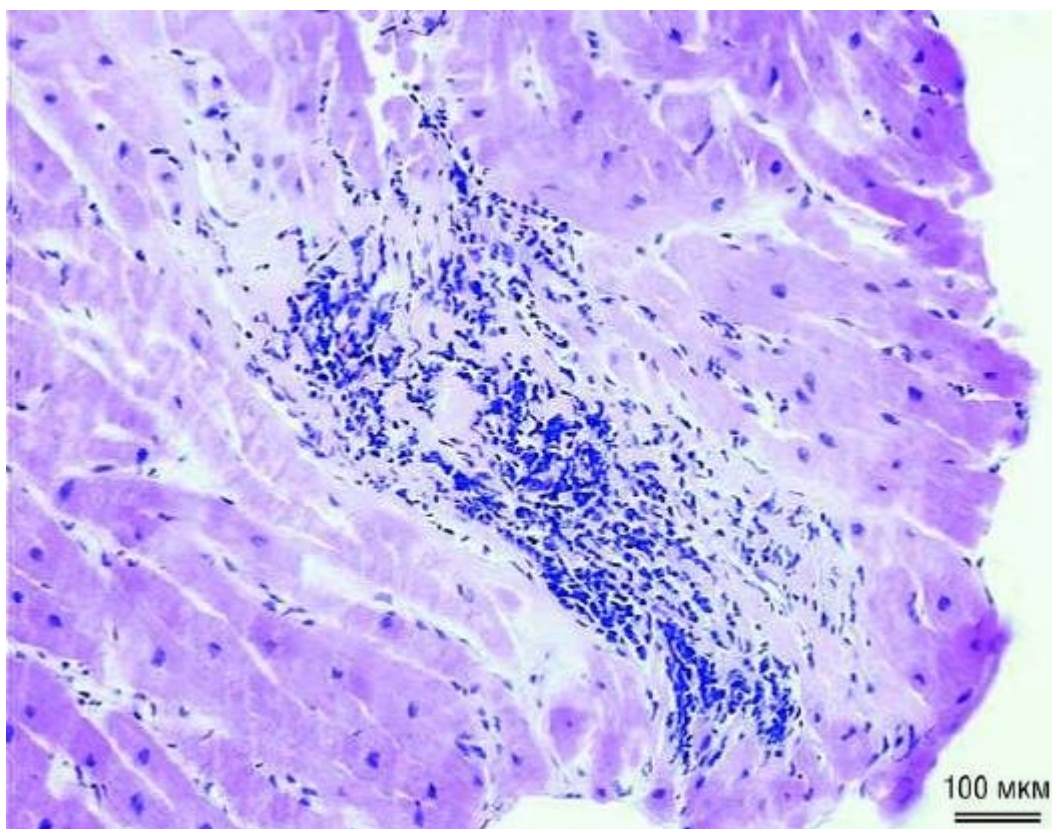


Рис. 18.31. Гистологическая картина острого миокардита: фокальная лимфомононуклеарная инфильтрация с миоцитолизом (×200).

ИММУНОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОСПАЛЕНИЯ

Общепризнано, что иммуногистологические методы исследования обладают высокой чувствительностью и специфичностью, которая обеспечивает оптимальную количественную и качественную характеристику воспаления. Они имеют многочисленные преимущества по сравнению с гистологическими критериями Далласа и позволяют определить ключевые моменты иммунного ответа при миокардите и ВКМП.

Для миокардита патогномонична выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация (более 7 клеток в 1 мм^2) (рис. 18.32). Кроме того, использование функциональных маркеров цитотоксических Т-лимфоцитов (см. рис. 18.32), активированных Т-лимфоцитов (в том числе $\text{CD}_{45}\text{R0}^+$ или CD_{69}^+) и макрофагов позволяет получить дополнительную информацию о характеристиках воспалительного процесса. Важным диагностическим признаком считают высокое содержание адгезионных молекул, участвующих в воспалительной инфильтрации благодаря специфическому взаимодействию рецептора с лигандом (см. рис. 18.32). Слайды с иммуногистологической окраской можно анализировать с помощью количественных методов обработки цифрового изображения, что дает возможность независимой оценки препаратов [39, 242, 249]. Антигены-мишени, применяемые для иммуногистологической оценки воспаления в миокарде, представлены в табл. 18.12.

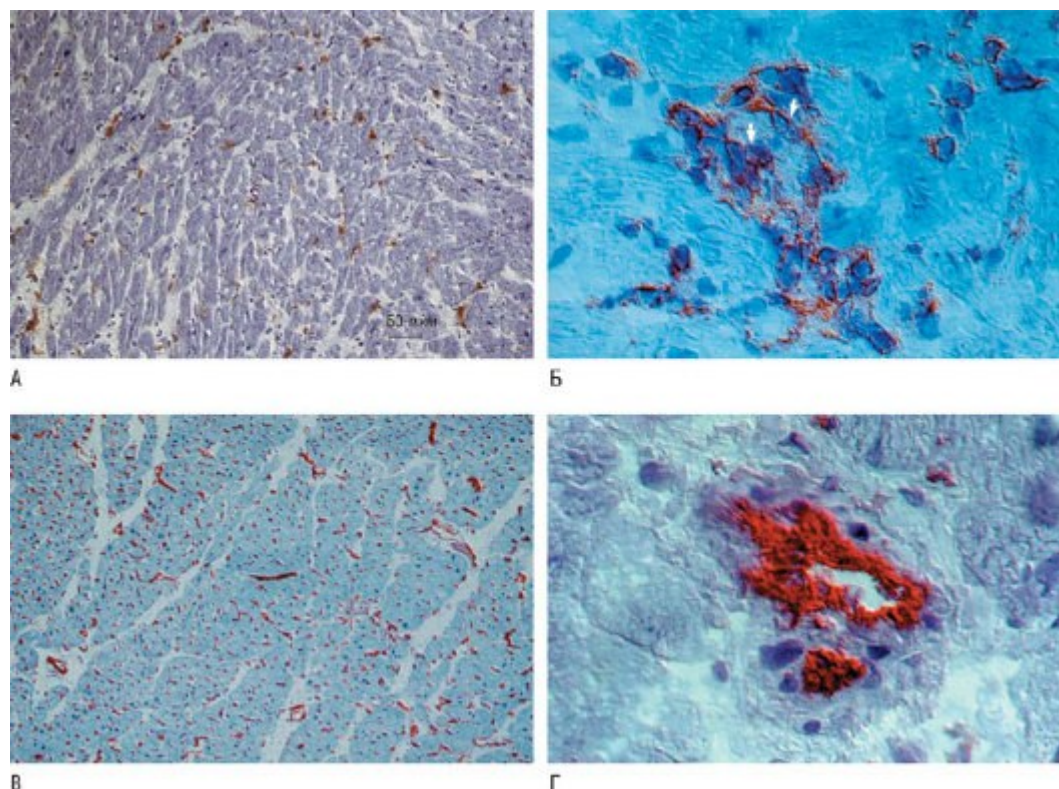


Рис. 18.32. Иммуногистологические признаки воспалительной кардиомиопатии (ВКМП). А - характерная картина диффузной инфильтрации LFA-1 и лимфоциты при ВКМП (×200); Б - цитотоксические Т-лимфоциты (перфоринположительные), окружающие кардиомиоциты и указывающие на миоцитолиз при ДКМП (×630); В - эндотелиальные адгезионные молекулы ICAM-1 при ВКМП (×200); Г - эндотелиальные адгезионные молекулы VCAM-1 при ВКМП (×630). Источник (с разрешения): Noutsias M., Pauschinger M., Schultheiss H.P. et al. Cytotoxic perforin+ and TIA-1+ infiltrates are associated with cell adhesion molecule expression in dilated cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. - 2003. - Vol. 5. - P. 469-479.

Таблица 18.12. Антигены, наиболее часто используемые для иммуногистологической оценки интрамиокардиального воспаления**

Антиген	Распознаваемые фенотипы (экспрессия)
CD3	Т-лимфоциты
CD11a/LFA-1	Т-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты, включая цитотоксические Т-лимфоциты, рецепторное связывание с адгезионными молекулами ICAM-1
CD45R0	Т-клетки памяти
Перфорин	Специфические цитотоксические Т-лимфоциты
CD11b/Mac-1	Макрофаги, рецепторное связывание с адгезионными молекулами ICAM-1
27E10	Специфические ранние активированные макрофаги
Рецепторы комплекса гистосовместимости I класса	Конститутивно экспрессируется на базальном уровне. Экспрессия увеличивается при воспалительной кардиомиопатии на эндотелиальных клетках и клетках интерстиция, иногда - на саркомере кардиомиоцитов
CD54/ICAM-1	Конститутивно экспрессируется на базальном уровне, экспрессия

	увеличивается при воспалительной кардиомиопатии на эндотелиальных клетках, клетках интерстиция, редко - на сарколемме кардиомиоцитов. Эндотелиальный рецептор для LFA-1 ⁺ и Mac-1 ⁺
CD106/VCAM-1	Экспрессируется только на эндотелиальных клетках. Отсутствует конститутивная экспрессия; <i>de novo</i> экспрессируется при воспалительной кардиомиопатии

Примечания: ICAM-1 - межклеточные молекулы адгезии I типа; VCAM-1 - сосудистые молекулы адгезии I типа.

Источник (с разрешения): Noutsias M., Pauschinger M., Poller W.C. et al.

Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy: current status and future perspectives // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. - 2004. - Vol. 2. - P. 37-51.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕНОМА

Обнаружение вирусных геномов с помощью молекулярно-биологических методов проводят с целью дифференциальной диагностики ВКМП. В связи с низкой чувствительностью и специфичностью сывороточные серологические тесты или иммуногистохимическое определение вируса в миокарде имеет невысокую диагностическую ценность. Проведение ПЦР-амплификации вирусного генома позволило подтвердить персистенцию вируса у большинства больных с миокардитом и ВКМП, а также существенно расширило спектр известных кардиотропных вирусов.

Неблагоприятное влияние персистирующей энтеровирусной инфекции на развитие ВКМП известно достаточно давно [126]. Результаты последних исследований подтвердили роль репликации этих вирусов в патогенезе ДКМП [127, 251]. В последнее время большое значение придают и другим кардиотропным вирусам, таким как парвовирус B19, вирус простого герпеса VI типа и вирус Эпштейна-Барр (см. рис. 18.27). Данные предварительных исследований показывают, что персистенция этих вирусов у больных с ВКМП прогностически неблагоприятна [45, 241]. Кроме того, при ретроспективном анализе у пациентов с персистирующей вирусной инфекцией (за исключением вируса гепатита С) отсутствовало клиническое улучшение, а в ряде случаев происходило ухудшение состояния на фоне иммуносупрессивной терапии [45]. На основании этого сделан вывод, что персистенция перечисленных вирусов в миокарде имеет такое же прогностически неблагоприятное значение и ассоциирована с такими же терапевтическими осложнениями, как и при инфекции, вызванной вирусом Коксаки.

В дополнение к амплификации вирусного генома с помощью гнездовой ПЦР для характеристики вирусных инфекций применяют и другие методологические подходы. Основная проблема состоит в определении репликативного типа вирусной инфекции, так как последняя может манифестировать в форме латентной инфекции или активной репликации в пределах пораженной ткани. Исследования показали, что при энтеровирусной инфекции у больных миокардитом и ВКМП с помощью аллель-специфичных праймеров, а также в результате обнаружения "минус-цепи" РНК, указывающей на активную репликацию вируса, обнаруживают оба типа вирусной репликации [251]. Следует отметить, что пациенты с ВКМП и активной репликацией энтеровируса имели значительно худший прогноз, нежели больные с ВКМП и латентной вирусной инфекцией [127]. ПЦР в режиме реального времени предназначена для количественной оценки вирусной нагрузки. Прямое секвенирование продуктов реакции позволяет определить вирусный генотип. Анализ последовательности следует выполнять с высоким контролем качества, что позволяет исключить возможную контаминацию (особенно при использовании гнездовых ПЦР-методов [42, 241, 248].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ

Иммуномодулирующую терапию следует рассматривать в качестве дополнительного метода лечения больных ВКМП, в том случае, если функция ЛЖ постепенно ухудшается, несмотря на проводимое лечение СН. Этот подход основан на предположении, что лечение последней не влияет на основные патогенетические механизмы развития ВКМП, а целенаправленная патогенетическая иммуномодулирующая терапия сдержит прогрессирование заболевания.

Недавние исследования продемонстрировали очевидные преимущества целенаправленной иммуномодулирующей терапии у отдельных больных с ВКМП при использовании современных методов диагностики. Выполнение эндомиокардиальной биопсии обязательно для подтверждения и верификации воспалительного процесса и (или) вирусной инфекции. Также необходимо оценить функциональную активность аутоантител. Все эти патогенетические факторы важны при определении тактики и стратегии иммуномодулирующей терапии. Согласно современным

представлениям, больным с ВКМП с иммуногистологически доказанным хроническим воспалением и отсутствием вирусной персистенции рекомендовано проведение иммуносупрессивной терапии. Иммуноадсорбция рекомендована тем пациентам, у которых присутствуют функционально активные антитела. Тем не менее больным с ВКМП с персистенцией кардиотропных вирусов иммуносупрессивную терапию назначать нежелательно, поскольку им рекомендовано противовирусное лечение. В настоящее время проведение иммуномодулирующей терапии доступно только экспертным центрам.

ИММУНОСУПРЕССИЯ

31 пациенту с ВКМП, подтвержденной иммуногистологическими методами, при отсутствии спонтанного выздоровления с целью иммуносупрессии проводили курс лечения глюкокортикоидами в течение 6 мес, после чего был отмечен значительный положительный эффект в отношении регресса симптомов СН, а также улучшение гемодинамических показателей. У 64% пациентов одновременно зарегистрировано значительное уменьшение инфильтратов и экспрессии молекул клеточной адгезии [252]. Столь существенное улучшение ФВ ЛЖ происходило независимо от первоначальной величины этого показателя, на основании чего можно предположить, что практически всем пациентам с ВКМП можно рекомендовать иммуномодулирующее лечение, даже в тех случаях, когда функция ЛЖ нарушена незначительно (например, региональная дисфункция ЛЖ). Этот вывод был сделан на основании результатов исследований, по данным которых у всех пациентов было продемонстрировано улучшение функции ЛЖ: ФВ увеличилась с 24 до 40% ($p < 0,001$) через 6 мес и до 44% ($p < 0,001$) через два года. Устойчивый положительный эффект иммуносупрессивной терапии в отношении регресса симптомов СН, размеров ЛЖ и ФВ у пациентов с иммуногистологически (анализ биоптатов) подтвержденной ВКМП был доказан в рандомизированном исследовании. 41 пациенту проводили лечение глюкокортикоидами и азатиоприном в течение 3 мес и более. В дальнейшем они состояли под наблюдением в течение двух лет [46]. Введение преднизолона начинали с дозы 1 мг/кг в день и по истечении 12 дней дозу постепенно снижали через каждые пять дней на 5 мг до достижения поддерживающей дозы 0,2 мг/кг в день. Лечение продолжали около 90 дней. Азатиоприн вводили в дозе 1 мг/кг в день в течение 100 дней. Это клиническое исследование подтверждает диагностическую чувствительность и точность метода, позволяющего обнаружить повышенное содержание адгезионных молекул при ВКМП даже при отсутствии лимфоцитарной инфильтрации, что, вероятно, обусловлено тесной связью между экспрессией адгезионных молекул и воспалительной инфильтрацией иммунокомпетентными клетками, а также продукцией провоспалительных цитокинов [39]. Таким образом, оценка экспрессии адгезионных молекул при иммуногистохимическом исследовании - важный критерий отбора пациентов, которые, скорее всего, ответят на иммуносупрессивную терапию. Кроме того, в этом исследовании впервые было показано, что проведение иммуносупрессивной терапии в течение 3 мес столь же эффективно, как и в течение 6 мес. Благотворный эффект лечения сохраняется на длительный период времени (около двух лет).

Вирусная персистенция и отсутствие аутоантител к миокарду - ключевые признаки заболевания у больных ВКМП, не ответивших на проведение иммуносупрессивной терапии в течение 6 мес [45]. Эти выводы подтверждают гипотезу о том, что больным с ВКМП с персистирующей вирусной инфекцией не следует назначать подобное лечение, так как угнетение противовирусного иммунитета может поддерживать вирусную репликацию. У таких пациентов предпочтение необходимо отдавать противовирусной терапии. Тем не менее это утверждение не относят к случаям ВКМП, индуцированной вирусом гепатита С.

ИММУНОАДСОРБЦИЯ

Основание для проведения иммуноадсорбции - необходимость удаления из плазмы крови пациента антител, оказывающих кардиодепрессивный эффект. В рамках процедуры выполняют забор условной единицы плазмы, которую пропускают через колонку с иммуносорбентом. В процессе повторных сеансов, проводимых через определенные промежутки времени, адсорбируется IgG. Первый курс, проводимый в течение трех дней подряд, включает ежедневные сеансы иммуноадсорбции. В дальнейшем через каждый месяц проводят еще четыре курса. После каждой сессии концентрацию IgG в крови восстанавливают посредством введения поликлонального IgG в дозе 0,5 г/кг.

Благоприятное влияние иммуноадсорбции на гемодинамику у больных с ВКМП может быть связано с удалением функционально активных миокардиальных аутоантител, поскольку иммуноадсорбция приводит к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации и экспрессии адгезионных молекул, что можно подтвердить при исследовании биоптатов [253].

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

В противовирусном иммунном ответе в основном участвуют интерфероны I типа (например, интерферон- β). Во II фазе клинического исследования пациенты с ВКМП и доказанной по результатам биопсии персистирующей энтеровирусной инфекцией получали лечение интерфероном- β в течение 24 нед [44]. Результаты последующих биопсий продемонстрировали полную элиминацию вирусного генома у всех пациентов. Одновременно с этим было отмечено значимое повышение ФВ ЛЖ с 45 до 53% ($p < 0,001$) и ослабление симптомов СН.

ПРОГНОЗ И ИСХОД

Пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих ВКМП, составляет около 36%. У 80% больных миокардит разрешается спонтанно. По данным проспективного наблюдения, прогноз у пациентов с миокардитом плохой: в основном в результате прогрессирования ВКМП и ВСС десятилетняя выживаемость составляет 45% [122].

Начальные клинические симптомы у больных с миокардитом и ВКМП достаточно разнообразны, равно как и прогноз. В настоящее время не существует доказанных клинических признаков, позволяющих с достоверностью прогнозировать трансформацию миокардита в ВКМП. Даже ФВ ЛЖ, которую считают достоверным предиктором ИБС, в случае острого миокардита подобного прогностического значения не имеет [122]. Кроме того, в отличие от ИБС, также не имеет прогностического значения высокая концентрация тропонина и активность креатининфосфокиназы.

Гистологическое и морфометрическое исследование биоптатов, полученных при эндомикардиальной биопсии, большой прогностической ценности не имеет. Тем не менее обнаружение персистенции вирусной инфекции иммуногистологическими методами при имеющемся хроническом интрамиокардиальном воспалении, как правило, ассоциировано с плохим прогнозом у пациентов с ВКМП [126-128].

ВТОРИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

Поражение миокарда, возникающее на фоне известного заболевания, называют вторичным. Острая ишемия часто усиливает недостаточность ЛЖ, в то время как хроническая ишемия вызывает гибернацию миокарда. В связи с существованием жизнеспособного миокарда оба эти состояния могут быть обратимыми при выполнении реваскуляризации последнего. Нарушение функции желудочков часто обнаруживают и при аномалии строения сердечных клапанов. Классический пример - аортальный стеноз, при своевременной коррекции которого функция желудочков может нормализоваться. Артериальная гипертензия, сахарный диабет и избыточное употребление алкогольных напитков - частые причины возникновения вторичной КМП. Редким, но серьезным заболеванием считают перипартальную, или послеродовую, КМП, возникающую во время беременности и после родов. Индуцированная тахикардией КМП развивается вследствие длительно существующей без полноценного лечения хронической предсердной или желудочковой тахикардии. Нормализация ЧСС приводит к восстановлению нормальной функции желудочков. Наконец, вовлечение сердечной мышцы в патологический процесс при мышечных дистрофиях также относят к вторичным заболеваниям миокарда.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Артериальная гипертензия - один из основных предрасполагающих факторов развития ИБС, СН, а также цереброваскулярных заболеваний. Хотя гипертрофию ЛЖ всегда рассматривали как реакцию адаптации к систолической перегрузке у больных с артериальной гипертензией, есть веские основания считать, что она связана с развитием дисфункции ЛЖ, нарушениями ритма и ВСС. Именно поэтому гипертрофию ЛЖ, возникшую на фоне имеющейся артериальной гипертензии, можно считать самостоятельной КМП.

Характерные гистологические изменения, обнаруживаемые при гипертонической КМП, - увеличение и полиплоидизация кардиомиоцитов [254]. Интерстициальный фиброз - ключевой признак гипертонической КМП, для которой характерно накопление коллагена I и III типа [255]. Тяжесть миокардиального фиброза коррелирует с массой миокарда, гипертрофией ЛЖ и систолическим АД [256]. При увеличении содержания коллагена в интерстициальной ткани в 2-3 раза по сравнению с нормой миокард становится неподатливым. В результате развивается диастолическая дисфункция ЛЖ. В клинической практике артериальную гипертензию считают ведущей причиной возникновения диастолической СН. Дальнейшее прогрессирование фиброза, в конечном итоге, приводит к развитию систолической недостаточности. В возникновении последней определенную роль может играть апоптоз кардиомиоцитов.

По мере развития гипертрофии коронарное микроциркуляторное русло не увеличивается в степени, достаточной для обеспечения кровоснабжения повышенной массы миокарда. В результате возникает нарушение сердечной микроциркуляции. Эндотелиальная дисфункция, утолщение меди и периваскулярный фиброз вносят свой вклад в уменьшение коронарного резерва [256]. В результате у многих пациентов с гипертонической КМП обнаруживают признаки и симптомы ишемии миокарда, несмотря на отсутствие обструкции венечных артерий при коронарографии.

ФП и желудочковые аритмии у больных с гипертонией и гипертрофией ЛЖ регистрируют чаще, чем в общей популяции населения. При ХМ на ЭКГ у таких пациентов обнаруживают частые мультифокальные ЖЭС и короткие эпизоды неустойчивой ЖТ. Устойчивая желудочковая тахикардия развивается редко [257]. Тем не менее у больных с гипертонической КМП отмечен повышенный риск ВСС, предикторами которого служат гипертрофия ЛЖ и желудочковые аритмии [260]. Аритмогенным субстратом в этом случае могут быть фиброз миокарда, ишемия, нарушение автономной регуляции и гетерогенное удлинение потенциала действия при гипертрофии ЛЖ [257].

Регресс гипертрофии ЛЖ сопровождается уменьшением желудочковой аритмии, улучшением диастолической функции, сохранением систолической функции и исчезновением микрососудистой ишемии. В дополнение к эффектам нормализации АД снижение массы ЛЖ в процессе антигипертензивного лечения ассоциировано с уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Тем не менее не все антигипертензивные препараты равноценны по влиянию на ремоделирование ЛЖ. Наиболее эффективны иАПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов. Блокаторы медленных кальциевых каналов также способствуют снижению массы ЛЖ. Атенолол, напротив, связан с увеличением сердечно-сосудистой смертности [258]. Очевидную неэффективность в предотвращении ФЖ можно объяснить гидрофильностью атенолола и, следовательно, его низкой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер.

АЛКОГОЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Алкогольная КМП - одна из форм ДКМП, развивающаяся вследствие хронического злоупотребления алкогольными напитками. Поскольку распространенность хронического последнего намного превышает таковую алкогольной КМП, вполне вероятно, что этанол, обладающий, как известно, кардиодепрессивным действием, вызывает развитие вторичной алкогольной КМП у больных с генетической предрасположенностью к ДКМП. Прием этилового спирта в дозе, превышающей 90 г в день в течение пяти лет, сопровождается повышенным риском развития алкогольной КМП [259]. Влияние этанола на сердце находится в нелинейной зависимости от дозы [260]. Порог развития алкогольной КМП ниже у женщин, хотя причины, лежащие в основе повышенной чувствительности к этиловому спирту, до сих пор остаются неизвестными [261].

В развитии алкогольной КМП можно выделить две фазы: бессимптомную, характеризующуюся изолированным расширением ЛЖ с диастолической дисфункцией или без нее, и фазу выраженных клинических симптомов, при которой отмечают систолическую дисфункцию ЛЖ, а также признаки и симптомы СН. Распространенность ФП и неустойчивой ЖТ при алкогольной КМП соответствует таковой при ДКМП. Сопоставима с ДКМП и частота возникновения ВСС, но прогноз у пациентов с алкогольной КМП при отказе от приема алкогольных напитков значительно лучше [262].

На основании данных, полученных в экспериментах *in vitro* и на животных моделях, были предложены несколько возможных механизмов развития алкогольной КМП, в том числе в результате индуцированного этиловым спиртом апоптоза кардиомиоцитов, нарушения функций митохондрий и саркоплазматического ретикулума, изменения экспрессии саркомерных белков и нарушения метаболизма кальция. Роль каждого из вышеперечисленных факторов еще предстоит уточнить в процессе клинических исследований.

Лечение СН улучшает функцию ЛЖ при алкогольной КМП (особенно при воздержании от употребления алкогольных напитков). В случае продолжающегося приема спиртного также зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ, но медикаментозное лечение в этом случае не влияет на прогноз и выживаемость больных [263]. Таким образом, воздержание от приема алкогольных напитков - важное требование в лечении больных с алкогольной КМП. На основании результатов недавно проведенного исследования сделан вывод, что прогноз алкогольной КМП улучшается при умеренном потреблении этилового спирта [264]. Для того чтобы подтвердить рекомендации этого подхода, необходимо длительное наблюдение большой группы пациентов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КАРДИОМИОПАТИИ

Метаболические КМП - гетерогенная группа заболеваний, при которых дисфункция миокарда развивается вследствие расстройства обмена веществ.

Метаболическая КМП развивается как осложнение болезней накопления или заболевание, вызванное мутациями аденозинмонофосфат-киназы, контролирующей энергетический баланс клетки. Нарушение питания с развитием дефицита таких веществ, как тиамин, - известная причина развития обратимой ДКМП. Наиболее распространенная форма метаболической КМП - поражение сердца при сахарном диабете. Сахарный диабет служит известным фактором риска развития ИБС, но все большее значение придают его непосредственному влиянию на функцию желудочков, независимо от существования обструкции венечных артерий или сопутствующей артериальной гипертензии.

Распространенность СН значительно выше у больных с сахарным диабетом, чем в сопоставимой возрастной контрольной группе. Также есть данные и о менее благоприятном прогнозе СН при сахарном диабете [265, 266]. Диабетическую КМП можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска у больных сахарным диабетом.

При сахарном диабете происходят глубокие изменения в метаболизме сердца. С целью ранней диагностики субклинической дисфункции ЛЖ целесообразно проводить периодическое обследование таких больных. Достижение оптимальной гликемии и фармакологическая коррекция иАПФ (антагонистами ангиотензиновых рецепторов) и β -адреноблокаторами может положительно влиять на процессы ремоделирования желудочков и приводить к увеличению выживаемости больных сахарным диабетом.

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОТСУБО

Благодаря типичной ангиографической картине КМП Такотсубо также называют синдромом транзиторного баллонирования верхушки [267-269]. У пациентов присутствуют типичные изменения на ЭКГ, сходные с таковыми у больных с ОКС. Кроме того, обнаруживают повышение содержания биологических маркеров повреждения сердечной мышцы в отсутствие значимого поражения венечных артерий.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ

Истинная распространенность КМП Такотсубо неизвестна. Заболевание названо так в честь оригинальной японской ловушки для осьминога и характеризуется дисфункцией ЛЖ, чаще протекающей с сохранением функции базальных отделов ЛЖ и умеренной или тяжелой дисфункцией средней и апикальной области желудочка (рис. 18.33). В редких случаях обнаруживают поражение базальных сегментов ЛЖ при сохраненной функции апикальной области. Этим синдромом страдают преимущественно женщины, и зачастую начало заболевания провоцирует эмоциональный или физический стресс.

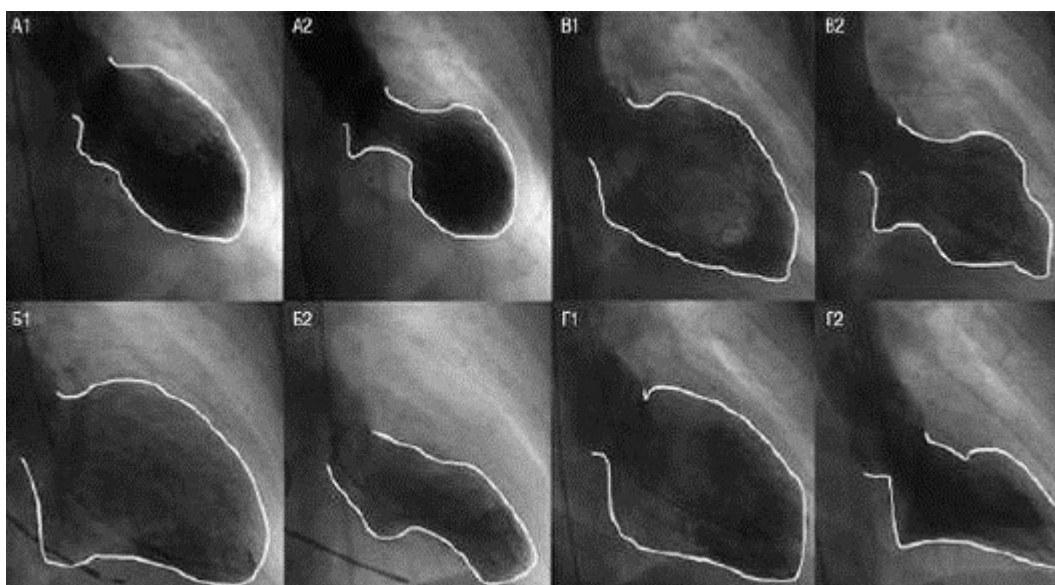


Рис. 18.33. Кардиомиопатия Такотсубо с типичной картиной шарообразной верхушки ЛЖ: А1/А2 - классические формы кардиомиопатии Такотсубо; Б1/Б2 - обратная кардиомиопатия

Такотсубо с базальной акинезией и апикальной гиперкинезией; В1/В2 - среднежелудочковый тип; Г1/Г2 - локализованная кардиомиопатия Такотсубо с сегментарным баллонированием ЛЖ. Источник: Eshtehardi P., Koestner S., Adorjan P. et al. Transient apical ballooning syndrome- clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population // Int. J. Cardiol. - 2009. - Vol. 135. - P. 370-375.

Патогенез КМП Такотсубо до настоящего времени неизвестен. Высказано предположение о том, что высокая концентрация катехоламинов, связанная с эмоциональной или физической нагрузкой, вызывает спазм периферических отделов венечных артерий. В результате развивается тяжелая дисфункция верхушечных отделов и умеренная дисфункция средних отделов ЛЖ. Как правило, она быстро подвергается регрессу (в течение нескольких часов и дней).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Средний возраст больных с КМП Такотсубо составляет 62-65 лет, причем 90% пациентов составляют женщины. Ведущие симптомы: боли в груди, одышка, элевация сегмента ST, инверсия зубца T или удлинение интервала Q-T. Пациенты обычно страдают от боли в грудной клетке, имитирующей стенокардию.

В большинстве случаев дифференциальная диагностика между ОКС и КМП Такотсубо не вызывает затруднений. Выполняют диагностическую коронарную ангиографию, в ходе которой оценивают необходимость в проведении чрескожных лечебных процедур. Для КМП Такотсубо характерно отсутствие поражения венечных артерий, а в ЛЖ обнаруживают типичное баллонообразное изменение верхушки. В некоторых случаях регистрируют так называемый обратный КМП Такотсубо, характеризующийся базальной акинезией и гиперкинезией верхушки или средних отделов ЛЖ (см. рис. 18.33).

У таких пациентов существует вероятность развития острой СН, поэтому для поддержания АД и сердечного выброса может потребоваться в/в введение катехоламинов.

ЛЕЧЕНИЕ

Стандартное лечение включает назначение ацетилсалициловой кислоты, иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина I (с целью снижения АД), а также β-адреноблокаторов (для контроля ЧСС) и нитратов (для устранения спазма венечных сосудов). Как правило, дисфункция ЛЖ исчезает в течение нескольких часов или дней. ФВ может достигать 30% при поступлении в стационар и полностью нормализоваться спустя несколько дней.

Содержание и активность таких маркеров повреждения миокарда, как тропонин I или креатининфосфокиназа, могут быть незначительно повышены. Среднее значение активности последней составляет около 240 Ед/л.

ПРОГНОЗ И ИСХОД

Прогноз, как правило, благоприятный, и медикаментозное лечение может быть сокращено или даже прекращено спустя 3-6 мес. Зарегистрировано лишь небольшое повышение внутригоспитальной летальности. В литературе описан рецидив КМП Такотсубо, который развивается в 5% случаев.

ТАХИКАРДИОМИОПАТИЯ

При достижении ЧСС 180-200 в минуту и ее поддержании в течение 3-4 нед, у подопытных животных развивалась СН. Известно, что у пациентов с высокой ЧСС (например, при устойчивой НЖТ или тахисистолической форме ФП) спустя некоторое время также возникает СН.

Восстановление синусового ритма с нормализацией ЧСС приводит к нормализации функций сердца. Таким образом, снижение ЧСС - цель лечения КМП, ассоциированной с тахикардией. Кроме того, ясно, что это важный принцип лечения СН. Таким образом, общепризнанно эффективным считают применение β-адреноблокаторов, которое также улучшает ФВ на 5-10%.

Результаты клинического исследования препарата ивабрадин (n=10,917) - селективного блокатора синусового узла, приводящего к снижению ЧСС без снижения сердечной сократимости или АД, - показали значительное уменьшение частоты развития ИМ у пациентов с исходной ЧСС более 70 в минуту, в отличие от пациентов с таковой менее 70 в минуту [270].

КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЯХ

Мышечные дистрофии - первичное поражение скелетной мускулатуры и (или) мышцы сердца, в основе которого лежат генетические нарушения. Первоначально возникает прогрессирующая мышечная усталость и слабость. Дистрофические изменения подразделяют в соответствии с распределением и тяжестью поражения скелетной мускулатуры. Многие формы мышечной дистрофии сопровождаются поражением сердца, которое ранее объясняли экстракардиальными причинами. Слабость постуральной мускулатуры приводит к развитию лордоза и сколиоза, ухудшающего экскурсию грудной клетки при дыхании. Также хорошо описаны врожденные заболевания межреберных мышц и диафрагмы. В результате развивается рестриктивное заболевание легких, которое, в свою очередь, может привести к легочной гипертензии и развитию вторичной КМП [271].

Тем не менее КМП при мышечной дистрофии служит следствием собственной внутренней дисфункции миокарда, а не результатом поражения скелетных мышц и дыхательных осложнений. Ниже приведены некоторые доказательства в поддержку этого вывода.

Развитие мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера связано с абсолютным или относительным дефицитом белка сарколеммы дистрофина. Мутации гена, кодирующего дистрофин, также обнаруживают при ДКМП с X-хромосомным типом наследования [272], что подчеркивает их роль в первичном поражении сердца. Молекулярные изменения дистрофина как при СН ишемической этиологии, так и при ДКМП, могут быть обратимыми при лечении с помощью искусственного ЛЖ [67]. Высказано предположение, что структурные изменения дистрофина - общий патологический механизм нарушения сократительной способности миокарда при СН различной этиологии.

При гистологическом исследовании тканей сердца у больных с миодистрофиями Дюшенна и Беккера обнаруживают замещение миокарда жировой и соединительной тканью [273]. Аналогичные изменения в скелетной мускулатуре позволяют предположить общий основной патологический путь развития заболевания.

Женщины-носители генов миодистрофии Дюшенна и Беккера могут страдать дилатацией ЛЖ при отсутствии значимых симптомов миопатии [274].

При некоторых формах мышечной дистрофии, в частности при дистрофии Эмери-Дрейфуса, поражение опорно-двигательного аппарата выражено умеренно, и в основном преобладают симптомы нарушения сердечной деятельности [275].

В табл. 18.13 обобщено поражение сердечной мышцы при мышечных и миотонических дистрофиях. Перинатальное обследование больных и носителей заболевания включает выполнение 2D-ЭхоКГ, 12-канальной ЭКГ и амбулаторное проведение суточного мониторирования ЭКГ. В некоторых случаях миотоническая дистрофия может дебютировать нарушениями сердечной деятельности, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у молодых пациентов с прогрессирующими нарушениями проводимости. Лечение назначают с учетом вовлечения в патологический процесс сердца. Нарушения проводимости могут потребовать установки искусственного водителя ритма. При дилатации и ухудшении функции желудочков рекомендовано назначение стандартного лечения СН. ЖТ при миотонической дистрофии может потребовать установки ИКД, так как ВСС - частое осложнение этого заболевания.

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ПКМП (от лат. *partus* - роды) - систолическая дисфункция ЛЖ, характеризующаяся следующими дополнительными критериями:

возникновение симптомов за 1 мес до родов или в течение первых 5 мес после них;

отсутствие заболевания сердца в анамнезе;

отсутствие любых других причин, обуславливающих возникновение патологических изменений сердца.

Таким образом, указанные критерии исключают заболевания сердца, которые могут манифестировать в условиях гемодинамического стресса во время нормальной беременности [276, 277].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ

Истинная заболеваемость не установлена, хотя, по данным литературы, она составляет от одного случая на 3 тыс. беременностей до одного случая на 10 тыс. беременностей [278]. Эти показатели,

возможно, занижены, так как невыраженные формы ПКМП, вероятно, остаются нераспознанными в связи с часто развивающейся в последнем триместре беременности одышкой при физической нагрузке и отеками нижних конечностей.

Этиология ПКМП до сих пор остается неизвестной (табл. 18.14). Анализ результатов биопсии показал, что почти в 62% случаев присутствуют признаки воспаления, т.е. миокардита [279]. Тем не менее связь между существованием миокардита и развитием ПКМП не доказана. В качестве возможных факторов, предрасполагающих к развитию ПКМП, рассматривают плохое питание, проживание в определенных географических районах и низкую концентрацию селена в крови [280]. С другой стороны, ПКМП регистрируют и у тех женщин, которые питаются полноценно. Ранее было высказано предположение о роли вирусной инфекции, но в этом случае сложно объяснить рецидив заболевания при последующих беременностях. Вызывает определенный интерес теория о возможном участии патологического иммунного ответа, возникающего при беременности [281] и играющего определенную роль в патогенезе развития эклампсии. Описаны случаи семейного возникновения ПКМП [282]. Наиболее вероятное объяснение развития этого заболевания - предложение рассматривать ПКМП как вариант семейной формы ДКМП, протекающей субклинически и манифестирующей при беременности. В пользу этой теории свидетельствуют многочисленные факты, требующие, тем не менее, дальнейшей проспективной оценки.

Таблица 18.14. Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии

Беременные и роженицы старшего возраста
Многоплодные роды
Многоплодная беременность
Презеклампсия
Гестационная гипертензия
Проживание в странах Африки и Карибского бассейна
Семейная анамнез
Плохое питание
Употребление матерью кокаина
Длительная токолитическая кардиомиопатия
Дефицит селена
Хламидийная инфекция
Энтеровирусная инфекция

Источники: De Beus E., van Mook W.N., Ramsay G. et al. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware // Intensive Care Med. - 2003. - Vol. 29. - P. 167-174 и James P.R. A review of peripartum cardiomyopathy // Int. J. Clin. Pract. - 2004. - Vol. 58. - P. 363-365.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У больных ПКМП обычно присутствуют такие признаки ЛЖ-СН, как ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка. Также обнаруживают повторные мономорфные ЖТ и системные тромбоэмболии.

Данные физикального обследования достаточно сложно интерпретировать, что связано с тем, что III тон и шум систолического изгнания выслушивают при аускультации у более чем 90% здоровых беременных.

Кроме того, небольшое отклонение влево оси комплекса QRS на ЭКГ во время беременности считают нормой.

При ПКМП часто отмечают неспецифические изменения сегмента ST, а также наджелудочковую или желудочковую ЭС. Основным методом диагностики заболевания считают 2D-ЭхоКГ, при проведении которой необходимо оценивать систолическую функцию ЛЖ. Некоторые авторы рекомендуют следующие ЭхоКГ-критерии: ФВ ЛЖ менее 45% и (или) фракция укорочения менее 30% в сочетании с КДР ЛЖ 2,7 см/м² площади поверхности тела. Также обнаруживают дилатацию камер сердца (особенно через 1 мес после родов).

ЛЕЧЕНИЕ

При ПКМП назначают стандартное лечение СН. При кардиогенном шоке применяют баллонную аортальную контрпульсацию. Больных с ПКМП при отсутствии тяжелых симптомов заболевания можно наблюдать амбулаторно. Назначение иАПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов после I триместра беременности противопоказано в связи с возможным неблагоприятным воздействием на плод (маловодие и его последствия, деформация конечностей, нарушение окостенения черепных костей, гипоплазия легких) и новорожденного (артериальная гипотензия и ХПН). Тем не менее есть данные об эффективности иАПФ с коротким периодом полувыведения, применяемых в малых дозах в качестве "терапии отчаяния" в небольших группах беременных с тяжелой устойчивой артериальной гипертензией [283]. Ранее была проведена оценка количества околоплодных вод на фоне лечения иАПФ (в процессе подбора дозы).

Со стороны плода или новорожденного не было зарегистрировано никаких осложнений. У матерей отмечено улучшение гемодинамики и успешное течение беременности.

При многоцентровом исследовании клинического течения ПКМП 6% перинатологов сообщили об использовании иАПФ во время беременности [284].

При тяжелой рефрактерной СН перед назначением иАПФ необходимо оценить потенциальный риск для плода и предполагаемую пользу для матери и проводить лечение таким образом, чтобы, по возможности, обеспечить положительный эффект как для матери, так и для ребенка.

Для беременности характерно физиологическое повышение свертываемости крови. Риск возникновения тромбозов еще более усиливается при соблюдении постельного режима, приеме диуретиков, а также на фоне нарушения сократительной функции желудочков. Во время беременности рекомендовано назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина. Варфарин можно применять только после родоразрешения.

ПРОГНОЗ

Данные об отдаленном прогнозе крайне вариабельны. У многих пациентов регресс симптомов сопровождается полным или частичным восстановлением функции ЛЖ. У больных с терминальной стадией СН прогноз сомнителен. При ретроспективной оценке данных исследования, в котором участвовали 42 больных ПКМП, а срок наблюдения составлял около восьми лет, летальный исход был зарегистрирован в 7% случаев. Примерно такому же числу больных была выполнена трансплантация сердца. В 43% случаев отмечена нормализация функции ЛЖ.

Результаты ранее проведенных клинических исследований демонстрировали менее благоприятные клинические исходы, а смертность достигала 56% [285]. В результате ухудшения насосной функции сердца может наступить летальный исход. Также возможно развитие системных тромбозов и желудочковых тахикардий. Прогностические факторы, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного исхода, в настоящее время неизвестны. Тем не менее рекомендована комбинированная стратегия ранней диагностики заболевания и тактика агрессивного медикаментозного лечения.

Консультирование пациентов с ПКМП при планировании беременности представляет серьезную проблему, что связано с возможностью рецидива СН. Высказано предположение, что субклиническая желудочковая дисфункция сохраняется у многих больных, и гемодинамическая нагрузка при следующей беременности может спровоцировать декомпенсацию заболевания. Провоцирующим фактором может быть и обострение заболеваний, связанных с беременностью. При обследовании женщин с ПКМП и повторными беременностями обнаружено [286]:

развитие дисфункции ЛЖ и ухудшение клинического состояния матери;

повышение частоты возникновения осложнений у женщин с неполным восстановлением функции желудочков до 50%.

Описаны случаи материнской смертности. В этой подгруппе также зарегистрировано увеличение частоты выкидышей и рождения недоношенных детей.

Женщины, у которых функция желудочков нормализовалась, имеют низкий риск летального исхода. В 20% случаев диагностируют клинически выраженную СН, которая в дальнейшем может привести к стойкому ухудшению функции ЛЖ. Именно поэтому необходимо регулярное обследование таких пациентов.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Болезни миокарда представлены широким спектром наследственных и приобретенных заболеваний сердечной мышцы. Термин "кардиомиопатия" долгое время использовался для описания первичных форм поражения миокарда неизвестной этиологии. Тем не менее в последние несколько лет стало очевидным, что большинство первичных форм представлены наследственными заболеваниями, возникающими в результате мутаций генов, ответственных за синтез саркомерных белков в случае ГКМП и за белки цитоскелета в случае ДКМП. Вторичные формы представлены ГКМП- или ДКМП-подобными КМП, и также, как правило, имеют наследственный характер (например, амилоидоз, гемохроматоз, болезни накопления гликогена, болезнь Фабри). Истинные вторичные формы заболеваний миокарда, такие как ишемическая, алкогольная или гипертоническая КМП, также генетически детерминированы и могут имитировать сердечный фенотип ГКМП или ДКМП. Таким образом, большинство заболеваний миокарда представлены наследственными заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 1845-1853.

Crilly J.G., Boehm E.A., Blair E. et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 1776-1782.

Drazner M.H., Rame J.E., Stevenson L.W. et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 574-581.

Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1567-1571.

Eshtehardi P., Koestner S., Adorjan P. et al. Transient apical ballooning syndrome - clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population // Int. J. Cardiol. - 2008, Jul 1. - Epub ahead of print.

Faber L., Meissner A., Ziemssen P. et al. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow-up of the first series of 25 patients // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 326-331.

Hess O.M., Sigwart U. New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Alcohol ablation of the septum: the new gold standard? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2054-2055.

Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P. 666-671.

Kühl, U., Pauschinger, M & Noutsias, M et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'idiopathic' left ventricular dysfunction // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 887-893.

Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1965-1991.

McCarthy R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 690-695.

Piano M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology // Chest. - 2002. - Vol. 121. - P. 1638-1650.

Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 2383-2397.

Skinner M., Sanchorawala V., Seldin DC et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 140. - P. 85-93.

Thiene G., Nava, A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - Vol. 318. - P. 129-133.

Towbin J.A., Bowles N.E. The failing heart // *Nature.* - 2002. - Vol. 415. - P. 227-233.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Geisterfer-Lowrance A.A., Kass S., Tanigawa G. et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation // *Cell.* - 1990. - Vol. 62. - P. 999-1006.

2.Watkins H., McKenna W.J., Thierfelder L. et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332. - P. 1058-1064.

3.Charron P., Carrier L., Dubourg O. et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy // *Genet. Couns.* - 1997. - Vol. 8. - P. 107-114.

4.Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1407-1411.

5.Charron P., Villard E., Sebillon P. et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey // *Heart.* - 2004. - Vol. 90. - P. 842-846.

6.Marian A.J. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 58-60.

7.Lankford E.B., Epstein N.D., Fananapazir L. et al. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing beta-myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 95. - P. 1409-1414.

8.Watkins H., Seidman C.E., Seidman J.G. et al. Expression and functional assessment of a truncated cardiac troponin T that causes hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for a dominant negative action // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 98. - P. 2456-2461.

9.Lowey S. Functional consequences of mutations in the myosin heavy chain at sites implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy // *Trends Cardiovasc. Med.* - 2002. - Vol. 12. - P. 348-354.

10.Lin D., Bobkova A., Homsher E. et al. Altered cardiac troponin T in vitro function in the presence of a mutation implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97. - P. 2842-2848.

11.Sweeney H.L., Feng H.S., Yang Z. et al. Functional analyses of troponin T mutations that cause hypertrophic cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis and troponin function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1998. - Vol. 95. - P. 14406-14410.

12.Michele D.E., Albayya F.P., Metzger J.M. Direct, convergent hypersensitivity of calcium-activated force generation produced by hypertrophic cardiomyopathy mutant alpha-tropomyosins in adult cardiac myocytes // *Nat. Med.* - 1999. - Vol. 5. - P. 1413-1417.

13.Ashrafian H., Redwood C., Blair E. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion // *Trends Genet.* - 2003. - Vol. 19. - P. 263-268.

14.Ristow M., Pfister M.F., Yee A.J. et al. Frataxin activates mitochondrial energy conversion and oxidative phosphorylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2000. - Vol. 97. - P. 12239-12243.

15.Blair E., Redwood C., Ashrafian H. et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis // *Hum. Mol. Genet.* - 2001. - Vol. 10. - P. 1215-1220.

16.Lucke T., Hoppner W., Schmidt E. et al. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts // *Mol. Genet. Metab.* - 2004. - Vol. 82. - P. 93-97.

17.Crilly J.G., Boehm E.A., Blair E. et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1776-1782.

- 18.Krams R., Kofflard M.J., Duncker D.J. et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 230-233.
- 19.Krams R., Ten Cate F.J., Carlier S.G. et al. Diastolic coronary vascular reserve: a new index to detect changes in the coronary microcirculation in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 670-677.
- 20.Levine R.A., Vlahakes G.J., Lefebvre X. et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91. - P. 1189-1195.
- 21.Sherid M.V., Gunsburg D.Z., Moldenhauer S. et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1344-1354.
- 22.Lim P.O., Morris-Thurgood J.A., Frenneaux M.P. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, including blood pressure responses to exercise // *Cardiol. Rev.* - 2002. - Vol. 10. - P. 15-23.
- 23.Spirito P., Maron B.J., Bonow R.O. et al. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 60. - P. 123-129.
- 24.Thaman R., Gimeno J.R., Reith S. et al. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 398-405.
- 25.Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1687-1713.
- 26.McKenna W.J., Spirito P., Desnos M. et al. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families // *Heart*. - 1997. - Vol. 77. - P. 130-132.
- 27.Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 1680-1692.
- 28.Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // *JAMA*. - 2002. - Vol. 287. - P. 1308-1320.
- 29.Spirito P., Maron B.J. Perspectives on the role of new treatment strategies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 1071-1075.
- 30.Hess O.M., Sigwart U. New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Alcohol ablation of the septum: the new gold standard? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 2054-2055.
- 31.Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 365-373.
- 32.Seiler Ch., Hess O.M., Schoenbeck M. et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 634-642.
- 33.Woo A., Williams W.G., Choi R. et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2033-2041.
- 34.Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Lancet*. - 1995. - Vol. 346. - P. 211-214.
- 35.Seggewiss H., Faber L., Ziemssen P. et al. [One-year follow-up after echocardiographically-guided percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 2001. - Vol. 126. - P. 424-430.
- 36.Spirito P., Bellone P., Harris K.M. et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 1778-1785.
- 37.Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and

the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 1736-1754.

38. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies // *Circulation*. - 1996. - Vol. 93. - P. 841-842.

39. Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H.P. et al. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2124-2131.

40. Dettmeyer R., Reith K., Madea B. Alcoholic cardiomyopathy versus chronic myocarditis: immunohistological investigations with LCA, CD3, CD68 and tenascin // *Forensic. Sci. Int.* - 2002. - Vol. 126. - P. 57-62.

41. Mahon N.G., Madden B.P., Caforio A.L. et al. Immunohistologic evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 455-462.

42. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 887-893.

43. Frustaci A., Chimenti C., Ricci R. et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 25-32.

44. Kühl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 2793-2798.

45. Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F. et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 857-863.

46. Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 39-45.

47. Baig M.K., Goldman J.H., Caforio A.L. et al. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 195-201.

48. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 93-102.

49. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link // *Cardiovasc. Res.* - 2003. - Vol. 60. - P. 5-10.

50. Zhang H., Li Y., McClean D.R. et al. Detection of enterovirus capsid protein VP1 in myocardium from cases of myocarditis or dilated cardiomyopathy by immunohistochemistry: further evidence of enterovirus persistence in myocytes // *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)*. - 2004. - Vol. 193. - P. 109-114.

51. Andreoletti L., Bourlet T., Moukassa D. et al. Enteroviruses can persist with or without active viral replication in cardiac tissue of patients with end-stage ischemic or dilated cardiomyopathy // *J. Infect. Dis.* - 2000. - Vol. 182. - P. 1222-1227.

52. Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F. et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance // *Eur. J. Heart Fail.* - 2002. - Vol. 4. - P. 411-417.

53. Mahon N.G., Zal B., Arno G. et al. Absence of viral nucleic acids in early and late dilated cardiomyopathy // *Heart*. - 2001. - Vol. 86. - P. 687-692.

54. Towbin J.A., Bowles N.E. The failing heart // *Nature*. - 2002. - Vol. 415. - P. 227-233.

55. Hoffman E.P., Brown R.H., Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus // *Cell*. - 1987. - Vol. 51. - P. 919-928.

56. Lapidus K.A., Kakkar R., McNally E.M. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma // *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 94. - P. 1023-1031.

57. Mogensen J., Klausen I.C., Pedersen A.K. et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* - 1999. - Vol. 103. - P. 39-43.

- 58.Olson T.M., Kishimoto N.Y., Whitby F.G. et al. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2001. - Vol. 33. - P. 723-732.
- 59.Bowles N.E., Bowles K.R., Towbin J.A. The "final common pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy // Herz. - 2000. - Vol. 25. - P. 168-175.
- 60.Vatta M., Mohapatra B., Jimenez S. et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42. - P. 2014-2027.
- 61.Crispell K.A., Hanson E.L., Coates K. et al. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1503-1507.
- 62.Mogensen J., Murphy R.T., Shaw T. et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2033-2040.
- 63.Murphy R.T., Mogensen J., Shaw A. et al. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy // Lancet. - 2004. - Vol. 363. - P. 371-372.
- 64.Schmitt J.P., Kamisago M., Asahi M. et al. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban // Science. - 2003. - Vol. 299. - P. 1410-1413.
- 65.Lammerding J., Schulze P.C., Takahashi T. et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 113. - P. 370-378.
- 66.Vohanka S., Vytopil M., Bednarik J. et al. A mutation in the X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy gene in a patient affected with conduction cardiomyopathy // Neuromuscul. Disord. - 2001. - Vol. 11. - P. 411-413.
- 67.Vatta M., Stetson S.J., Perez-Verdia A. et al. Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy // Lancet. - 2002. - Vol. 359. - P. 936-941.
- 68.Lenarda A., Pinamonti B., Mestroni L. et al. The natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the Heart Disease Registry of Trieste // Ital. Heart J. Suppl. - 2004. - Vol. 5. - P. 253-266.
- 69.Michels V.V., Driscoll D.J., Miller F.A. et al. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: a long term follow-up // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 757-761.
- 70.Cicoira M., Zanolta L., Latina L. et al. Frequency, prognosis and predictors of improvement of left ventricular function in patients with classical clinical diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. - 2001. - Vol. 3. - P. 323-330.
- 71.Bahler R.C. Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy // Chest. - 2002. - Vol. 121. - P. 1016-1019.
- 72.McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M. et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study // N. Engl. J. Med. - 1971. - Vol. 285. - P. 1441-1446.
- 73.Drazner M.H., Rame J.E., Stevenson L.W. et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 574-581.
- 74.Remondino A., Kwon S.H., Communal C. et al. β -Adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway // Circ. Res. - 2003. - Vol. 92. - P. 136-138.
- 75.Leri A., Claudio P.P., Li Q. et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol. 101. - P. 1326-1342.
- 76.Ing D.J., Zang J., Dzau V.J. et al. Modulation of cytokine-induced cardiac myocyte apoptosis by nitric oxide, Bak, and Bcl-x // Circ. Res. - 1999. - Vol. 84. - P. 21-33.
- 77.Rockman H.A., Chein K.R., Choi D.J. et al. Expression of beta adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. - Vol. 95. - P. 7000-7005.
- 78.Bristow M.R., O'Connell G.P., Gilbert E.M. et al. Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy // Circulation. - 1994. - Vol. 89. - P. 2807-2816.

79. Schmidt A.G., Edes I., Kranias E.G. Phospholamban: a promising new therapeutic target in heart failure? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2001. - Vol. 15. - P. 387-396.
80. Song Q., Schmidt A.G., Hahn H.S. et al. Rescue of cardiomyocyte dysfunction by phospholamban ablation does not prevent ventricular failure in genetic hypertrophy // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P. 859-867.
81. McFarlane S.I., Winer N., Sowers J.R. et al. Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 2696-2704.
82. Leinwand L.A. Sex is potent modifier of the cardiovascular system // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112. - P. 302-307.
83. Lemos L.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-natriuretic peptide in cardiovascular disease // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 316-322.
84. Throughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. et al. Treatment of heart failure by plasma aminoterminal brain-natriuretic peptide (N-BNP) concentrations // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 1112-1113.
85. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with CHF // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 391-398.
86. Vrtovec B., Delgado R., Zewail A. et al. Prolonged QTc interval and B-natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1764-1769.
87. Grünig E., Benz A., Mereles D. et al. Prognostic value of serial cardiac assessment and familial screening in patients with dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* - 2003. - Vol. 5. - P. 55-62.
88. Romano M.A., Bolling S.F. Update on mitral valve repair in dilated cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* - 2004. - Vol. 19. - P. 396-400.
89. Stelken A.M., Younis L.T., Jennison S.H. et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 27. - P. 345-352.
90. Gitt A.K., Wasserman K., Kilkowski C. et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 3079-3084.
91. Al-Saadi N., Nagel E., Gross M. et al. Non-invasive detection of myocardial ischemia from perfusion based on nuclear magnetic resonance // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 1379-1383.
92. Kim R.J., Fieno D.S., Parrish T.B. et al. Relation of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 1992-2000.
93. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 2996-3007.
94. Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A. et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 2618-2626.
95. Fauchier L., Babuty D., Poret P. et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 306-314.
96. Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G. et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 1173-1182.
97. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 873-880.
98. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 1845-1853.
99. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2140-2150.
100. O'Connell J.B., Breen T.J., Hosenpud J.D. Heart transplantation in dilated heart muscle disease and myocarditis // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 137-139.

101. Hetzer R., Muller J.H., Weng Y.G. et al. Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2000. - Vol. 120. - P. 843-853.
102. Yacoub M.H. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 534-540.
103. Birks E.J., Yacoub M.H., Banner N.R. et al. The role of bridge to transplantation: should LVAD patients be transplanted? // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2004. - Vol. 19. - P. 148-153.
104. Franco-Cereceda A., McCarthy P.M., Blackstone E.H. et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2001. - Vol. 121. - P. 879-893.
105. Grimm W., Hoffmann J., Menz V. et al. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 739-745.
106. Fruhwald F.M., Eber B., Schumacher M. et al. Syncope in dilated cardiomyopathy is a predictor of sudden cardiac death // *Cardiology.* - 1996. - Vol. 87. - P. 177-180.
107. Grimm W., Glaveris C., Hoffmann J. et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour Holter electrocardiography // *Am. Heart. J.* - 2000. - Vol. 140. - P. 43-51.
108. Zecchin M., Lenarda A., Proclemer A. et al. The role of implantable cardioverter defibrillator for primary vs secondary prevention of sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Europace.* - 2004. - Vol. 6. - P. 400-406.
109. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 2001-2007.
110. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 709-717.
111. Hohnloser S.H., Klingenheben T., Bloomfield D. et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 2220-2224.
112. Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G. et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1707-1712.
113. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 225-237.
114. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. II. Echocardiographic features of patients at risk // *Ann. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 116. - P. 6-12.
115. Dries D.L., Rosenberg Y.D., Waclawiw M.A. et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 1074-1080.
116. Diet F., Erdmann E. Thromboembolism in heart failure: who should be treated? // *Eur. J. Heart Fail.* - 2000. - Vol. 2. - P. 355-363.
117. Koniaris L.S., Goldhaber S.Z. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 745-748.
118. Massie B.M., Collins J.F., Ammon S.E. et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial // *Circulation.* - 2009. - Vol. 119. - P. 1616-1624.
119. Crispell K.A., Wray A., Ni H. et al. Clinical profiles of four large pedigrees with familial dilated cardiomyopathy: preliminary recommendations for clinical practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 837-847.
120. Sugrue D.D., Rodeheffer R.J., Codd M.B. et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study // *Ann. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 117. - P. 117-123.
121. Bansch D., Antz M., Boczor S. et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT) // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1453-1458.

122. McCarthy R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 690-695.
123. Steimle A.E., Stevenson L.W., Fonarow G.C. et al. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 553-559.
124. Dec G.W., Palacios I.F., Fallon J.T. et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - Vol. 312. - P. 885-890.
125. Schaefelberger M., Swedberg K., Koster M. et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000 // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 300-307.
126. Why H.J., Meany B.T., Richardson P.J. et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89. - P. 2582-2589.
127. Fujioka S., Kitaura Y., Ukimura A. et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1920-1926.
128. Kanzaki Y., Terasaki F., Okabe M. et al. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy // *Jpn Circ. J.* - 2001. - Vol. 65. - P. 797-802.
129. Limas C.J., Hasikidis C., Iakovou J. et al. Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 33. - P. 443-448.
130. Grimm W., Rudolph S., Christ M. et al. Prognostic significance of morphometric endomyocardial biopsy analysis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 146. - P. 372-376.
131. Grogan M., Redfield M.M., Bailey K.R. et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 80-84.
132. Taylor M.R., Fain P.R., Sinagra G. et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 771-780.
133. Davies J.N.P. Endomyocardial necrosis. A heart disease of obscure aetiology in Africa. MD thesis. - Bristol, 1948.
134. Shaper A.G., Hutt M.S.R., Coles R.M. Necropsy study of endomyocardial fibrosis and rheumatic heart disease in Uganda 1960-1965 // *Br. Heart J.* - 1968. - Vol. 30. - P. 391-401.
135. Somers K., Hutt M.S.R., Patel A.K. et al. Endomyocardial biopsy in diagnosis of cardiomyopathies // *Br. Heart J.* - 1971. - Vol. 33. - P. 822-832.
136. Chew C.Y.C., Ziady G.M., Raphael M.J. et al. Primary restrictive cardiomyopathy. Nontropical endomyocardial fibrosis and hypereosinophilic heart disease // *Br. Heart J.* - 1977. - Vol. 39. - P. 399-413.
137. Hess O.M. Endomyokardfibrose. - Stuttgart: Thieme Verlag, 1981. - P. 4717-4721.
138. Brockington J.F., Olsen E.G.J. Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis // *Am. Heart J.* - 1973. - Vol. 85. - P. 308-322.
139. Spry Ch.J.F. The pathogenesis of endomyocardial fibrosis: the role of the eosinophil // *Springer Semin. Immunopathol.* - 1989. - Vol. 11. - P. 471-477.
140. Venge P. The human eosinophil in inflammation // *Agents Actions.* - 1990. - Vol. 12. - P. 123-126.
141. Löffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie // *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1936. - Vol. 66. - P. 817-820.
142. Thüning Ch., Hess O.M., Murakami T. et al. Normalwerte der linksventrikulären Funktion. Biplane Angiokardiographie, unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede // *Fortschr. Röntgenstr.* - 1989. - Vol. 150. - P. 562-568.
143. Roelandt J.R.T.C., Sutherland G.P., Illiceto S. et al // *Cardiac. Ultrasound.* - Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
144. Braunwald E. Heart Disease. - Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005. - 1689 p.

- 145.Liesveld J.L., Abboud C.N. State of the art: the hypereosinophilic syndromes // *Blood Rev.* - 1991. - Vol. 5. - P. 29-37.
- 146.Ackermann S.J., Butterfield H. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophil leukaemia, and the hypereosinophilic syndromes. - *Hematology: Basic Principles and Practice*, 2005. Philadelphia. - P. 763-786.
- 147.Weller P.F., Glenn B.J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome // *Blood.* - 1994. - Vol. 10. - P. 2759-2771.
- 148.Dubost Ch., Maurice P., Gerbaux A. et al. The surgical treatment of constrictive fibrous endocarditis // *Ann. Surg.* - 1976. - Vol. 184. - P. 303-307.
- 149.Chريان G., Vijayaraghavan G., Krishnaswami S. et al. Endomyocardial fibrosis: report on the hemodynamic data in 29 patients and review of the results of surgery // *Am. Heart J.* - 1983. - Vol. 4. - P. 659-665.
- 150.Hess O.M., Turina M., Senning A. et al. Pre- and postoperative findings in patients with endomyocardial fibrosis // *Br. Heart J.* - 1978. - Vol. 40. - P. 406-415.
- 151.Metras D., Coulibaly A.Q., Quattara K. et al. Endomyocardial fibrosis: early and late results of surgery in 20 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1982. - Vol. 83. - P. 52-64.
- 152.Moraes C.R., Buffolo E.L., Lima R. et al. Surgical treatment of endomyocardial fibrosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1983. - Vol. 85. - P. 738-745.
- 153.Blakrishnan K.G., Venkitachalam C.G., Pillai V.R.K. et al. Post-operative evaluation of endomyocardial fibrosis // *Cardiology.* - 1986. - Vol. 73. - P. 73-84.
- 154.Davies J., Sapsford R., Brooksby I. et al. Successful surgical treatment of two patients with eosinophilic endomyocardial disease // *Br. Heart J.* - 1981. - Vol. 46. - P. 438-445.
- 155.Hess O.M., Turina M., Egloff L. et al. Verlauf der Endomyokardfibrose nach chirurgischer Endokarddekortikation // *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1984. - Vol. 114. - P. 1595-1598.
- 156.Schneider U., Jenni R., Turina J. et al. Long-term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery // *Heart.* - 1998. - Vol. 79. - P. 362-367.
- 157.Tanaka F., Migita K., Honda S. et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 343-346.
- 158.Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 410-415.
- 159.Skinner M., Sanchowala V., Seldin D.C. et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 140. - P. 85-93.
- 160.Kyle R.A., Spittell P.C., Gertz M.A. et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement // *Am. J. Med.* - 1996. - Vol. 101. - P. 395-400.
- 161.Rybicki B.A., Iannuzzi M.C., Frederick M.M. et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 164. - P. 2085-2091.
- 162.Silverman K.J., Hutchins G.M., Bulkley B.H. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis // *Circulation.* - 1978. - Vol. 58. - P. 1204-1211.
- 163.Matsui Y., Iwai K., Tachibana T. et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1976. - Vol. 278. - P. 455-469.
- 164.Bargout R., Kelly R.F. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment // *Int. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 97. - P. 173-182.
- 165.Fahy G.J., Marwick T., McCreery C.J. et al. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis // *Chest.* - 1996. - Vol. 109. - P. 62-66.
- 166.Haywood L.J., Sharma O.P., Siegel M.E. et al. Detection of myocardial sarcoidosis by thallium 201 imaging // *J. Natl. Med. Assoc.* - 1982. - Vol. 74. - P. 959-964.
- 167.Furushima H., Chinushi M., Sugiura H. et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome // *Clin. Cardiol.* - 2004. - Vol. 27. - P. 217-222.
- 168.Ott P., Marcus F.I., Sobonya R.E. et al. Cardiac sarcoidosis masquerading as right ventricular dysplasia // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 26. - P. 1498-1503.

169. Umetani K., Ishihara T., Yamamoto K. et al. Successfully treated complete atrioventricular block with corticosteroid in a patient with cardiac sarcoidosis: usefulness of gallium-67 and thallium-201 scintigraphy // *Intern. Med.* - 2000. - Vol. 39. - P. 245-248.
170. Takada K., Ina Y., Yamamoto M. et al. Prognosis after pacemaker implantation in cardiac sarcoidosis in Japan. Clinical evaluation of corticosteroid therapy // *Sarcoidosis.* - 1994. - Vol. 11. - P. 113-117.
171. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2383-2397.
172. Olson L.J., Edwards W.D., McCall J.T. et al. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1987. - Vol. 10. - P. 1239-1243.
173. Eaton J.W., Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity // *Free Radic. Biol. Med.* - 2002. - Vol. 32. - P. 833-840.
174. Short E.M., Winkle R.A., Billingham M.E. Myocardial involvement in idiopathic hemochromatosis. Morphologic and clinical improvement following venesection // *Am. J. Med.* - 1981. - Vol. 70. - P. 1275-1279.
175. Yalcinkaya S., Kumbasar S.D., Semiz E. et al. Sustained ventricular tachycardia in cardiac hemochromatosis treated with amiodarone // *J. Electrocardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 147-149.
176. Anderson L.J., Holden S., Davis B. et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 2171-2179.
177. Westra W.H., Hruban R.H., Baughman K.L. et al. Progressive hemochromatotic cardiomyopathy despite reversal of iron deposition after liver transplantation // *Am. J. Clin. Pathol.* - 1993. - Vol. 99. - P. 39-44.
178. Gilbert-Barness E. Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children // *Ann. Clin. Lab. Sci.* - 2004. - Vol. 34. - P. 15-34.
179. Kishnani P.S., Howell R.R. Pompe disease in infants and children // *J. Pediatr.* - 2004. - Vol. 144. - Vol. 5. - P. 35-43.
180. Guertl B., Noehammer C., Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies // *Int. J. Exp. Pathol.* - 2000. - Vol. 81. - P. 349-372.
181. Den Hout H., Reuser A.J., Vulto A.G. et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 397-398.
182. Amalfitano A., Bengur A.R., Morse R.P. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial // *Genet. Med.* - 2001. - Vol. 3. - P. 132-138.
183. Bosone I., Vercelli L., Mongini T. et al. Glycogen storage disease type II diagnosed in a 74-year-old woman // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2004. - Vol. 52. - P. 1034-1035.
184. Wolfsdorf J.I., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* - 2003. - Vol. 4. - P. 95-102.
185. Cuspidi C., Sampieri L., Pelizzoli S. et al. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy in type III glycogen-storage disease // *Acta. Cardiol.* - 1997. - Vol. 52. - P. 117-123.
186. Moses S.W., Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies // *Curr. Mol. Med.* - 2002. - Vol. 2. - P. 177-188.
187. McConkie-Rosell A., Wilson C., Piccoli D.A. et al. Clinical and laboratory findings in four patients with the non-progressive hepatic form of type IV glycogen storage disease // *J. Inher. Metab. Dis.* - 1996. - Vol. 19. - P. 51-58.
188. Nase S., Kunze K.P., Sigmund M. et al. A new variant of type IV glycogenosis with primary cardiac manifestation and complete branching enzyme deficiency. In vivo detection by heart muscle biopsy // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 1698-1704.
189. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 138. - P. 338-346.

190. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females // *J. Med. Genet.* - 2001. - Vol. 38. - P. 769-775.
191. Linhart A., Palecek T., Bultas J. et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol. 139. - P. 1101-1108.
192. Chimenti C., Pieroni M., Morgante E. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 1047-1053.
193. Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S. et al. Radiation-associated cardiovascular disease // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2003. - Vol. 45. - P. 55-75.
194. King V., Constine L.S., Clark D. et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1996. - Vol. 36. - P. 881-889.
195. Byrd B.F., Mendes L.A. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. The other side of the coin // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 750-751.
196. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - Vol. 318. - P. 129-133.
197. Nava A., Bauce B., Basso C. et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 2226-2233.
198. Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 101-106.
199. Fontaine G., Fontaliran F., Frank R. et al. [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A new clinical entity] // *Bull. Acad. Natl. Med.* - 1993. - Vol. 177. - P. 501-514.
200. Fontaine G., Fontaliran F., Hebert J.L. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Annu. Rev. Med.* - 1999. - Vol. 50. - P. 17-35.
201. Fontaine G., Chemla D., Fornes P. Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 86. - P. 483-484.
202. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 983-991.
203. Basso C., Calabrese F., Corrado D. et al. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - Vol. 50. - P. 290-300.
204. Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 1512-1520.
205. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F. et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 1190-1196.
206. Thiene G., Corrado D., Nava A. et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? // *Eur. Heart J.* - 1991. - Vol. 12. - P. 22-25.
207. Bowles N.E., Ni J., Marcus F. et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 892-895.
208. Rampazzo A., Nava A., Danieli G.A. et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 // *Hum. Mol. Genet.* - 1994. - Vol. 3. - P. 959-962.
209. Paoloni P., Cardinali L., Mennecozzi M. et al. [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Report of a familial case] // *Minerva Cardioangiol.* - 1995. - Vol. 43. - P. 231-235.
210. Sabel K.G., Blomstrom-Lundqvist C., Olsson S.B. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in brother and sister: is it related to myocarditis? // *Pediatr. Cardiol.* - 1990. - Vol. 11. - P. 113-116.
211. Corrado D., Thiene G. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a single gold standard test? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 307-309.
212. Paul M., Schulz-Bahr E., Breithard G. et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: status quo and future perspectives // *Z. Kardiol.* - 2003. - Vol. 92. - P. 128-136.

213. Coonar A.S., Protonotarios N., Tsatsopoulou A. et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21 // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 2049-2058.
214. Norgett E.E., Hatsell S.J., Carvajal-Huerta L. et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma // *Hum. Mol. Genet.* - 2000. - Vol. 9. - P. 2761-2766.
215. Pinamonti B., Miani D., Sinagra G. et al. Familial right ventricular dysplasia with biventricular involvement and inflammatory infiltration // *Heart*. - 1996. - Vol. 76. - P. 66-69.
216. Valente M., Calabrese F., Thiene G. et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Am. J. Pathol.* - 1998. - Vol. 152. - P. 479-484.
217. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Br. Heart J.* - 1994. - Vol. 71. - P. 215-218.
218. Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2000. - Vol. 11. - P. 827-832.
219. Rampazzo A., Nava A., Erne P. et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43 // *Hum. Mol. Genet.* - 1995. - Vol. 4. - P. 2151-2154.
220. Severini G.M., Krajcinovic M., Pinamonti B. et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14 // *Genomics*. - 1996. - Vol. 31. - P. 193-200.
221. Rampazzo A., Nava A., Miorin M. et al. ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm // *Genomics*. - 1997. - Vol. 45. - P. 259-263.
222. Ahmad F., Li D., Karibe A. et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23 // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2791-2795.
223. Melberg A., Oldfors A., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q // *Ann. Neurol.* - 1999. - Vol. 46. - P. 684-692.
224. Li D., Ahmad F., Gardner M.J. et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14 // *Am. J. Hum. Genet.* - 2000. - Vol. 66. - P. 148-156.
225. Rampazzo A., Nava A., Malacrida S. et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Am. J. Hum. Genet.* - 2002. - Vol. 71. - P. 1200-1206.
226. Frances R., Rodriguez Benitez A.M., Cohen D.R. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and anterior polar cataract // *Am. J. Med. Genet.* - 1997. - Vol. 73. - P. 125-126.
227. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy // *Heart*. - 2001. - Vol. 86. - P. 666-671.
228. Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G. et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - P. 507-513.
229. Boyd M.T., Seward J.B., Tajik A.J. et al. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1987. - Vol. 9. - P. 323-326.
230. Chung T., Yiannikas J., Lee L.C. et al. Isolated noncompaction involving the left ventricular apex in adults // *Am. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 94. - P. 1214-1216.
231. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 2965-2971.
232. Lauer R.M., Fink H.P., Petry E.L. et al. Angiographic demonstration of intramyocardial sinusoids in pulmonary-valve atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right ventricle // *N. Engl. J. Med.* - 1964. - Vol. 271. - P. 68-72.
233. Ichida F., Tsubata S., Bowles K.R. et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 1256-1263.

234. Bione S, D'Adamo P., Maestrini E. et al. A novel X-linked gene, G4.5 is responsible for Barth syndrome // *Nat. Genet.* - 1996. - Vol. 12. - P. 385-389.
235. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 493-500.
236. Junga G., Kneifel S., Smekal A. et al. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 910-916.
237. Pignatelli R.H., McMahon C.J., Dreyer W.J. et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 2672-2678.
238. Ichida F., Hamamichi Y., Miyawaki T. et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 233-240.
239. Sasse-Klaassen S., Gerull B., Oechslin E. et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients // *Am. J. Med. Genet.* - 2003. - Vol. 119. - P. 162-167.
240. Carlquist J.F., Menlove R.L., Murray M.B. et al. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy. Validation study and meta-analysis of published HLA association studies // *Circulation.* - 1991. - Vol. 83. - P. 515-522.
241. Kühl U., Pauschinger M., Bock T. et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 945-950.
242. Noutsias M., Fechner H., Jonge H. et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(v)\beta(5)$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 275-280.
243. Badorff C., Lee G.H., Lamphear B.J. et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy // *Nat. Med.* - 1999. - Vol. 5. - P. 320-326.
244. Jahns R., Boivin V., Hein L. et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* - 2004. - Vol. 113. - P. 1419-1429.
245. Staudt A., Staudt Y., Dorr M. et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 829-836.
246. Li J., Schwimmbeck P.L., Tschoepe C. et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction // *Cardiovasc Res.* - 2002. - Vol. 56. - P. 235-247.
247. Noutsias M., Pauschinger M., Schultheiss H.P. et al. Cytotoxic perforin⁺ and TIA-1⁺ infiltrates are associated with cell adhesion molecule expression in dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* - 2003. - Vol. 5. - P. 469-479.
248. Tschoepe C., Bock C.T., Kasner M. et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 879-886.
249. Noutsias M., Pauschinger M., Poller W.C. et al. Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy: current status and future perspectives // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2004. - Vol. 2. - P. 37-51.
250. Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria // *Hum. Pathol.* - 1987. - Vol. 18. - P. 619-624.
251. Pauschinger M., Doerner A., Kuehl U. et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 889-895.
252. Kühl U., Schultheiss H.P. Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 168-172.
253. Staudt A., Schaper F., Stangl V. et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2681-2686.
254. Lip G.Y., Felmeden D.C., Hee F.L. et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive "cardiomyopathy"? // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 1653-1665.

255. Pardo Mindan F.J., Panizo A. Alterations in the extracellular matrix of the myocardium in essential hypertension // *Eur. Heart J.* - 1993. - Vol. 14. - P. 12-14.
256. Schwartzkopff B., Motz W., Frenzel H. et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension // *Circulation.* - 1993. - Vol. 88. - P. 993-1003.
257. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hyper-trophy // *Europace.* - 2000. - Vol. 2. - P. 216-223.
258. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364. - P. 1684-1689.
259. Piano M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology // *Chest.* - 2002. - Vol. 121. - P. 1638-1650.
260. Kajander O.A., Kupari M., Laippala P. et al. Dose dependent but non-linear effects of alcohol on the left and right ventricle // *Heart.* - 2001. - Vol. 86. - P. 417-423.
261. Urbano-Marquez A., Estruch R., Fernandez-Sola J. et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men // *JAMA.* - 1995. - Vol. 274. - P. 149-154.
262. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias // *Chest.* - 2003. - Vol. 123. - 1320 p.
263. Gavazzi A., Maria R., Parolini M. et al. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 1114-1118.
264. Nicolas J.M., Fernandez-Sola J., Estruch R. et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 136. - P. 192-200.
265. Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes // *Diabetes Care.* - 2003. - Vol. 26. - P. 2433-2441.
266. Avogaro A., Vigili de Kreutzenberg S., Negut C. et al. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective // *Am. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 93. - P. 13-16.
267. Sen-Chowdhry S., Prasad S., Syrris P. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Revisited // *JACC.* - 2006. - Vol. 48. - P. 2132-2140.
268. Eshtehardi P., Koestner S., Adorjan P. et al. Transient apical ballooning syndrome - clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population // *Int. J. Cardiol.* - 2009. - Vol. 135. - P. 370-375.
269. Koeth O., Mark B., Kilkowski A. et al. Clinical, angiographic and cardiovascular magnetic resonance findings in consecutive patients with Takotsubo cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.* - 2008. - Vol. 97. - P. 62-67.
270. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2008. - Vol. 372. - P. 807-816.
271. Zhu X., Wheeler M.T., Hadhazy M. et al. Cardiomyopathy is independent of skeletal muscle disease in muscular dystrophy // *FASEB J.* - 2002. - Vol. 16. - P. 1096-1098.
272. Towbin J.A., Hejtmancik J.F., Brink P. et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus // *Circulation.* - 1993. - Vol. 87. - P. 1854-1865.
273. Muntoni F. Cardiomyopathy in muscular dystrophies // *Curr. Opin. Neurol.* - 2003. - Vol. 16. - P. 577-583.
274. Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F. et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 2116-2119.
275. Buckley A.E., Dean J., Mahy I.R. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series // *Heart.* - 1999. - Vol. 82. - P. 105-108.
276. Beus E., Mook W.N., Ramsay G. et al. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware of // *Intensive Care Med.* - 2003. - Vol. 29. - P. 167-174.
277. James P.R. A review of peripartum cardiomyopathy // *Int. J. Clin. Pract.* - 2004. - Vol. 58. - P. 363-365.

278. Elkayam U. Pregnant again after peripartum cardiomyopathy: to be or not to be? // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 753-756.
279. Felker G.M., Jaeger C.J., Klodas E. et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy // Am. Heart J. - 2000. - Vol. 140. - P. 785-791.
280. Cenac A., Simonoff M., Moretto P. et al. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Sahelian Africa // Int. J. Cardiol. - 1992. - Vol. 36. - P. 57-59.
281. Sundstrom J.B., Fett J.D., Carraway R.D. et al. Is peripartum cardiomyopathy an organ-specific autoimmune disease? // Autoimmun. Rev. - 2002. - Vol. 1. - P. 73-77.
282. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy // Am. Heart J. - 1995. - Vol. 129. - P. 421-422.
283. Easterling T.R., Carr D.B., Davis C. et al. Low-dose, short-acting, angiotensin-converting enzyme inhibitors as rescue therapy in pregnancy // Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 96. - P. 956-961.
284. Veille J.C., Zaccaro D. Peripartum cardiomyopathy: summary of an international survey on peripartum cardiomyopathy // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol. 181. - P. 315-319.
285. Futterman L.G., Lemberg L. Peripartum cardiomyopathy: an ominous complication of pregnancy // Am. J. Crit. Care. - 2000. - Vol. 9. - P. 362-366.
286. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1567-1571.

ГЛАВА 19. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА

Jordi Soler-Soler и Jaume Sagrista-Sauleda

РЕЗЮМЕ

Заболевания перикарда не относятся к категории редких нозологических форм. Их диагностика, как правило, не вызывает проблем, и прогноз заболевания в большинстве случаев благоприятный. Однако выбор метода лечения в этой группе заболеваний нередко представляет определенные трудности. Клинические варианты заболеваний перикарда включают в себя острый воспалительный перикардит, перикардальный выпот, тампонаду сердца и констриктивный перикардит. Эти патологические состояния иногда сочетаются. Острый перикардит - наиболее частое заболевание перикарда. В связи с этим большое внимание в данной главе уделено его клиническим проявлениям. Обсуждены преимущества и ограничения инвазивных перикардальных вмешательств, сложных лабораторных тестов выпотной жидкости и ткани перикарда, а также приведены рекомендации по выполнению перикардиоцентеза и биопсии перикарда. Выпот в полость перикарда встречается довольно-таки часто, как изолированный клинический синдром, так и сочетающийся с другими перикардальными или экстракардиальными заболеваниями, которые описаны отдельно. Правильная диагностика и ведение констриктивного перикардита - важная проблема, подходы к решению которой в последние годы существенно расширились. Более того, при наличии соответствующих показаний к перикардотомии данное заболевание успешно лечится. Описаны основные клинические проявления и принципы ведения пациентов с наиболее важными специфическими формами перикардита. Кроме того, в данной главе уделено внимание некоторым редким заболеваниям перикарда.

ВВЕДЕНИЕ

Перикард представляет собой мешок с двумя фиброзно-серозными слоями, которые окружают сердце. Перикард может поражаться большим количеством разнообразных агентов и процессов [1-3]. Однако ответ на патологический процесс практически всегда одинаков и представлен воспалительным симптомокомплексом, включающим болевой синдром в грудной клетке и лихорадку, гиперпродукцию перикардальной жидкости с возможными осложнениями в виде тампонады сердца, а также утолщением и кальцификацией перикарда, сужением его полости, что приводит к развитию констриктивного перикардита. С клинической точки зрения, самое частое проявление - острый перикардальный синдром (острый перикардит и тампонада). Перикардальный выпот может быть одним из симптомов заболеваний перикарда различной этиологии, но иногда является изолированной находкой.

ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Острый перикардит - это клинический синдром, развивающийся вследствие воспаления перикарда и характеризующийся болевым синдромом в грудной клетке, шумом трения перикарда и типичными изменениями на ЭКГ в виде изменения процессов реполяризации. Для верификации диагноза перикардита необходимо, по крайней мере, два из вышеперечисленных трех критериев. Однако аускультативный феномен "шум трения перикарда" может служить патогномичным признаком перикардита, а болевой синдром в грудной клетке с "перикардальными характеристиками" недостаточен для установления диагноза, что, к сожалению, встречается довольно часто. Острый перикардит развивается в рамках широкого спектра различных по этиологии заболеваний (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Причины острого перикардита

Острый идиопатический перикардит
Инфекционные перикардиты:
вирусные
туберкулезные
бактериальные
другие
Постперикардиотомный синдром
Постинфарктный перикардит
Почечная недостаточность
Неопластические заболевания
Травма грудной клетки
Облучение
Заболевания соединительной ткани
Другие

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В первые несколько часов при формировании острого перикардита клинические проявления могут имитировать ИМ с подъемом сегмента ST (глава 16). Однако болевой синдром при ИМ имеет внезапное начало, не изменяется при дыхании и часто сопровождается вегетативными симптомами. При ИМ подъем сегмента ST представлен в нескольких отведениях, в то время как в других отведениях имеется депрессия сегмента ST (зеркальное отражение), и через несколько часов появляется зубец Q. Наконец, при ИМ повышаются маркеры повреждения миокарда, хотя пограничное повышение тропонина может быть и при остром перикардите [4]. Расслаивающаяся аневризма аорты (глава 31) редко принимается за острый перикардит, так как начало болевого синдрома внезапное, боль очень интенсивная и локализуется в спине, а не в перикардиальной области. Боль, связанная с поражением плевры, расположена на стороне поражения в грудной клетке, но может сопровождаться и перикардиальной болью при часто встречающихся случаях плевроперикардита. Болевой синдром, связанный с патологией грудной клетки, усиливается при локальной пальпации. В целом, диагностика острого перикардита в большинстве случаев не вызывает затруднений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Основной симптом острого перикардита - боль в грудной клетке с острым началом, но не столь резкая, как при ИМ. Боль локализуется в прекардиальной и ретростеральной областях. Характерным для перикардита считают иррадиацию боли в подключичную область, в спину и область надплечья. Обычно она усиливается при вдохе, движениях грудной клетки и в горизонтальном положении, а уменьшается в сидячем положении при наклоне туловища вперед. Болевой синдром обычно имеет среднюю интенсивность и длится несколько дней. После острой фазы довольно часто у пациентов с перикаритом сохраняется незначительная симптоматика в течение нескольких недель. Общие симптомы перикардита включают в себя также одышку, лихорадку, кашель и астению. Патогномоничный признак острого перикардита - шум трения перикарда (60-80%), который выслушивается поверхностно в области абсолютной сердечной тупости и ниже левого парастерального края. Его интенсивность меняется при дыхательных движениях. Как правило, шум трения перикарда имеет три компонента, хотя иногда можно услышать только один или два, а следовательно, его можно перепутать с шумами, связанными с клапанной патологией. Шум трения перикарда может присутствовать как при наличии выпота, так и при его отсутствии. Выслушивание шума трения перикарда считают диагностическим критерием острого перикардита. Однако данный диагноз не может быть исключен при отсутствии шума трения перикарда. При умеренном и большом количестве выпота могут возникнуть клинические признаки тампонады.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Изменения ЭКГ выявляются у 80% больных (глава 2). В самых типичных случаях изменения ЭКГ можно описать четырьмя стадиями.

- I стадия включает в себя диффузный подъем сегмента *ST* с восходящей вогнутостью и положительными зубцами *T* в нескольких отведениях (рис. 19.1). Сегмент *PR* может быть снижен, что указывает на выпот в области предсердий. Сочетание этих двух изменений - патогномоничный признак перикардита. Эти изменения могут сохраняться от нескольких часов до нескольких дней.

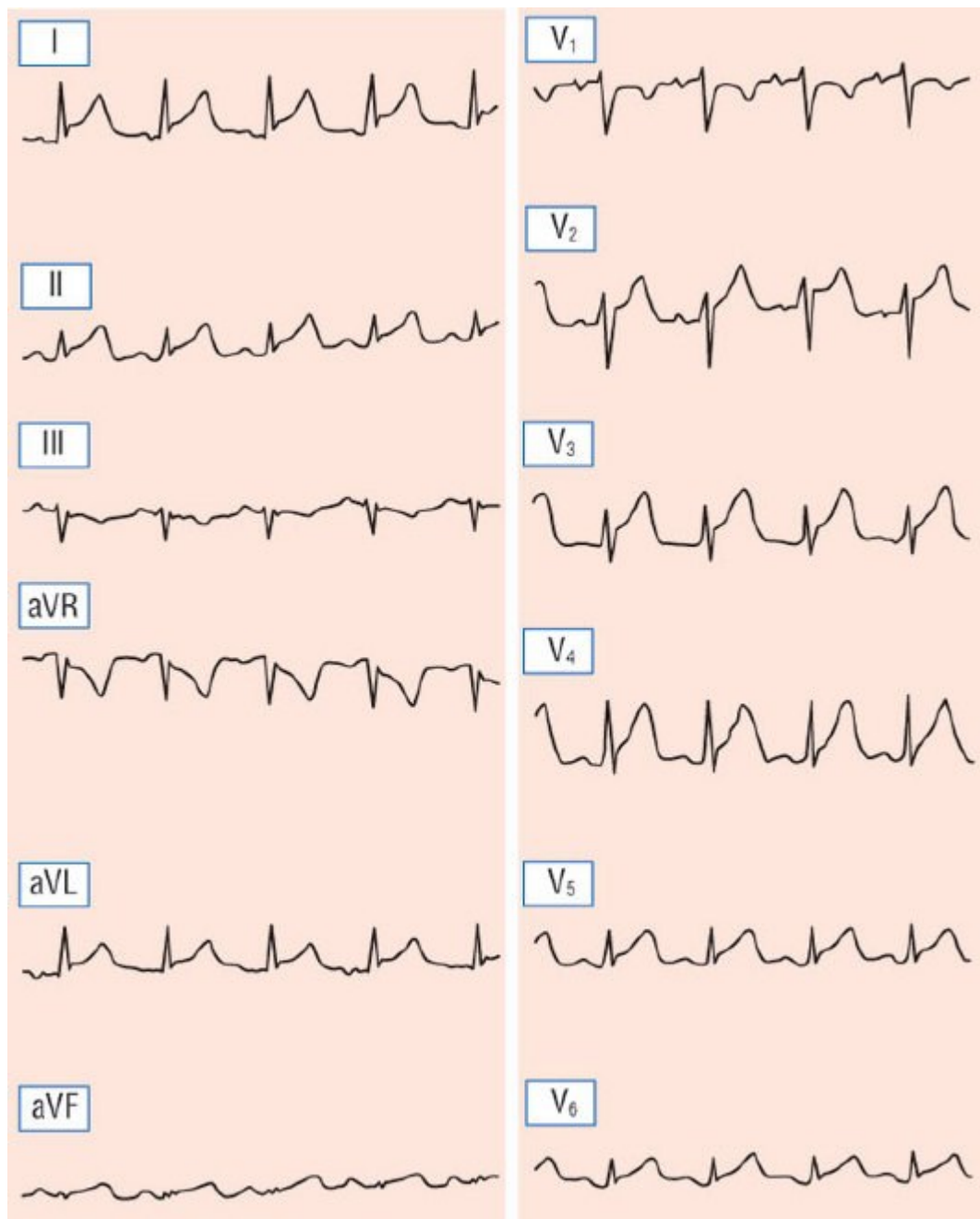


Рис. 19.1. Острый перикардит. Типичная ЭКГ-картина I стадии: диффузные изменения в виде элевации сегмента ST с положительными зубцами T и депрессией сегмента ST.

- На II стадии сегмент ST возвращается на изолинию.
- III стадия характеризуется появлением отрицательных зубцов T, которые могут возвращаться к норме в течение нескольких дней или оставаться отрицательными в течение нескольких недель. Такие изменения нельзя считать признаками персистирующего течения заболевания.
- IV стадия сопровождается нормализацией ЭКГ.

ЭКГ-изменения, характерные для первой стадии, могут быть ошибочно расценены как проявления острого ИМ или "синдрома ранней реполяризации". При остром ИМ нет депрессии сегмента PR, элевация сегмента ST выпуклая и может иметь зеркальное отражение в дискордантных отведениях. Кроме того, в большинстве случаев появляется зубец Q. Синдром "ранней реполяризации" характеризуется элевацией сегмента ST с восходящей вогнутостью и положительными зубцами T [5]. Но наиболее важным признаком является неизменность ЭКГ-картины ранней реполяризации. При большом объеме выпота амплитуда комплекса QRS может снижаться или иметь циклические изменения (электрическая альтернация), особенно у пациентов с тампонадой сердца.

При формировании выпота объемом более 250 мл при рентгенографии органов грудной клетки выявляется кардиомегалия. Плевральный выпот, особенно с левой стороны, часто наблюдается у пациентов с плевроперикардитом.

ЭхоКГ - наиболее информативный метод выявления перикардального выпота (глава 4). Однако ЭхоКГ-данные нельзя считать окончательными для верификации диагноза острого перикардита, так как у 50% больных может отсутствовать выпот [2]. Кроме того, для формирования перикардального выпота существует множество других причин.

Изменения в клиническом анализе крови имеют неспецифический характер. Небольшое повышение уровня тропонина может выявляться у 35-50% больных [4], что указывает на вовлечение в процесс миокарда при воспалении эпикарда.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Следующим шагом после постановки диагноза острого перикардита должно быть установление этиологического фактора. Стратегия этиологической диагностики острого перикардита может быть очень простой. К главным концепциям относятся:

- знание эпидемиологического распределения и наиболее часто встречаемой этиологии перикардита;
- важность выявления некоторых специфических этиологических факторов;
- понимание диагностической значимости инвазивных перикардальных процедур.

Острое заболевание перикарда может быть вызвано множеством агентов и состояний [1]. Однако в большинстве случаев знание наиболее часто встречаемых этиологических факторов развития перикардита может значительно упростить диагностический поиск. Острое заболевание перикарда может иметь очевидную причинно-следственную связь с различными клиническими состояниями [6] или носить идиопатический характер. Идиопатическим острым перикардитом называется заболевание, специфическую этиологию которого нельзя выявить с помощью рутинных диагностических тестов. Поэтому идиопатический перикардит - это не самостоятельная нозологическая форма, а заболевание с неизвестной этиологией. Фактически при выполнении жесткого протокола обследования удается установить специфическую этиологию (в основном, вирусную) перикардита [7, 8]. Остальные причины развития перикардита являются редкими. Однако в некоторых частях света ряд этиологических факторов может иметь различную распространенность, что приводит к иному подходу при диагностике данного заболевания, в частности это касается туберкулеза. Туберкулезный перикардит редко встречается у иммунокомпетентных людей Западного мира [9]. Однако в развивающихся странах и у пациентов с иммунодефицитом туберкулезный перикардит может быть сравнительно частой перикардальной патологией [10-12]. Поэтому более раннее назначение агрессивной антитуберкулезной или профилактической терапии может быть оправдано в этих случаях. К сожалению, истинная распространенность туберкулезного перикардита и других основных причин заболевания перикарда в различных частях света и в различных популяциях населения неизвестна.

В западной популяции наиболее часто встречается острый идиопатический перикардит (т.е., по-видимому, вирусный) [9, 13-18]. Превалирование идиопатического изолированного перикардита связано с узкими показаниями к инвазивным вмешательствам: перикардиоцентезу или биопсии перикарда, что помогло бы в верификации диагноза. Особенности клинических проявлений острого заболевания перикарда помогают в идентификации его этиологии. Когда у пациента с известным заболеванием развивается острая патология перикарда, можно предположить наличие причинно-следственной связи между ними, например при ИМ (глава 16), ХГН, неопластическом процессе или системной красной волчанке. В этом случае вероятность основного заболевания в качестве причины острого перикардита велика [6]. У иммунокомпетентных пациентов без дополнительных факторов риска вероятность развития острого идиопатического перикардита с острой клинической картиной: болевым синдромом в грудной клетке, изменением ЭКГ и шумом трения перикарда, составляет 90% [9, 13, 15]. Вероятность идиопатического перикардита приближается к 100%, когда клинические проявления исчезают в течение нескольких дней. В таком случае проведение дополнительных исследований не требуется. Возникновение последующих рецидивов имеет высокую специфичность для идиопатического перикардита, особенно после исключения системных заболеваний соединительной ткани.

Развитие тампонады в рамках острого перикардита считают более сложной ситуацией. В отличие от пациентов с острым идиопатическим перикардитом тампонада перикарда обычно развивается у пациентов с определенной этиологией заболевания, такой как туберкулезная, гнойная или неопластическая. Однако в повседневной практике основная причина тампонады - острый идиопатический перикардит, так как он встречается значительно чаще [9, 13].

Другие особенности, такие как сохранение клинических проявлений (более 3 нед), могут повышать вероятность специфических форм перикардита. Однако в западных странах идиопатический перикардит - наиболее частый диагноз [13]. Существуют два исключения из этого правила: пациенты с тампонадой при манифестации в виде гемоперикарда, часто выявляющейся при злокачественных новообразованиях [19], и пациенты с тяжелой инфекцией, высокой лихорадкой и лейкоцитозом, при которой гнойный перикардит должен быть исключен даже при отсутствии предрасполагающих факторов, таких как внутригрудная инфекция [20].

Проведение перикардиоцентеза, перикардальной биопсии и перикардиоскопии с диагностической целью - очень важная проблема при оценке показаний к выполнению инвазивных вмешательств. Основные сомнения связаны с проведением инвазивных процедур у пациентов без гемодинамических нарушений и при наличии показаний, связанных с тяжелыми системными проявлениями, бессимптомным течением или большим объемом выпота. Нами было выявлено [7, 16], что как перикардиоцентез, так и субксифоидальное дренирование перикардальной полости с биопсией выполнялись с диагностической целью значительно чаще у пациентов с тампонадой сердца, чем в случаях, когда показанием была только диагностика (35 против 6%; рис. 19.2). Поэтому инвазивные процедуры при отсутствии клинических проявлений тампонады перикарда помогают в диагностике перикардита лишь у небольшого числа пациентов в странах Запада. Следует подчеркнуть, что эпидемиологические данные, главным образом касающиеся распространенности различных этиологических вариантов заболевания в специфических регионах, - важная проблема при определении показаний к инвазивным диагностическим процедурам.

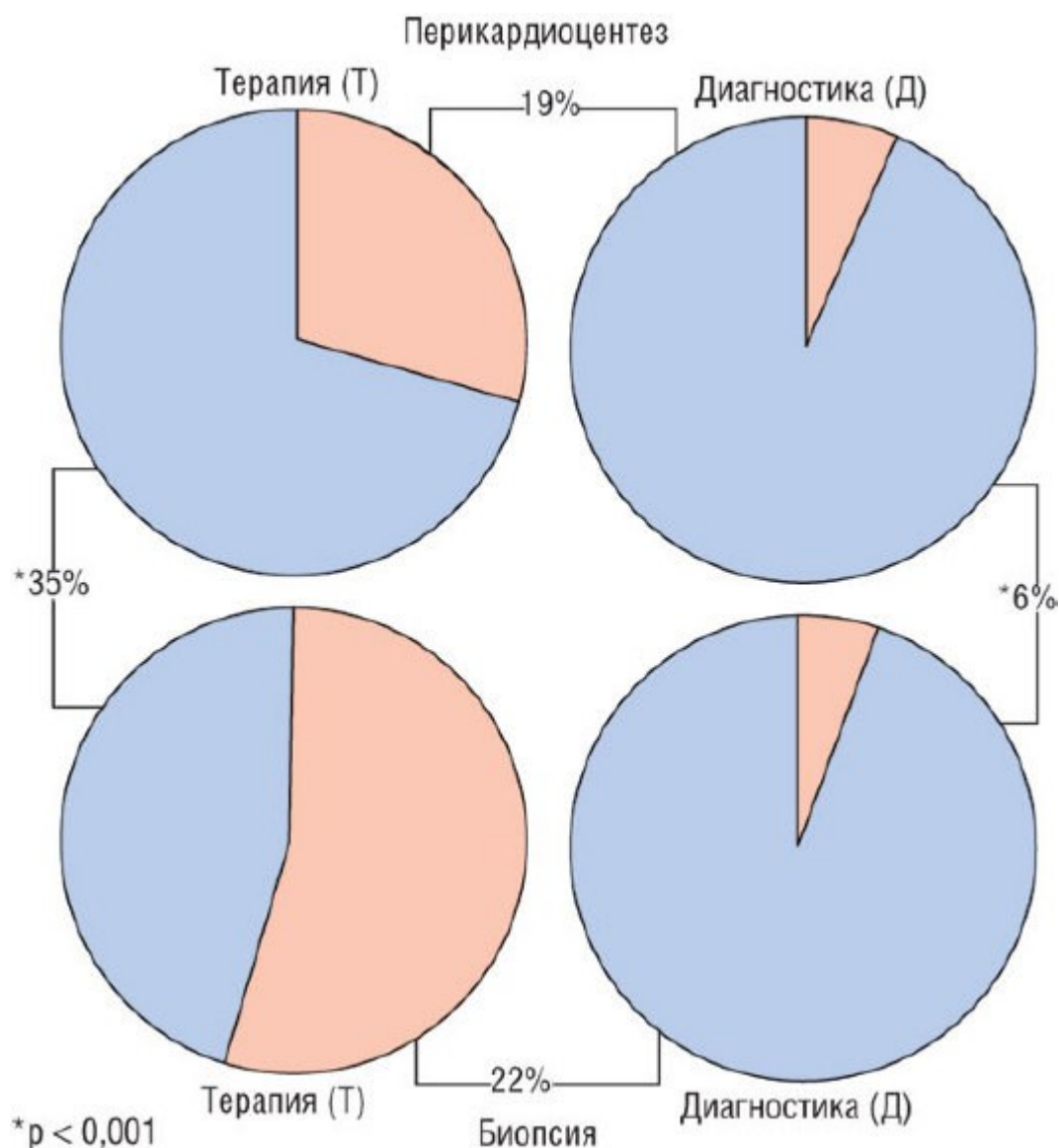


Рис. 19.2. Острое заболевание перикарда. Диагностическая ценность перикардиоцентеза и биопсии. Оттеночные области (Shades areas) отражают частоту положительного диагноза.

Хотя диагностическая ценность перикардиоцентеза и биопсии одинаковая (19 и 22% соответственно), выявлены значительные различия при проведении терапевтических (Т) и диагностических процедур (Д) (35 и 6% соответственно). Изменено (с разрешения): Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J., Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients // Am J Cardiol. - 1985. - Vol. 56. - P. 623-630.

В последние годы активно внедряются новые современные методы дренирования перикардиальной полости [22-25]. Эти сообщения свидетельствуют о более высокой чувствительности и специфичности перикардиоскопии по сравнению с простым дренированием перикардиальной полости с биопсией перикарда. Использование перикардиоскопии может быть предложено в качестве метода выбора для инвазивной диагностики заболеваний перикарда. Хотя данный метод в случае квалифицированного оператора и имеет преимущество у отдельных больных, рекомендовать его использование в рутинной практике из-за отсутствия достаточного опыта в настоящее время не представляется возможным. Кроме того, сообщения о результатах использования этого сложного метода показывают, что диагноз, определяющий тактику ведения пациента, может быть верифицирован на основании простого перикардиоцентеза или субкисфоидаальной перикардиальной биопсии. Описанная ранее диагностическая ценность перикардиоскопии не подтверждается при использовании данного метода у пациентов без клинических проявлений, указывающих на специфическую природу заболеваний перикарда. Эти особенности требуют тщательной проверки. Поэтому перикардиоскопия в настоящее время не должна существенно изменить тактику ведения пациентов с перикардиальным выпотом. Это относится и к эпикардиальной биопсии - процедуре, тесно связанной к перикардиоскопии [22, 25].

Недостатки этиологической диагностики у большей части пациентов оправдывают использование комплексного протокола рутинного клинического обследования [9, 14], состоящего из трех частей.

- Первая часть включает в себя основные лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки и ЭхоКГ с доплерографическим анализом. Пациентам без признаков регресса клинических проявлений заболевания в течение недели или пациентам с клиникой тампонады следует оценивать антитела к двуспиральной ДНК, ревматоидный фактор, проводить серологические тесты на токсоплазмоз, легионеллез и микоплазмоз, а также осуществлять трехкратный забор слюны или желудочной аспирационной жидкости на микобактерии. Если имеется плевральный выпот, показан торакоцентез. В дополнение к рутинным цитологическим и биохимическим тестам плевральной жидкости определяют активность аденозиндезаминазы (уровень >45 ед/л предполагает туберкулез, тогда как более низкий уровень исключает данную этиологическую причину) и проводят поиск микобактерий. Часть 1 также включает в себя и другие исследования, такие как КТ, биопсия лимфатических узлов или оценка иммунологического статуса, что обеспечивает исключение ассоциированных заболеваний по начальным клиническим признакам.
- Вторая часть включает перикардиоцентез, который показан только для лечения тампонады сердца и при подозрении на гнойный перикардит. Перикардиальная жидкость анализируется аналогично плевральной жидкости.
- Третья часть предполагает проведение субкисфои-дального перикардиального дренажа (фенестрации) и биопсии перикарда с гистологическим (включая окраску на микобактерии) и культуральным исследованием. Эта процедура рекомендуется при неэффективности перикардиоцентеза или рецидиве тампонады, а также у группы больных с активным клиническим течением заболевания продолжительностью более трех недель и при отсутствии верифицированного диагноза (табл. 19.2 и рис. 19.3).

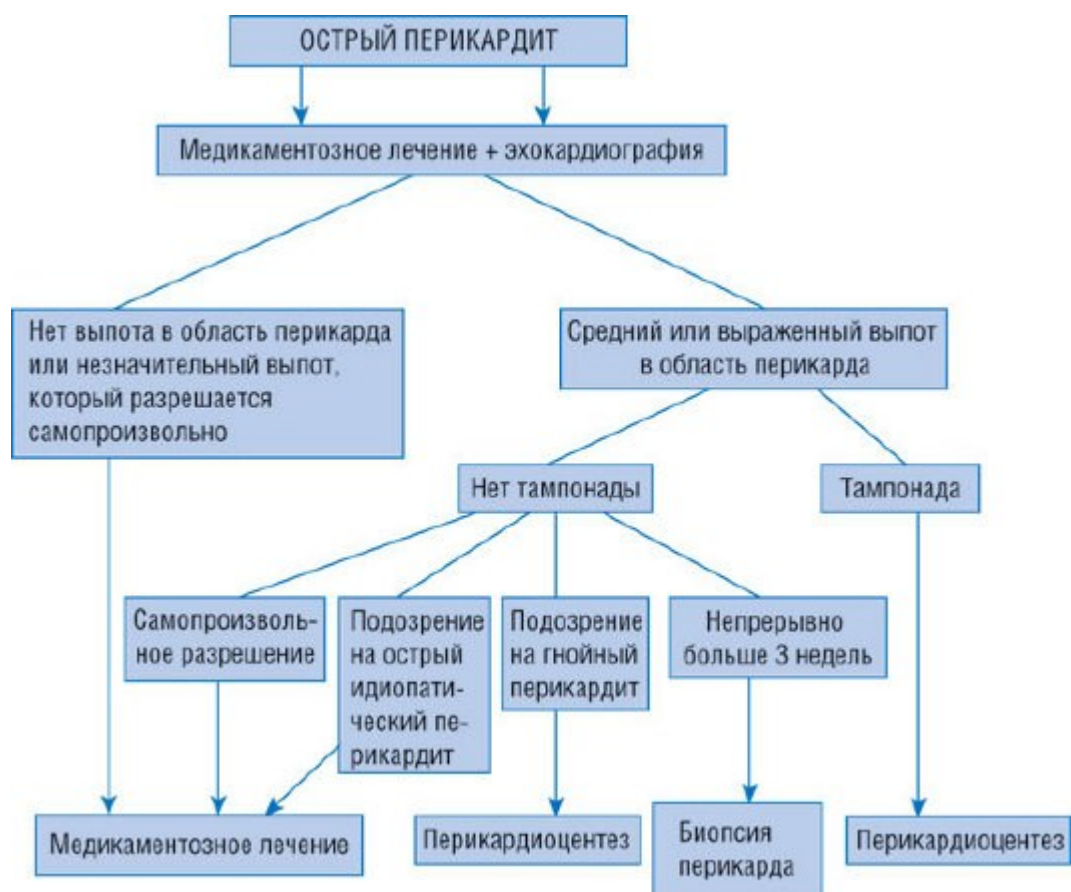


Рис. 19.3. Схема тактики ведения пациента с острым перикардитом.

Таблица 19.2. Показания для перикардиоцентеза и хирургической перикардиальной биопсии при остром заболевании перикарда

Перикардиоцентез Клиника тампонады. Предположение гнойного перикардита
Хирургическая биопсия перикарда Клиника тампонады, не разрешенная или рецидивирующая после перикардиоцентеза. Стойкое клиническое течение после 3 нед противовоспалительного лечения

Более агрессивный протокол с расширением показаний к инвазивным перикардиальным процедурам предложен в стандартах Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний перикарда [7]. Решение о выборе данного подхода должно приниматься с учетом экономических затрат, дополнительных неудобств пациента, связанных с инвазивным вмешательством, и его диагностической ценности (в основном подтверждение этиологической природы для начала специфического лечения).

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с острым идиопатическим или вирусным перикардитом показан постельный режим на период симптомов воспаления. У большинства пациентов возможно лечение в амбулаторных условиях [26]. В стационаре должны наблюдаться пациенты с высокой лихорадкой, большой продолжительностью заболевания, тампонадой сердца, большим объемом выпота или вовлечением в процесс миокарда, а также пациенты с иммуносупрессией и получающие антикоагулянтную терапию. Болевой синдром и лихорадка обычно купируются при назначении обезболивающих и жаропонижающих средств, как самостоятельно, так и в комбинации. При отсутствии противопоказаний ацетилсалициловая кислота является препаратом первого выбора: по 500-1000 мг каждые 6 ч, пока присутствует болевой синдром и лихорадка, с постепенной

отменой в течение 3-4 нед. При отсутствии чувствительности к ацетилсалициловой кислоте или при наличии противопоказаний к ее назначению могут быть использованы НПВС (индометацин 75-225 мг в сутки, парацетамол 2-4 г в сутки или ибупрофен 1600-3200 мг в сутки), как самостоятельно, так и в комбинации. Дополнительное назначение колхицина (1-2 мг в сутки) было предложено для предупреждения рецидивов [27], но требуются дополнительные исследования перед тем, как рекомендовать использование колхицина в качестве терапии первой линии в дебюте перикардита. Кортикостероидных средств следует избегать, так как они, вероятно, ассоциируются с возникновением рецидивов [27]. Фактически некоторые пациенты провоцируют рецидив каждый раз при попытке снижения дозы глюкокортикоидов, что приводит к развитию стероидной зависимости. На примере отдельных пациентов была продемонстрирована эффективность назначения иммуноглобулинов и иммуносупрессивной терапии [7].

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПЕРИКАРДИТ

Рецидивирующий, или возвратный перикардит - самое неприятное осложнение острого перикардита. Рецидивирующий перикардит может иметь непрерывный вариант течения (прекращение противовоспалительной терапии почти всегда вызывает обострение в ближайшее время) или интермиттирующий (бессимптомный период обычно составляет более 6 нед без терапии). Частота рецидивов после первого эпизода острого перикардита варьируется в диапазоне 8-80% [28]. Обычно рецидивы наблюдаются после первого эпизода идиопатического или вирусного перикардита, но может также развиваться постинфарктный и постперикардиотомный перикардит. Неадекватная противовоспалительная терапия и кортикостероиды [27] в период обострения могут вызывать рецидивы. Количество рецидивов и интервал между эпизодами индивидуальны для каждого пациента. Клинические проявления рецидивов похожи на первый эпизод, но весьма характерно, что первая атака обычно более тяжелая, чем последующие более умеренные эпизоды [29]. Развитие констриктивного перикардита в этих случаях является исключением.

Две главные цели терапии: лечение острых эпизодов и предупреждение рецидивов. Каждый эпизод должен лечиться согласно рекомендациям, прописанным для острого перикардита. Окончательно не разработана эффективная терапия по предупреждению рецидивов. Колхицин (1-2 мг в сутки) предложено применять в течение года. Однако большинство исследований с использованием колхицина относится к разряду наблюдений или неконтролируемых исследований [30-34], в которых эффективность препарата составляла около 50%. В одном рандомизированном исследовании [35] предположили, что назначение колхицина при первом рецидиве значительно снижает частоту рецидивов в течение 18 мес (24 против 51%). Использование высоких доз преднизолона (1 мг/кг в сутки) по сравнению с низкими дозами (0,2-0,5 мг/кг в сутки) ассоциировалось с большим количеством побочных эффектов, рецидивами и госпитализациями [36]. Иммуносупрессивная терапия неоправдана. Перикардэктомия рассматривается как последнее средство из-за его непредсказуемого результата [29], хотя при полной перикардэктомии описаны хорошие отдаленные результаты [37]. Как упомянуто ранее, наиболее эффективная стратегия по предупреждению рецидивов основана на том, чтобы избежать назначения кортикостероидов в очередном эпизоде и перейти к постепенной титрации противовоспалительной терапии. В целом, прогноз - благоприятный и серьезные осложнения, кроме тревожащих врача и пациента рецидивов, редки [29, 38].

ТАМПОНАДА СЕРДЦА

Тампонада сердца - клинко-гемодинамический синдром сдавления сердца, вызванный перикардialным выпотом с повышением внутриперикардialного давления. Тампонада - не состояние "все или ничего", а "континуум", который начинается от минимального повышения внутригрудного давления с клиническими проявлениями до тяжелых гемодинамических нарушений, которые могут быть смертельными. Последствием такого сдавления служит ограничение притока, которое более выражено в правых камерах сердца. Хотя при незначительном повышении внутриперикардialного давления могут возникать небольшие изменения сердечного выброса и системного АД, в том числе и при вдохе [39], "гемодинамическая" тампонада наблюдается при уравнивании давления в ПП и диастолического давления в ПЖ. В данном случае трансмуральное давление в правых камерах сердца (давление в полости минус внутриперикардialное давление) приближается к нулю (мм рт.ст.). В результате основными ЭхоКГ-признаками служат диастолический коллапс ПП и ПЖ и зависимость скорости потока крови через клапаны сердца от дыхательных экскурсий. Однако многие пациенты с "гемодинамической" и "эхокардиографической" тампонадой не имеют клинических признаков тампонады [40, 41]. Изолированный коллапс ПП - плохой маркер клинических проявлений тампонады (положительная прогностическая ценность - 30%). Наличие коллапса ПП и ПЖ является более специфичным

(74%) [41]. Напротив, отсутствие коллапса исключает тампонаду. Таким образом, как показано на рис. 19.4, многие пациенты со значительным перикардальным выпотом, вероятно, имеют некоторую степень гемодинамической тампонады, тогда как пациенты с ЭхоКГ-признаками тампонады только в некоторых случаях имеют клинические проявления. Поэтому клинические проявления представляют собой верхушку айсберга совокупности признаков тяжести тампонады сердца.

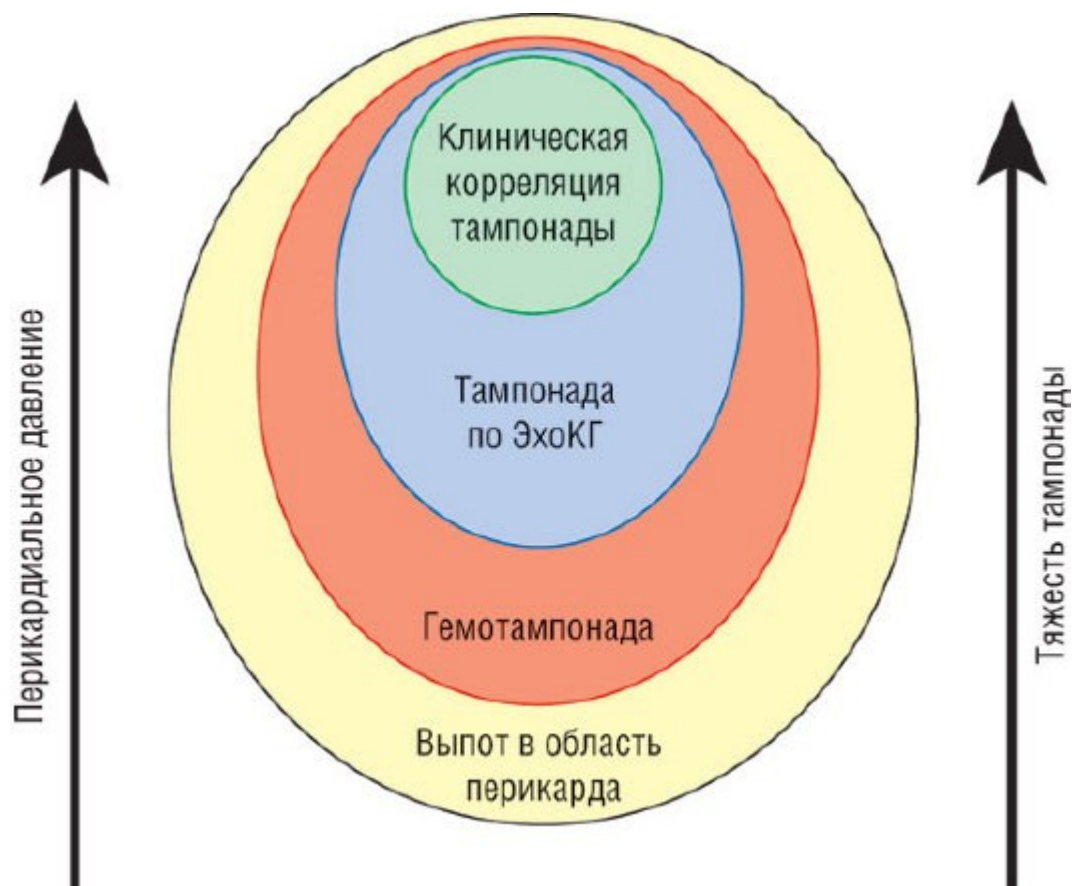


Рис. 19.4. Диаграмма гемодинамических, эхокардиографических и клинических корреляций при тампонаде. Тяжесть тампонады (правая стрелка) повышается параллельно с нарастанием внутриперикардального давления (левая стрелка). Умеренная степень тампонады подтверждается только нарушением гемодинамики. Так, повышение внутриперикардального давления, наличие эхокардиографических признаков тампонады и последующее повышение внутриперикардального давления приводят к клинике тампонады.

Выделяют две патофизиологические проблемы тампонады. Во-первых, повышение внутриперикардального давления зависит не только от объема перикардального выпота, но и от скорости накопления жидкости и растяжимости перикарда. Небольшое количество выпота может быть причиной тяжелой тампонады, как происходит при разрыве свободной стенки желудочка или раневом ударе. Напротив, массивный хронический выпот может вызвать только небольшое повышение внутриперикардального давления. Во-вторых, внутрисосудистый объем и внутриполостное давление служат важными детерминантами развития тампонады. Обычно тампонада формируется при повышении внутриперикардального давления около 8 мм рт.ст. (нормальное давление ПП). У пациентов со сниженным объемом или низким внутриполостным давлением тампонада может развиваться при меньшем уровне внутриперикардального (и внутриполостного) давления, так называемая тампонада сердца с низким давлением. Этот синдром был впервые описан у обездвиженного пациента в критическом состоянии [42]. Мы выявили тампонаду с низким по данным катетеризации давлением у 20% пациентов с критериями тампонады [43]. Клиническое подтверждение может быть затруднено из-за отсутствия некоторых типичных физикальных признаков тампонады у большинства пациентов.

ЭТИОЛОГИЯ

Тампонада может развиваться при любой этиологии перикардального выпота. При остром перикардите тампонада чаще встречается при неопластических заболеваниях, туберкулезе и

гнойном перикардите, но вследствие большей распространенности идиопатического перикардита в абсолютных значениях основной причиной тампонады у пациентов без основного заболевания считают острый идиопатический перикардит [9, 15]. Эти пациенты обычно имеют клинические проявления заболевания и признаки воспаления в отличие от больных с тампонадой сердца при злокачественных новообразованиях, когда подобные симптомы могут отсутствовать [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Пациенты с клиникой тампонады жалуются на дискомфорт в грудной клетке или типичную перикардальную грудную боль, если причина - острый воспалительный перикардит, а также одышку при нагрузке и в покое и тахипноэ. Острая тампонада сердца как проявление разрыва аорты и свободной стенки желудочка может манифестировать с обморока или внезапного коллапса. Физикальное обследование выявляет тахикардию, расширение яремных вен, гепатомегалию, парадоксальный пульс, а в тяжелых случаях гипотензию и шок. Парадоксальный пульс характеризуется [7] снижением систолического АД на вдохе на 10 мм рт.ст. и более при нормальном дыхании. Для неинвазивной оценки парадоксального пульса [7] манжета накачивается на 10-15 мм рт.ст. выше наибольших значений систолического АД и медленно спускается до выслушивания первых ударов. Манжета спускается до тех пор, пока все удары слышны. Различие между этими двумя точками соответствует парадоксальному пульсу. Во время вдоха наполнение правых камер сердца увеличивается с последующим повышением внутриперикардального давления, что приводит к смещению влево межпредсердной и межжелудочковой перегородок, препятствующих наполнению ЛЖ. Парадоксальный пульс не является патогномоничным признаком тампонады, так как встречается при ХОБЛ, остром приступе бронхиальной астмы, сужении трахеи, тяжелой легочной эмболии или ИМ ПЖ. С другой стороны, он может отсутствовать у пациентов с тяжелой гипотензией, локальной компрессией сердца после операции, тяжелой аортальной регургитацией или ДМПП.

ДИАГНОСТИКА

Наличие тампонады сердца можно предположить при сочетании одышки, дискомфорта в грудной клетке, тахикардии или тахипноэ с симптомами повышенного венозного давления, гипотензии и парадоксального пульса у любого пациента, особенно при отсутствии признаков недостаточности ЛЖ. Однако расширение яремных вен может отсутствовать у пациентов с тампонадой сердца с низким давлением [42, 43]. Тоны сердца могут быть приглушены. Но может присутствовать шум трения перикарда. Рентгенография органов грудной клетки обычно выявляет увеличение тени сердца, но кардиомегалия может быть незначительной при острой тампонаде. ЭхоКГ-признаки (рис. 19.5) считают наиболее важными у пациентов с клиническими проявлениями, предполагающими наличие тампонады, так как умеренный или большой перикардальный выпот, диастолический коллапс камер и повышение скорости трикуспидального и пульмонального потоков (>25%) на вдохе имеют очень высокую прогностическую ценность (>90%) для диагностики тампонады. При отсутствии вышеперечисленных ЭхоКГ-критериев диагноз тампонады должен быть пересмотрен. Перикардиоцентез с гемодинамическим эффектом (рис. 19.6) демонстрирует патогномоничный признак тампонады: повышение внутриперикардального давления до уровня в ПП и диастолического давления в ПЖ. После перикардиоцентеза внутриперикардальное давление снижается до нуля с параллельным уменьшением давления в полостях сердца.

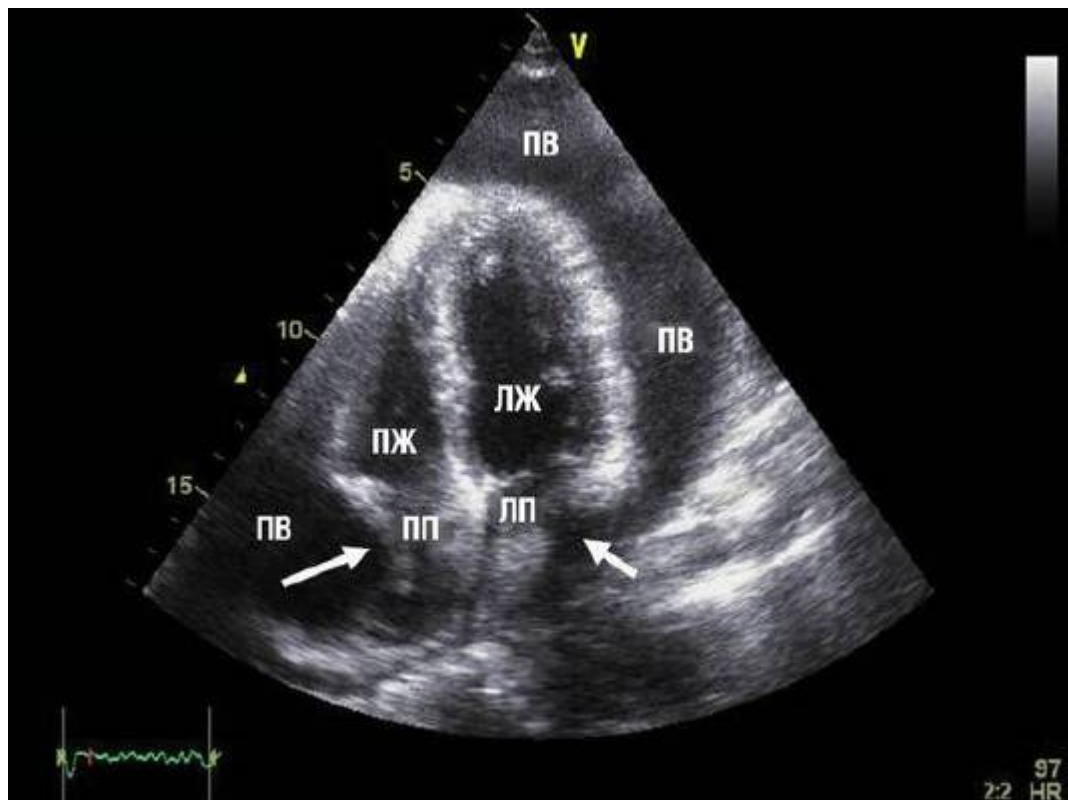


Рис. 19.5. Тампонада у пациентов с большим циркулярным перикардиальным выпотом (ПВ). Стрелки указывают на диастолический коллапс ПП и ЛП.

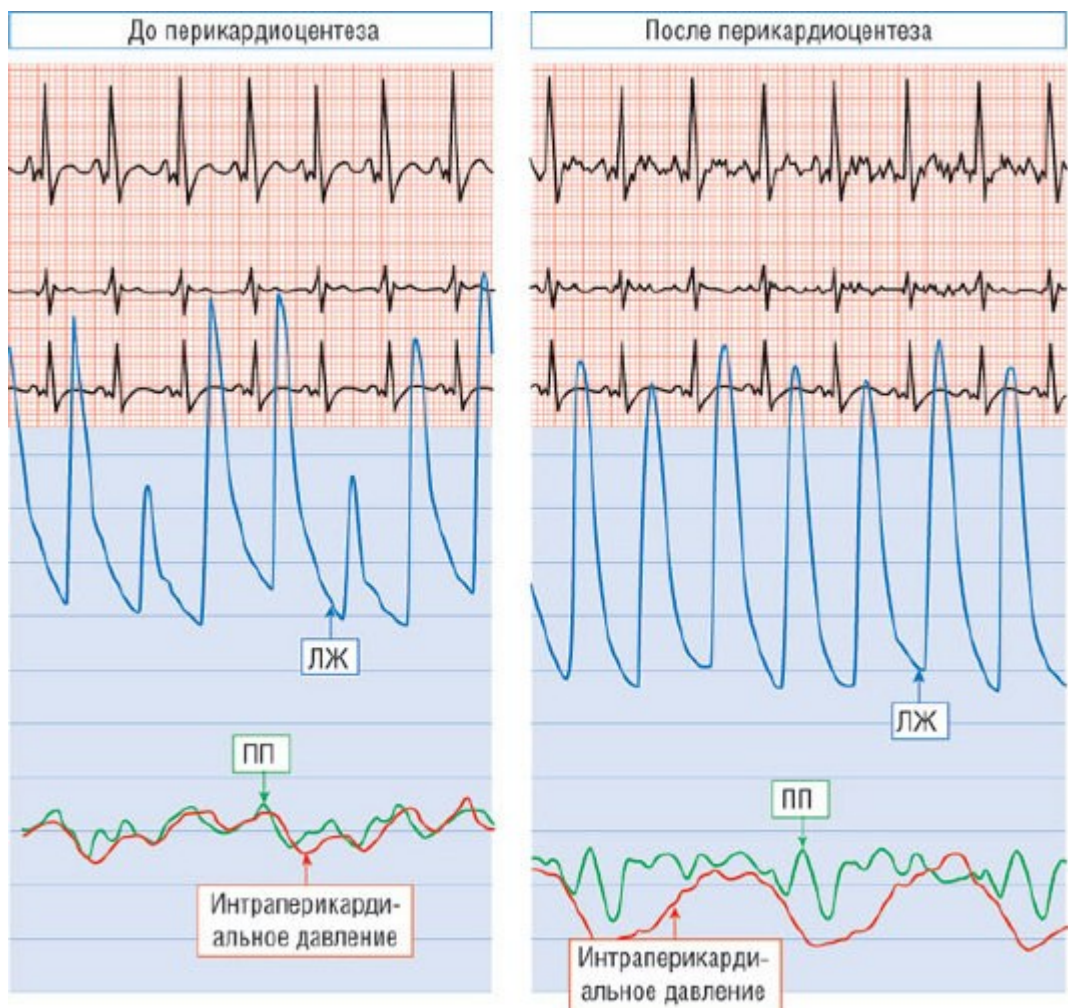


Рис. 19.6. Тампонада. Перед перикардиоцентезом изменение давления в ЛЖ в большом диапазоне показано вместе с повышением внутриперикардимального давления (18 мм рт.ст.), которое равно давлению в ПП. После перикардиоцентеза внутриперикардимальное давление спадает к нулю и давление в ПП снижается (11 мм рт.ст.).

ЛЕЧЕНИЕ

Легкая или даже умеренная тампонада на фоне ярко выраженного острого идиопатического перикардита обычно отвечает на противовоспалительную терапию. Пациентам с тяжелой тампонадой требуется срочная эвакуация перикардимальной жидкости. Когда дренирование перикардимальной полости быстро выполнить не удастся, может быть предложена инфузионная терапия в качестве временной терапии. Однако этот маневр имеет непредсказуемый гемодинамический эффект, и мы не рекомендуем его [44]. Выбор между перикардиоцентезом и хирургическим дренированием зависит от опыта лечащего врача и возможностей стационара. Наш подход состоит в том, чтобы начинать с субкисфоидального перикардиоцентеза, и только при неэффективности перикардиоцентеза переходить к выполнению хирургического дренирования. Перикардиоцентез требует адекватной техники, чтобы минимизировать риск вмешательства [7]. В любом случае перикардиоцентез должен выполняться в катетеризационной лаборатории под рентгеновским контролем и местной анестезией в асептических условиях, что позволяет дополнительно измерять внутриперикардимальное и внутрисердечное давление. При невозможности этого подхода методом выбора считают перикардиоцентез под ЭхоКГ-контролем [45]. Кроме того, должен быть доступен эндоваскулярный стент, чтобы при подозрении на расслоение аорты имплантировать его непосредственно перед процедурой перикардиоцентеза. ЭхоКГ и мониторинг АД - важные условия выполнения перикардиоцентеза. Субкисфоидальный доступ наилучший. Длинная игла с тупым наконечником позволяет проходить по направлению к левому плечу под углом 30° во фронтальной проекции. Иглу медленно продвигают к перикарду во фронтальной плоскости. Как только перикардимальный выпот эвакуирован, вставляют мягкий J-наконечник проводника; после дилатации длинный расширитель с проводником заменяют на многопросветный катетер. Следует добиваться максимально полного дренирования. Дренирование желательно проводить до тех пор, пока объем дренажных потерь не становится менее 25 мл в сутки, особенно это касается пациентов с неопластическим выпотом.

ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

С тех пор, как использование ЭхоКГ стало рутинным методом, перикардимальный выпот стал частой находкой. Любые случаи заболеваний перикарда могут ассоциироваться с перикардимальным выпотом (табл. 19.3). Однако в районных больницах наиболее частыми причинами перикардимального выпота являются идиопатический перикардит, опухоли и ятрогенный выпот [6]. Патофизиология развития выпота при отсутствии воспалительного процесса неясна.

Перикардимальный выпот без клиники тампонады или воспаления является бессимптомным. Прогноз перикардимального выпота зависит от этиологии заболевания при условии отсутствия жизнеугрожающих гемодинамических нарушений.

Таблица 19.3. Причины перикардимального выпота

Различные типы острого перикардита
Кардиохирургическое вмешательство
Острый ИМ
СН
ХПН
Ятрогения
Метаболические заболевания
Аутоиммунные заболевания

Травма
Хилоперикард
Беременность
Идиопатический
Другие

ДИАГНОСТИКА

Классические диагностические методы: ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки имеют ограниченную диагностическую ценность. При обоих исследованиях могут быть нормальные результаты даже при наличии существенного выпота, хотя низкий вольтаж зубцов ЭКГ, электрическая альтернация комплексов и сердечная тень в виде бутылки на рентгенограмме могут свидетельствовать о большом перикардальном выпоте.

ЭхоКГ считают методом выбора (глава 4) для выявления перикардального выпота. Диагноз устанавливают при выявлении эхонегативного пространства в передней или задней частях околосердечной сумки, сохраняющегося в течение всего сердечного цикла. Обычно выпот циркулярный, но может быть регионарным. В таких случаях 2D-ЭхоКГ является наилучшим методом. Произвольно количество выпота было классифицировано от умеренного (суммарно эхонегативное пространство <10 мм в передней и задней частях околосердечной сумки) до большого (>20 мм). Отсутствие коллапса камер - очень полезный признак, исключающий тампонаду.

КТ и МРТ предоставляют точную информацию о пространственном расположении и количестве выпота. Однако их использование показано только при плохой ЭхоКГ-визуализации и локальном выпоте. Диагностическое значение этих методов для характеристики выпота требует уточнения.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЗНАЧИТЕЛЬНОГО ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ВЫПОТА

Перикардальный выпот <10 мм эхонегативного пространства - частый ЭхоКГ-признак [46]. Если у пациента нет клинических проявлений болезни и общее состояние нормальное, инвазивных вмешательств и лечения не требуется. Если выпот остается стабильным или исчез при следующем ЭхоКГ-контроле через 3-6 мес, прогнозировать течение заболевания в дальнейшем невозможно. При наличии симптоматики лечение должно назначаться с учетом этиологии основного заболевания перикарда.

ЛЕЧЕНИЕ УМЕРЕННОГО И БОЛЬШОГО ВЫПОТА

Большое количество состояний может привести к формированию умеренного (суммарно эхонегативное пространство между 10-20 мм) или большого выпота. Алгоритм ведения пациентов состоит из сбора клинического анамнеза, рутинного физикального обследования, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, рутинного клинического анализа крови, ревматологических маркеров и оценки функции щитовидной железы. Молекулярно-генетический анализ перикардальной жидкости [8] позволяет выявить различные причины развития перикардита, но подобный подход можно реализовать только в отдельных клиниках. С точки зрения соотношения затрат и выгоды [47] использование данного метода в рутинной практике не оправдано.

Из 322 отобранных пациентов [6] очевидная причина заболевания была выявлена у 60% больных. В остальных 40% случаях наличие тампонады или признаков воспаления (характерный болевой синдром в грудной клетке, шум трения перикарда или типичные изменения на ЭКГ) были предикторами наиболее частой этиологии (рис. 19.7). Признаки воспаления соответствовали идиопатическому перикардиту, независимо от объема выпота и наличия или отсутствия тампонады. Большой выпот без признаков воспаления был связан с хроническим идиопатическим перикардальным выпотом. С другой стороны, тампонада без признаков воспаления предполагает неопластический выпот. Наличие давнего персистирующего выпота поможет при проведении дифференциального диагноза между неопластическим перикардитом и хроническим перикардальным выпотом. Хотя заключительный этиологический диагноз зависит от

индивидуальных признаков, эти клинические подсказки могут быть полезными на начальном этапе и при определении показаний к инвазивным процедурам.

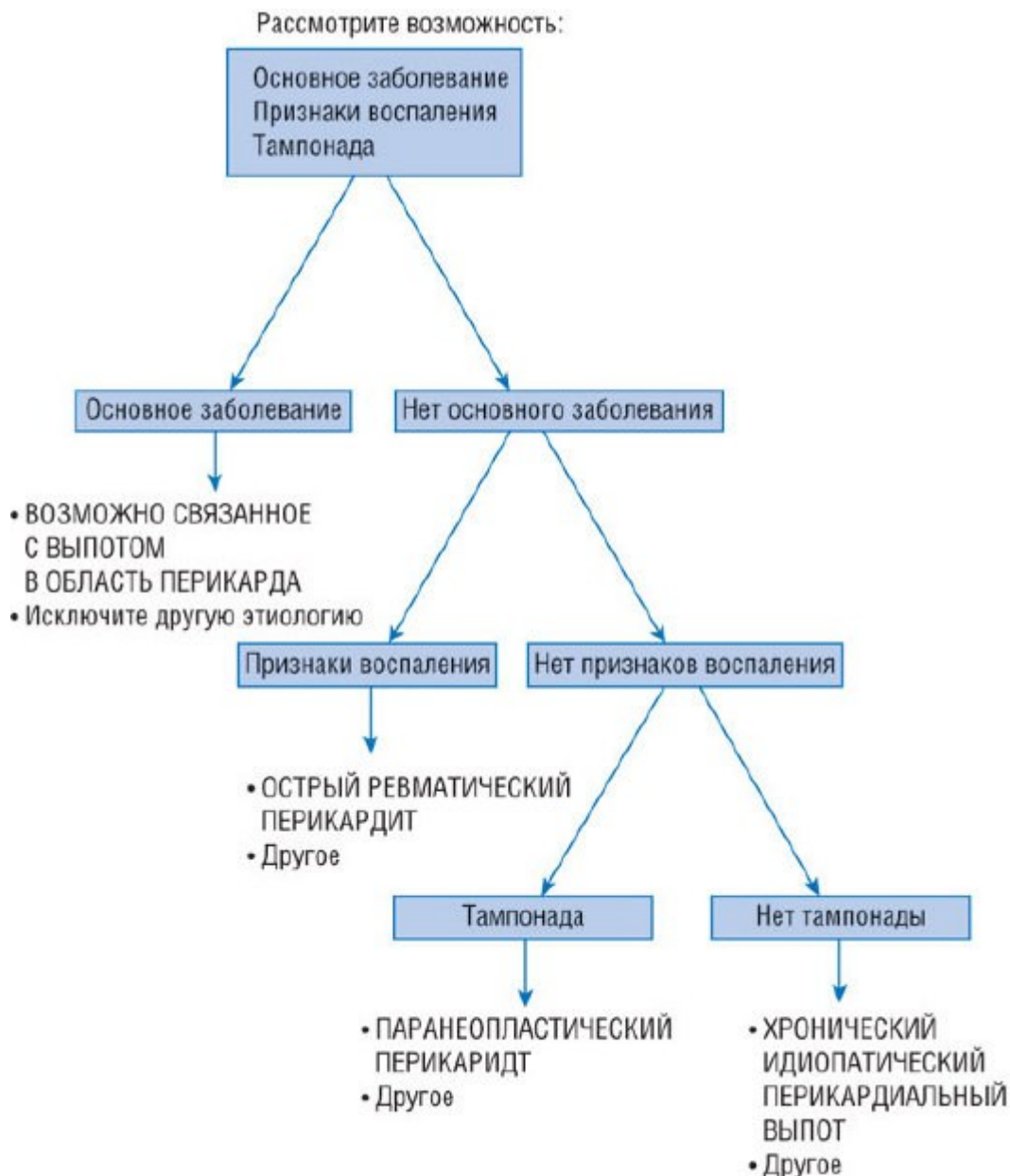


Рис. 19.7. Начальный клинический подход к умеренному и большому перикардiallyному выпоту. Наличие или отсутствие простых клинических знаков (основного заболевания, признаков воспаления и тампонады) помогают ориентироваться в этиологической диагностике наиболее частых причин (заглавные буквы).

Показания к инвазивным вмешательствам при остром перикардите были описаны ранее. У пациентов без очевидной причины и без картины острого воспаления или тампонады только динамическое клиническое наблюдение следует признать целесообразным. Однако у некоторых пациентов торакоабдоминальная КТ может быть оправдана при подозрении на новообразование или лимфому.

Терапия ацетилсалициловой кислотой и другими НПВС для купирования боли, а также колхицином с целью предупреждения рецидивов применяется так же как и при остром перикардите. Глюкокортикоиды не должны назначаться, исключением являются аутоиммунные заболевания и постперикардотомный синдром. Терапия антикоагулянтами для приема внутрь должна быть прервана у пациентов с острым воспалительным перикардитом. Терапия специфической этиологии описана в конце данной главы (см. "Специфические типы заболеваний перикарда").

ХРОНИЧЕСКИЙ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

Умеренный или большой перикардиальный выпот, существующий более 3 мес, считается хроническим. Выпот может присутствовать много лет. В большинстве случаев причина неизвестна. Важным считают то, что внутривнутриперикардиальное давление обычно повышается даже у асимптомных пациентов [48]. При анализе 28 пациентов у 29% развилась неожиданная тампонада [48]. Принимая во внимание гемодинамические особенности и непредсказуемое клиническое развитие, перикардиоцентез оправдан у асимптомных пациентов, и о перикардэктомии всегда следует помнить при рецидиве большого выпота после перикардиоцентеза. Отдаленный прогноз при данной стратегии благоприятный. Как оказалось, глюкокортикоиды и колхицин не были эффективны в большинстве случаев.

КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Констриктивный перикардит - синдром, развивающийся вследствие сжатия сердца твердыми, утолщенными и часто спаянными листками перикарда. Констриктивный перикардит вызывает ограничение наполнения сердца. В отличие от тампонады сердца, при которой наполнение страдает в процессе всей диастолы, при констриктивном перикардите оно лимитировано последними двумя третями диастолы, в то время как активное и резкое наполнение сохранено в начале диастолы. Это приводит сначала к диастолическому западению, а затем к плато на кривых давления в обоих желудочках (феномен "*dip-plateau*"). Констриктивный перикардит был известен еще три века назад, но в последние годы его клиническая картина изменилась. С этиологической точки зрения в Западном мире наблюдается снижение частоты констрикции туберкулезной природы и увеличение частоты случаев, связанных с радиационным поражением средостения в процессе лучевой терапии и с кардиохирургическими вмешательствами, которые составляют до 18% в исследуемой популяции [49], хотя в целом распространенность констриктивного перикардита после АКШ и клапанных операций не превышает 0,2-0,3%. Клинические проявления также изменились. Например, кальцификация перикарда была представлена у 90% пациентов по данным публикации в 1959 г. [50], в то время как в более поздних исследованиях [51] кальцификация обнаружена только в 27% случаях. С другой стороны, клиническая настороженность и широкое использование современных диагностических методов (в основном ЭхоКГ с доплерографическим анализом и КТ) позволяют выявлять менее тяжелые формы констриктивного перикардита. Кроме того, клинико-гемодинамические показатели позволили расширить представления о формах констриктивного перикардита, отличающихся от классического кальцинифицированного хронического констриктивного перикардита.

ХРОНИЧЕСКИЙ КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Хронический констриктивный перикардит вызван твердым, подобным раковине, рубцовым процессом в перикарде, который ограничивает диастолическое наполнение желудочков. Хотя различные этиологические варианты перикардита, в конечном счете, могут закончиться констриктивным перикардитом, гистологическое исследование удаленного перикарда демонстрирует в большинстве случаев неспецифические признаки. Клиническая картина включает в себя хроническую усталость и одышку, расширение яремных вен с выраженным диастолическим коллапсом (снижение Y) (глава 1), протодиастолическим перикардиальным тоном, увеличением печени, асцитом и плевральным выпотом. Парадоксальный пульс обычно отсутствует. Обычно выявляется диффузная сглаженность или отрицательные зубцы T, ФП обнаружена у половины пациентов. Констриктивный перикардит должен быть заподозрен у всех пациентов с изолированной недостаточностью ПЖ или асцитом. Дифференциальная диагностика требует исключения кардиомиопатии с рестриктивными изменениями [7, 52] (табл. 19.4), ИМ ПЖ, митрального стеноза (перикардиальный тон может быть принят за щелчок открытия), опухоли ПЖ и цирроза печени. Однако в настоящее время диагноз обычно не является трудным при наличии клинической настороженности и возможности КТ и МРТ.

Таблица 19.4. Дифференциальная диагностика между хроническим констриктивным перикардитом и рестриктивной кардиомиопатией

	Констриктивный перикардит	Рестриктивная кардиомиопатия
Физикальное исследование	Ранняя диастолическая прекардиальная пульсация.	Может быть усиление верхушечного толчка.
	Перикардиальный тон.	Наличие III тона.

	Нет шума	Шум регургитации обычно
ЭКГ	Низкий вольтаж. Редкая ФП. Нормальный комплекс QRS	Низкий вольтаж при амилоидозе. Частая ФП. БНПГ
Рентгенография органов грудной клетки	Возможно кальцификация перикарда	Неспецифическая кардиомегалия
ЭхоКГ	Нормальная толщина стенок. Утолщение перикарда. Парадоксальное движение МЖП в раннюю диастолу	Увеличение толщины стенок (амилоидоз). Увеличение ЛП и ПП
Допплерографическое исследование	$e' \text{ МЖП} \geq 8 \text{ см/с}$ и нормальный пик S' скорости потока на МК.	$e' \text{ МЖП} < 8 \text{ см/с}$ и снижение скорости потока на МК.
	Увеличение митрального потока при выдохе.	Скорость митрального потока не связана с изменением дыхания
	Скорость распространения митрального потока в М-модальном режиме, цветной доплер $\geq 45 \text{ см/с}$	Скорость распространения митрального потока в М-модальном режиме, цветной доплер $< 45 \text{ см/с}$
	Повышение диастолического потока в печеночной вене при выдохе	Повышение диастолического потока в почечной вене на вдохе
Катетеризация сердца	КДД ПЖ и КДД ЛЖ обычно равны. Систолическое давление в ПЖ $< 50 \text{ мм рт.ст.}$ КДД ПЖ $> 1/3$ от систолического давления в ПЖ	КДД ЛЖ часто $> 5 \text{ мм рт. ст.}$, выше, чем КДД ПЖ
Эндомиокардиальная биопсия	Норма или неспецифические изменения	Может выявить специфические причины
КТ/МРТ	Перикард утолщен или кальцифицирован	Нормальный перикард

Примечание: e - e-волна скорости при тканевой доплерографии.

Диагноз устанавливается на основании следующей триады: предположительные клинические признаки, выявление физиологии констрикции/рестрикции и выявление утолщения перикарда. Второй пункт осуществляется с использованием эхокардиографии с доплерографическим анализом [53-55] (табл. 19.4 и рис. 19.8), но в целом точность данного метода не составляет 100%. Утолщение перикарда может быть очевидным при рентгенографии органов грудной клетки в случае кальцификации перикарда или при КТ и МРТ. Однако перикард может иметь и почти нормальную толщину [56]. Следовательно, визуализация нормального перикарда не исключает констриктивный перикардит. Исследование гемодинамических параметров сердца выявляет характерные изменения: падение и плато диастолического давления в желудочках с уравниванием

КДД в ПЖ, ПП и давления заклинивания в ЛА. Однако в настоящее время редко возникает необходимость исследования гемодинамики для диагностики констриктивного перикардита. Широкая перикардэктомия - единственный метод эффективного лечения. Как только выявляется тяжелый констриктивный перикардит, хирургическое вмешательство не должно откладываться с учетом хирургической летальности (6-14%) и плохого прогноза, который повышается с возрастом и функциональным классом СН [49, 57]. Прогноз хуже (относительный риск 9,47) при постлучевом констриктивном перикардите [49].

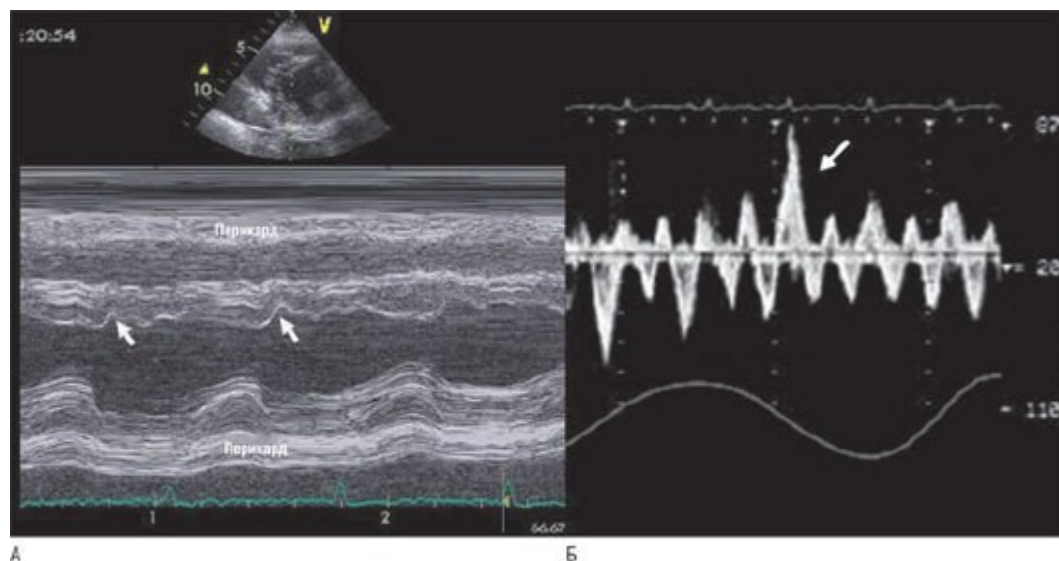


Рис. 19.8. Хронический констриктивный перикардит. А - М-режим ЭхоКГ из парастеральной позиции. Представлены типичные особенности констриктивного перикардита, инцизура МЖП (показана стрелкой), и выравнивание задней стенки ЛЖ. Б - запись пульсовой доплерографии печеночной вены. Диастолический поток увеличивается на выдохе (показано стрелкой).

ПОДОСТРАЯ ЭЛАСТИЧЕСКАЯ КОНСТРИКЦИЯ

Термин "эластическая" констрикция сердца в отличие от "ригидного" хронического типа был введен для характеристики патофизиологической основы подострого констриктивного процесса [58]. Эластическая констрикция находится между тампонадой сердца и классической хронической констрикцией. Она вызвана утолщенным перикардом, который является не жестким, а эластичным и достаточно растяжимым, чтобы изменяться в объеме во время дыхательного цикла. Эти изменения приводят к двум важным особенностям: признак "падение-плато" может быть незаметным и может присутствовать парадоксальный пульс. Патологические изменения, лежащие в основе эластической констрикции, заключаются в формировании утолщенного перикарда или эпикарда, в которых еще не успел развиваться тяжелый фиброз или кальцификация. Выпот в перикарде может встречаться часто. Подострая эластическая констрикция обычно наблюдается в первые недели или месяцы после острого воспаления или инфекционного перикардита. Иногда эти изменения могут быть достаточно серьезными и требовать экстренной перикардэктомии. Однако эластическая констрикция может привести к хронической констрикции перикарда или носить преходящий характер.

ЭКССУДАТИВНО-КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Экссудативно-констриктивный перикардит - кли-нико-гемодинамический синдром, представленный констрикцией сердца висцеральным перикардом при наличии напряженного выпота в свободном перикардальном пространстве. Эта разновидность констриктивного перикардита была описана с гемодинамической точки зрения в сообщении Хэнкока (Hancock) [59] на примере 13 пациентов, которым выполнялась перикардэктомия. Основным признаком экссудативно-констриктивного перикардита является стойкое повышение давления в ПП и КДД в желудочках, после того как внутриперикардальное давление снизится до нормального уровня при удалении перикардальной жидкости (рис. 19.9). Распространенность этого нарушения составляет 1,3% среди пациентов с заболеваниями перикарда и 6,8% среди пациентов с клиникой тампонады [60]. Этиологический спектр включает в себя идиопатические случаи, радиационное воздействие на грудную клетку, кардиохирургическое вмешательство, новообразования и туберкулез. Пациенты с экссудативно-констриктивным перикардитом обычно имеют подострое клиническое течение с

симптомами воспаления. Первым клиническим проявлением может быть тампонада, которая обычно сочетается с элементами констрикции. Однако некоторые доплерографические признаки, указывающие на констрикцию, могут насторожить клинициста. После принятия решения о перикардиоцентезе в связи с тампонадой, эти признаки могут стать более очевидными, наряду с клиническими проявлениями констрикции (очевидное снижение Y, III тон). Большинство случаев экссудативно-констриктивного перикардита в конечном счете приводит к постоянной констрикции, требующей перикардэктомии. Хотя в некоторых случаях данный вариант перикардита может быть преходящим, т.е. спонтанно разрешаться, особенно при идиопатическом перикардите. В хирургии особое внимание следует уделять висцеральному перикардiallyму слою с адекватной попыткой широкой перикардэктомии.

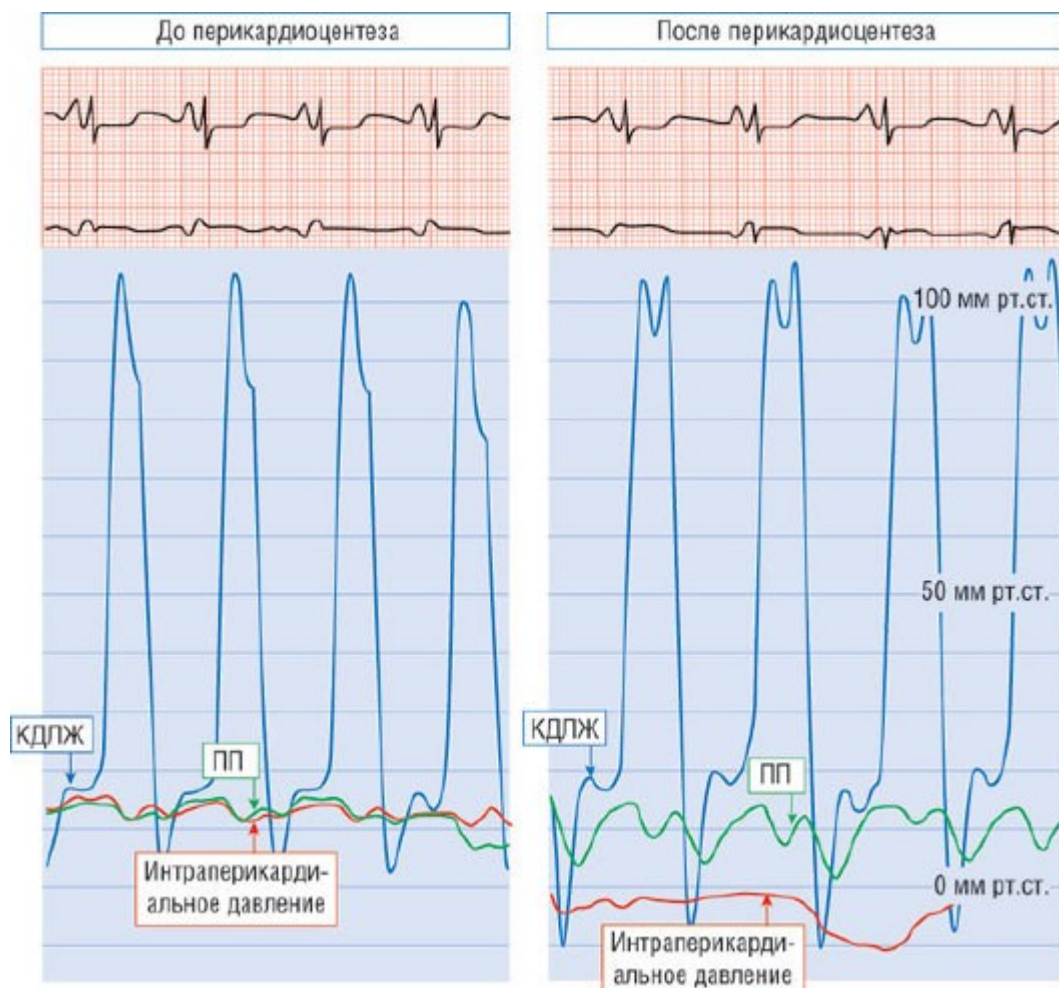


Рис. 19.9. Экссудативно-констриктивный перикардит. До перикардиоцентеза интраперикардальное давление, давление в ПП и КДД в ЛЖ повышены (14 мм рт.ст.). После перикардиоцентеза петля внутривнутриперикардального давления ниже нуля, тогда как давление в ПП и ЛЖ остается почти неизменным и появляется признак падения-плато при записи давления в ЛЖ.

ПРЕХОДЯЩАЯ КОНСТРИКЦИЯ ПЕРИКАРДА

Мы показали [61], что у 16 пациентов из 177 с острым выпотным идиопатическим перикардитом, при котором признаки констрикции были установлены в фазе разрешения перикардита, активность процесса снижалась, и выпот был минимальным или отсутствовал. Некоторые клинические (перикардальный тон при аускультации, волна Y яремного пульса; глава 1) и эхокардиографические (парадоксальное движение МЖП в раннюю диастолу; глава 4) признаки констрикции были представлены у всех пациентов, а двое имели четкие признаки венозного застоя. Катетеризация сердца (рис. 19.10) выявила признаки констриктивного перикардита в начале заболевания или после удаления жидкости (глава 8). После истечения в среднем 2,7 мес клинические и гемодинамические признаки констрикции спонтанно проходили. Возможно, преходящий характер констрикции сердца имеет не только теоретический интерес, но и практическое значение, так как консервативная терапия может позволить избежать перикардэктомии в ряде случаев. Клинические и особенно тонкие ЭхоКГ-признаки преходящей

констрикции больше распространены при остром выпотном идиопатическом перикардите (20%), но могут встречаться при туберкулезе и гнойном перикардите. В последнем исследовании постперикардотомный перикардит был наиболее частой причиной преходящей констрикции [62].

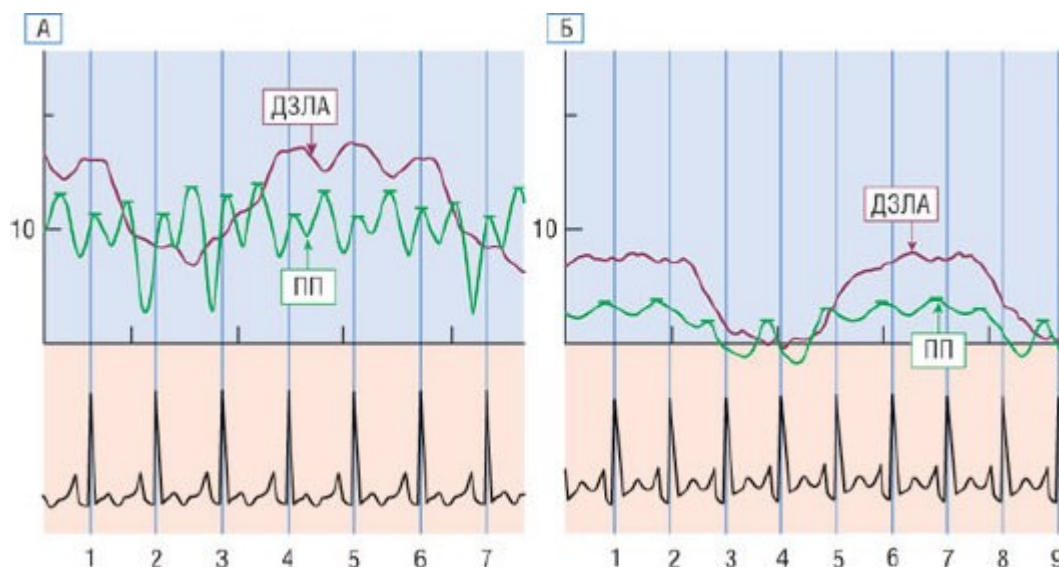


Рис. 19.10. Транзиторная констрикция перикарда. А - давление заклинивания в ЛА и давление в ПП одинаково повышены (10 мм рт.ст.), и запись давления имеет "W" морфологию, указывающую на констрикцию. Б - через 4 нед давление в ПП и морфология кривой приходят в норму.

АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИИ ПЕРИКАРДИТОВ

В проспективном исследовании пациентов с острым выпотным перикардитом [9] тяжелая подострая констрикция, требовавшая перикардэктомии, развивалась у 56, 35, и 17% пациентов с туберкулезом, гнойным или неопластическим перикардитом соответственно. Напротив, только у 2 из 177 пациентов с острым выпотным идиопатическим перикардитом потребовалась перикардэктомия в течение первых 6 мес. Таким образом, у пациента с острым заболеванием перикарда, у которого развивается подострая констрикция, более вероятна специфическая природа заболевания, а не идиопатический перикардит. С другой стороны, преходящая констрикция значительно чаще развивается у пациентов с идиопатическим перикардитом (распространенность 20% при неуточненной этиологии), чем при туберкулезном или гнойном перикардите. Таким образом, тяжесть констрикции может быть варьировать от тяжелой подострой формы до преходящей констрикции. Степень констрикции наиболее тяжелая при туберкулезном, гнойном или неопластическом перикардите, тогда как при идиопатическом перикардите преходящая констрикция является правилом. В отличие от этого мы не видели развития констрикции у пациентов с идиопатическим перикардальным выпотом [48]. Такие признаки констрикции могут иметь значение для этиологической диагностики заболевания у отдельных пациентов.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ/ВИРУСНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Около 80% случаев острого перикардита в Западном мире попадают в эту категорию. Многие из них имеют вирусное происхождение, но идентификация вирусной инфекции, как правило, выходит за рамки возможностей и недоступна в большинстве институтов. С другой стороны, отсутствует специфическая противовирусная терапия, которая избавила бы от последующих вмешательств [8]. Перикардальный выпот, тампонада и левосторонний плевральный выпот встречаются часто. Рецидивы являются также частым (20-25%), но повторные тяжелые перикардиты встречаются крайне редко [28]. Лечение было обсуждено в разделе "Острый перикардит" в данной главе. Прогноз благоприятный и формирование хронической констрикции является очень редким, хотя преходящая констрикция перикарда наблюдается часто (20%).

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Туберкулезный перикардит редко встречается в Западном мире (4,4% острых заболеваний перикарда) [63], в отличие от развивающихся стран [64] или у ВИЧ-инфицированных пациентов с [65]. Начальные клинические проявления варьируют от острого перикардита до бессимптомного течения заболевания. Главные клинические признаки: лихорадка (94%), перикардиальный выпот (73%), шум трения перикарда (75%), плевральный выпот (62%) и тампонада сердца (44%) [63]. Диагноз может быть окончательно установлен при выявлении микобактерий туберкулеза в перикардиальной жидкости или ткани, или в другом биологическом материале (слюна, плевральная жидкость, ганглии) либо при исследовании казеозных гранул. Однако диагноз можно только предположить на основании дополнительного обследования: рентгенологические признаки туберкулеза или повышение активности аденозиндезаминазы в плевральной или перикардиальной жидкости >45 ед/л. Не рекомендуется использовать пробную противотуберкулезную терапию в качестве диагностического метода. Диагностика включает в себя трехкратное исследование слюны или желудочного содержимого, измерение активности аденозиндезаминазы, ПЦР плевральной жидкости при ее наличии и биопсию лимфатических узлов у пациентов с лимфаденопатией. Первоначально перикардиоцентез должен быть ограничен пациентами с тампонадой. Однако, в случае бессимптомного течения >3 нед, инвазивные перикардиальные вмешательства могут способствовать постановке диагноза. У таких пациентов к выбору между перикардиоцентезом и хирургическим дренированием с перикардиальной биопсией необходимо подходить индивидуально, хотя последний метод предоставляет более обширную информацию. Анализ перикардиальной жидкости должен включать оценку гематокрита, цитологическое исследование, окраску и бактериологическое исследование на микобактерии, культуральные исследования в обычной среде, белковой и с содержанием глюкозы, а также определение активности лактатдегидрогеназы, аденозиндезаминазы и проведение ПЦР для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*. Исследование биопсийного материала должно включать культуральные и гистологические исследования с окраской на микобактерии.

Прогноз является благоприятным при применении не менее трех противотуберкулезных препаратов [7, 66]. Эффективность дополнительного назначения кортико-стероидов для предупреждения повторного формирования выпота дискуссионна [67, 68]. Констрикция перикарда является распространенной (45%) [63]. Обычно она бывает подострой (от первых недель до нескольких месяцев) и требует ранней перикардэктомии, которая дает превосходный результат. В начальной фазе формирования выпота констрикция иногда бывает транзиторной, поэтому требуется динамическое наблюдение для решения вопроса о перикардэктомии.

ГНОЙНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Гнойный перикардит - серьезное заболевание с высокой смертностью (30-50%). Существуют две основные причины развития гнойного перикардита. У большинства пациентов с этой патологией тяжелое основное заболевание, и трудности диагностики связаны с тем, что некото-

рые клинические признаки перикардита могут быть ошибочно отнесены к основной патологии. Высокая лихорадка, одышка и тахикардия являются наиболее частыми проявлениями [20]. Перикардиальная боль и шум трения перикарда могут отсутствовать. Тампонада встречается часто (50%). Может произойти острая констрикция сердца. О гнойном перикардите следует помнить у любых пациентов с внутригрудной (пневмония, эмпиема, медиастенит) или поддиафрагмальной инфекцией или сепсисом, имеющих какие-либо признаки (расширение яремных вен, кардиомегалии) или симптомы (боль в грудной клетке, одышка), предполагающие вовлечение в процесс перикарда. Таким пациентам показана ЭхоКГ и должен быть выполнен перикардиоцентез, даже при отсутствии тампонады. Всегда наличие гнойного перикардиального выпота требует проведения хирургического дренирования полости и назначения антибактериальной терапии (4-6 нед). Перикардэктомия показана при констрикции перикарда, повторной тампонаде или отсутствии реакции на медикаментозную терапию. Дополнительная эффективность внутривнутриперикардиального введения стрептокиназы требует подтверждения [69]. Долгосрочный прогноз благоприятный у пациентов, которые могут быть выписаны из стационара по основному заболеванию [20].

ПОСТИНФАРКТНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИКАРДА

Асимптомный ограниченный выпот является обычным (25-35%) в ранней фазе ИМ. Он не ассоциируется с ранним перикардитом, гипокоагуляцией или смертностью [70]. Лечение не требуется.

Острый перикардит формируется в течение первой недели после ИМ с зубцом Q и четко ассоциируется с зоной ИМ [71]. Частота его увеличивается в два раза у пациентов, не получавших

тромболитической терапии (12,0 против 6,7%) [71]. Влияние первичного чрескожного коронарного вмешательства на дальнейшее развитие перикардита неизвестно. Перикардальная боль может отсутствовать и изменения ЭКГ, если они имеются, могут быть нехарактерными для острого перикардита. Поэтому диагноз часто устанавливается при наличии шума трения перикарда. При наличии болевого синдрома дифференциальный диагноз между перикардальной и ишемической болью осуществляется только на основании выслушивания шума трения перикарда. Препаратом выбора при лечении является ацетилсалициловая кислота в полной дозе. Антикоагулянтная терапия должна быть изменена. Вовлечение в процесс перикарда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, но не является независимым прогностическим фактором.

Синдром Дреслера в настоящее время является очень редким [72]. Он развивается в позднем периоде (недели, месяцы) после острого ИМ (глава 16) и представлен плевроперикардитом, предположительно аутоиммунного происхождения. Кортикостероиды эффективны, и прогноз благоприятный.

НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПЕРИКАРДИТЫ

Метастатические злокачественные заболевания являются одним из наиболее частых этиологических факторов заболеваний перикарда. Чаще всего встречается рак легких (40-72%), сопровождающийся грудной карциномой и лимфомой. Клинические признаки вовлечения в процесс перикарда могут быть первыми проявлениями вторичной злокачественности [73, 74]. Хотя они намного чаще встречаются у пациентов, получающих современную терапию злокачественного заболевания (глава 20). Сердечные симптомы, главным образом, связаны с развитием тампонады (50% случаев). Выявление тампонады при отсутствии воспалительных признаков с высокой вероятностью предполагает неопластический перикардит [6, 74]. Дополнительными критериями являются онкологический анамнез и недостаточный ответ на НПВС. Срок жизни короткий. Однако требуется корректная терапия, которая может облегчить симптомы заболевания и, возможно, продлить жизнь. Первый шаг в диагностике должен определить, является ли выпот злокачественным, или это доброкачественный выпот, который встречается у 60% пациентов [75]. Методы визуализации и исследование перикардальной жидкости полезны для этого. Тактика ведения пациентов с тампонадой решает две задачи: облегчить симптомы и предупредить рецидивы [76]. Перикардиоцентез безопасен, но тампонада часто рецидивирует. Перикардиоцентез с использованием катетера и пролонгированным дренированием является более эффективным. Целесообразность внутриперикардального введения химиотерапевтических препаратов также подтверждена [7]. Хирургическое дренирование и перикардэктомия могут быть более эффективными, но чрезмерно агрессивными для клинически тяжелых пациентов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Асимптомный небольшой перикардальный выпот - обычное явление, не требующее дополнительно вмешательства. Заболевания перикарда часто встречаются (20%) как у пациентов с ХПН (диализ-ассоциированное поражение перикарда), так и у пациентов с гемодиализом либо без него (уремический перикардит).

Заболевания перикарда, ассоциированные с диализом, обычно встречаются у пациентов с хроническим диализом, независимо от уровня креатинина. Напротив, уремический перикардит встречается менее часто. Патофизиология и этиология данного варианта перикардита неизвестны. Клинические проявления варьируют от типичной картины острого перикардита до жизнеугрожающей тампонады. Острое внутрисосудистое истощение, ассоциированное с гемодиализом, может вызывать тампонаду с относительно низким внутриперикардальным давлением (тампонада с низким давлением). Основное лечение заключается в интенсивном диализе и при необходимости дренировании перикардальной полости [77, 78]. Кортикостероиды и НПВС имеют ограниченные возможности и применяются при неэффективности интенсивного диализа. Различные результаты получены при использовании индометацина, колхицина (только у одного пациента) [79] и интраперикардальном введении стероидов [7]. Перикардиоцентез - процедура, имеющая высокий риск, должна проводиться только в экстренных случаях [78]. Перикардэктомия является процедурой выбора при рецидивирующем симптомном выпоте, имеющем реальные клинические проявления заболевания.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИКАРДА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Небольшой перикардальный выпот часто развивается у пациентов с ВИЧ [80, 81]. Причины заболевания весьма разнообразны и включают в себя, наряду с другими факторами, ВИЧ. Ведущей причиной в Африке является туберкулез. Выпот может быть бессимптомным или

осложняться тампонадой (30-40%). Перикардиоцентез рекомендуется при большом объеме выпота и при тампонаде [82]. Наличие перикардального выпота предполагает меньшую выживаемость и не зависит от уровня CD4 и альбуминов [80], даже если выпот является преходящим. Выживание пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) имеют низкую выживаемость (36 против 93%). Эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии при поражении перикарда остается неизученной.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИКАРДА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Почти все аутоиммунные заболевания могут привести к развитию некоторых форм заболеваний перикарда [83]. Однако по данным аутопсийных исследований наиболее часто встречаются системная красная волчанка (40%) [84], системная склеродермия (40%) [85] и ревматоидный артрит (25%) [86]. Очень редко первыми проявлениями основного заболевания может выступать повреждение перикарда. Обычно существует корреляция между вовлечением в патологический процесс перикарда и активностью воспалительного процесса или медикаментозной терапией. Помимо специфического лечения каждого аутоиммунного заболевания, ведение таких пациентов соответствует стандартному подходу к перикардальным заболеваниям.

АУТОИММУННЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Среди 260 пациентов с перикардитом в 32% случаев окончательным диагнозом был аутореактивный перикардит [87]. Причиной следует считать аутоиммунные нарушения. Диагноз аутореактивного перикардита требует комплексного обследования, включающего среди ряда других критериев перикардальную/эндомиокардиальную биопсию, вирусную культуру и исключение специфической этиологии с помощью ПЦР и/или культуры. Многие из этих исследований недоступны в большинстве учреждений. С другой стороны, этот подход подразумевает использование инвазивных процедур в ведении острого перикардита, который в большинстве случаев имеет благоприятный исход и при более консервативном подходе [88]. В свою очередь, лечение с внутривнутриперикардальным введением триамцинола, несмотря на высокую эффективность при данном варианте перикардита, в 30% случаев может быть причиной преходящего синдрома Кушинга. Мы согласны с ЛеВинтером (LeWinter) [89] в том, что "в настоящее время нет уверенности в высокой эффективности данного подхода".

ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ

Это частое осложнение (18%) после кардиохирургического вмешательства [90], хотя его распространенность снизилась за последние годы. Было подтверждено аутоиммунное происхождение данного состояния [91]. Постперикардиотомный синдром может быть причиной окклюзии шунта и летальной тампонады сердца. Данный синдром представляет собой отсроченную перикардальную/плевральную реакцию, характеризующуюся лихорадкой, болью, связанной с вовлечением в процесс плевры, шумом трения перикарда и лейкоцитозом. Эффективна терапия кортикостероидами, ибупрофеном и индометацином [92]. Может быть использован колхицин [93]. Отдаленный прогноз - благоприятный.

ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИКАРДАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

Изолированная тупая травма груди может вызвать перикардальный выпот. Ятрогенный перикардальный выпот (иногда с тампонадой) как осложнение инвазивных процедур встречается часто (16%) [6]. Консервативное лечение, перикардиоцентез или хирургическое лечение определяются индивидуально для каждого пациента.

ПЕРИКАРДАЛЬНЫЙ ВЫПОТ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Распространенность перикардального выпота при гипотиреозе варьирует в широком диапазоне (5-30%) и зависит от тяжести заболевания. Среди пациентов с мексидемой он встречается часто, но при раннем легком гипотиреозе - редко [94]. Тампонада является исключительным случаем. Перикардальный выпот характеризуется высоким содержанием ХС. При назначении заместительной гормональной терапии объем выпота уменьшается медленно.

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ЛУЧЕВОЙ ПЕРИКАРДИТ

Заболевание перикарда может развиваться как в момент начала воздействия радиации, так и через несколько лет после него. При использовании современной радиационной техники

встречаемость данного заболевания около 2% [95]. Связь патологии перикарда с лучевым поражением сложно определить в связи с наличием основного злокачественного заболевания. Перикардиальный выпот - частое явление, хотя серьезным осложнением является констриктивный перикардит с неблагоприятным хирургическим прогнозом [49, 57].

ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Небольшой бессимптомный перикардиальный выпот в III триместре обычное явление, которое встречается в 40% случаев [96]. Другие типы заболеваний перикарда не связаны с беременностью, и ведение таких больных должно быть таким же, как и у небеременных, за исключением назначения колхицина, который противопоказан при беременности.

ХИЛОПЕРИКАД

Хилоперикард развивается из-за сообщения между перикардиальной полостью и грудным протоком и имеет в основном идиопатическое происхождение [97], а также является осложнением травмы или хирургического вмешательства [98]. При перикардиоцентезе получают молочную перикардиальную жидкость с богатым содержанием триглицеридов и отрицательным бактериологическим исследованием. Консервативная терапия обычно безуспешна. Методом выбора при лечении хилоперикарда является перевязка грудного протока из перикардиального доступа.

ГРИБКОВЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Наиболее частые возбудители - *Candida*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Диагноз устанавливается при наличии позитивной культуры при бактериологическом исследовании перикардиальной жидкости или при гистологическом исследовании. Лечение включает в себя дренирование перикардиальной полости или противогрибковую терапию. Прогноз неблагоприятный [99].

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ И ТОКСИЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИКАРДА

Большое разнообразие лекарственных и токсичных веществ могут вызвать любой тип патологии перикарда [100], хотя их роль подтверждается редко и с большими трудностями.

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕРИКАРДА

Как доброкачественные (липома, фиброма), так и злокачественные первичные опухоли (в основном мезотелиома) перикарда являются исключением [101]. Перикардиальный выпот как при наличии тампонады, так и при ее отсутствии часто является первым клиническим проявлением. КТ и МРТ превосходят ЭхоКГ при диагностике опухоли. Хирургическое лечение показано при доброкачественных опухолях. Мезотелиома ассоциирована с фатальным исходом [102].

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

ОТСУТСТВИЕ ПЕРИКАРДА

Полное отсутствие перикарда является либо бессимптомным, либо манифестирует атипичным болевым синдромом в грудной клетке и не требует лечения. Напротив, частичное отсутствие перикарда может вызвать тяжелый несвязанный с физической нагрузкой болевой синдром в грудной клетке, повышает риск грыжеобразования ушка ЛП или ЛЖ и требует хирургического лечения. Диагноз устанавливается при КТ и МРТ [103, 104].

КИСТЫ ПЕРИКАРДА

Кисты перикарда - мягкие бессимптомные образования, расположенные в правом реберно-диафрагмальном углу. Они обычно выявляются случайно при рентгенографии органов грудной клетки и не требуют лечения.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Главная проблема ведения пациентов с острым заболеванием перикарда состоит в том, чтобы установить этиологическую причину. У большинства пациентов (примерно у 80%) причина остается неизвестной (идиопатический перикардит). Полное исследование перикардиальной жидкости может установить значительное количество специфических этиологических причин (главным образом, вирусных) или патофизиологические механизмы (например, аутореактивный перикардит) развития данной патологии. Однако у данного подхода есть два главных ограничения.

Во-первых, не все перикардальные заболевания сопровождаются формированием достаточно большого выпота, чтобы эвакуировать жидкость благополучно. Во-вторых, эта сложная инвазивная процедура возможна только в специализированных центрах. Кроме того, итог данного вмешательства является сомнительным, так как при многих выявленных этиологических факторах не требуется специфического лечения. Известно, что консервативное лечение острого перикардита, описанного в данной главе, имеет низкую смертность и превосходный результат у пациентов, не имеющих злокачественных заболеваний. Хотя следует учесть, что эпидемиологические данные чрезвычайно важны для выявления присущих определенным географическим регионам особенностей. Разработка новых надежных неинвазивных методов поможет выявить причину развития идиопатического перикардита и, как мы надеемся, положительно повлияет на лечебную тактику.

Рецидивирующий перикардит остается главной проблемой. И хотя прогноз заболевания благоприятный, он по-прежнему наводит ужас как на пациента, так и на врача. Механизмы рецидивирования и принципы выявления пациентов, склонных к рецидивам, неизвестны. С другой стороны, у разных методов лечения есть свои "за" и "против". Ацетилсалициловая кислота и другие НПВС не контролируют большинство случаев. Назначение кортикостероидов во время активного процесса может способствовать рецидивам, несмотря на быстрый клинический эффект ("кортикостероидный парадокс"), но может иметь положительный результат при аутоиммунной этиологии. Колхицин, как оказалось, был эффективен во многих случаях, но его механизм действия, принципы выбора пациентов, отвечающих на терапию, и продолжительность действия требуют уточнения. Продолжающиеся исследования помогут определить область применения данного препарата. В заключение скажем: значение тотальной перикардэктомии до настоящего времени не установлено, так как отказ от ее применения не обоснован серьезными клиническими данными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Shabetai R. The Pericardium, 2003. Boston. Kluwer Academic Publishers.
2. LeWinter M.M. Pericardial diseases. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. (eds.) Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edn., 2008. Philadelphia, PA. Saunders, pp.1829-1853.
3. Soler-Soler J, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J (eds.). Pericardial disease. New insights and old dilemmas, 1990. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers.
4. Spodick DH. The Pericardium. A Comprehensive Textbook, 1997. New York: marcel Dekker.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spodick D.H. The Pericardium. A Comprehensive Textbook, 1997. New York: marcel Dekker.
2. Soler-Soler J., Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J. (eds.). Pericardial disease. New insights and old dilemmas, 1999. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers.
3. Shabetai R. The Pericardium, 2003. Boston, MA: kluwer Academic Publishers.
4. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42. - P. 2144-2148.
5. Riera A.R., Uchida A.H., Schapachnik E et al (2008). Early repolarization variant: epidemiological aspects, mechanism, and differential diagnosis // Cardiol. J. - 2008. - Vol. 15. - P. 4-16.
6. Sagrista-Sauleda J., Mercй J., Permanyer-Miralda G., Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions // Am. J. Med. - 2000. - Vol. 109. - P. 95-101.
7. Maisch B., Seferovic P.M., Ristic A.D. et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary: The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 587-610.
8. Levy P.Y., Fournier P.E., Charrel R. et al. Molecular analysis of pericardial fluid: a 7-year experience // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1942-1946.
9. Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J., Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231. consecutive patients // Am. J. Cardiol. - 1985. - Vol. 56. - P. 623-630.
10. Strang J.I., Kakaza H.H., Gibson D.G. et al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei // Lancet. - 1987. - Vol. 2. - P. 1418-1422.

11. Strang J.I.G., Kakaza HH, Gibson DG, et al. Controlled trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei // *Lancet*. - 1988. - Vol. 2. - P. 759-763.
12. Hakim J.G., Ternouth I., Mushangi E. et al. Double-blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients // *Heart*. - 2000. - Vol. 84. - P. 183-188.
13. Soler-Soler J., Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J. A systematic diagnostic approach to primary acute pericardial disease: the Barcelona experience // *Cardiol. Clin.* - 1990. - Vol. 8. - P. 639-644.
14. Soler-Soler J., Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J. (eds.). Protocol for the diagnosis and management of pericardial diseases. Pericardial disease. New insights and old dilemmas, 1990. Dordrecht: kluwer Academic Publishers, pp.193-214.
15. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease approach to the aetiological diagnosis // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 252-254.
16. Spodick D.H. Acute pericarditis: current concepts and practice // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289. - P. 1150-1153.
17. Lange R.A., Hillis L.D. Clinical practice. Acute pericarditis // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 2195-2002.
18. Troughton R.W., Asher C.R., Klein A.L. Pericarditis // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363. - P. 717-727.
19. Atar S., Chiu J., Forrester J.S. et al. Bloody pericardial effusion in patients with cardiac tamponade. Is the cause cancerous, tuberculous, or iatrogenic in the 1990s? // *Chest*. - 1999. - Vol. 116. - P. 1564-1569.
20. Sagrist-Sauleda J., Barrabs J.A., Permanyer-Miralda G. et al. Purulent pericarditis: a twenty-year experience in a General Hospital // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 22. - P. 1661-1665.
21. Merc J., Sagrist Sauleda J., Permanyer Miralda G. et al. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? // *Am. J. Med.* - 1998. - Vol. 105. - P. 106-109.
22. Maisch B., Bethge C., Drude L. et al. Pericardioscopy and epicardial biopsy. New diagnostic tools in pericardial and perimyocardial disease // *Eur. Heart J.* - 1994. - Vol. 15(Suppl.C). - P. 68-73.
23. Nataf P., Cacoub P., Regan M. et al. Video-thoracoscopic pericardial window in the diagnosis and treatment of pericardial effusions // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 82. - P. 124-126.
24. Nague O., Millaire A., Porte H. et al. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141. consecutive patients // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 1035-1041.
25. Seferovic P.M., Ristic A.D., Maksimovic R. et al. Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 978-983.
26. Imazio M., Demichellis B., Parrini I. et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis. A management program for outpatient therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1042-1046.
27. Imazio M., Bobbio M., Cecchi E. et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis. Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 2012-2016.
28. Soler-Soler J., Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 1364-1368.
29. Fowler N.O., Harbin D. Recurrent acute pericarditis: Follow-up study of 31. patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1986. - Vol. 7. - P. 300-305.
30. Rodriguez de la Serna A., Guindo J., Marti V. et al. Colchicine for recurrent pericarditis // *Lancet*. - 1987. - Vol. 2. - P. 1517.
31. Guindo J., Rodriguez de la Serna A., Ramiy J., et al. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - P. 1117-1120.
32. Millaire A., de Groote P., Decoux E. et al. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine // *Eur. Heart J.* - 1994. - Vol. 15. - P. 120-124.
33. Adler Y., Finkelstein Y., Guindo J. et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97(21). - P. 2183-2185.

34. Raatika M., Pelkonen P.M., Karjalainen J. et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42. - P. 759-764.
35. Imazio M., Bobbio M., Cecchi E. et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial // Arch. Intern. Med. - 2005. - Vol. 165. - P. 1987-1991.
36. Imazio M., Brucato A., Cumetti D. et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 667-671.
37. Tuna I.C., Danielson G.K. Surgical management of pericardial diseases // Cardiol. Clin. - 1990. - Vol. 8. - P. 683-96.
38. Imazio M., Brucato A., Adler Y. et al. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 100. - P. 1026-1028.
39. Reddy P.S., Curtiss E.I., Uretsky B.F. Spectrum of hemodynamic changes in cardiac tamponade // Am. J. Cardiol. - 1990. - Vol. 66. - P. 1487-1491.
40. Levine M.J., Lorell B.H., Diver D.J. et al. Implications of echocardiographically assisted diagnosis of pericardial tamponade in contemporary medical patients: detection before hemodynamic embarrassment // J. Am. Coll. Cardiol. - 1991. - Vol. 17. - P. 59-65.
41. Mercý J., Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G. et al. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: Implications for the diagnosis of cardiac tamponade // Am. Heart J. - 1999. - Vol. 138. - P. 759-764.
42. Antman E.M., Cargill V., Grossman W. Low-pressure cardiac tamponade // Ann. Intern. Med. - 1979. - Vol. 91. - P. 403-406.
43. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Sambola J. et al. Low-pressure cardiac tamponade. Clinical and hemodynamic profile // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 945-952.
44. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Sambola J. et al. Hemodynamic effects of volume expansion in patients with cardiac tamponade // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1545-1549.
45. Tsang T.S., Enriquez-Sarano M., Freeman W.K. Consecutive 1127. therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years // Mayo. Clin. Proc. - 2002. - Vol. 77. - P. 429-436.
46. Savage D.D., Garrison R.J., Brand F. et al. Prevalence and correlates of posterior extra echocardiographic spaces in a free-living population based-sample (the Framingham Study) // Am. J. Cardiol. - 1983. - Vol. 51. - P. 1207-1212.
47. Soler-Soler J., Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G. Aetiological diagnosis of pericardial disease: worthy efforts may not be applied in the appropriate direction // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1898-1899.
48. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Permanyer-Miralda G. et al. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 2054-2059.
49. Ling L.H., Oh J.K., Scahff H.V. et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 1380-1386.
50. Gimlette T.M. Constrictive pericarditis // Br. Heart J. - 1959. - Vol. 21. - P. 9-16.
51. Ling L.H., Oh J.K., Breen J.F. et al. Calcific constrictive pericarditis: Is it still with us? // Ann. Intern. Med. - 2000. - Vol. 132. - P. 444-450.
52. Hancock E.W. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P. 343-349.
53. Candell-Riera J., Garcia-del-Castillo H., Permanyer-Miralda G. et al. Echocardiographic features of the interventricular septum in chronic constrictive pericarditis // Circulation. - 1978. - Vol. 57. - P. 1154-1158.
54. Hatle L.K., Appleton C.P., Popp R.L. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography // Circulation. - 1989. - Vol. 79. - P. 357-370.
55. Palka P., Lange A., Donnelly J.E. et al. Differentiation between restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis by early diastolic Doppler myocardial velocity gradient at the posterior wall // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 655-662.

56. Talreja D.R., Edwards W.D., Danielson G.K. et al. Constrictive pericarditis in 26. patients with histologically normal pericardial thickness // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 1852-1857.
57. Seifert F.C., Miller D.C., Oesterle S.N. et al. Surgical treatment of constrictive pericarditis: analysis of outcome and diagnostic error // *Circulation*. - 1985. - Vol. 72. - P. 264-273.
58. Hancock E.W. On the elastic and rigid forms of constrictive pericarditis // *Am. Heart J.* - 1980. - Vol. 100. - P. 917-923.
59. Hancock E.W. Subacute effusive-constrictive pericarditis // *Circulation*. - 1971. - Vol. 43. - P. 183-192.
60. Sagrista-Sauleda J., Angel J., S6nchez A. et al. Effusive-constrictive pericarditis // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 469-475.
61. Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G., Candell-Riera J. et al. Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 961-966.
62. Haley J.H., Tajik A.J., Danielson G.K. et al. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 271-275.
63. Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G., Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1988. - Vol. 11. - P. 724-728.
64. Syed F.F., Mayosi B.M. A modern approach to tuberculous pericarditis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2007. - Vol. 50. - P. 218-236.
65. Ntsekhe M., Hakim J. Impact of human immunodeficiency virus infection on cardiovascular disease in Africa // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 3602-3607.
66. Long R., Younes M., Patton N. et al. Tuberculous pericarditis: long-term outcome in patients who received medical therapy alone // *Am. Heart J.* - 1989. - Vol. 117. - P. 1133-1139.
67. Trautner B.W., Darouiche R.O. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management // *Clin. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 33. - P. 954-961.
68. Mayosi B.M., Ntsekhe M., Volmink J.A. et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis // *Cochrane. Database Syst. Rev.* - 2002. - Vol. 4:CD00056.
69. Tomkowski W.Z., Gralec R., Kuca P. et al. Effectiveness of intrapericardial administration of streptokinase in purulent pericarditis // *Herz.* - 2004. - Vol. 29. - P. 802-805.
70. Galve E., Garcia-Del-Castillo H., Evangelista A. et al. Pericardial effusion in the course of myocardial infarction: incidence, natural history, and clinical relevance // *Circulation*. - 1986. - Vol. 73. - P. 294-299.
71. Correale E., Maggioni A.P., Romano S. et al. Comparison of frequency, diagnostic and prognostic significance of pericardial involvement in acute myocardial infarction treated with and without thrombolytics. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 71. - P. 1377-1381.
72. Bendjelib K., Pugin J. Is Dressler syndrome dead? // *Chest.* - 2004. - Vol. 126. - P. 1680-1682.
73. Galve E., Permanyer-Miralda G., Tornos M.P. et al. Self-limited acute pericarditis as initial manifestation of primary cardiac tumor // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 123. - P. 1690-1692.
74. Imazio M., Demichelis B., Parrini I. et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 95. - P. 1393-1394.
75. Porte H.L., Janecki-Delebecq T.J., Finzi L. et al. Pericardioscopy for primary management of pericardial effusion in cancer patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1999. - Vol. 16. - P. 287-291.
76. Vaitkus P.T., Herrmann H.C., LeWinter M.M. Treatment of malignant pericardial effusion // *JAMA.* - 1994. - Vol. 272. - P. 59-64.
77. Gunukula S.R., Spodick D. Pericardial disease in renal patients // *Semin. Nephrol.* - 2001. - Vol. 21. - P. 52-56.
78. Rutsky E.A., Rostand S.G. Treatment of uremic pericarditis and pericardial effusion // *Am. J. Kidney Dis.* - 1987. - Vol. 10. - P. 2-8.

- 79.Spaia S., Patsalas S., Agelou A. et al. Managing refractory uraemic pericarditis with colchicine // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2004. - Vol. 19. - P. 2422-2433.
- 80.Heidenreich P.A., Eisenberg M.J., Kee L.L. et al. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 3229-3234.
- 81.Khunnawat C., Mukerji S., Havlichek D. Jr. et al. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 102. - P. 635-642.
- 82.Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 1420-1425.
- 83.Knockaert D.C. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1797-1804.
- 84.Moder K.G., Miller T.D., Tazelaar H.D. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus // *Mayo. Clin. Proc.* - 1999. - Vol. 74. - P. 275-284.
- 85.Byers R.J., Marshall D.A.S, Freemonta A.J. Pericardial involvement in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* - 1997. - Vol. 56. - P. 393-394.
- 86.Corrao S., Sallm L., Arnone S. et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 253-256.
- 87.Maisch B., Risthc A.D., Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone. - the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 1503-1508.
- 88.Shabetai R. Recurrent pericarditis: recent advances and remaining questions // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 1921-1923.
- 89.LeWinter M.M. Pericardial diseases. In Libby P., Bonow R.O., Mann D.L. et al. (eds.) *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edn., 2008. Philadelphia, PA: Saunders, pp.1829-1853.
- 90.Miller R.H., Horneffer P.J., Gardner T.J. et al. The epidemiology of the postpericardiotomy syndrome: a common complication of cardiac surgery // *Am. Heart J.* - 1988. - Vol. 116. - P. 1323-1319.
- 91.Maisch B., Berg P.A., Kochsiek K. Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome. I. Relevance of antibody pattern // *Clin. Exp. Immunol.* - 1979. - Vol. 38. - P. 189-187.
- 92.Horneffer P.J., Miller R.H., Pearson T.A. et al. The effective treatment of postpericardiotomy syndrome after cardiac operations. A randomized placebo-controlled trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1990. - Vol. 100. - P. 292-296.
- 93.Finkelstein Y., Shemesh J., Mahlab K. et al. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome // *Herz.* - 2002. - Vol. 27. - P. 791-794.
- 94.Kabadi U.M., Kumar S.P. Pericardial effusion in primary hypothyroidism // *Am. Heart J.* - 1990. - Vol. 120. - P. 1393-1395.
- 95.Gaya A.M., Ashford R.F. Cardiac complications of radiation therapy // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* - 2005. - Vol. 17. - P. 153-159.
- 96.Risthc A.D., Seferovhc P.M., Ljubhc A. et al. Pericardial disease in pregnancy // *Herz.* - 2003. - Vol. 28. - P. 209-215.
- 97.Dib C., Tajik A.J., Park S. et al. Chylopericardium in adults: a literature review over the past decade (1996-2006) // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 136. - P. 650-656.
- 98.Campbell R.M., Benson L.N., Williams W.W. et al. Chylopericardium after cardiac operations in children // *Ann. Thorac. Surg.* - 2001. - Vol. 72. - P. 193-196.
- 99.Rabinovici R., Szewczyk D., Ovadia P. et al. Candida pericarditis: clinical profile and treatment // *Ann. Thorac. Surg.* - 1997. - Vol. 63. - P. 1200-1204.
- 100.Spodick D.H. Drug and toxin-related pericardial disease. In Spodick D.H. (ed.) *The Pericardium. A Comprehensive Textbook*, 1997. New York: marcel Dekker. - P. 411-416.

101. Luk A., Ahn E., Vaideeswar P., Butany J.W. Pericardial tumors. *Semin Diagn Pathol.* - 2008. - Vol. 25. - P. 47-53.
102. Thomason R., Schlegel W., Lucca M. et al. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review // *Tex. Heart Inst. J.* - 1994. - Vol. 21. - P. 170-174.
103. Gatzoulis M.A., Munk M.D., Merchant N. et al. Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - Vol. 69. - P. 1209-1215.
104. Abbas A.E., Appleton C.P., Liu P.T. et al. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature // *Int. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 98. - P. 21-25.

ГЛАВА 20. ОПУХОЛИ СЕРДЦА

*Gaetano Thiene, Marialuisa Valente, Massimo Lombardi
и Cristina Basso*

РЕЗЮМЕ

Первичные опухоли редко поражают сердце. Чаще (20:1) обнаруживают метастазирование, например, лимфомы, рака легкого, молочной железы, печени, почек и др.

90% всех первичных опухолей сердца имеют доброкачественный характер. Миксома - самая распространенная доброкачественная опухоль (70%). Как правило, она локализуется в ЛП и манифестирует внутрисердечной обструкцией, эмболией и общими симптомами, но может протекать бессимптомно и быть случайной находкой при ЭхоКГ. Те же закономерности отмечены и у детей. Папиллярная фиброэластома (эндокардиальная папиллома) имеет небольшие размеры, но, тем не менее, может стать причиной развития эмболии. Типичные опухоли детского возраста - фиброма, рабдомиома и тератома.

Первичные злокачественные новообразования составляют 10% всех первичных опухолей сердца и представлены саркомами (ангиосаркома, лейомиосаркома, фибросаркома, липосаркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома) и первичными лимфомами. Как правило, они инфильтрируют стенку сердца, но могут быть исключительно внутрисердечными, имитируя миксому. При любых новообразованиях сердца для диагностики, лечения и определения прогноза обязательно проведение гистологического и иммуногистохимического исследования. Эндомиокардиальная биопсия позволяет выполнить гистологическое исследование без торакотомии. Для лечения злокачественных новообразований применяют хирургическое вмешательство и (или) химио- и лучевую терапию.

Для диагностики неопухолевых образований, представленных тромбами и очагами инфекции, используют хирургические методы.

С помощью неинвазивной трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ можно обнаружить опухоли сердца. МРТ и КТ - дополнительные исследования, которые часто используют в послеоперационном периоде, а также для уточнения диагноза.

ВВЕДЕНИЕ

Термин "опухоль" часто ассоциируется с понятием "рак", т.е. крайне агрессивным биологическим явлением, направленным на уничтожение организма и связанным со злокачественной инфильтрацией и распространением метастазов. По отношению к сердцу это неверно, так как первичные опухоли, поражающие его, редко бывают злокачественными. Клиническая картина характеризуется изменением гемодинамики, что связано с нарушением кровотока в результате внутрисердечного роста образований, эмболиями, вызванными отрывом опухолевых фрагментов, и ишемическим повреждением нескольких органов.

До разработки методов визуализации сердца и операций на открытом сердце новообразования не диагностировали *in vivo*, что часто приводило к летальному исходу.

Первая книга об опухолях сердца была опубликована Иваном Махаймом (Ivan Mahaim) в 1945 г. [1]. Она представляла сборник посмертных наблюдений и детальный обзор литературы (рис. 20.1). По поводу миксом предсердий (полипов сердца) - самых частых опухолей сердца (около двух третей всех новообразований сердца) - автор писал: "Хирургическое удаление полипа предсердий, казалось бы, несомненно, является непреодолимой трудностью, но мы не должны сдаваться из-за

этого. В любой области науки с развитием технического прогресса невозможным становится только момент начала. Как Маммери (Mummary) сказал об альпинизме, недоступный пик становится легким маршрутом для женщины-".

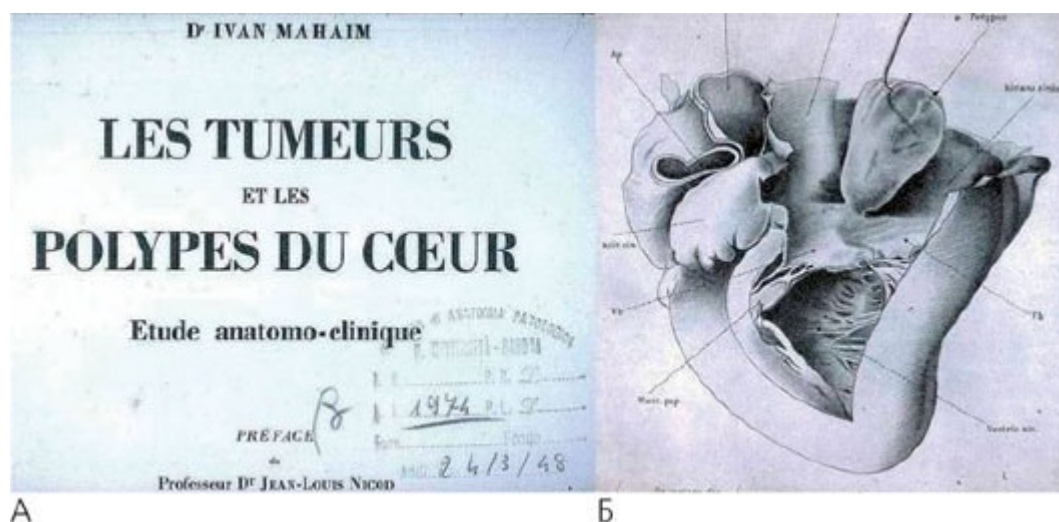


Рис. 20.1. Опухоли и полипы сердца: клинко-патолоанатомические исследования Ивана Махайма, опубликованное в 1945 г. [1] (А); миксома ЛП или полип сердца (Б) . Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

Несколько лет спустя, в 1951 г., Голдберг (Goldberg) и соавт. [3] с помощью ангиографии впервые успешно диагностировали миксому ЛП, а в 1954 г. Крааффорд (Craafoord) выполнил [4] резекцию миксомы, используя искусственное кровообращение.

Таким образом, эра кардиохирургии началась, когда патологоанатомы *in vivo* установили происхождение и гистологическое строение новообразования в сердце.

Переломный момент наступил в 80-х годах прошлого столетия, когда внедрение неинвазивной визуализации, т.е. ЭхоКГ (рис. 20.2), наряду с КТ и МРТ позволило оптимизировать диагностику и лечение больных. Появилась возможность визуализации опухоли сердца при первом появлении симптомов заболевания или даже случайно, во время обычных диагностических процедур. Это позволяет сразу выполнить резекцию, эффективность которой при доброкачественных опухолях достигает 100%. До 80-х годов прошлого века миксомы, как правило, обнаруживали при патологоанатомическом исследовании, но в дальнейшем их диагностика практически полностью стала результатом клинического наблюдения. В настоящее время патологоанатом играет последнюю, но не менее важную роль в изучении строения резецированного образования (неопухолевое, доброкачественное или злокачественное) и его дифференциальной диагностике с метастазами.

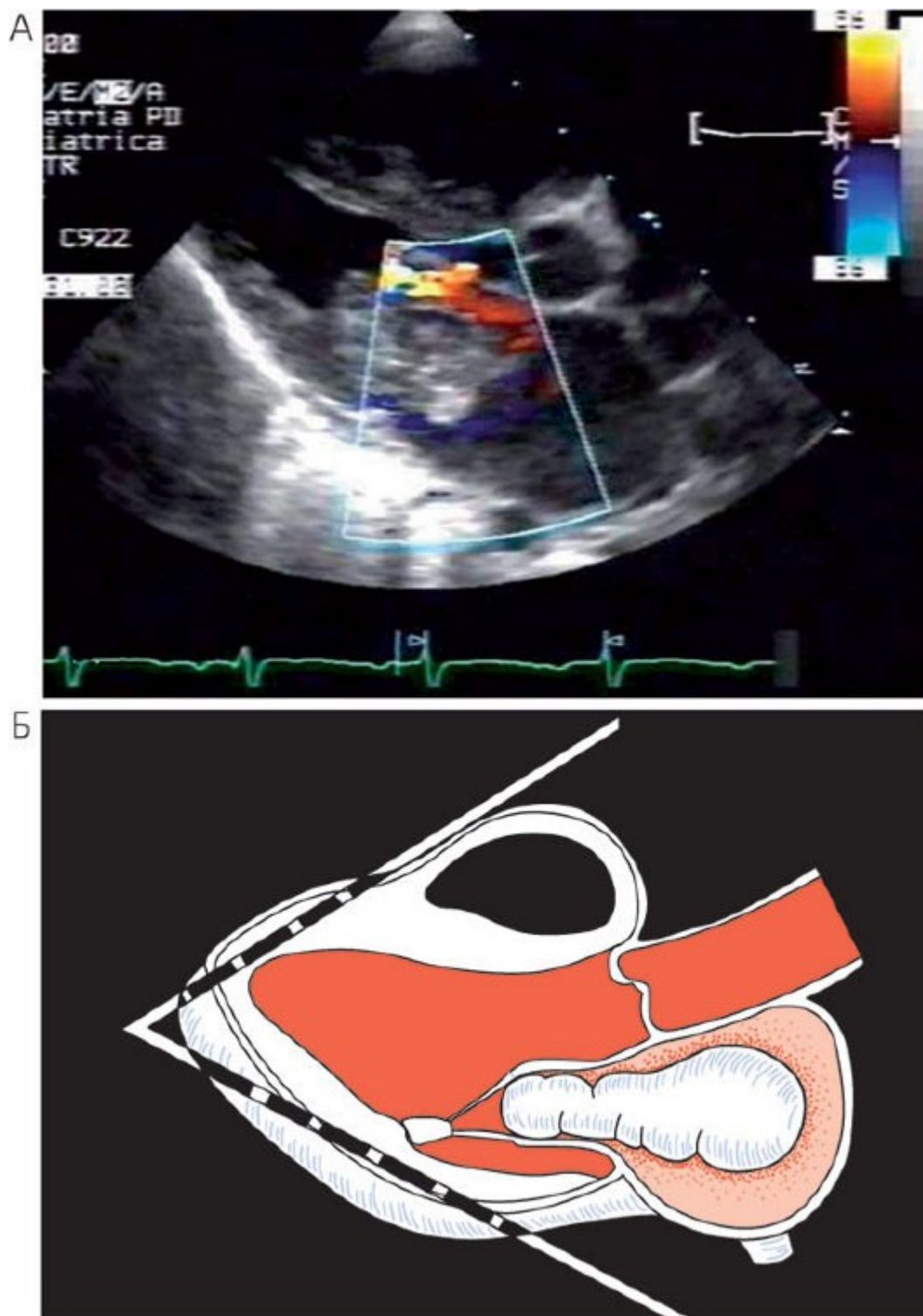


Рис. 20.2. Двухмерная эхокардиография миксомы ЛП у девочки в возрасте 6 лет с ХСН: А - миксома ЛП - опухоль пролабирует во время диастолы в полость ЛЖ (парастернальная позиция, длинная ось). Б - схематическое изображение.

Первое описание опухолей сердца было представлено Маттео Реалдо Коломбо (Matteo Realdo Colombo) в 1559 г. в книге "De Re Anatomic": "Я увидел солидную опухоль в левом желудочке кардинала Гамбаро, большую, как яйцо. О ней я сразу после вскрытия сообщил Папе" [6]. Вероятнее всего, это была не опухоль, а пристеночный постинфарктный тромб.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

До настоящего времени данные о распространенности опухолей сердца в основном опираются на результаты патологоанатомических исследований. В период с 1972 по 1991 г. Лам (Lam) и его

коллеги провели 12 485 вскрытий [7]. Распространенность первичных опухолей составила 0,056%, вторичных - 1,23%.

На эпидемиологические данные влияют место и время проведения исследований. Например, по результатам аутопсий, проведенных в клинике Мейо (США), в период с 1915 по 1930 г. распространенность первичных опухолей сердца составила 0,05%. С внедрением кардиохирургических вмешательств это учреждение стало специализированным центром. Вероятно, с этим связано то, что, по данным аутопсий, распространенность первичных опухолей за последние 15 лет (1954-1970) возросла в три раза (0,17%) [5].

По результатам 7460 аутопсий, проведенных с 1967 по 1976 г. в Институте патологии Университета в г. Падуе (Италия), злокачественные новообразования стали причиной смерти в 1181 случае, при этом метастазирование в сердце обнаружено у 74 больных (1% всех вскрытий и 6% всех злокачественных образований) [8].

Таким образом, по данным аутопсий, распространенность первичных опухолей сердца составляет один случай на 2 тысячи вскрытий, а вторичных опухолей - один случай на 100 вскрытий, т.е. соотношение первичных и вторичных новообразований равно 1:20.

Что касается классификации и номенклатуры первичных опухолей, то ВОЗ на недавно состоявшейся ассамблее патологоанатомов предложила новую классификацию (табл. 20.1) [9].

Таблица 20.1. Классификация опухолей сердца, предложенная Всемирной организацией здравоохранения

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования	Код МКБ*
Рабдомиома	8900/0
Гистиоцитоидная кардиомиопатия; гамартома зрелых кардиомиоцитов; зрелая целлюлярная рабдомиома	8904/0
Миксома сердца	8840/0
Папиллярная фиброзластома; гемангиома	9120/0
Фиброма сердца	8810/0
Воспалительная миофибробластическая опухоль	8821/1
Липома	8850/0
Кистозная опухоль АВ-узла	-
Злокачественные опухоли	
Ангиосаркома	9120/3
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3
Злокачественная плеоморфная фиброзная гистиоцитома (недифференцированная плеоморфная саркома)	8830/3
Фибросаркома и миксоидная фибросаркома	8840/3

Рабдомиосаркома	8900/3
Лейомиосаркома	8890/3
Синовиальная саркома	9040/3
Липосаркома	8850/3
Лимфома сердца	-
Метастатические опухоли	-
Опухоли перикарда	
Солитарная фиброзная опухоль	8815/1
Злокачественная мезотелиома	9050/3
Герминогенные опухоли	-
Метастатические опухоли перикарда	-

Примечание (дополнительные коды): /0 - для доброкачественных опухолей, /3 - для злокачественных, /1 - для пограничных или сомнительных.

Новообразования подразделяют на доброкачественные, злокачественные, опухолеподобные поражения и опухоли перикарда. Хотя некоторые опухоли или опухолеподобные поражения были не учтены (кисты перикарда, гемокисты клапанов сердца), эта классификация охватывает практически все новообразования и объединяет терминологию. Поскольку опухоли сердца имеют разные названия, для каждого гистологического типа будут представлены синонимы.

В вопросах эпидемиологии и распространенности различных гистологических вариантов можно опереться на опыт университета г. Падуа [8, 10]. В период с 1970 по 2004 г. были изучены 210 первичных опухолей сердца, 187 (89%) из которых - доброкачественные, и 23 (11%) - злокачественные (рис. 20.3). Исследование главным образом основано на анализе биопсий (91% случаев). Это подчеркивает, что в настоящее время опухоли сердца редко заканчиваются смертельным исходом (за исключением первичных злокачественных опухолей).

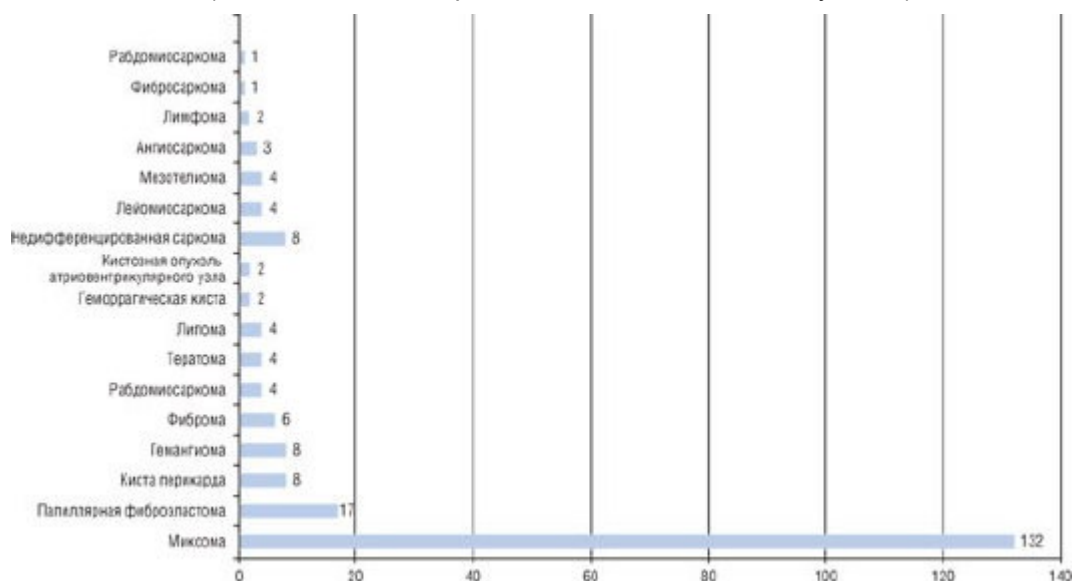


Рис. 20.3. Первичные опухоли сердца и перикарда (отделение сер-дечно-сосудистой хирургии Падуанского университета, 1970-2004; n = 210 случаев).

Среди 187 доброкачественных опухолей сердца большинство составляли миксомы (71%) и папиллярные фиброзластомы (9%). Эти опухоли чаще встречаются у женщин (1,4:1), средний возраст которых - 47 лет.

Самые распространенные первичные злокачественные опухоли - злокачественная плеоморфная фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома и злокачественная мезотелиома. Среди больных преобладают мужчины (1,3:1), средний возраст которых составляет 51 год.

Первичные опухоли (27 случаев) также обнаружили у детей моложе 18 лет. Все опухоли были доброкачественными. Основную массу составляли миксомы предсердия (30% всех случаев в педиатрии).

Среди метастатических опухолей сердца преобладала карцинома легких (32,5%), особенно карциноматоз перикарда с выпотом. Менее распространены лимфома и лейкоз (16%), карцинома молочной железы (5%), печени (5%), а также рак почки (4%).

По данным литературы, зарегистрированная частота развития злокачественных опухолей часто ошибочна (до 30%), так как сведения основаны на показателях, полученных из высокоспециализированных центров, куда для экспертного заключения направляют самых тяжелых пациентов [11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Опухоли сердца могут сопровождаться клиническими симптомами, хотя чаще их случайно обнаруживают при ЭхоКГ [12-14].

Клинические признаки опухолей представлены классической триадой, описанной Махаймом [1]. В большей степени она свойственна миксоме предсердия и отражает ее внутрисердечное расположение и гемодинамические последствия.

- **Обструкция.** Опухоль растет внутри камеры сердца, занимая ее пространство и затрудняя кровообращение. Типичные симптомы - липотимия и обморок (особенно при локализации опухоли в ЛП и смещении во время диастолы в ЛЖ). Наклон или изменение положения тела может провоцировать обморок. Если опухоль обтурирует митральное отверстие, то может возникнуть одышка во время физической нагрузки или отек легких. Опухоль, располагающаяся в ПП, может привести к развитию правожелудочковой ХСН. Если во время роста опухоли происходит увеличение предсердий, то возможно развитие ТП и ФП.

- **Эмболия.** Если опухоль рыхлая (например, ворсинчатая миксома) и состоит в основном из желатинозной ткани, то ее фрагменты могут отделяться и вызывать опухолевую эмболию. Системные эмболии могут быть первым симптомом заболевания и иметь катастрофические последствия, нарушая мозговое кровообращение и приводя к возникновению транзиторной ишемической атаки или инсульта или вызывая развитие ИМ и внезапную смерть. Также возможна эмболия почечной, селезеночной, брыжеечной и бедренно-подколенной артерии. В этих случаях эффективна процедура Фогарти. Для установления опухолевой этиологии обязательно выполняют гистологическое исследование удаленных эмболов и ЭхоКГ. Опухолевые эмболии могут произойти даже при очень малых необструктивных миксомах, что связано с рыхлой структурой ткани. В исключительных случаях при очень больших размерах опухоли часть последней может отсоединиться и обтурировать область бифуркации брюшной аорты седлообразным эмболом. При этом требуется одновременное проведение неотложной операции на аорте и удаление опухоли сердца. Внутрисердечные опухоли, расположенные в правых отделах сердца, могут быть источником ТЭЛА и причиной возникновения инфаркта легкого, который часто ошибочно расценивают как пневмонию. В редких случаях эмболии могут быть массивными, создавая препятствие кровотоку в ЛА или даже вызывая образование седловидного тромба в области бифуркации ЛА. Опухоли, локализующиеся в ПЖ, могут выходить за пределы ЛА и имитировать острую ТЭЛА, сопровождающуюся кардиогенным шоком. Фрагменты, отделяющиеся от внутрисердечной опухоли, не всегда имеют опухолевое происхождение. На поверхности внутрисердечной опухоли, в том числе на гладкой миксоме, может развиваться тромбоз. При папиллярной фиброзластоме тромботические отложения могут образоваться в нескольких опухолевых листьях ветвления главного стебля.

- **Общие симптомы** включают утомляемость, лихорадку, потерю массы тела, мышечно-суставные боли, анемию, гипергаммаглобулинемию и увеличение скорости оседания эритроцитов. Они, в основном, возникают у пациентов с миксомами, что связано с высвобождением цитокинов (например, интерлейкин-6).

Существуют симптомы и признаки, характерные для интрамурального роста опухоли. Среди них можно выделить аритмии и нарушение проводимости. При росте опухоли в межпредсердной перегородке могут возникать ФП и АВ-блокада различной степени. При локализации опухоли в желудочках или в МЖП развиваются систоло-диастолическая дисфункция, желудочковые нарушения ритма и БНПГ.

Выпот в перикарде может образовываться и при доброкачественных, и при злокачественных опухолях, но геморрагический выпот, особенно в сочетании с тампонадой сердца, - типичный признак злокачественных новообразований.

Небольшие опухоли сердца могут быть бессимптомными. Они не вызывают обструкцию, тромбоэмболию и не сопровождаются общими симптомами. До внедрения в практику визуализирующих методов исследования сердца опухоли, как правило, обнаруживали при вскрытии. В настоящее время они могут быть случайной находкой при проведении ЭхоКГ.

ДИАГНОСТИКА НА ОСНОВЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 4)

Прижизненная визуализация сердца привела к революции в диагностике опухолей [8, 12-15]. Ангио-кардиография - первая из подобных процедур, но она обладает рядом недостатков, например инвазивностью и трудоемкостью. Кроме того, ЛП можно визуализировать только после введения контрастного вещества в ПП. Трансторакальная ЭхоКГ с 2D-изображением изменила качество диагностики опухолей сердца. Это легкое и быстрое исследование, выполняемое из нескольких доступов: горизонтальная и вертикальная длинная ось, а также короткая ось. Существуют и дополнительные проекции: двух-, трехкамерная и субкостальная позиция для визуализации полых вен и выходного тракта ПЖ. Чреспищеводная ЭхоКГ обладает лучшим разрешением, что позволяет обнаружить опухоли левых камер сердца, так как датчик располагается позади ЛП и полюса легочных вен [16]. Кроме того, ее применение в качестве интраоперационной процедуры особенно важно для планирования объема хирургического вмешательства, при пластике клапанов сердца, а также при необходимости выполнения манипуляций на межпредсердной перегородке в случае отсутствия остаточных внутрисердечных шунтов.

С помощью 2D- и доплеровской ЭхоКГ можно оценить локализацию, размер, форму, фиксацию, подвижность опухоли, гемодинамические последствия (функционирование клапанов и степень сердечной дисфункции), а также наличие экссудативного перикардита. При проведении пренатальной диагностики опухолей сердца посредством ЭхоКГ плода можно обнаружить даже небольшое опухолевидное образование, но при перикардиальной инфильтрации нельзя получить достаточно полную информацию (рис. 20.4). Контрастная ЭхоКГ позволяет определить кровоснабжение опухоли и более четко дифференцировать ее и пристеночный тромб.

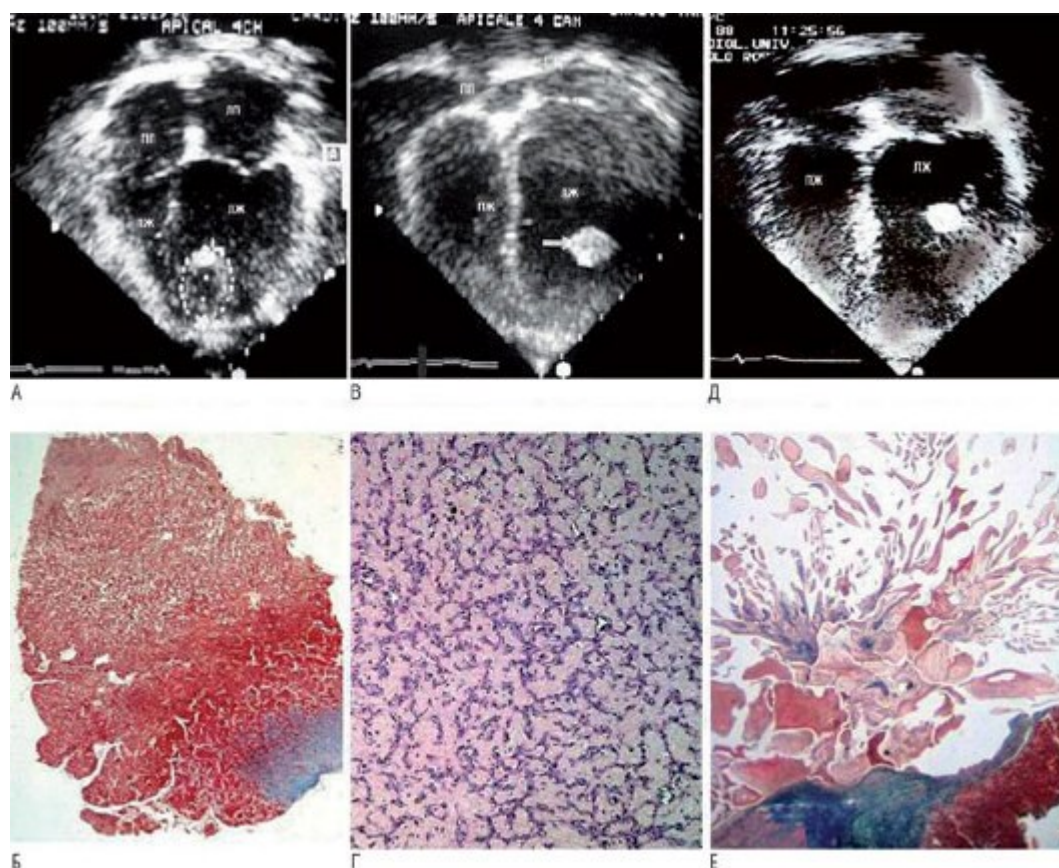


Рис. 20.4. Двухмерная эхокардиография в четырехкамерной позиции: опухоль ЛЖ и гистологическое исследование препаратов, удаленных хирургическим путем. УЗИ позволяет точно оценить размер и локализацию, но не состав ткани: тромб (А, Б), миксома (В, Г), папиллярная фиброэластома (Д, Е). ЛЖ - левый желудочек; ЛП - левое предсердие; ПЖ - правый желудочек; ПП - правое предсердие.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ - лучшая из доступных неинвазивных процедур, применяемых для диагностики опухолей сердца, которая позволяет определить локализацию, морфологию, размер, распространение, топографические соотношения, а также возможное прорастание образования в окружающие структуры [17-19]. Она также помогает определить характеристики ткани (присутствие жировой ткани, некроза, кровоизлияния, васкуляризации, кальцификации), хотя ее специфичность все еще остается низкой (рис. 20.5). Именно поэтому в качестве предварительного диагноза следует использовать термин "опухолевидное образование". Окончательный диагноз ставят после получения результатов гистологического исследования. При липоме в T_1 -взвешенном изображении получают сигнал высокой интенсивности. Таким образом, с высокой вероятностью можно установить гистологическую принадлежность опухоли (табл. 20.2). Использование контрастного вещества позволяет обнаружить опухоли с богатым кровоснабжением, т.е. миксому, ангиому или ангиосаркому. При фиброме задержка распределения контрастного вещества указывает на поглощение однородного гадолиния и существование фиброзной ткани.

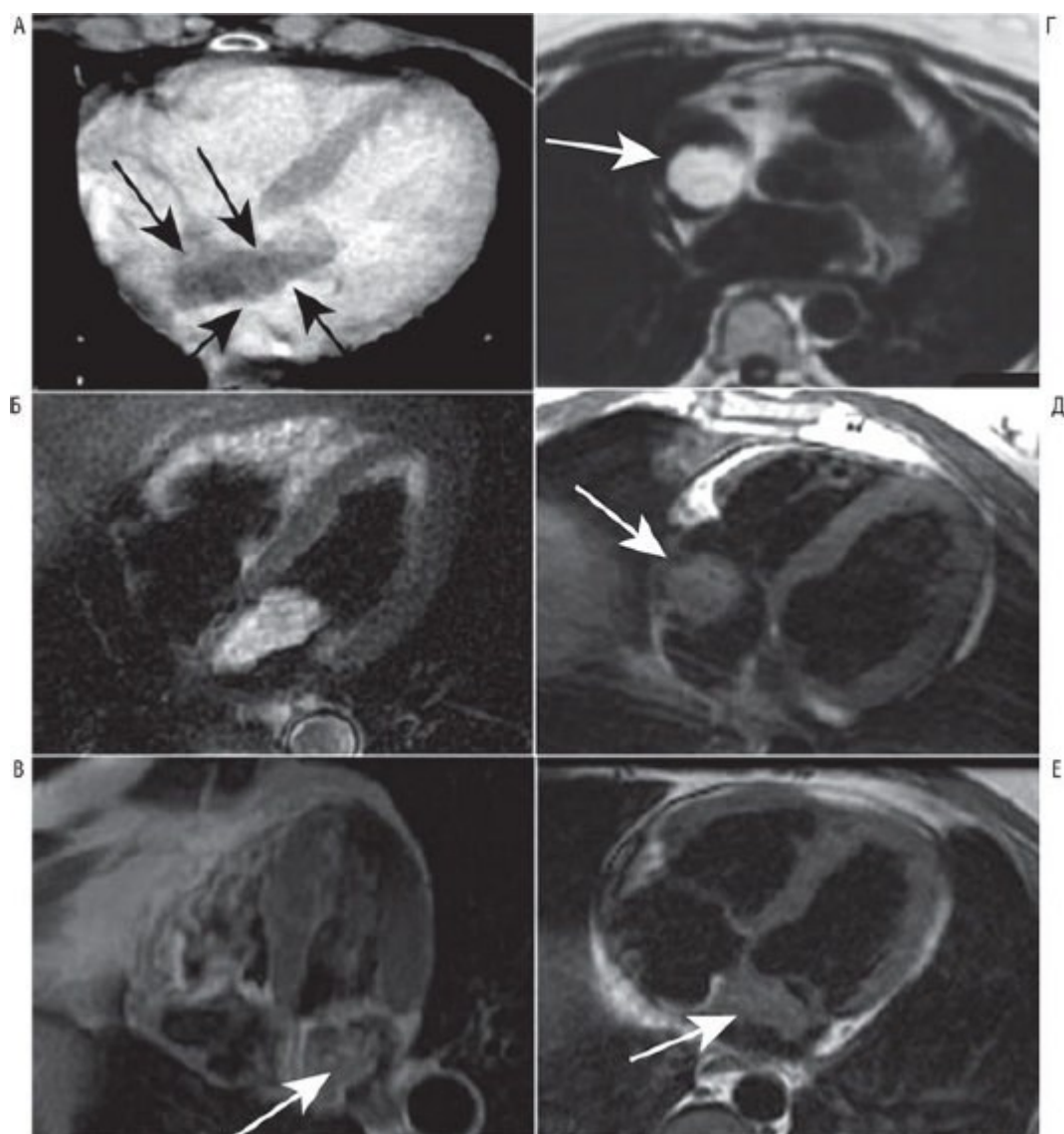


Рис. 20.5. Мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца при опухоли ЛП. А - на срезе миксомы сердца (КТ) можно визуализировать подвижную опухоль ЛП, выступающую во время диастолы в отверстие МК. Б - при миксеме сердца подвижная опухоль ЛП выглядит гиперинтенсивной по сравнению с окружающим миокардом (МРТ). В - T1-взвешенное изображение миксомы сердца после введения контрастного вещества омнискан (МРТ); можно отметить неоднородный сигнал от опухоли предсердия, накапливающей контрастное вещество. Г - T1-взвешенное изображение липомы сердца; диффузный гиперинтенсивный однородный сигнал, типичный для жировой ткани (МРТ). Д - T1-взвешенное изображение тромба после введения контрастного вещества омнискан (МРТ); запись отсутствует или контрастирование ограничено. Е - T1-взвешенное изображение (МРТ) недифференцированной саркомы ЛП. Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

Таблица 20.2. Характеристика опухолевых тканей *in vivo*: магнитно-резонансный сигнал от различных тканей в T₁- и T₂-взвешенном изображении

	T ₁ -взвешенное	T ₂ -взвешенное	После контрастирования
Жидкость	Низкий (---)	Высокий (+++)	Отсутствует
Миксоидная ткань	Низкий (---)	Высокий (+++)	Ограниченный

Тромб	Низкий (- -)	Низкий (- -)	Обычно отсутствует
Жировая ткань	Высокий (+++)	Высокий(++)	Отсутствует
Некротические очаги	Низкий (- -)	Высокий (+++)	Отсутствует
Фиброзная ткань	Низкий (- -)	Низкий/высокий (- -/++)*	Ограниченный*
Кальцинат	Низкий (- - -)	Низкий (- - -)	Отсутствует
Васкуляризированная ткань	Низкий (- -)	Высокий (++)	Выражен

* Тип сигнала и контрастирование зависит от васкуляризации и насыщенности тканей клетками.

Преимущество мультиспиральной КТ состоит в том, что она обладает лучшим пространственным разрешением в случаях возможного вовлечения в патологический процесс легких, плевральной полости и средостения (рис. 20.6) [20-22]. Кроме того, легко обнаружить кальцификацию опухоли, фиброму (при интрамуральном образовании), миксому (при внутриполостной опухоли предсердий у лиц пожилого возраста) или тератому (в случае перикардиальной опухоли у детей). Проведение мультиспиральной КТ особенно рекомендовано для обнаружения сопутствующей ИБС, планирования ЧТА или АКШ (при необходимости удаления новообразования). Кроме того, МРТ и КТ позволяют дифференцировать серозные и геморрагические перикардиты.

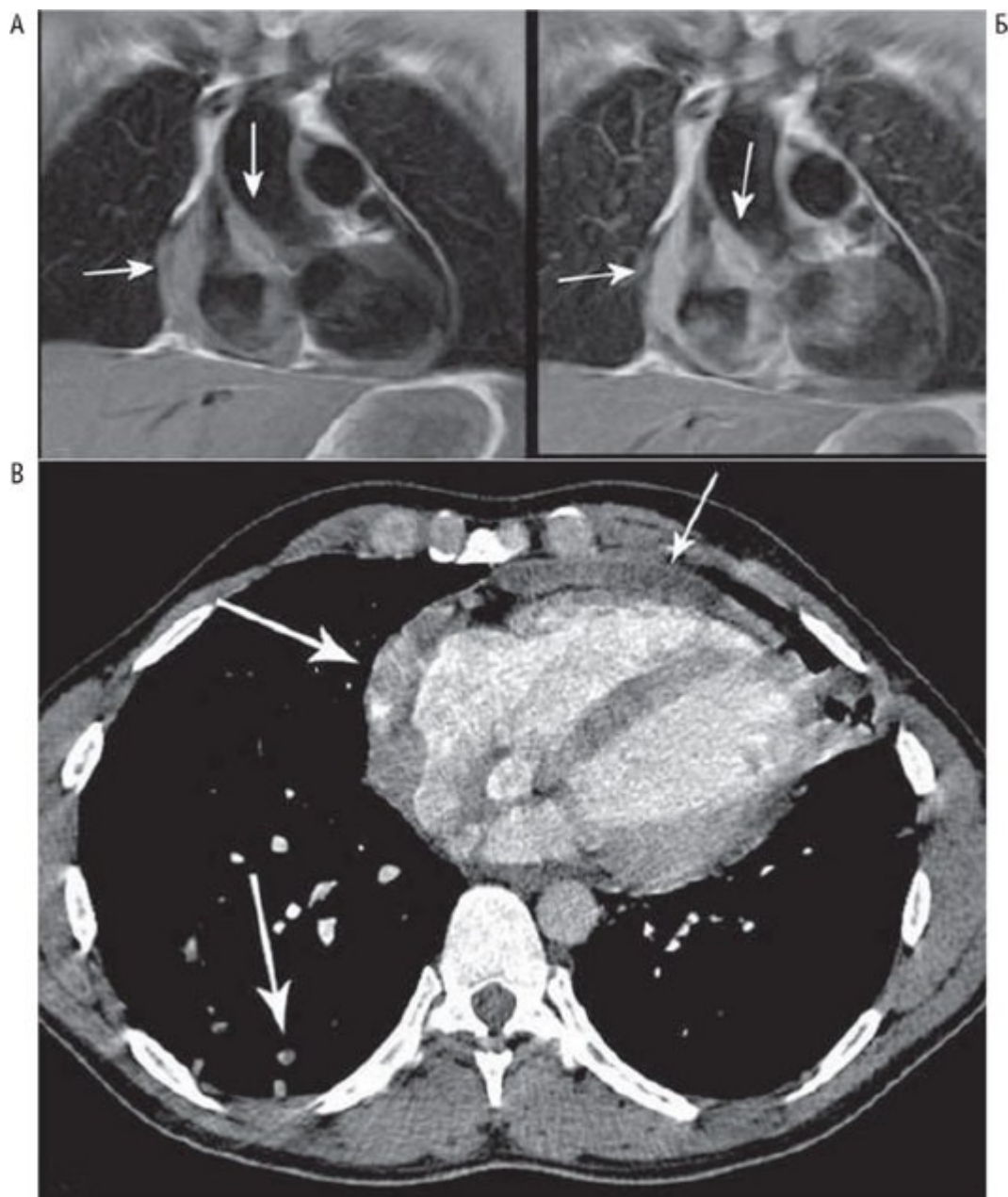


Рис. 20.6. Первичные ангиосаркомы сердца (мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография). А - на Т1-взвешенном МРТ-изображении можно визуализировать слабоинтенсивные области (указаны стрелками), что связано с накоплением метгемоглобина (МРТ). Б - Т1-взвешенное МРТ-изображение, полученное после введения контрастного вещества омнискана у того же пациента; заметно гиперусиление сигнала после введения контрастного вещества (указано стрелкой). В - опухоль с неровным контуром (мультиспиральная КТ), инфильтрирующая миокард ПП и перикард (указано стрелками); тонкими стрелками обозначен небольшой метастаз в правом легком. Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

Тем не менее мультиспиральная КТ не предоставляет полную информацию о вовлечении в патологический процесс клапанов сердца. Это исследование связано с высокодозным облучением, что исключает возможность его неоднократного применения у молодых людей.

Тахикардия и аритмия могут ухудшить качество изображения как при МРТ, так и при мультиспиральной КТ.

Очевидно, что 2D-ЭхоКГ остается первым исследованием для диагностики опухолей сердца, в то время как МРТ и КТ могут быть дополнительными методами, обладающими определенными преимуществами и недостатками. В связи с отсутствием излучения и неинвазивностью 2D-ЭхоКГ и МРТ считают "золотым стандартом" диагностики.

ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ

Гистологический диагноз можно поставить при проведении торакоскопии или эндомикардиальной биопсии. Это особенно важно при обнаружении правосторонней инфильтративной опухоли. Забор тканей для исследования проводят через бедренную или яремную вену под контролем ЭхоКГ (рис. 20.7-20.9) [10, 23-25].

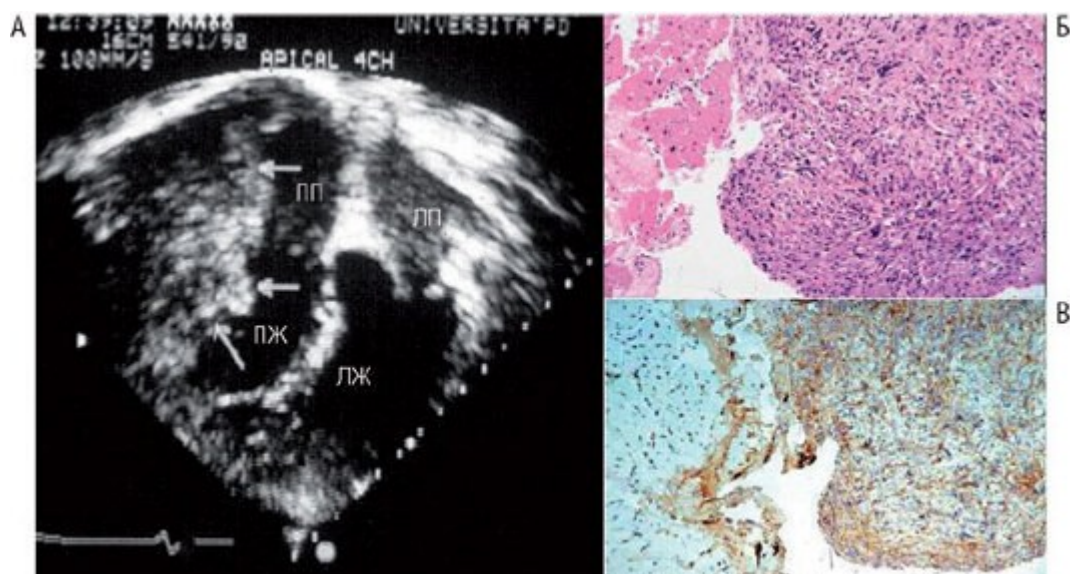


Рис. 20.7. Ангиосаркома правого предсердия, диагностированная при эндомикардиальной биопсии у 36-летней женщины с одышкой. А - при 2D-ЭхоКГ в четырехкамерной позиции заметна интрамуральная гетерогенная опухоль, выступающая в полость ПП и ПЖ. Изменено: Poletti A., Cocco P., Valente M. et al. In vivo diagnosis of cardiac angiosarcoma by endomyocardial biopsy // *Cardiovasc. Pathol.* - 1993. - Vol. 2. - P. 89-91. Б - при трансвенной эндомикардиальной биопсии образца обнаружен миокард (слева), инфильтрируемый опухолевыми пролиферирующими плеоморфными веретенообразными клетками с частым митозом, а также формирование сосудистых структур (окраска гематоксилином и эозином). В - при иммуногистохимическом исследовании получен положительный результат пробы к маркерам эндотелиальных клеток (фактор VIII).

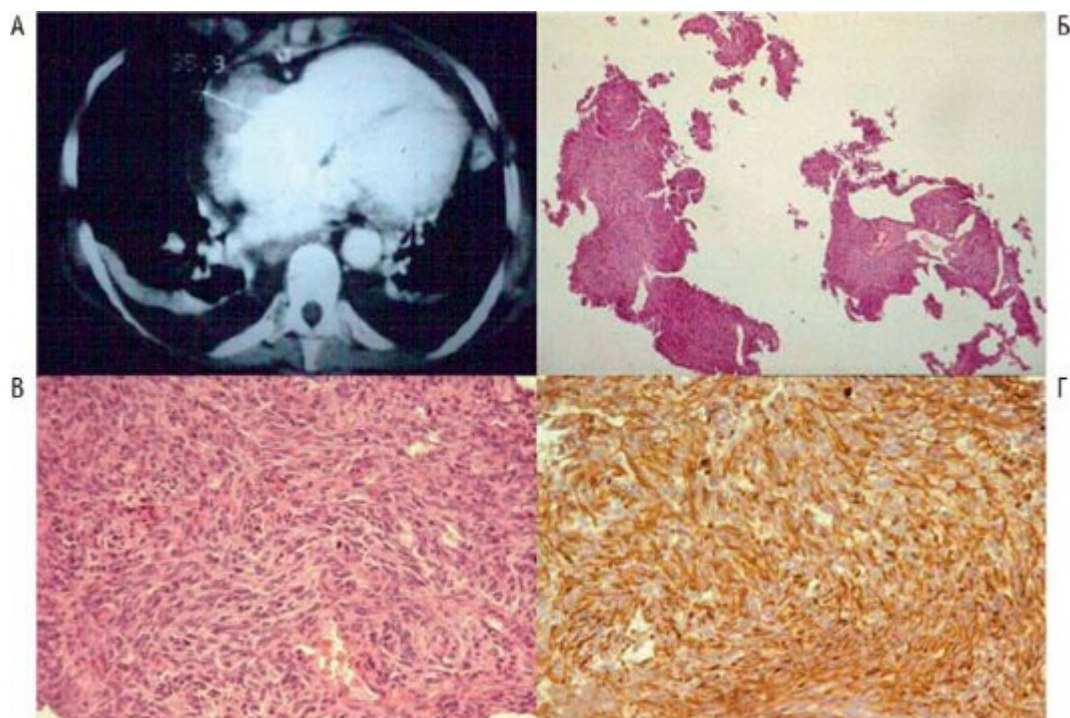


Рис. 20.8. Фибросаркома правого предсердия у 62-летней женщины, предъявлявшей жалобы на слабость и лихорадку. А - на компьютерной томограмме показана инфильтрация

опухолью стенки ПП. Изменено: Basso C., Stefani A., Calabrese F. et al. Primary right atrial fibrosarcoma diagnosed by endocardial biopsy // Am. Heart J. - 1996. - Vol. 131. - P. 399-402. Б - образцы, полученные при эндомикардиальной биопсии (окраска гематоксилином и эозином). В - увеличенное изображение тех же образцов; пролиферация мезенхимальных клеток с фибробластическими признаками, извилистыми, расположенными елочкой, пучками опухолевых клеток и коллагеновой стромой. Г - при иммуногистохимическом исследовании обнаружены опухолевые клетки с положительной реакцией к виментину. Опухоль диагностирована с помощью трансвенозной эндомикардиальной биопсии.

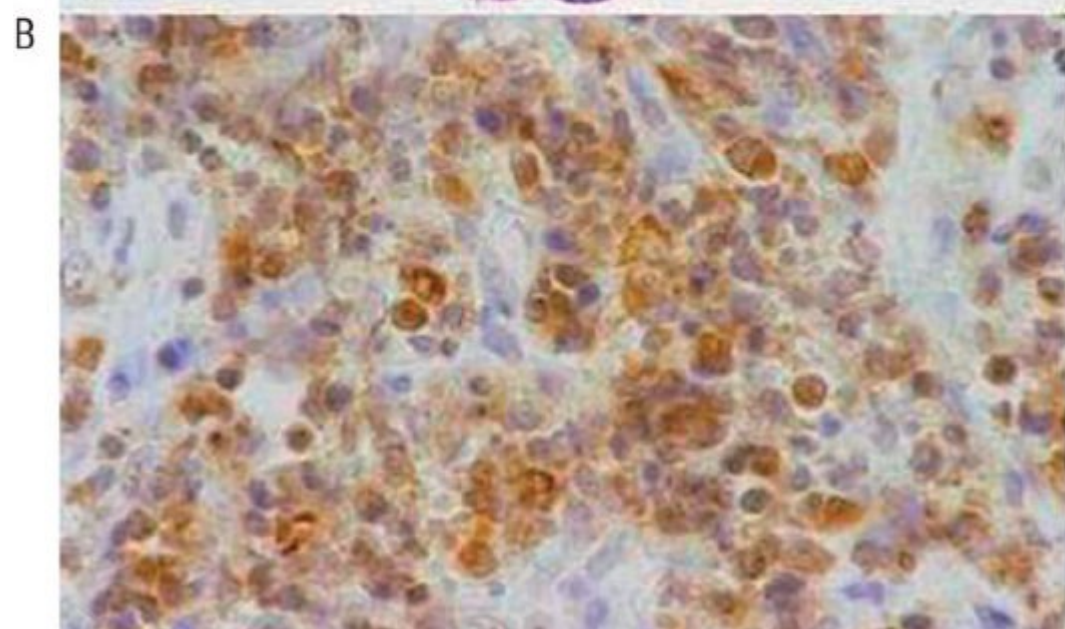
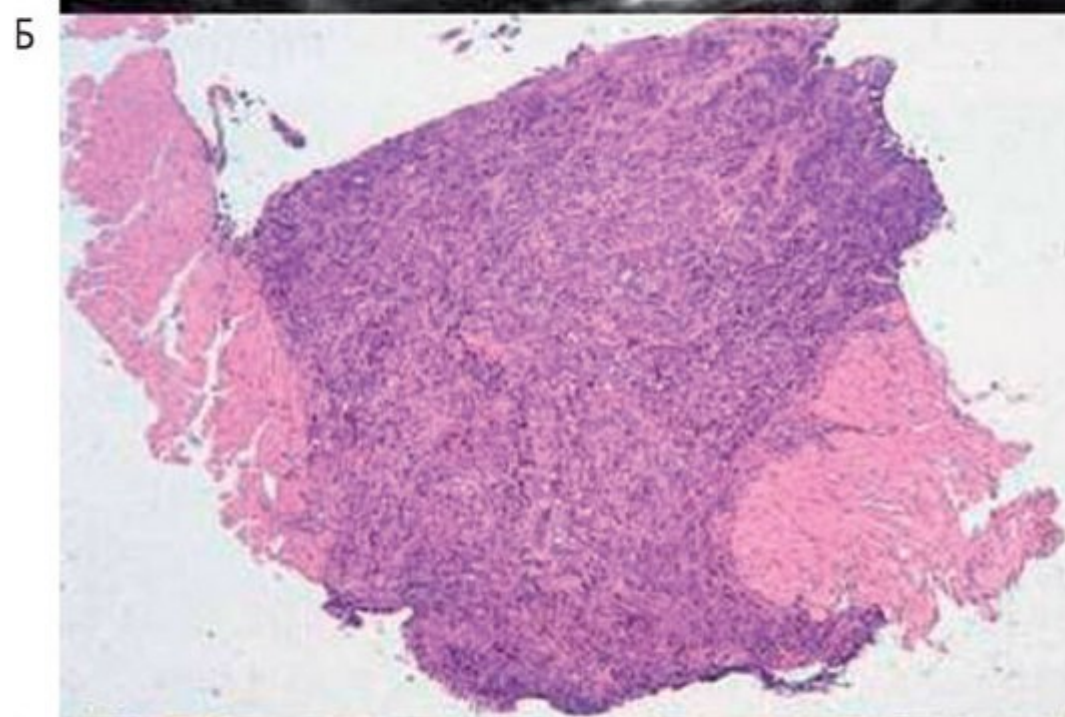
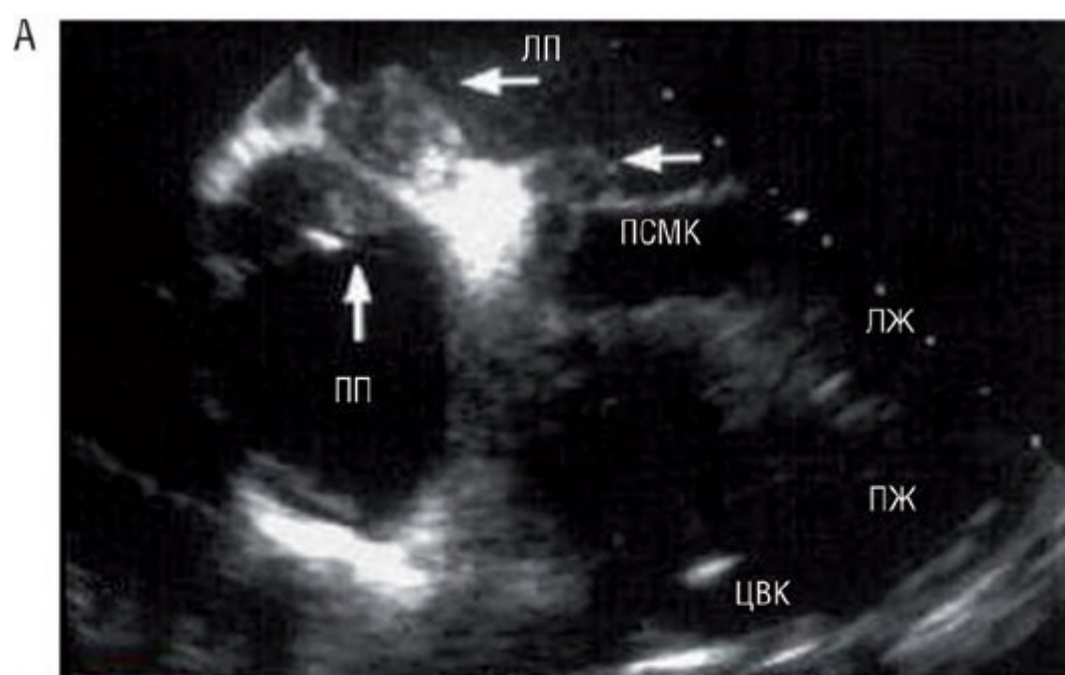


Рис. 20.9. Прижизненная диагностика метастаза Т-клеточной лимфомы в сердце у 36-летней женщины с помощью трансвенозной эндомикардиальной биопсии. А - при чреспищеводной 2D-ЭхоКГ в четырехкамерной позиции вокруг опухоли с обеих сторон заметна межпредсердная перегородка. Б - при биопсии образца обнаружен лимфопролиферативный очаг в миокарде (окраска гематоксилин-эозином). В - с помощью иммуногистохимического исследования показана Т-клеточная лимфома (CD3). ПСМК - передняя створка МК; ЦВК - центральный венозный катетер. Изменено (с разрешения): Testolin L., Basso C., Pittarello D. et al. Cardiogenic shock due to metastatic cardiac lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2001. - Vol. 19. - P. 365-368.

Процедура дает возможность избежать диагностической торакотомии и позволяет планировать лечение (в том числе трансплантацию сердца) при злокачественных опухолях без внесердечного метастазирования. Кроме того, эндомикардиальная биопсия позволяет провести гистологическое исследование неоперабельных опухолей до начала химиотерапии. Как правило, для иммуногистохимического исследования и установления точного диагноза достаточно четырех или пяти образцов по 1-2 мм.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА

Для установления характера и точного гистологического типа обязательно проводят патологоанатомическое исследование удаленной опухоли сердца. Эта информация может иметь решающее значение при назначении лечения и определения прогноза в случае злокачественного новообразования. Интраоперационная морфологическая диагностика позволяет быстро принять решение при хирургическом вмешательстве. Использование традиционного гистологического и гистохимического окрашивания должно сопровождаться иммуногистохимическим исследованием с применением панелей антител для установления происхождения опухолевых клеток. В редких случаях при саркоме сердца важную дополнительную информацию предоставляет электронная микроскопия.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

МИКСОМА

Миксома - пример доброкачественной внутриполостной опухоли сердца [26]. Обычно она локализуется в предсердии, в связи с чем ее также называют миксомой предсердий. Тем не менее это название неправильное, поскольку оно основано на присутствии в опухоли слизистых компонентов и коллагена, но не отражает точного гистогенеза опухоли.

В настоящее время окончательно установлено, что миксома - не организованный тромб [27], а истинное новообразование, происходящее из субэндокардиальных мультипотентных клеток, с ангиобластной пролиферацией и слизистой секрецией [28-30]. При гистологическом исследовании можно визуализировать не только одиночные веретенообразные или звездчатые клетки, но и ангиобластоподобные структуры, окруженные алцианопозитивным слизистым веществом в соответствии с опухолевой клеткой, которая способна дифференцироваться как в сосуды, так и производить основное вещество (рис. 20.10). Термин "миксоматозная эндотелиома" (миксоматозная ангиома, псевдомиксома) [31], возможно, более корректен. Кроме того, описаны железистоподобные разновидности опухоли [32]. Иногда обнаруживают многоядерные клетки (не считают признаком злокачественности), очаги экстрамедуллярного кроветворения, обызвествления и кровоизлияния.

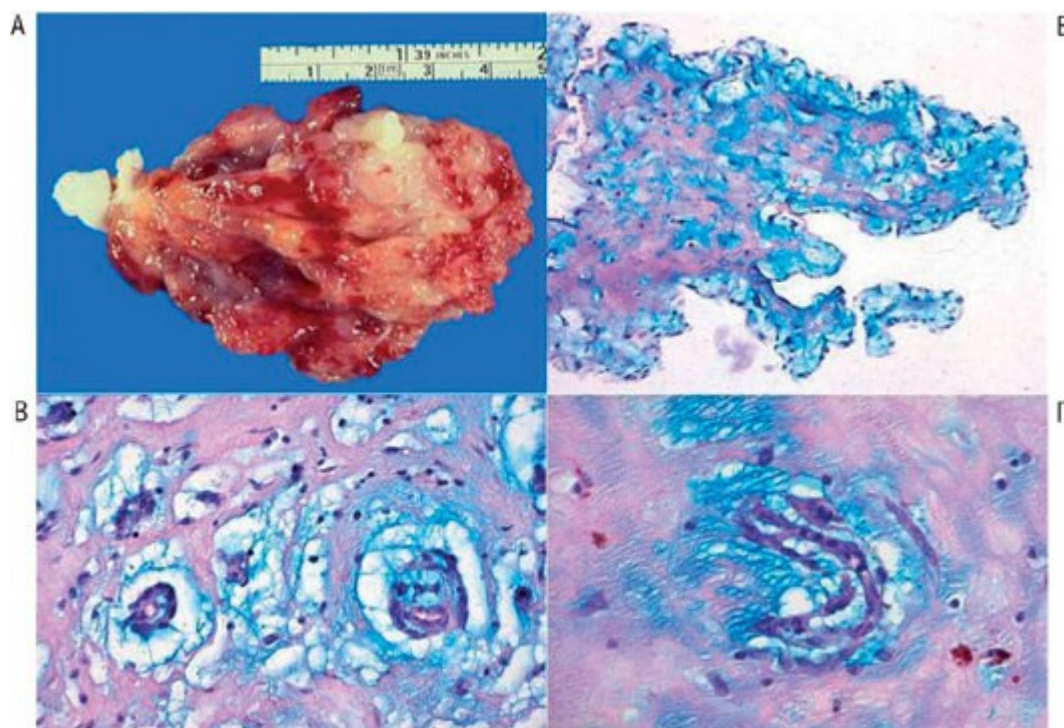


Рис. 20.10. Резецированная миксома ЛП у 50-летней женщины. А - ворсинчатая желеобразная опухоль. Б - ворсинки со слизистым внеклеточным матриксом при отсутствии волокнистой оси (алциан-ШИК-окрашивание). В, Г - ангиобластоподобные структуры, окруженные слизистой оболочкой, алцианпозитивное основное вещество, располагающееся внутри опухолевых клеток (алциан-ШИК-окрашивание).

По данным Падуанского университета, в 80% случаев миксома локализуется в ЛП, в 18% - в ПП, а одновременный рост опухоли по обе стороны межпредсердной перегородки (биатриальная миксома) был отмечен лишь дважды [8, 10].

Миксому ПЖ обнаруживают редко (2%), а миксому ЛЖ (см. рис. 20.4) - только в одном случае (0,5%) [33, 34]. Возможно, что высокая скорость кровотока препятствует росту опухоли в желудочках.

Появление клинических признаков миксомы возможно в любом возрасте, но чаще всего приходится на возраст 50-60 лет. Распространенность опухоли среди женщин в два раза выше, чем мужчин.

Что касается основных характеристик миксомы, то следует отметить, что это мягкая желатинозная опухоль, часто - с множеством кровоизлияний и покрытая тромбами. Опухоль может быть прикреплена к стенке предсердия или иметь ножку. При локализации в предсердиях миксома с остатками эмбриональных желеобразных структур, которые, возможно, служат источником опухоли, из межпредсердной перегородки распространяется в овальную ямку. В 65% случаев поверхность опухоли гладкая, а в 35% - ворсинчатая (рис. 20.11). При отсутствии волокнистой оси ворсинки рыхлые. Часто обнаруживают склонность ткани опухоли к фрагментации и отрыву с развитием эмболии.

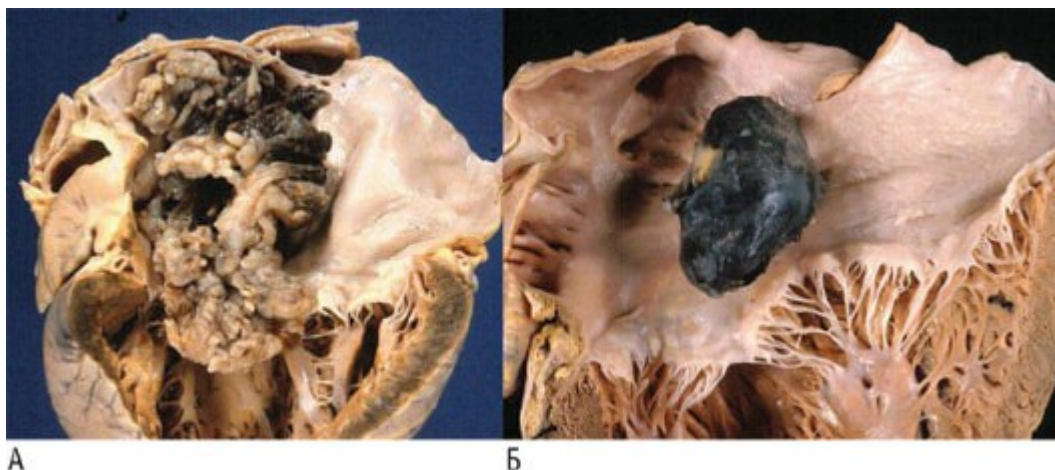


Рис. 20.11. Миксомы левого предсердия (аутопсия). А - гигантская ворсинчатая миксома ЛП, выпячивающаяся в митральное отверстие, у 51-летнего мужчины, умершего в результате отека легких. Б - гладкая, покрытая тромбами опухоль у 45-летнего мужчины, умершего в результате рецидивирующей системной эмболии. Причиной тромбоза был периферический эмбол. Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

Размеры миксом варьируют от 1 до 15 см, в среднем составляя 5-6 см. Они могут быть небольшими, но вызывающими эмболию, и огромными, занимающими полость предсердия и закрывающими отверстия клапанов. Масса резецированных миксом может быть от 7 до 120 г. Самые большие опухоли обычно обнаруживают в ЛП.

По опыту авторов, в 30% случаев у больных присутствуют общие симптомы, в 60% - признаки обструкции и в 16% - эмболии. У 25% пациентов заболевание протекает бессимптомно. Системные признаки, как правило, связаны с продукцией клетками миксомы интерлейкин-6 [35].

В случае миксомы ЛП при аускультации можно услышать диастолический шум, напоминающий таковой при ревматическом митральном стенозе. Обструктивные симптомы включают одышку, липотимию, обмороки, а также ХСН. При пролабировании миксомы во время диастолы в АВ-отверстие могут развиваться внезапная обструкция и отек легких и даже внезапная смерть (рис. 20.12). Кроме того, миксома может осложняться инфекционным эндокардитом.

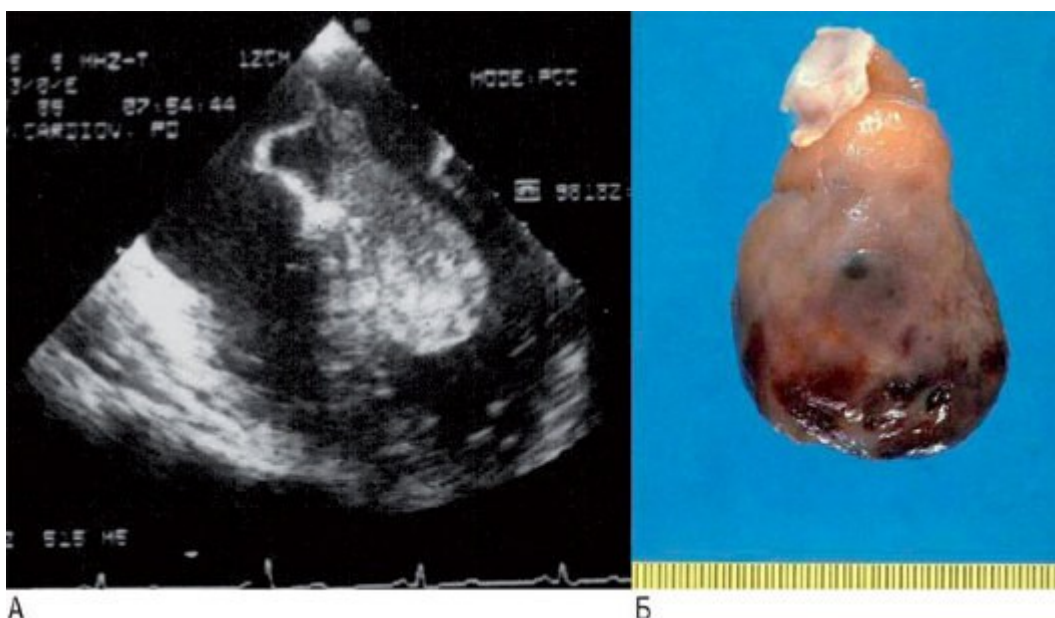


Рис. 20.12. Миксома левого предсердия у 47-летней женщины, страдающей обмороками при наклонах. А - при 2D-ЭхоКГ в четырехкамерной позиции обнаружена опухоль ЛП, фиксированная к межпредсердной перегородке и пролабирующая во время диастолы в ЛЖ. Б - сидячая миксома с гладкой поверхностью, удаленная хирургическим путем. Изменено (с разрешения): Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

Системные эмболии могут быть причиной инсульта, инфаркта кишечника, почек, а также селезенки и сопровождаться такими тяжелыми последствиями, как гемипарез, ИМ или внезапная смерть. При отрыве большой фрагмент миксомы может обтурировать бифуркацию брюшной аорты. Своевременная ЭхоКГ позволяет установить источник эмболии и направить больного на неотложную операцию. Недавно при исследовании эмболической миксомы было обнаружено усиление экспрессии матриксных металлопротеиназ [36].

В 25% случаев признаки или симптомы опухоли отсутствовали, и миксомы были просто случайными находками, обнаруженными при вскрытии или в ходе ЭхоКГ. Несмотря на это, в связи с возможным развитием эмболии рекомендовано хирургическое удаление опухоли. В старческом возрасте бессимптомные миксомы могут подвергаться кальцификации (литомиксома) [37]. В этом случае опухоль напоминает камень, прикрепленный к межпредсердной перегородке.

Большинство миксом носят спорадический характер и не передаются по наследству потомству [26]. Редко описывают состояние, включающее миксомы сердца и кожи, гиперпигментацию кожи (лентигоноз), а также эндокринную гиперфункцию (синдром Карни - невус, миксома предсердия, миксоидная нейрофиброма, веснушки или LAMB-лентигоноз, кожно-слизистая миксома) [38, 39]. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования (см. главу 9), составляющее до 7% всех миксом сердца. Оно развивается в более молодом возрасте, не распространено среди женщин, имеет тенденцию к рецидивированию после оперативного вмешательства, а также приводит к возникновению множественных эндокринных новообразований.

В гене *PRKAR1A*, расположенном в хромосоме 17q24, были обнаружены неспорадические мутации [40]. Пред-полагают, что этот ген - супрессор опухоли, кодирующий регуляторную α -R₁-субъединицу протеинкиназы A.

ПАПИЛЛЯРНАЯ ФИБРОЭЛАСТОМА

Папиллярная фиброэластома, так же известная как эндокардиальная папиллома, - вторая по распространенности первичная опухоль сердца после миксомы [41,42]. Некоторые авторы описывают ее в виде гигантского нароста Ламбла и считают частым признаком клапанных пороков. Папиллярная фиброэластома образуется из мелких тромбов на поверхности эндокарда [27].

Как правило, это небольшая опухоль размером около 1-2 см, расположенная внутри камер сердца и происходящая из эндокарда. Чаще всего обнаруживают поражение АК (рис. 20.13), реже - митрального, трехстворчатого и пульмонального [43, 44]. Источником роста также могут быть интрамуральный неклапанный эндокард, папиллярные мышцы (см. рис. 20.4) и сухожилия хорд.

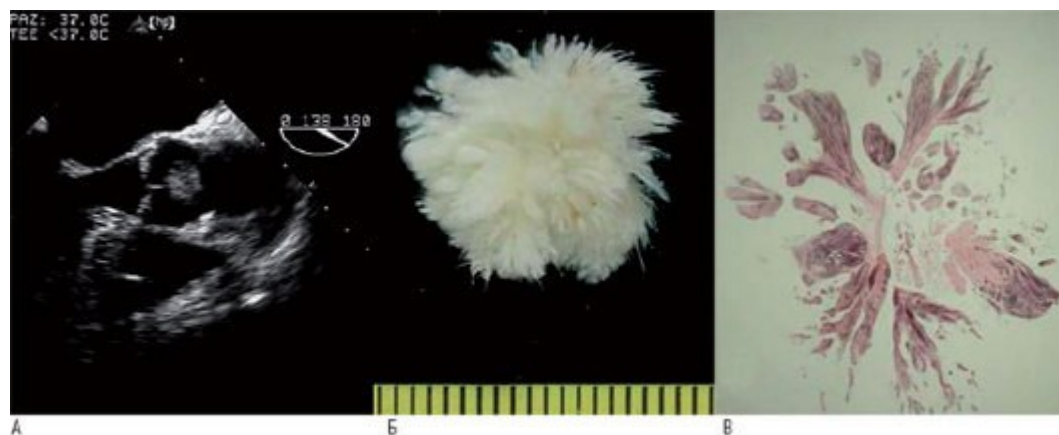


Рис. 20.13. Бессимптомная папиллярная фиброэластома у 77-летней женщины, происходящая из АК (случайная находка). А - при чреспищеводной ЭхоКГ обнаружена малая опухоль, фиксированная к некоронарной створке. Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005. Б - удаленная опухоль при рассмотрении под водой напоминает актинию. В - при гистологическом исследовании обнаружены множественные "листья" с фиброзно-эластической осью (окраска эластин по Ван-Гизону).

При макроскопическом исследовании опухоль напоминает папиллому с множественными листьями или актинию, форма которой лучше определяется под водой. При гистологическом исследовании опухоль имеет типичную папиллярную форму с неваккуляризованными фиброэластическими листьями, связанными с основным стеблем, окруженными миксоидной тканью и покрытыми одним слоем эндокарда. Также можно обнаружить свежие или

организованные тромбы. Часто папиллярную фиброэластому ошибочно принимают за ворсинчатую миксому.

В связи с небольшим размером папиллярная фиброэластома редко вызывает симптомы обструкции. Тем не менее при аускультации можно услышать систолический или диастолический шум.

В отличие от миксомы, папиллярная фиброэластома - твердая, редко - рыхлая опухоль, часто приводящая к эмболии. ИМ, транзиторная ишемическая атака и инсульт нередко служат первыми клиническими признаками заболевания [41]. Другое очень редкое осложнение, которое может вызвать внезапную смерть, - заклинивание АК в устье коронарного входа папилломой, располагающейся на свободном крае коронарной створки.

В настоящее время папиллярная фиброэластома стала частой находкой при ЭхоКГ, которую проводят при появлении необъяснимого шума во время аускультации, развитии эмболии и др. В связи с потенциальным риском возникновения эмболии рекомендовано обязательное выполнение хирургического вмешательства, по крайней мере, при левостороннем поражении [42-44]. С другой стороны, при правосторонних папиллярных фиброэластомах риск микроэмболизации в малом круге кровообращения, как правило, не оправдывает проведение операции, сопровождающейся торакотомией и остановкой кровообращения [45].

ЛИПОМА

Липома - доброкачественная опухоль, состоящая из зрелой жировой ткани. При гистологическом исследовании обнаруживают адипоциты, окруженные тонкой волокнистой коллагеновой сетью [9, 11]. Существуют два основных вида липом.

Первый вариант представлен одной или несколькими инкапсулированными опухолями, как правило, расположенными в висцеральном и париетальном перикарде или внутри полости в интрамуральном или клапанном эндокарде. Липома может иметь различный размер и в некоторых случаях способна вызывать обструкцию (см. рис. 20.5).

Второй вариант - так называемая липома межпредсердной перегородки, более известная как липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки с пролиферацией жировой ткани, при этом опухоль не имеет капсулы [46-48]. Этот вид липомы, обычно обнаруживаемый у пациентов с ожирением и пожилых больных, представлен внутрисердечным распространением субэпикардиальной жировой клетчатки в правую предсердно-желудочковую борозду. Именно поэтому опухолевое происхождение липом часто считают сомнительным (рис. 20.14).

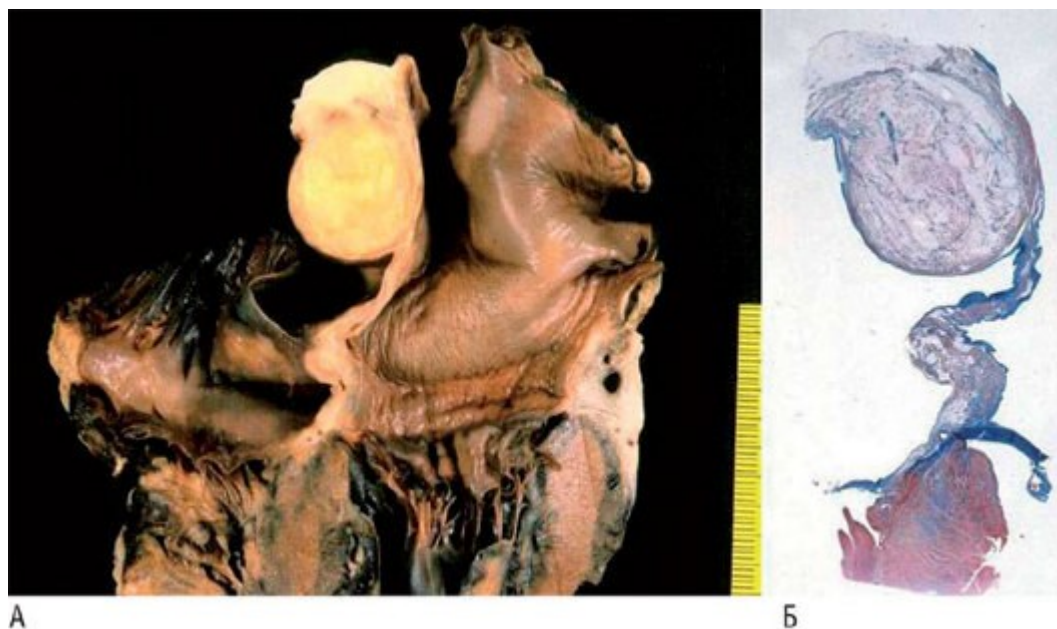


Рис. 20.14. Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки у 74-летней женщины, страдающей сахарным диабетом и ожирением (случайная находка при патологоанатомическом исследовании). А - при ЭхоКГ в четырехкамерной позиции обнаружен липоматоз межпредсердной перегородки. Б - при гистологическом исследовании (окрашивание трихромом Гейденгайна) заметна некапсулированная опухоль, состоящая из

зрелых адипоцитов. Изменено: Basso C., Barbazza R., Thiene G. Images in cardiovascular medicine. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum //

Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1423.

Типичный симптом - учащенное сердцебиение, связанное с предсердной аритмией (ЭС, ФП и ТП). Также возможно нарушение АВ-проводимости. Хирургическое лечение показано при выраженной гипертрофии межпредсердной перегородки, приводящей к обструкции полых вен и возникновению ХСН. Жировое происхождение инкапсулированной липомы и липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки можно легко подтвердить с помощью МРТ при получении типичного высокоинтенсивного сигнала.

ГЕМАНГИОМА

Гемангиома - доброкачественная опухолевая сосудистая пролиферация. По гистологическому строению различают [9, 11, 49]:

- кавернозную гемангиому, состоящую из множественных расширенных тонкостенных сосудов;
- капиллярную гемангиому, состоящую из мелких сосудов, похожих на капилляры;
- артериовенозную гемангиому, состоящую из диспластически измененных артерий и вен (гроздевидная аневризма).

Часто описываются смешанные формы опухоли. Размеры гемангиомы различны и могут достигать нескольких сантиметров. В 75% случаев обнаруживают опухоли с интрамуральным ростом, в 25% - эндокардиальные опухоли, выступающие в полость предсердий и желудочков и иногда напоминающие миксому (рис. 20.15) [50]. Капиллярная гемангиома - образование, имеющее капсулу. Кавернозная или артериовенозная гемангиома имеет доброкачественный характер и обладает инфильтративным ростом.

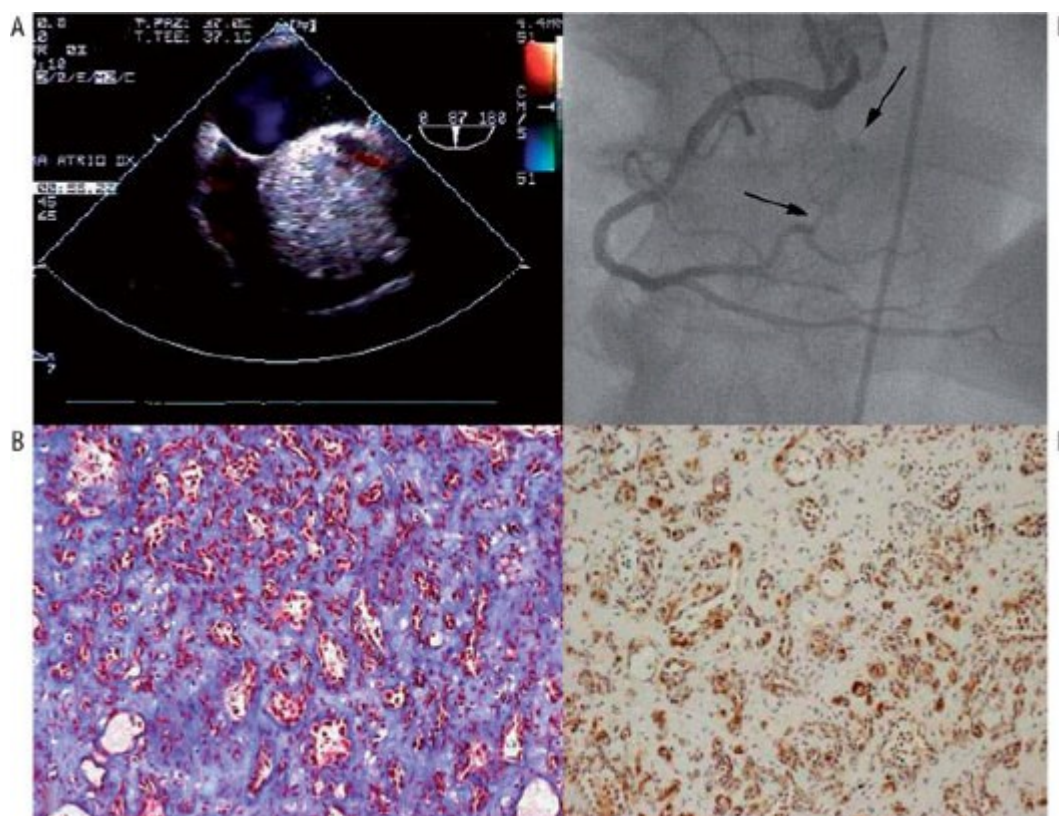


Рис. 20.15. Ангиома правого предсердия у 62-летней женщины, страдающей одышкой. А - при чреспищеводной 2D-ЭхоКГ обнаружена опухоль ПП, фиксированная к предсердной перегородке и напоминающая миксому. Б - при коронарографии установлено, что опухоль кровоснабжается из ПБА. В - при гистологическом исследовании можно определить многочисленные сосудистые капилляроподобные структуры (окрашивание трихромом Гейденгайна). Г - при иммуногистохимическом исследовании обнаруживают положительные эндотелиальные маркеры, например, CD31. Изменено (с разрешения): Rizzoli G., Bot-tio T., Pittarello D. et al. Atrial septal mass: transesophageal echocardiographic assessment // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 128. - P. 767-769.

Внутриполостная гемангиома может проявляться симптомами обструкции, интрамуральная - аритмиями, скоплением выпота в полости перикарда и тампонадой сердца. Часто опухоли протекают бессимптомно и могут быть случайной находкой во время ЭхоКГ или при вскрытии. Определить гистологический тип можно с помощью МРТ (особенно при контрастировании опухоли) или коронарографии с визуализацией новообразованных сосудов. Тем не менее хорошая васкуляризация опухоли - неспецифический признак, часто обнаруживаемый при миксомах.

КИСТОЗНАЯ ОПУХОЛЬ АВ-УЗЛА

Кистозную опухоль АВ-узла также называют тавариомой (Тавар впервые описал АВ-узел) или целотелиомой (мезотелиома АВ-узла), поскольку считают, что она имеет мезотелиальную (перикардальную) дизонтогенетическую природу. Недавно проведенные иммуногистохимические исследования доказали ее происхождение из энтодермального зачатка, поэтому термин "целотелиома" следует исключить из обращения.

Опухоль располагается на уровне АВ-узла в треугольнике Коха с правой стороны от межпредсердной перегородки, перед коронарным синусом. Обычно она имеет размер от 2 до 20 мм и представлена множественными кистами (видны невооруженным глазом) [51, 52]. Опухоль обычно локализуется на правой стороне центрального фиброзного тела, инфильтрируя и сдавливая АВ-узел. Кисты заполнены слизистым содержимым и выстланы кубическим, плоским или переходным эпителием, клетки которого экспрессируют цитокератин и поверхностные антигены эпителиоцитов.

Средний возраст больных на момент возникновения клинических симптомов составляет 40 лет [11]. У 75% пациентов обнаруживают полную и у 15% - неполную АВ-блокаду. В 10% первым клиническим признаком заболевания становится внезапная смерть.

Гистологический диагноз, как правило, ставят посмертно или после выполнения трансплантации сердца и гистологического исследования проводящей системы. Зарегистрированы случаи прижизненной диагностики опухоли после ее хирургического удаления [52].

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ КИСТА

Геморрагическая киста обычно небольших размеров, а ее обнаружение не имеет клинической значимости. Как правило, подобные кисты обнаруживают вдоль смыкающихся краев АВ-клапанов у новорожденных и детей в возрасте до 2 мес, что связано с проникновением крови в листовидные бороздки, покрытые эндокардом [11]. В исключительных случаях секвестрация крови может усиливаться, и киста приобретает такие огромные размеры, что вызывает обструкцию и требует проведения хирургического вмешательства [53].

КИСТА ПЕРИКАРДА

Это довольно распространенная опухоль, вероятно, дизонтогенетического происхождения, как правило, обнаруживаемая случайно во время рентгенографии грудной клетки. Она состоит из одной или множества локулярных кист, наполненных серозной жидкостью [8, 10, 11]. Опухоль обычно имеет бессимптомное течение, но иногда она настолько велика (до 15 см), что вызывает появление таких симптомов, как боль в груди, одышка, кашель, учащенное сердцебиение и даже ХСН. Являясь, по всей видимости, врожденной, в связи с накоплением жидкости в кистозной полости она манифестирует у взрослых. Тонкая стенка кисты состоит из хорошо васкуляризированной соединительной ткани, с обеих сторон покрытой мезотелиальной выстилкой.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ

Опухоли сердца нередко обнаруживают у детей до 18 лет. По данным университета г. Падуя, эти опухоли, как правило, доброкачественные, и составляют 15% всех опухолей сердца [54-56].

Миксома характерна для взрослых, но может развиваться и в течение первых двух десятилетий жизни (7% всех миксом сердца и 30% всех опухолей у детей) [57]. Клинические признаки миксомы и гемангиомы у детей аналогичны таковым у взрослых. Миксомы у детей нередко сопровождаются выраженной СН (см. рис. 20.2) и эмболией. Тем не менее есть опухоли, характерные исключительно для детского возраста, и они заслуживают отдельного описания.

РАБДОМИОМА

Рабдомиому считают непролиферативным гамартозным поражением. Это самая распространенная опухоль сердца у детей, но не в группе хирургических заболеваний (по данным

авторов, лишь 15% опухолей сердца у детей представлены рабдомиомами), поскольку во многих случаях показания к хирургическому вмешательству отсутствуют [58].

Существует пренатальная диагностика рабдомиомы. Диагноз можно поставить при ЭхоКГ плода в случае возникновения аритмий, отеков, отставания внутриутробного развития и при подозрении на tuberозный склероз. Рабдомиому сердца обнаруживают в 80% случаев tuberозного склероза, проявляющегося классической триадой клинических симптомов: нейрофиброматозным поражением, задержкой психического развития и поражением кожи. При семейных формах tuberозного склероза были обнаружены дефектные гены: ген *TSC1*, кодирующий гамартин (9q34), и ген *TSC2*, кодирующий туберин (16p13.3) [9, 59]. В супрессии опухоли участвуют белки, но их роль в развитии новообразования еще предстоит выяснить. У 50% детей с рабдомиомой обнаруживают tuberозный склероз.

Рабдомиома представлена одним или, чаще, несколькими узлами диаметром до 1-2 см, расположенными, как правило, интрамурально (в миокарде желудочков) или внутри полости, что связано с ростом из субэндокарда (рис. 20.16). Последний может приводить к возникновению обструктивных или рестриктивных симптомов, таких как многоводие, респираторный дистресс-синдром у новорожденных и ХСН. В подобных случаях требуется выполнение хирургического вмешательства. Рабдомиома может быть причиной тяжелого субаортального [60] или субпульмонального стеноза у детей.

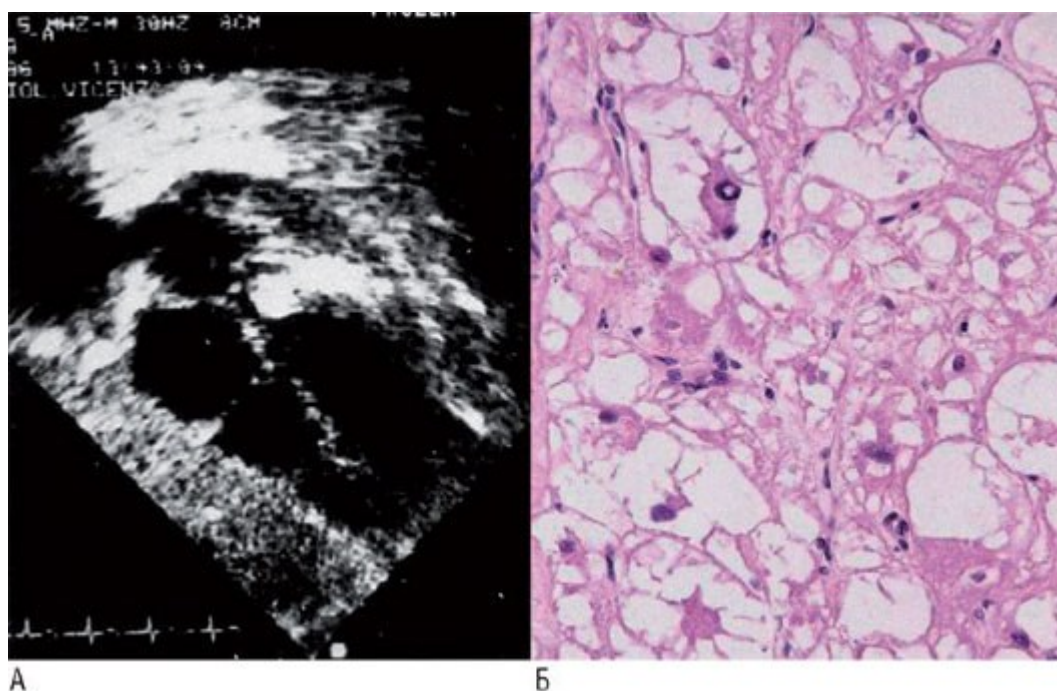


Рис. 20.16. Рабдомиома у мальчика в возрасте 7 мес, при аускультации сердца которого слышен систолический шум. А - при 2D-ЭхоКГ обнаружена субаортальная внутриполостная округлая опухоль. Б - удаленная опухоль (окраска гематоксилином и эозином) представлена рабдомиомой и содержит типичные паукообразные клетки. Изменено: De Dominicis E., Frigiola A., Thiene G. et al. Subaortic stenosis by solitary rhabdomyoma. Successful excision in an infant following 2D echocardiogram and Doppler diagnosis // Chest. - 1989. - Vol. 95. - P. 470-472.

Макроскопически опухолевые некапсулированные узелки имеют белый или серый цвет. При гистологическом исследовании они состоят из крупных вакуолизированных богатых гликогеном миоцитов с остаточной цитоплазмой и натянутыми миофиламентами от центрального ядра к мембране, что делает их похожими на паука (паукообразные клетки). Клетки дают положительную реакцию на миоглобин, десмин и актин. Рабдомиому считают болезнью накопления гликогена, которая может вызывать тяжелое нарушение сократительной функции желудочков.

При рабдомиоме часто отмечают аритмии и нарушения проводимости, такие как НЖТ, АВ-блокада, ЖЭС и желудочковая тахикардия.

Диагностика основана на обнаружении при проведении 2D-ЭхоКГ множественных однородных гиперэхогенных округлых образований. Специфический признак заболевания - спонтанный регресс опухоли, возможно, связанный с реабсорбцией или истощением запасов гликогена. Обычно

назначают симптоматическое лечение. Оперативное вмешательство рекомендовано только при возникновении клинических признаков обструкции или аритмии.

ФИБРОМА

По данным авторов, фибромы составляют около 20% опухолей сердца у детей [10, 56]. Диагностика основана на визуализации опухоли в грудном или пубертатном возрасте. Есть упоминания о случаях пренатальной диагностики при проведении внутриутробной ЭхоКГ [61, 62].

Макроскопически фиброма состоит из одного (реже - множественных) овального бескапсульного белесоватого и плотного образования в миокарде желудочков (рис. 20.17). Как правило, она располагается интрамурально (МЖП, правая или левая свободная стенка желудочков) и при ЭхоКГ и МРТ представлена гомогенным образованием [63]. Кроме того, при МРТ можно отметить гипоперфузию центральной зоны опухоли. Размер и локализация - основные определяющие факторы фибромы. Размер может быть настолько большим (до 8 см), что это может вызывать обструкцию или облитерацию полостей желудочков и привести к развитию ХСН. Небольшие фибромы могут протекать бессимптомно. Опухоль может препятствовать интрамиокардиальному проведению импульса и способствовать возникновению феномена повторного входа возбуждения с развитием опасных для жизни желудочковых тахикардий (ЖТ, ФЖ). Есть данные о внезапной смерти как первом признаке заболевания.

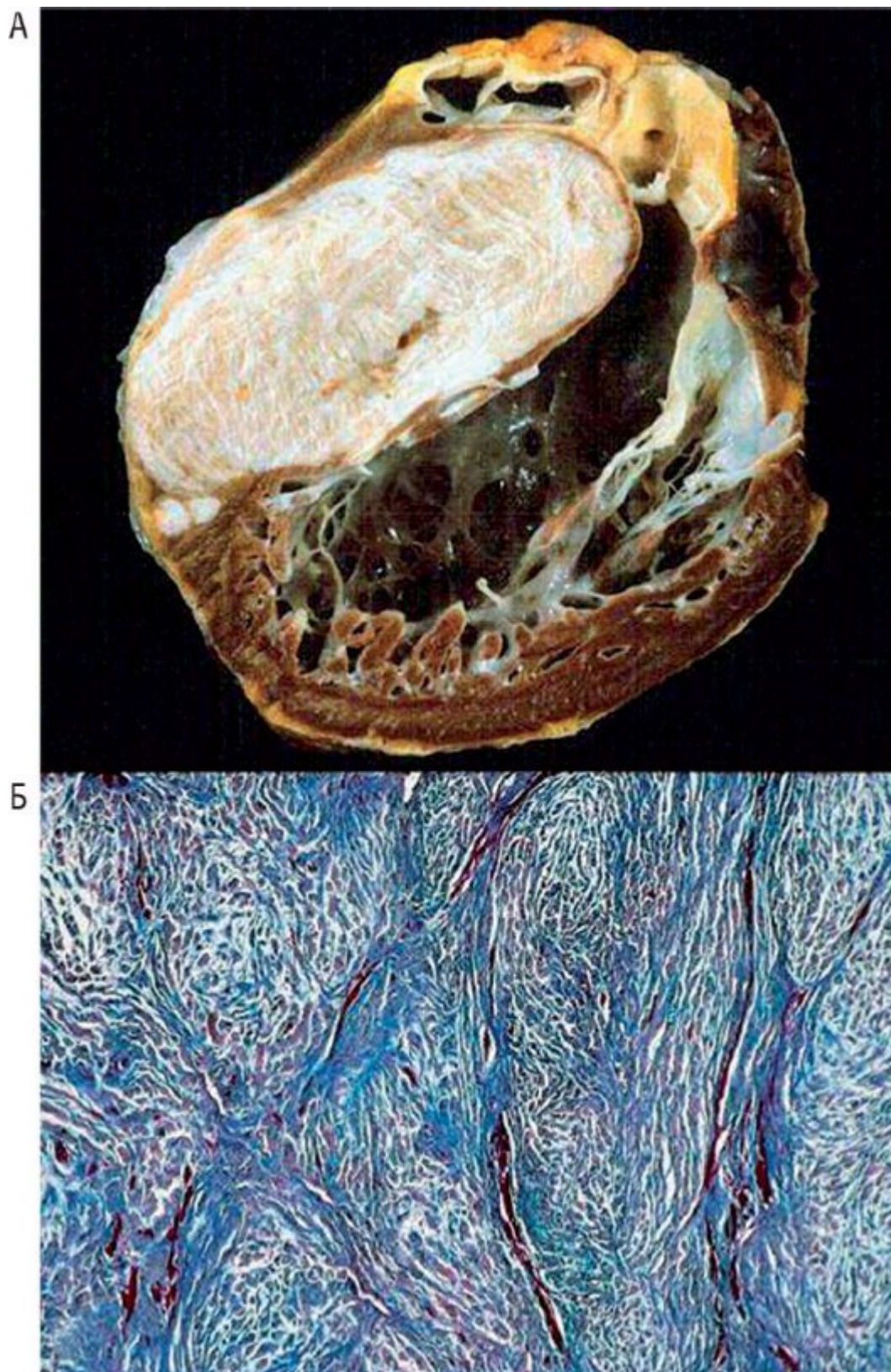


Рис. 20.17. Фиброма сердца у 40-летней женщины с неправильно установленным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии с субаортальной обструкцией, перенесшей трансплантацию органа в связи с ХСН. А - на продольном срезе родного сердца заметны интрамуральные гигантские твердые белые овальные опухоли и два маленьких узелка в МЖП. Б - гистологически (окраска трихромом Гейденгайна) опухоль состоит в основном из коллагеновых пучков. Изменено: Valente M., Cocco P., Thiene G. et al. Cardiac fibroma and heart transplantation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1993. - Vol. 106. - P. 1208-1212.

Гистологически новообразование состоит из множества пролиферирующих фибробластов с отложением пучков коллагена. У новорожденных и младенцев в пролиферацию вовлечены кардиомиоциты. Можно предположить, что фиброма в большей степени - фиброматоз, чем настоящее новообразование. Как правило, на рентгенографии или КТ обнаруживают отложения кальция, патогномичные для интрамуральной фибромы.

ТЕРАТОМА

Тератома - опухоль из зародышевых клеток, в 90% случаев локализуемая в полости перикарда, обычно - в основании сердца (рис. 20.18) [64]. Тератомы составляют около 10% опухолей сердца у детей. Диагноз обычно ставят детям в возрасте 1 мес с тяжелыми симптомами компрессии артерий и легких, признаками ХСН и респираторного дистресс-синдрома. Такие больные нуждаются в проведении срочной операции. Более того, размер опухоли может быть очень большим и превышать по размерам собственно сердце. Возможно скопление выпота в полости перикарда, приводящее к тампонаде сердца. В последнее время появились сообщения о множестве случаев пренатальной диагностики, что связано с широким распространением ЭхоКГ плода. Макроскопически такие тератомы подобны кистам и хорошо различимы при использовании визуализирующих методов исследования (ЭхоКГ, МРТ). При гистологическом исследовании обнаруживают пролиферацию различных тканей всех трех зародышевых листков (невральные, железистые и стромальные структуры), легко определяемую при иммуногистохимическом исследовании.

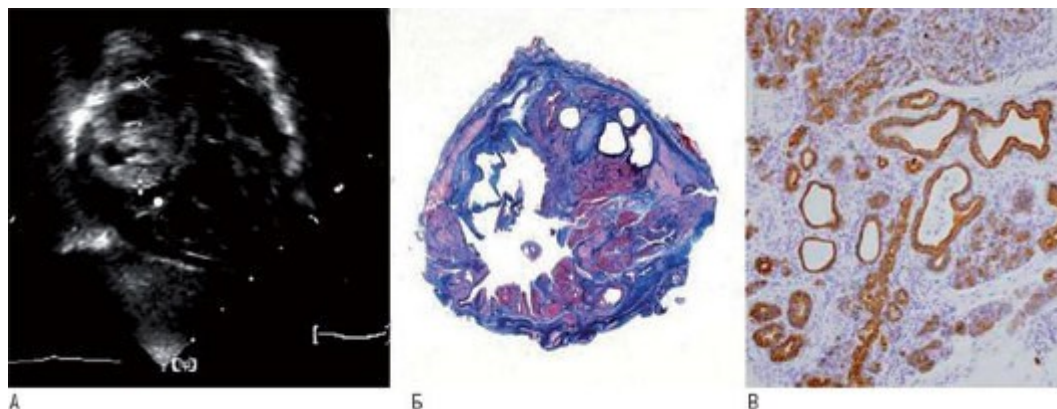


Рис. 20.18. Перикардальная тератома у ребенка в возрасте 12 дней, сопровождающаяся экссудативным перикардитом. А - при 2D-ЭхоКГ в четырехкамерной позиции обнаружены неоднородные кистозные опухоли в корне магистральной артерии. Б - при гистологическом исследовании можно определить признаки кисты (окраска трихромом Гейденгайна). В - ткани эмбрионального происхождения, в некоторых зонах - кератинположительные. Изменено: Padalino M., Basso C., Milanese O. et al. Surgically treated primary cardiac tumors in early infancy and childhood // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. - Vol. 129. - P. 1358-1363.

ГИСТИОЦИТОЗНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гистиоцитозная кардиомиопатия - достаточно редкое опухолеподобное образование, состоящее из мелких бескапсульных белесовато-желтых узелков размером 1-15 мм, как правило, локализованных интрамурально в ЛЖ под эндокардом. Образование состоит из больших пенистых круглых клеток (онкоцитов) [65]. Последние иммунопозитивны при исследовании на миоглобин, десмин и миозин, но не имеют звездчатой формы. Вероятно, это специализированные клетки Пуркинье проводящей системы, в связи с чем гистиоцитозную кардиомиопатию также называют пуркиномой. Дифференциальную диагностику обычно проводят с митохондриальной кардиомиопатией, при которой отсутствуют отдельные узелки, но обнаруживают диффузное вовлечение в патологический процесс кардиомиоцитов. Гистиоцитозная кардиомиопатия - аритмогенное поражение, приводящее к развитию тахикардий, нарушений проводимости (включая преждевременное возбуждение желудочков) и даже к внезапной смерти.

РЕДКИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Недавно были опубликованы сведения о других доброкачественных опухолях, что требует пересмотра классификации ВОЗ.

Гамартома зрелых кардиомиоцитов - одиночное или множественное бескапсульное образование, состоящее из зрелых гипертрофированных кардиомиоцитов с поперечной

исчерченностью, большим необычным ядром и пространственной дезорганизацией ("миокардиальный беспорядок"), имитирующее фокальную гипертрофическую кардиомиопатию [66].

Рабдомиома взрослых состоит из кардиомиоцитов округлой формы с поперечной исчерченностью, иногда содержащих вакуоли. Для рабдомиомы младенцев характерна звездчатая форма клеток. Образование размером 2-5 см с псевдокапсулой обычно располагается интрамурально в миокарде предсердий и выступает в полость последних. Данных о взаимосвязи с туберозным склерозом нет [67].

Воспалительную миофибробластическую опухоль (гранулема плазматических клеток, воспалительная псевдоопухоль), вероятно, нельзя считать истинным новообразованием [68]. Эти образования очень редко обнаруживают в сердце. В патологический процесс может вовлекаться любой участок эндокарда, хотя в основном отмечают поражение желудочков. Опухоль может достигать больших размеров (до 8 см) и состоит из пролиферирующих веретенообразных миофибробластов, фибробластов и воспалительных клеток (плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги и эозинофилы).

К другим доброкачественным новообразованиям или опухолеподобным образованиям, не входящим в классификацию ВОЗ [9], о которых есть сообщения в традиционных изданиях Института патологии (Вашингтон, округ Колумбия), относят зернистоклеточную опухоль, параганглиому (феохромому сердца), нейрофибром, лейомиому, внутрисердечные бронхогенные кисты, гетеротопию щитовидной железы и мезотелиальные опухоли [11].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЕРДЦА

Первичные злокачественные опухоли составляют около 10% всех новообразований сердца и включают, главным образом, саркомы и лимфомы [8-11, 69, 70].

Обновленный список представлен в последней классификации ВОЗ (см. табл. 20.1) [9]. В него вошла такая злокачественная опухоль, как эпителиоидная гемангиоэндотелиома, а также злокачественная фиброгистиоцитома, недифференцированная плеоморфная саркома, остеосаркома, фибросаркома и так называемая злокачественная миксома. Из классификации исключены другие очень редкие первичные опухоли сердца - злокачественная шваннома, злокачественная рабдоидная опухоль и карциносаркома.

Французским федеральным национальным центром борьбы с раком была предложена гистологическая классификация [71-73], основанная на накопленных результатах исследований и включающая три параметра:

- степень дифференцировки опухоли;
- число митозов;
- наличие некроза опухоли.

АНГИОСАРКОМА

Ангiosаркома (гемангиоэндотелиома, гемангиосаркома, гемангиоэндотелиальная саркома, злокачественная гемангиоэндотелиома, злокачественная гемангиома, злокачественная ангиоэндотелиома) - самое распространенное злокачественное новообразование сердца, характеризующееся дифференцировкой эндотелиальных клеток [8-11, 74].

Ангiosаркома может поражать лиц любого возраста (чаще - в возрасте около 40 лет) и пола. Самая частая локализация - полость ПП, вблизи от предсердно-желудочковой борозды. Тем не менее возможно вовлечение в патологический процесс любой полости сердца, в том числе и перикарда (см. рис. 20.6 и 20.7)

Типичные симптомы: повышение температуры, потеря массы тела, боли в груди, наджелудочковые аритмии, на поздних стадиях - ХСН и геморрагический перикардиальный выпот. Первым признаком может быть метастазирование в легкие. В значительном количестве случаев отмечены эпизоды кровотечений, коагулопатии и анемии.

Макроскопически опухоль представлена дольчатым интрамуральным образованием коричневого цвета размером более 2 см, инфильтрирующим стенку сердца и перикард и выступающим в правые отделы органа с инвазией в нижнюю полую вену и отверстие ТК. Подобная локализация идеальна для диагностики *in vivo* посредством эндомиокардиальной биопсии (см. рис. 20.7) [23].

На ЭхоКГ можно визуализировать образование неоднородной эхогенности, связанное с перикардиальным выпотом или напрямую распространяющееся в перикард. Для

ангиографической картины характерна обильная васкуляризация опухоли. Гетерогенность новообразованных тканей с гемorragиями и некрозом хорошо заметна при выполнении МРТ и КТ с контрастированием. После введения гадолиния можно увидеть типичное усиление сигнала вдоль сосудистых бассейнов. Более того, КТ и МРТ лучше, чем ЭхоКГ, позволяют определить вовлечение в патологический процесс перикарда и инвазию смежных тканей, а также предоставляют информацию о внесердечных метастазах.

При гистологическом исследовании в 2/3 случаев ангиосаркома хорошо или умеренно дифференцирована. Обнаруживают неравномерную сосудистую сеть, богатую анастомозами и окруженную плеоморфными атипичными клетками со множеством митозов. Также характерно существование струноподобных структур и отсутствие свободных просветов сосудов. В трети случаев опухоль слабо дифференцирована и состоит из анапластических веретенообразных клеток, расположенных внутри гиалиновой стромы, содержащей внесосудистые эритроциты. Отдельные сосудистые структуры отсутствуют. Иммуногистохимическое исследование играет ключевую роль в диагностике (особенно при недифференцированных формах опухоли). Оно позволяет определить клетки, экспрессирующие антигены эндотелиальных клеток (фактор VIII Виллебранда, CD₃₁, CD₃₄). Есть сообщения о мутации генов *TP53*, *K-ras* и некоторых хромосомных нарушениях [75].

Прогноз очень плохой, что связано с поздней диагностикой. Средняя выживаемость даже после хирургического удаления опухоли и проведения адъювантной терапии или трансплантации сердца составляет 10 мес.

ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ГЕАНГИОЭНДОТЕЛИОМА

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома - распространенная внесердечная опухоль, как правило, поражающая конечности, легкие и печень. Она редко возникает в сердце, обычно - в области предсердно-желудочковой борозды или клапанов. Макроскопически опухоль представлена маленькими красноватыми узелками и кальцификатами. При гистологическом исследовании обнаруживают круглые или овальные CD₃₄-позитивные клетки с небольшим внутриклеточным просветом, расположенные короткими нитями и пучками. Благодаря положительной иммуногистохимической реакции с фактором VIII, CD₃₁ и CD₃₄, возможно проведение дифференциальной диагностики с метастазами аденокарциномы. Таким образом, эпителиоидная гемангиоэндотелиома - ангиосаркома с эпителиоидными признаками. Метастазирование отмечают редко, как и при внесердечной эпителиоидной гемангиоэндотелиоме.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЛЕОМОРФНАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПЛЕОМОРФНАЯ САРКОМА)

Злокачественная плеоморфная фиброзная гистиоцитома - диагноз исключения, который ставят в том случае, когда иммуногистохимическими исследованиями нельзя подтвердить специфическую дифференцировку клеток. В то время, когда иммуногистохимические исследования не были доступными, недифференцированная саркома составляла 50% всех сердечных новообразований, но в последних публикациях упоминаний о ней практически не было [9, 76].

Самая частая локализация опухоли - ЛП. Злокачественная плеоморфная фиброзная гистиоцитома характеризуется внутриполостным ростом, как и миксома ЛП, обструктивные и конституциональные симптомы которой она имитирует (рис. 20.19). Опухоль также может расти из ПП и ПЖ. Метастазирование в лимфатические узлы, легкие, кожу и внутренние органы обнаруживают редко.

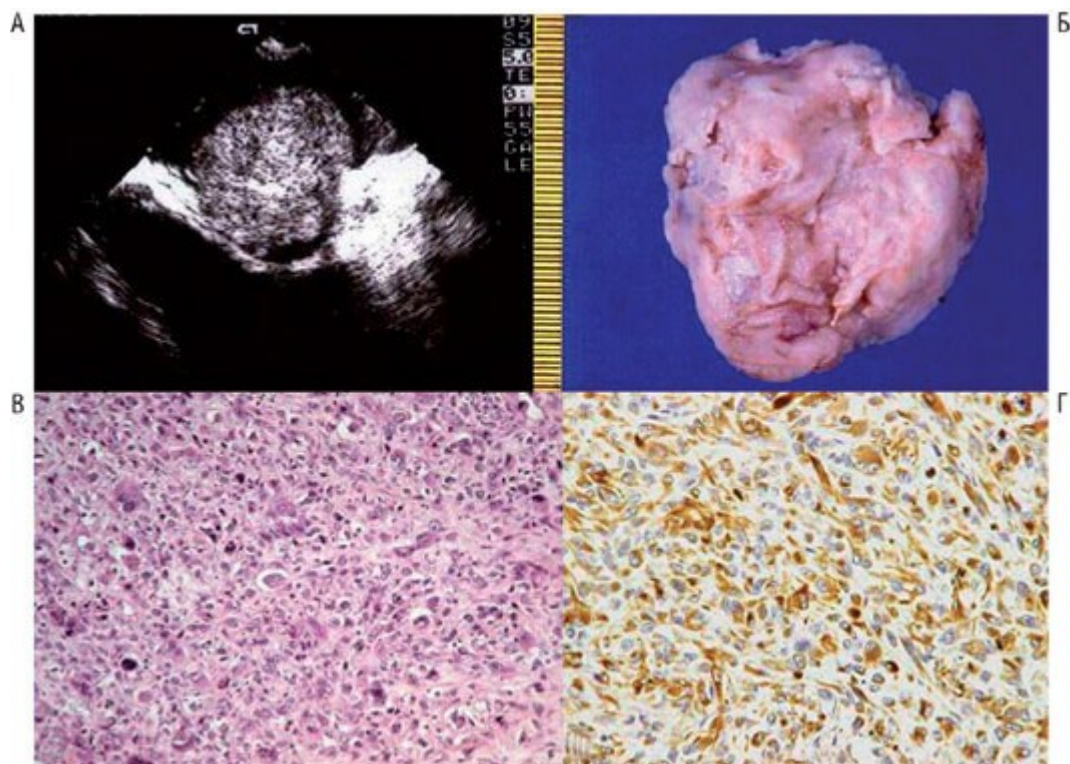


Рис. 20.19. Злокачественная плеоморфная фиброзная гистиоцитома ЛП у 68-летнего мужчины, предъявляющего жалобы на высокую лихорадку и утомляемость. А - при чреспищеводной 2D-ЭхоКГ обнаружена округлая неинфильтративная внутриполостная опухоль в ЛП. Б - удаленная опухоль, имеющая шероховатую поверхность и нежелатинозный вид. В - при гистологическом исследовании обнаруживают неправильные плеоморфные, часто гигантские многоядерные клетки с высокой митотической активностью. Г - иммуногистохимическое исследование указывает на недифференцированные мезенхимальные виментинположительные клетки. Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

Образование легко определяется при ЭхоКГ. МРТ и КТ позволяют определить метастазирование в легкие и вовлечение в процесс лимфатических узлов, установить объем резекции и возможность рецидивирования.

Макроскопически образование легко отличить от миксомы, поскольку оно имеет множественный характер, белесоватую неровную поверхность и плотную консистенцию при отсутствии студенисто-слизеподобного внешнего вида.

Микроскопически определяют пролиферацию необычных плеоморфных, часто многоядерных гигантских клеток с высокой митотической активностью. Отсутствие иммуногистохимического окрашивания указывает на существование недифференцированных мезенхимальных клеток. Положительной может быть только реакция на виментин.

Очень плохой прогноз связан с метастазированием и местным рецидивированием. Средняя продолжительность жизни прооперированных больных составляет 5-18 мес.

Участки дифференцировки кости обнаруживают в 15% случаев недифференцированных плеоморфных сарком. Ранее о них сообщали как о первичных остеосаркомах сердца, большинство которых располагается в ЛП. В настоящее время их относят к группе плеоморфных фиброзных гистиоцитом (недифференцированных плеоморфных сарком с остеосаркоматозной дифференцировкой).

ФИБРОСАРКОМА И МИКСОИДНАЯ ФИБРОСАРКОМА

Фибросаркома представлена злокачественной пролиферацией мезенхимальных клеток, напоминающих фибробласты, и извилистыми, расположенными в виде елочки пучками опухолевых клеток в коллагеновой строме [24]. Эта опухоль составляет около 5% всех первичных злокачественных новообразований сердца. Самая частая локализация фибросаркомы - предсердия (чаще - левое). Опухоль может располагаться как внутри полости, так и

интрамурально (см. рис. 20.8). Существует перикардальная форма фибросаркомы (одиночная злокачественная фиброзная опухоль перикарда), которая может имитировать мезотелиому. Как и при других саркомах, клинические признаки зависят от локализации и размера опухоли. Поскольку она чаще располагается слева, обнаруживают признаки и симптомы застоя в легких, митрального стеноза и обструкции легочной вены.

Фибросаркома состоит из коллагеновой стромы и мономорфных веретенообразных клеток с различным митотическим индексом (см. рис. 20.8). Плеоморфизм, гигантские клетки и васкуляризация отсутствуют.

При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают положительную реакцию на виментин и, нередко, на актин. Кроме того, сохранена дифференцировка миофибробластов.

Прогноз плохой (средняя выживаемость - 5 мес) даже при внутриполостном расположении опухоли, когда возможна радикальная хирургическая резекция.

Миксосаркому считают миксоидным вариантом фибросаркомы сердца, от которой она отличается не только миксоидной стромой, но и присутствием звездчатых или яйцевидных клеток.

Миксосаркому нельзя считать злокачественным вариантом миксомы, как предполагали ранее.

В атласе, изданном Институтом патологии BBC, эту опухоль причислили к недифференцированным саркомам сердца с миксоидной стромой. В настоящее время миксоидную фибросаркому считают эквивалентом миксофибросаркомы мягких тканей внесердечной локализации и фибромиксоидной саркомы с низкой степенью дифференцировки, которые входят в группу фибробластных (миофибробластных) новообразований.

РАБДОМИОСАРКОМА

Рабдомиосаркома - мезенхимальное злокачественное новообразование, состоящее из клеток, дифференцировка которых подобна таковой клеток поперечнополосатых мышц. Ранее ее считали самой частой саркомой сердца, что связано с кардиомиоцитарным происхождением опухоли, но с внедрением иммуногистохимического исследования было доказано, что она составляет менее 5% первичных злокачественных новообразований сердца [8-11, 77].

Рабдомиосаркома - однородная интрамуральная инфильтрирующая опухоль, происходящая из миокарда предсердий, желудочков и перегородки, редко выступающая в полости.

Опухоль чаще поражает детей и молодых людей и более распространена среди мужчин. Типичные признаки - перикардальный выпот, одышка, нарушение проводимости и внесердечное метастазирование.

В сердце чаще всего обнаруживают эмбриональную рабдомиосаркому, характеризующуюся более ранним возрастом дебюта заболевания по сравнению с другими саркомами [78]. В пределах пролиферирующих круглых клеток с высокой митотической активностью обнаружена положительная реакция с реактивом Шиффа рабдомиобластов в форме ракетки или похожих на головастиков. Чем крупнее миобласты, тем выше их дифференцировка. В диагностических целях выполняют окрашивание ядер, направленное на определение антител против миогенина. Положительная цитоплазматическая реакция на десмин подтверждает мышечную дифференцировку. В определении миофиламентов поможет электронная микроскопия.

Ранее была описана локализованная в сердце гроздевидная саркома - форма эмбриональной рабдомиосаркомы, представленная гелеобразной массой в виде виноградной грозди. При гистологическом исследовании в ней обнаружили богатую мукоидом строму, а при генетическом - мутации на уровне экзона I K-ras.

Об альвеолярной рабдомиосаркоме сообщают только как о метастатическом поражении.

ЛЕЙОМИОСАРКОМА

Лейомиосаркома - саркома гладкомышечных клеток, составляющая около 10% всех сердечных злокачественных новообразований. Как правило, заболевание обнаруживают у лиц в возрасте 40-50 лет [8, 11].

Существуют две типичные локализации первичной опухоли. Одна из них - ЛП, где лейомиосаркома может существовать в качестве одиночной или многоузловой внутриполостной опухоли, имитирующей миксому ЛП (рис. 20.20) [79], а также инфильтрировать легочные вены. Вторая типичная локализация - легочная воронка и артерия, где опухоль может имитировать острую ТЭЛА [80].

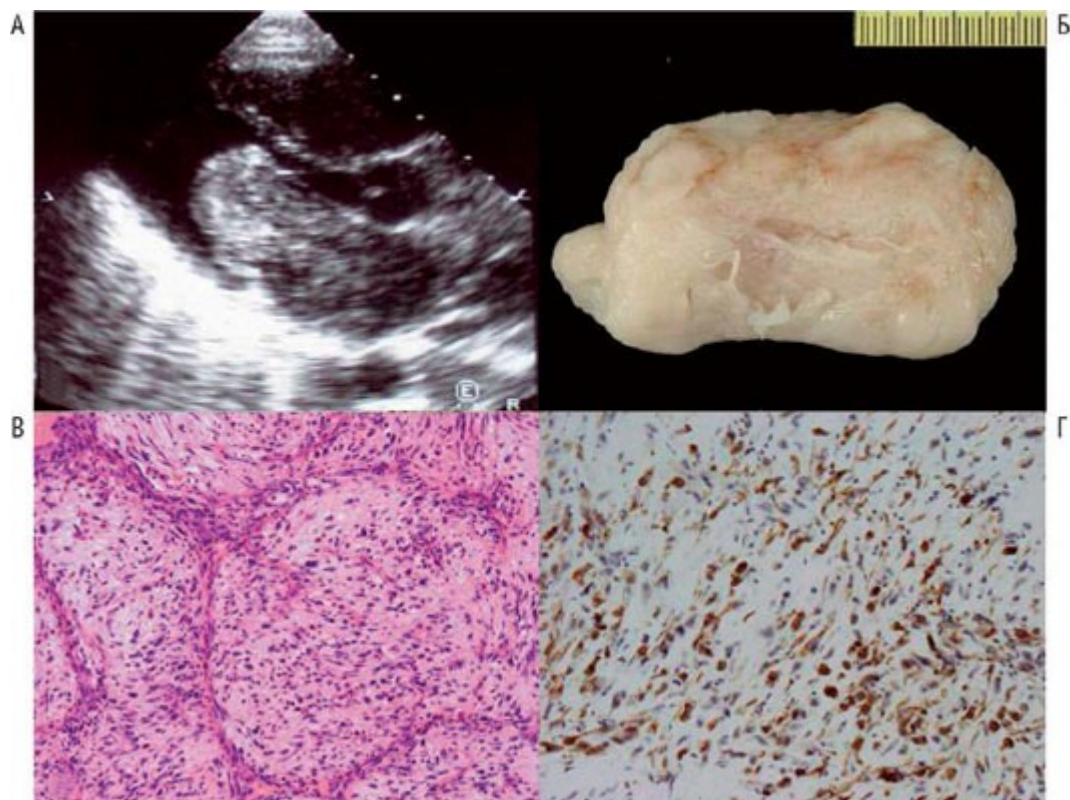


Рис. 20.20. Лейомиосаркома левого предсердия у 21-летней женщины с предоперационным диагнозом миксомы. А - при 2D-ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси обнаружена опухоль ЛП, пролабирующая во время диастолы в полость ЛЖ. Б - макропрепарат удаленной опухоли, которая выглядит твердой, немиксоидной и имеет шероховатую поверхность. В - при гистологическом исследовании обнаружена извилистая пролиферация плеоморфных клеток. Г - при иммуногистохимическом исследовании получена диффузная положительная реакция на маркер гладких мышц десмин. Изменено (с разрешения): Mazzola A., Spano J.P., Valente M. et al. Leiomyosarcoma of the left atrium mimicking a left atrial myxoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 131. - P. 224-226.

Макроскопически образование неоднородное, достаточно плотное, имеет белесоватый или серый цвет и неровную поверхность. При гистологическом исследовании видны пучки перпендикулярно ориентированных веретенообразных клеток с высокой митотической активностью. Кроме того, обнаруживают плеоморфизм, гигантские клетки и некроз. Для определения гистологического типа опухоли выполняют иммуногистохимический анализ, в результате которого получают положительную реакцию на специфический для гладких мышц актин и десмин. Несмотря на то что прогноз, как правило, плохой, есть данные о выживаемости, превышающей семь лет после хирургического удаления опухоли и последующей адъювантной химиотерапии [80].

ЛИПОСАРКОМА

Липосаркома - очень редкая мезенхимальная злокачественная опухоль сердца, состоящая из липобластов и обнаруживаемая у взрослых. Обычно она представлена массивным образованием, располагающимся в полости ЛП и имитирующим миксому [9, 11, 81].

Для липосаркомы характерны желтый цвет, мягкая и часто мукоидная консистенция. Поражение сердца вызывают опухоли двух типов: плеоморфного (имитирует злокачественную фиброзную гистиоцитому) и миксоидного. Новообразованная клетка - липобласт, цитоплазма которого при плеоморфной форме опухоли заполнена жировыми вакуолями. При миксоидном гистологическом типе в цитоплазме обнаруживают одиночную большую вакуоль с жиром, сдавливающую ядро, как перстень. Липосаркома миксоидного типа имеет хорошее кровоснабжение. В некоторых липосаркомах обнаруживают и миксоидные, и плеоморфные признаки. При иммуногистохимическом исследовании лимфобласты экспрессируют антиген S100. При электронной микроскопии заметно, что отдельная мембрана у липидной вакуоли отсутствует.

СИНОВИАЛЬНАЯ САРКОМА

Название этой опухоли употребляют неправильно, поскольку синовиальная саркома - первичное новообразование, не растущее и не дифференцирующееся из синовиальной оболочки [82]. Типичная локализация в сердце - предсердие и перикард. Синовиальную саркому, располагающуюся в предсердии, раньше путали с саркомоподобным вариантом злокачественной мезотелиомы. В противоположность последней, обычно растущей диффузно, в перикарде синовиальная саркома представлена одиночно расположенным образованием.

Макроскопически синовиальная саркома представлена плотным белесоватым инфильтративным образованием с участками геморагий или некроза. Гистологически выделяют два варианта саркомы. Двухфазный вариант содержит веретенообразные и эпителиоидные клетки с гнездовой или железистой структурой, а при монофазном варианте обнаруживают только веретенообразные клетки, окруженные интерстициальным отеком.

При иммуногистохимическом исследовании было установлено, что эпителиоидные клетки экспрессируют цитокератин и эпителиальный мембранный антиген, в то время как веретенообразные клетки дают положительную реакцию на виментин.

Точный диагноз можно поставить только с помощью молекулярно-биологических методов определения молекулярных маркеров, а именно SS18/SSX-транскриптов.

ЛИМФОМА СЕРДЦА

Существуют лимфомы, локализованные вне лимфатических узлов и характеризующиеся вовлечением в патологический процесс исключительно сердца и (или) перикарда [83]. Они составляют 10% первичных злокачественных опухолей сердца или 1% всех первичных опухолей сердца. Возраст больных варьирует от 5 до 90 лет (средний возраст - 60 лет). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 3:1. Заболевание развивается только у лиц с иммунодефицитным состоянием. Прогноз обычно неблагоприятный (летальный исход), а средняя выживаемость составляет 7 мес.

Заболевание начинается остро с болей в груди, скопления выпота в полости перикарда, ХСН, аритмии, обмороков и даже полной АВ-блокады.

Первичные лимфомы сердца могут развиваться в полости сердца. В 2/3 случаев ПП служит местом возникновения интрамурального белесоватого инфильтрирующего образования, распространяющегося в перикард и сопровождающегося массивным выпотом. Наиболее распространенный подтип (80% случаев) - В-клеточная лимфома, содержащая огромные CD₂₀-позитивные клетки. 20% опухолей представлены CD₃-позитивными Т-клеточными лимфомами.

Цитологическое исследование перикардального выпота и молекулярные методы позволяют дифференцировать В- и Т-клеточные лимфомы с реактивной лимфоцитарной гиперплазией. Первичные лимфомы сердца подвергают немедленному лечению, как и лимфомы другой локализации. Поздняя диагностика - основная причина плохого прогноза.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕРИКАРДА

СОЛИТАРНАЯ ФИБРОЗНАЯ ОПУХОЛЬ

Солитарная фиброзная опухоль (доброкачественная мезотелиома, фиброзная мезотелиома, субмезотелиальная фиброма) - четко отграниченное от окружающих тканей очень большое плотное образование с локальной инвазией [84]. Клинические признаки связаны с влиянием опухоли на перикард.

Несмотря на то что существует множество гистологических вариантов подобных опухолей, большинство из них состоит из пролиферирующих веретенообразных клеток с фиброзными или миксоидными участками, дающими положительную реакцию на CD₃₄ и bcl-2.

Дифференциальную диагностику проводят с:

- злокачественной мезотелиомой, имеющей диффузный характер и дающей положительную реакцию на кератин и калретицин при иммуногистохимическом исследовании;
- низкодифференцированной фибросаркомой, клетки которой негативны к CD₃₄;
- монофазной синовиальной саркомой, клетки которой могут давать положительную реакцию на кератин.

Прогноз в целом хороший, несмотря на тенденцию к рецидивированию после резекции.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА

Злокачественную мезотелиому, происходящую из мезотелия перикарда, обнаруживают чрезвычайно редко (1% всех злокачественных мезотелиом, включая мезотелиому плевры и брюшины) [85]. Развитие опухоли связано с воздействием асбеста, хотя в некоторых случаях этиологическим фактором может служить лучевая терапия новообразований средостения и рака молочной железы.

Опухоль может возникать у лиц любого возраста (средний возраст - 45 лет) и манифестирует образованием геморрагического перикардialного выпота, приводящего к тампонаде сердца, и ОШН, связанной с констриктивным действием перикарда. При визуализирующих исследованиях (ЭхоКГ, МРТ, КТ) обнаруживают диффузное утолщение перикарда и выпот в его полости, при этом необходимо исключить любое новообразование (особенно легких), сопровождающееся вторичным поражением перикарда. Макроскопическая картина: множественные узелки в полости перикарда или диффузное утолщение последнего, вовлечение в патологический процесс венозной (полая вена) и артериальной (аорта и ЛА) системы.

Гистологически выделяют эпителиоидные клетки с папиллярной или трубчатой структурой и саркоматоидные клетки. Они дают положительную реакцию на калретинин и цитокератины 5 и 6 и отрицательную реакцию на карциноэмбриональный антиген. При метастазировании аденокарциномы в перикард результат последней реакции, напротив, будет положительным. Диагностическим признаком также считают обнаружение при электронной микроскопии длинных микроворсинок на клетках.

Прогноз очень плохой. Летальный исход регистрируют в течение нескольких месяцев с момента начала заболевания. Отдаленное метастазирование отмечают чрезвычайно редко.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ

Большинство эмбриональных опухолей перикарда составляют доброкачественные тератомы [9]. В строме последних можно обнаружить участки озлокачествления с признаками опухоли желточного мешка, продуцирующей α -фетопроtein. Прогноз зависит от скорости распространения этих злокачественных участков.

В литературе представлено лишь одно описание истинной опухоли желточного мешка.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ СЕРДЦА

Любая внесердечная злокачественная опухоль может метастазировать в сердце. Когда у пациента, страдающего злокачественным новообразованием, возникают необъяснимые симптомы нарушения сердечной деятельности, следует подозревать метастазирование в сердце. Частота последнего при аутопсии лиц со злокачественными новообразованиями варьирует от 4 до 18% [8, 9, 11]. Буссани (Bussani) и соавт. [86] опубликовали данные о 662 из 7289 пациентов (9,1%). Снижение частоты метастазирования с увеличением возраста больных (16,8% среди лиц в возрасте моложе 64 лет против 8,5% среди лиц в возрасте старше 85 лет), возможно, связано с меньшей агрессивностью опухолей у пожилых пациентов. Метастазирование при меланоме, карциноме легких и раке молочной железы характеризуется наибольшим кардиотропным эффектом. Обычно метастазы в сердце возникают в условиях вторичного вовлечения в патологический процесс многих органов. Различают ранние и одиночные метастазы в сердце. При лимфомах отмечают интрамуральное поражение с инвазией и инфильтрацией миокарда сероватым лимфопрлиферативным образованием. Кроме того, метастазирование в сердце чаще регистрируют при неходжжкинской, чем при ходжжкинской, лимфоме.

Метастазирование в перикард сопровождается образованием геморрагического перикардialного выпота и симптомами тампонады сердца (пародоксальный пульс, снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях при ЭКГ). Выполнение пункции перикарда способствует устранению сдавления, а цитологическое исследование выпота позволяет установить происхождение и гистологический тип опухоли. При запущенных опухолях сохранение сдавления даже после пункции перикарда связано с диффузным утолщением эпикарда подобно панцирю.

При интрамуральном миокардиальном метастазировании клиническая картина зависит от локализации и распространения опухолевой инвазии. Возникают предсердные и желудочковые аритмии, включая ТП и ФП, а также нарушения проводимости (при вовлечении проводящих путей). При множественном или обструктивном метастазировании возможно развитие ХСН. Крупные метастазы в эндокард способствуют формированию внутриполостной обструкции. Они характерны для карциномы почек и гепатокарциномы, распространяющейся вблизи нижней полой вены и способной облитерировать отверстие полой вены, ТК и ПП (опухолевый тромбоз). В результате

внешней компрессии метастазами, инфильтрации большой венечной артерии или, реже, эмболии опухолью возможно возникновение ишемии миокарда (вплоть до ИМ). Патологический процесс может затрагивать даже коронарный синус. Карцинома легких может инфильтрировать легочные вены и распространяться на ЛП. При больших размерах метастазы могут блокировать отверстие МК. Можно обнаружить небольшие опухолевые метастазы, рассеянные под эндокардом ПП и ПЖ внутри гребенчатых мышц и трабекул, при этом клинические симптомы отсутствуют. Такие метастазы могут быть следствием прямой гематогенной диссеминации. Следует отметить практически полное отсутствие метастазирования в клапаны, что, вероятно, связано с их недостаточной васкуляризацией и постоянным движением, препятствующим вторичной фиксации злокачественных клеток.

Существует четыре способа распространения метастазов в сердце:

- прямая инфильтрация (например, при новообразованиях средостения и легких);
- гематогенное (при отдаленных первичных опухолях);
- лимфогенное - через трахеомедиастинальное лимфатическое сплетение (например, перикардиальный карциноматоз при карциноме легких);
- внутриполостной выпот (через нижнюю полую вену и легочные вены).

При установлении клинического диагноза и известном первичном источнике визуализация сердца позволяет определить его вторичное поражение. В случае обнаружения перикардиального выпота и внесердечной опухоли неизвестной локализации помощь в диагностике оказывает цитологическое исследование жидкости, полученной при пункции перикарда, или биопсия перикарда посредством торакотомии. Дифференциальную диагностику следует проводить с инфекционно-воспалительными заболеваниями перикарда. При метастазировании аденокарциномы легких в перикард дифференциальную диагностику проводят с доброкачественной мезотелиальной гиперплазией, возникающей при остром неопуховом перикардите со злокачественной мезотелиомой трубчатого гистологического типа. В этом случае требуется проведение иммуногистохимического исследования. В отличие от аденокарциномы, клетки мезотелиомы дают положительную реакцию на виментин и калретинин.

Биопсия эндомиокарда оказывает помощь в диагностике внутриполостной опухоли (см. рис. 20.9) [25]. Тем не менее выполнение иммуногистохимического исследования - непременное условие определения гистологического типа опухоли.

ХИМИОТЕРАПИЯ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ. КАРДИТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

При злокачественных опухолях сердца и отсутствии внесердечных метастазов можно выполнить хирургическую резекцию и даже трансплантацию сердца [87-91]. В остальных случаях единственным терапевтическим методом лечения служит химио- и лучевая терапия.

При первичных саркомах лучевую терапию проводят до хирургического лечения, что позволяет облегчить полное удаление опухоли, и после вмешательства (адъювантная терапия) для уменьшения (предотвращения) рецидивирования.

Обычно применяют профилактическую дозу 6000-6500 сГр. При неоперабельных опухолях дозу увеличивают до 7000 сГр. При использовании дозы 6000 сГр в 40% случаев отмечают развитие перикардита.

Химиотерапия включает применение антибиотиков с цитотоксической и противоопухолевой активностью, подобных тем, которые используют при лечении опухолей крови и злокачественных опухолей мягких тканей. При лечении сарком сердца по протоколам, описанным в табл. 20.3, обычно назначают антрациклины (эпирубицин и доксорубицин) в комбинации с ифосфамидом [92-95].

Таблица 20.3. Протокол лечения саркомы сердца антрациклинами и ифосфамидом

	Эпирубицин	Ифосфамид
Дозирование	По 60 мг/м ² в день	По 1800 мг/м ² в день

Кратность приема	1-й и 2-й день/каждый 21-й день	1-5-й день/каждый 21-й день
	Доксорубицин	Ифосфамид
Дозирование	По 50 мг/м ² в день	По 5000 мг/м ² в день
Кратность приема	1-й день/каждый 21-й день	1-й день/каждый 21-й день
	Доксорубицин	Ифосфамид
Дозирование	По 25 мг/м ² в день в виде непрерывной инфузии	По 2000 мг/м ² в день
Кратность приема	1-3-й день/каждый 21-й день	1-5-й день/каждый 21-й день

Назначение этих препаратов особенно рекомендовано при саркомах сердца с высокой степенью дифференцировки, что связано с высокой митотической активностью и некрозом опухоли. При агрессивных саркомах сердца, резидуальной опухоли после оперативного вмешательства и признаках отдаленных метастазов химиотерапия играет паллиативную роль в уменьшении объема образования и ослаблении симптомов, но, к сожалению, незначительно влияет на выживаемость (средняя выживаемость составляет 11 мес). Ранее авторами были опубликованы данные о пятилетней выживаемости пациента с низкодифференцированной злокачественной лейомиосаркомой [79].

Эффективность химиотерапии ограничивается кардиотоксичностью с безопасным порогом для доксорубицина 550 мг/м², а для эпирубицина - 900 мг/м². Опубликованы данные о трех видах кардиотоксичности антрациклинов:

- острые или подострые симптомы, возникающие сразу после введения препаратов, преходящие аритмии, синдром перимиеокардита, недостаточность ЛЖ;
- хроническая токсичность в форме дилатационной кардиомиопатии, возникающая через год;
- дисфункция желудочков, манифестирующая через годы и десятилетия аритмиями и ХСН [8, 96, 97].

Частота развития декомпенсации сердца напрямую зависит от дозы: при общей дозе доксорубицина 400 мг/м² она развивается в 0,14% случаев, при дозе 550 мг/м² - в 7%, а при дозе 700 мг/м² - в 18% случаев. По данным последних исследований, при введении доксорубицина в дозе 550 мг/м² в 26% случаев развивается СН, что ставит под сомнение безопасность этой пороговой дозы [8]. Предшествующая лучевая терапия средостения может быть дополнительным фактором риска.

Поражение миокарда представлено распадом мягких тканей и потерей миофибрилл. В качестве возможного механизма этого процесса был предложен повышенный выброс кальция из эндоплазматического ретикулума с продукцией свободных радикалов и высвобождением цитокинов из макрофагов (фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-2).

Вместо приема внутрь препаратов в таблетированной форме рекомендовано их длительное в/в введение, применение вместо доксорубицина менее токсичного эпирубицина, использование у пациентов с дозой доксорубицина, превышающей 300 мг/м², кардиопротекторов, таких как дексразоксан. Селективный выброс доксорубицина липосомами в область опухоли может снизить кардиотоксичность, сохраняя противоопухолевую эффективность [8].

При первичных лимфомах сердца, 80% которых представлены В-клеточным подтипом, назначают химиотерапию, подобную таковой при внеузловых лимфомах (табл. 20.4). Ритуксимаб содержит химерные моно-клональные антитела против CD₂₀-антигена. Кардио-токсичность доксорубицина снижают, применяя более низкие дозы препарата. Побочные эффекты в этом случае менее значимые, возникают в 10% случаев и представлены артериальной гипертензией, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом с эпизодами гипоксии. Кроме того, развитие негативных эффектов можно контролировать, проводя соответствующее лечение.

Таблица 20.4. Протокол химиотерапии при лимфоме сердца

	Циклофосфамид	Доксорубин	Винкристин	Преднизолон	Ритуксимаб
Доза, мг/м ²	750	50	1,4	100	375
Кратность приема	1-й день / каждый 21-й день	1-й день / каждый 21-й день	1-й день / каждый 21-й день	1-й день / каждый 21-й день	1-, 8-, 15-, 22-, 43-, 60-, 85-, 106-й дни

Следует отметить, что первичные лимфомы сердца - единственные злокачественные новообразования сердца, прогноз которых после химиотерапии относительно хороший [8].

Особая кардиотоксичность развивалась при метастазировании опухоли молочной железы, на которую воздействовали трастузумабом, содержащим моноклональные антитела против белка, кодируемого *HER2* (онкоген эпидермального фактора роста человека). Его повышенная экспрессия обуславливает плохой прогноз [98]. В отличие от токсичности доксорубина, токсичность трастузумаба менее выражена, дозозависима и обратима. Предполагают, что антитело может препятствовать притоку и оттоку кальция из Т-трубочек и Z-дисков саркомера.

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Только гистологическое исследование позволяет определить, является ли образование в сердце доброкачественной или злокачественной опухолью. При использовании визуализирующих методов исследования рекомендовано применять термин "образование", поскольку, помимо опухолей сердца, возможно обнаружение других поражений [8].

- Тромбы. Изолированное образование внутри ушка предсердия, как правило, всегда представлено тромбом. В ЛП свободно плавающее образование, похожее на шаровидный тромб, указывает на патологические изменения МК, обычно ревматической этиологии. Даже при нормальной сократительной способности сердца на верхушке ЛЖ можно обнаружить небольшие пристеночные тромбы. Часто их ошибочно принимают за миксому ЛЖ (см. рис. 20.4). Небактериальный тромботический эндокардит может имитировать папиллярную фиброэластому клапанов. При антифосфолипидном синдроме могут развиваться клапанные и неклапанные эндокардиальные тромбозы [99].

- Кардиомиопатии (см. главу 18). Фибропластический эндокардит Леффлера - рестриктивная (облитерирующая) кардиомиопатия, обычно ассоциирующаяся с эозинофилией, аллергической реакцией или эозинофильной лейкемией. При этом обнаруживают пристеночный тромб, заполняющий верхушку и участок впадения сосудов и имеющий такие размеры, что он обтурирует МК или ТК. При визуализации сердца можно неверно диагностировать верхушечную форму гипертрофической кардиомиопатии или эндокардиальную опухоль. Эндомиокардиальная биопсия с последующим исследованием ткани поможет в дифференциальной диагностике (рис. 20.21).

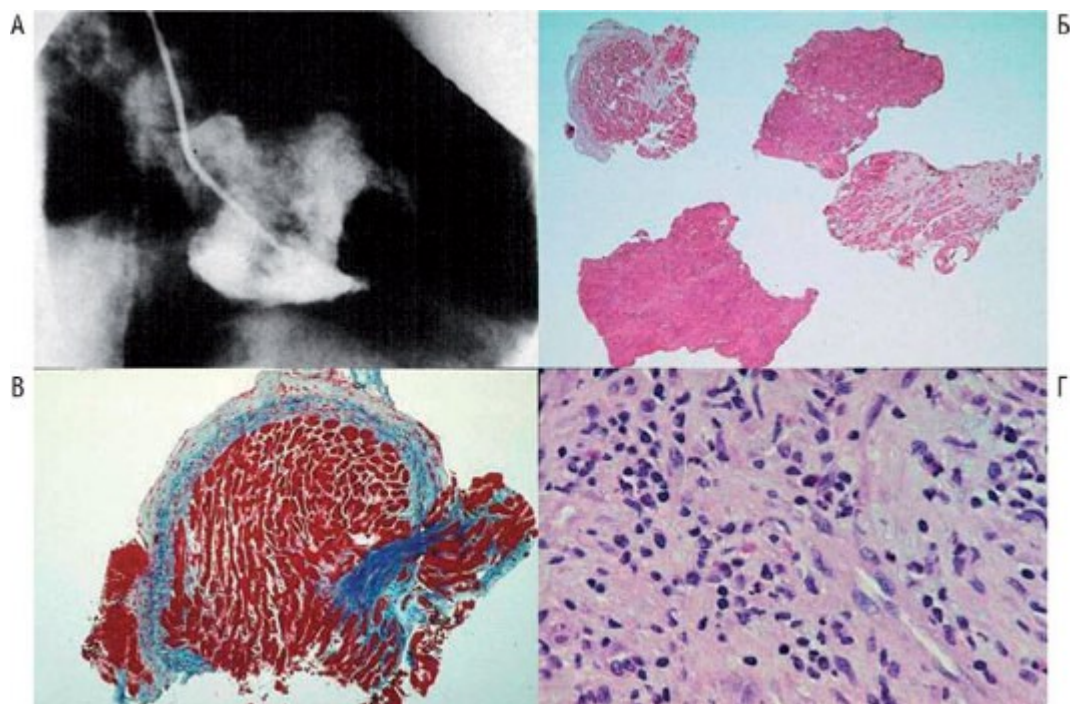


Рис. 20.21. Фибропластический эндокардит Леффлера у 61-летнего мужчины с апикальной опухолью ЛЖ. А - во время ангиографии ЛЖ обнаружена округлая опухоль, занимающая вершущку ЛЖ. Б - эндомикардиальные биоптаты состоят из тромбов и ткани миокарда (окраска гематоксилином и эозином). В - эндокардиальное фиброзное утолщение, заметное при большом увеличении (окраска трихромом Гейденгайна). Г - в подлежащем миокарде обнаруживают воспалительную инфильтрацию с большим количеством эозинофилов (окраска гематоксилином и эозином). Изменено: Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. - Società Italiana di Cardiologia, 2005.

- Инфекционное поражение (см. главу 22). Образования на клапанах могут быть вегетациями инфекционного происхождения, имитирующими папиллярную фиброэластому. В области МК они могут достигать огромных размеров и симулировать эмболию миксомой предсердия. Свободно плавающие образования не всегда имеют тромботический характер, но у пациентов с иммуносупрессией могут быть грибковыми (рис. 20.22) [100]. Перикардиальные или миокардиальные кисты нередко представлены гидатидными эхинококковыми кистами, которые во избежание разрыва и распространения инфекции следует аккуратно удалять во время операции.

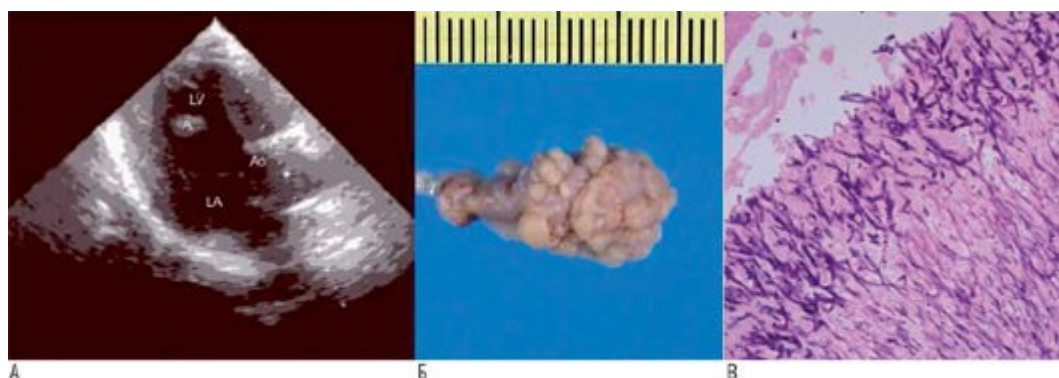


Рис. 20.22. Внутриволостная аспергиллома ЛЖ у 23-летнего мужчины, перенесшего химиотерапию по поводу острого миелоидного лейкоза. А - при 2D-ЭхоКГ обнаружена подвижная опухоль в полости ЛЖ. Б - удаленная опухоль продолговатой формы с неровной поверхностью на небольшой ножке. В - при гистологическом исследовании (ШИК-окраска алцианом) обнаружены грибы и аспергиллы. Изменено: Vida V., Biffanti R., Thiene G. et al. Left ventricular mass after treatment with chemotherapeutic drugs // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 300-301.

- Кальций. Возможно обнаружение интрамуральных или внутриволостных кальциевых камней [101], которые не всегда служат исходом дистрофического обызвествления инфекционных очагов

или опухолей, как, например, при обызвествлении миксомы. Образования могут быть настолько обширными, что способны превращать сердце в подобие каменоломни. Дистрофическое обызвествление кольца МК во время ЭхоКГ можно ошибочно диагностировать как предсердно-желудочковое образование.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение новообразований сердца стало доступным с внедрением в 50-х годах XX в. операций на открытом сердце, сопровождающихся остановкой сердца и экстракорпоральным кровообращением. При перикардиальных опухолях резекцию можно выполнять посредством торакотомии без необходимости остановки кровообращения. Принимая во внимание, что 90% первичных опухолей сердца имеют внутрисердечный характер, они требуют открытого сердца и (или) исключения из кровообращения больших артерий [102-104].

До разработки неинвазивной визуализации сердца показанием к операции ошибочно считали поражение клапанов, поскольку диагностика часто была основана на простой аускультации, рентгенографии и клинических данных. В клинике Мэйо до введения в 80-х годах ЭхоКГ примерно в 25% случаев хирургического удаления миксом предоперационным диагнозом был стеноз МК ревматической этиологии [5]. В настоящее время благодаря УЗИ ни один пациент с образованием в сердце не был прооперирован без визуализации. КТ и МРТ предоставляют данные о распространении инфильтрации и характеристиках тканей. Описание ПЖ сердца позволяет установить давление в ЛА, а селективная ангиография визуализирует разветвления венечных артерий, обструктивные атеросклеротические бляшки и позволяет определить степень васкуляризации образования.

Типичный доступ к доброкачественным опухолям - медиальная стернотомия, сопровождающаяся подключением экстракорпорального кровообращения с двухполостным дренажем. В связи с хрупкостью большинства внутрисердечных опухолей при операциях на сердце рекомендованы спокойные манипуляции ("техника неприкосновенности"). Интраоперационная трансэзофагеальная ЭхоКГ позволяет определить локализацию опухоли, направить канюлю, открыть полости сердца и следить за целостностью опухоли во время хирургических манипуляций.

После запуска экстракорпорального кровообращения достигают умеренной гипотермии туловища (28-32 °C), после чего сердце отключают от системного кровообращения путем наложения клипс на восходящую аорту и останавливают во время диастолы путем введения в коронарное русло большого количества калия (антероградно через венечные артерии из аортального русла или ретроградно через коронарный синус), тем самым вызывая паралич органа.

В дальнейшем в соответствии с локализацией опухоли хирургический доступ меняют на правую, левую или комбинированную атриотомию. В любом случае желателен тщательный обзор всех отделов сердца.

Широкий хирургический доступ - неременное условие резекции опухоли одним блоком, включая имплантационную основу. Аспирированную кровь, окружающую опухоль, не возвращают в экстракорпоральную циркуляцию во избежание возможной диссеминации злокачественных эмболов.

При подозрении на миксому ЛП, часто связанную с овальной ямкой, хирургический доступ можно выполнить через ПП или транссептально. Для расширения доступа к образованию часто применяют левую атриотомию. Область резекции вокруг основания опухоли расширяют минимум на 5 мм, что позволяет соблюсти радикальность удаления с целью предотвращения рецидива. В случае фиксации миксомы к свободной стенке последнюю удаляют с опухолью на всю толщину или, если это невозможно, с глубокой эндомикардиальной экскавацией. Во время резекции во избежание распада с образованием следует обращаться аккуратно. После резекции для удаления фрагментов злокачественного новообразования полости сердца обильно орошают изотоническим раствором хлорида натрия. После удаления право- и левосторонних образований обследование ЛА и аорты рекомендовано выполнять через отдельные артериотомические отверстия, что исключает миграцию фрагментов злокачественного образования. Закрытие удаленного дефекта перегородки предсердия осуществляют собственным перикардиальным лоскутом или лоскутом из политетрафторэтилена.

При внутрисердечном новообразовании желудочка хирургический доступ осуществляют через ипсилатеральную атриотомию, если образование локализуется в месте впадения сосудов в желудочек, или через аортальную либо пульмональную артериотомию при его расположении в месте выхода сосудов из желудочка. При подозрении на новообразования клапанов хирургическая техника должна быть направлена на сохранение нативных клапанов с полным удалением опухоли и места ее прикрепления. При этом можно применять реконструктивные методики с

использованием собственного перикарда. Если консервативный подход недоступен, то необходима замена клапанов биологическими протезами или механическими устройствами.

При интрамуральном расположении новообразования в желудочках необходима венстрикулотомия с энуклеацией опухоли.

Если при энуклеации существует риск значительного уменьшения миокарда желудочка или повреждения важных структур сердца (клапаны, проводящая система, перегородка), то в качестве крайней меры выполняют трансплантацию сердца [105]. При больших опухолях желудочков альтернативой пересадке сердца [106] служит кардиомиопластика (см. главу 23).

После отключения от экстракорпорального крово-обращения следует провести чреспищеводную ЭхоКГ, позволяющую оценить объем резекции, целостность клапанов, функционирование миокарда и отсутствие остаточных анастомозов. Для исключения злокачественного поражения обязательным считают гистологическое исследование удаленного образования.

Госпитальная летальность после операций, выполненных по поводу доброкачественных внутриполостных опухолей, таких как миксома и папиллярная фиброэластома, не превышает 5%, а выживаемость и качество жизни при спорадических доброкачественных новообразованиях очень высоки.

Рецидив миксомы может быть следствием неполного удаления или диссеминации фрагментов новообразования, но чаще возникает при семейной форме миксомы генетического происхождения, которая часто представлена многоцентровыми поражениями.

При злокачественных новообразованиях сердца следует принимать во внимание несколько вариантов лечения. Удаление, которое редко бывает полным при инфильтрирующих саркомах, можно выполнять даже при глубокой гипотермии (17 °C) с остановкой сердца, что позволяет очистить операционное поле насколько это возможно. Также проводят полное удаление сердца с восстановлением *ex vivo* и последующей установкой аутоотрансплантата. Одновременное применение хирургической резекции и адъювантной химиотерапии может улучшить выживаемость.

В редких случаях правосторонних злокачественных опухолей операцию по Фонтену (наложение cavoпультмонального или атриопультмонального анастомоза для шунтирования правых отделов сердца) можно считать паллиативной процедурой.

Ортотопическую трансплантацию сердца (см. главу 23) также выполняют в нерезектабельных случаях, но ее можно рекомендовать только при отсутствии метастазов.

Хорошие результаты получают при доброкачественных опухолях. При злокачественных новообразованиях средняя выживаемость низкая. В настоящее время обсуждаются показания к пересадке сердца, но, учитывая недостаток донорских сердец, прогноз обычно очень плохой. При метастазировании в легкие комбинированную пересадку сердца и легких можно считать крайней мерой.

Вторичные опухоли сердца также можно удалить хирургическим путем. Возможно проведение паллиативных процедур, направленных на облегчение симптомов и установление диагноза (субкисфидная перикардиотомия с наружным дренажем и биопсией, плевроперикардальный дренаж).

Поддиафрагмальные опухоли (карцинома почек, гепатокарцинома, карцинома яичника) могут прорасти в нижнюю полую вену и распространяться до ПП. 10% карцином почек инфильтрируют нижнюю полую вену и 40% из них достигают ПП. Опухолевый тромб обычно прилипает к эндотелию полых вен или эндокарду ПП. Цель операции - удаление первичного поражения и предотвращение его распространения по нижней полых вене к ПП. При карциноме почки в первую очередь выполняют селективную катетеризацию верхней полых вен и восходящей аорты, а затем в условиях глубокой гипотермии и остановки сердца вскрывают ПП и удаляют образование из предсердия и нижней полых вен с эндокардиальным (эндотелиальным) расщеплением и ровным расслоением. После проверки полости ПП и аспирации крови, которую не возвращают в систему экстракорпорального крово-обращения, выполняют поперечный разрез почечной вены и нефрэктомии. Результаты нефрэктомии, совмещенной с резекцией опухолевого тромба из нижней полых вен и ПП, хорошие. В 75% случаях регистрируют пятилетнюю выживаемость [107, 108].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В ближайшем будущем планируется предпринять следующие шаги.

Улучшение диагностики. Опухолевую природу и гистологический тип образований сердца в настоящее время можно определить только гистологически. При совершенствовании технологий

контрастная ЭхоКГ, МРТ и КТ с высокой чувствительностью и специфичностью позволят определить патогномоничные характеристики тканей и дать фундаментальные диагностические, терапевтические и прогностические заключения.

Совершенствование хирургического и интервенционного лечения. Резекцию опухолей сердца выполняют через стернотомию с помощью экстракорпорального кровообращения и остановки сердца. Для минимизации хирургической травмы при поражении клапанов и венечных артерий в настоящее время применяют мини-инвазивную технику и роботизированную хирургию. В дальнейшем небольшие опухоли можно будет удалять без торакотомии.

Прогресс в понимании развития и прогрессирования рака. Лечение злокачественных новообразований основано на гистологической дифференцировке, резектабельности и существовании или отсутствии метастазов. Общеизвестно, что выполнение вмешательства после возникновения метастазов неэффективно, в связи с чем приложены большие усилия для определения молекулярных механизмов, регулирующих злокачественную трансформацию, и понимания молекулярной основы метастазирования. Использование в качестве модели трансгенных мышей может пролить свет на патогенез саркомы сердца и позволит применить новые терапевтические достижения. Помимо этого, необходима разработка менее токсичных химиотерапевтических препаратов.

Знания об эпидемиологии. Опухоли сердца, особенно первичные злокачественные новообразования, обнаруживают редко. Для оценки эпидемиологии, распространения, гистологических типов и терапевтической эффективности необходима национальная и международная регистрация клинических исследований схем химиотерапии с последующим наблюдением и прогнозом. Необходимо учредить центральные базовые лаборатории клинической визуализации и гистопатологического исследования. Эта задача поставлена перед Европейским обществом кардиологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Basso C., Valente M., Poletti A. et al. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumours // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1997. -

Vol. 12. - P. 730-737.

Burke A.P., Virmani R. Tumours of the Heart and Great Vessels, 3rd edn., 1996. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.

Butany J., Nair V., Naseemuddin A. et al. Cardiac tumours: diagnosis and management // Lancet Oncol. - 2005. - Vol. 6. - P. 219-228.

Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. - 2004. - Lyon: IARC Press.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Mahaim I. Les Tumeurs et les Polypes du Coeur: Etude Anatomoclinique. Paris: Masson.

2.Prichard R.W. Tumors of the heart: review of the subject and report of 150 cases // Arch. Pathol. - 1951. - Vol. 51. - P. 98-128.

3.Goldberg H.P., Glenn F., Dotter C.T. et al. Myxoma of the left atrium: diagnosis made during life with operative and post-mortem findings // Circulation. - 1952. - Vol. 6. - P. 762-767.

4.Craafoord C. Panel discussion on late results of mitral commissurotomy. In Lam CR (ed.). International Symposium on Cardiovascular Surgery. - 1955. - Philadelphia, PA: Saunders. - P. 161-178.

5.Wold L.E., Lie J.T. Cardiac myxomas: a clinicopathologic profile // Am. J. Pathol. - 1980. - Vol. 101. - P. 219-240.

6.Columbi R. De Re Anatomica. Lib. XV, 1559. Venetiis: Nicolai Bevilacqua. - P. 267.

7.Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1993. - Vol. 117. - P. 1027-1031.

8.Basso C., Valente M., Thiene G. Tumori del cuore. Monografie di Cardiologia. Società Italiana di Cardiologia, 2005. Novate-Milan: Arti Grafiche Color Black.

9.Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. - 2004. - Lyon: IARC Press.

10. Basso C., Valente M., Poletti A. et al. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumours // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1997. - Vol. 12. - P. 730-737.
11. Burke A.P., Virmani R. Tumours of the heart and great vessels, 3rd edn. - 1996. - Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.
12. Butany J., Nair V., Naseemuddin A. et al. Cardiac tumours: diagnosis and management // *Lancet Oncol.* - 2005. - Vol. 6. - P. 219-228.
13. Burke A., Jeudy J., Virmani R. Cardiac tumours: an update // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 117-123.
14. Shapiro L.M. Cardiac tumours: diagnosis and management // *Heart.* - 2001. - Vol. 85. - P. 218-222.
15. Meng Q., Lai H., Lima J. et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases // *Int. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 84. - P. 69-75.
16. Perez de Isla L., De Castro R., Zamorano J.L. et al. Diagnosis and treatment of cardiac myxomas by transesophageal echocardiography // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 90. - P. 1419-1421.
17. Lombardi M., Bartolozzi C. Risonanza Magnetica del cuore e dei vasi. - 2004. - Milan: Springer Verlag.
18. Kiaffas M.G., Powell A.J., Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac tumor characteristics in infants and children // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 89. - P. 1229-1233.
19. Hoffman U., Globits S., Schima W. et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac Masses // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 92. - P. 890-895.
20. O'Sullivan P.J., Gladish G.W. Cardiac tumors // *Semin. Roentgenol.* - 2008. - Vol. 43. - P. 223-233.
21. Tatli S., Lipton M.J. CT for intracardiac thrombi and tumors // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* - 2005. - Vol. 21. - P. 115-131.
22. Chiles C., Woodard P.K., Guiterriez R. et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging // *Radiographics.* - 2001. - Vol. 21. - P. 439-449.
23. Poletti A., Cocco P., Valente M. et al. In vivo diagnosis of cardiac angiosarcoma by endomyocardial biopsy // *Cardiovasc. Pathol.* - 1993. - Vol. 2. - P. 89-91.
24. Basso C., Stefani A., Calabrese F. et al. Primary right atrial fibrosarcoma diagnosed by endocardial biopsy // *Am. Heart J.* - 1996. - Vol. 131. - P. 399-402.
25. Testolin L., Basso C., Pittarello D. et al. Cardiogenic shock due to metastatic cardiac lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2001. - Vol. 19. - P. 365-368.
26. Reynen K. Cardiac Myxomas // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 333. - P. 1610-1617.
27. Salyer W.R., Page D.L., Hutchins G.M. The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus // *Am. Heart J.* - 1975. - Vol. 89. - P. 4-17.
28. Valente M. Structural profile of cardiac myxoma // *Appl. Pathol.* - 1983. - Vol. 1. - P. 251-263.
29. Pucci A., Gagliardotto P., Zanini C. et al. Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol. 140. - P. 134-138.
30. Ferrans V.J., Roberts W.C. Structural features of cardiac myxomas. Histology, histochemistry, and electron microscopy // *Hum. Pathol.* - 1973. - Vol. 4. - P. 111-146.
31. Orr J.W. Endothelioma (pseudomyxoma) of the heart // *J. Path. Bacteriol.* - 1942. - Vol. 54. - P. 125-128.
32. Pucci A., Bartoloni G., Tessitore E. et al. Cytokeratin profile and neuroendocrine cells in the glandular component of cardiac myxoma // *Virchows. Arch.* - 2003. - Vol. 443. - P. 618-624.
33. Bortolotti U., Mazzucco A., Valfrè C. et al. Right ventricular myxoma: review of the literature and report of two patients // *Am. Thorac. Surg.* - 1982. - Vol. 33. - P. 277-284.
34. Basso C., Fasoli G., Casarotto D. et al. Unusual left ventricular mass // *Circulation.* - 1998. - Vol. 98. - P. 1036-1037.
35. Jourdan M., Bataille R., Seguin J. et al. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas // *Arthritis. Rheum.* - 1990. - Vol. 33. - P. 398-402.
36. Orlandi A., Ciucci A., Ferlosio A. et al. Increased expression and activity of matrix metalloproteinases characterize embolic cardiac myxomas // *Am. J. Pathol.* - 2005. - Vol. 166. - P. 1619-1628.

37. Basso C., Valente M., Casarotto D. et al. Cardiac lithomyxoma // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 1249-1251.
38. Carney J.A. Differences between non-familial and familial cardiac myxoma // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1985. - Vol. 9. - P. 53-55.
39. Carney J.A., Hruska L.S., Beauchamp G.D. et al. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity // *Mayo. Clin. Proc.* - 1986. - Vol. 61. - P. 165-172.
40. Kirschner L.S., Sandrini F., Monbo J. et al. Genetic heterogeneity and spectrum of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex // *Hum. Mol. Genet.* - 2000. - Vol. 9. - P. 3037-3046.
41. Sun J.P., Asher C.R., Yang X.S. et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2687-2693.
42. Ngaage D.L., Mullany C.J., Daly R.C. et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - Vol. 80. - P. 1712-1718.
43. Valente M., Basso C., Thiene G. et al. Fibroelastic papilloma: a not-so-benign cardiac tumor // *Cardiovasc. Pathol.* - 1992. - Vol. 1. - P. 161-166.
44. Basso C., Bottio T., Valente M. et al. Primary cardiac valve tumours // *Heart.* - 2003. - Vol. 89. - P. 1259-1260.
45. Scalia D., Basso C., Rizzoli G. et al. Should right-sided fibroelastomas be operated upon? // *J. Heart Valve Dis.* - 1997. - Vol. 6. - P. 647-650.
46. Shirani J., Roberts W.C. Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits ('lipomatous hypertrophy') in the atrial septum // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 22. - P. 226-238.
47. Heyer C.M., Kagel T., Lemburg S.P. et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a prospective study of incidence, imaging findings, and clinical symptoms // *Chest.* - 2003. - Vol. 124. - P. 2068-2073.
48. Basso C., Barbazza R., Thiene G. Images in cardiovascular medicine. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1423.
49. Burke A.P., Johns J., Virmani R. Hemangiomas of the heart: a clinico-pathologic study of 10 cases // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* - 1991. - Vol. 13. - P. 283-290.
50. Rizzoli G., Bottio T., Pittarello D. et al. Atrial septal mass: transesophageal echocardiographic assessment // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2004. - Vol. 128. - P. 767-769.
51. Nojima Y., Ishibashi-Ueda H., Yamagishi M. Cystic tumour of the atrioventricular node // *Heart.* - 2003. - Vol. 89. - P. 122.
52. Paniagua J.R., Sadaba J.R., Davidson L.A. et al. Cystic tumour of the atrioventricular nodal region: report of a case successfully treated with surgery // *Heart.* - 2000. - Vol. 83: E6.
53. Gallucci V., Stritoni P., Fasoli G. et al. Giant blood cyst of tricuspid valve. Successful excision in an infant // *Br. Heart J.* - 1976. - Vol. 38. - P. 990-992.
54. Freedom R.M., Lee K.J., MacDonald C. et al. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood // *Pediatric. Cardiology.* - 2000. - Vol. 21. - P. 299-316.
55. Becker A.E. Tumours of the heart and pericardium. In Fletcher CDM (ed.) *Diagnostic histopathology of tumours.* - 1995. - Edinburgh: Churchill Livingstone. - P. 7-41.
56. Padalino M., Basso C., Milanesi O. et al. Surgically treated primary cardiac tumors in early infancy and childhood // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 129. - P. 1358-1363.
57. Padalino M.A., Basso C., Moreolo G.S. et al. Left atrial myxoma in a child: case report and review of the literature // *Cardiovasc. Pathol.* - 2003. - Vol. 12. - P. 233-236.
58. Bosi G., Lintermans J.P., Pellegrino P.A. et al. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis // *Acta. Paediatr.* - 1996. - Vol. 85. - P. 928-931.
59. van Slegtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 // *Science.* - 1997. - Vol. 277. - P. 805-808.
60. De Dominicis E., Frigiola A., Thiene G. et al. Subaortic stenosis by solitary rhabdomyoma. Successful excision in an infant following 2D echocardiogram and Doppler diagnosis // *Chest.* - 1989. - Vol. 95. - P. 470-472.

61. Uzun O., Wilson D.G., Vujanic G.M. et al. Cardiac tumours in children // *Orphanet. J. Rare. Dis.* - 2007. - Vol. 2. - P. 11.
62. Valente M., Cocco P., Thiene G. et al. Cardiac fibroma and heart transplantation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1993. - Vol. 106. - P. 1208-1212.
63. Padalino M.A., Basso C., Thiene G. et al. Images in cardiovascular medicine: Giant right ventricular fibroma in an infant // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 386.
64. McKenney H. Congenital teratomas // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2005. - Vol. 29. - P. 29-38.
65. Ferrans V.J., McAllister H.A., Jr., Haese W.H. Infantile cardiomyopathy with histiocytoid change in cardiac muscle cells. Report of six patients // *Circulation.* - 1976. - Vol. 53. - P. 708-719.
66. Burke A.P., Ribe J.K., Bajaj A.K. et al. Hamartoma of mature cardiac myocytes // *Hum. Pathol.* - 1998. - Vol. 29. - P. 904-909.
67. Burke A.P., Gatto-Weis C., Griego J.E. et al. Adult cellular rhabdomyoma of the heart: a report of 3 cases // *Hum. Pathol.* - 2002. - Vol. 33. - P. 1092-1097.
68. Rose A.G., McCormick S., Cooper K. et al. Inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the heart. Report of two cases and literature review // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 1996. - Vol. 120. - P. 549-554.
69. Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart // *Cancer.* - 1992. - Vol. 69. - P. 387-395.
70. Donsbeck A.V., Ranchere D., Coindre J.M. et al. Primary cardiac sarcomas: an immunohistochemical and grading study with long-term follow-up of 24 cases // *Histopathology.* - 1999. - Vol. 34. - P. 295-304.
71. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. - 2002. - Lyon: IARC Press.
72. van Unnik J.A., Coindre J.M., Contesso C. et al. Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group // *Eur. J. Cancer.* - 1993. - Vol. 29. - P. 2089-2093.
73. Trojani M., Contesso G., Coindre J.M. et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system // *Int. J. Cancer.* - 1984. - Vol. 33. - P. 37-42.
74. Hermann M.A., Shankerman R.A., Edwards W.D. et al. Primary cardiac angiosarcoma: a clinicopathologic study of six cases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1992. - Vol. 103. - P. 655-664.
75. Garcia J.M., Gonzalez R., Silva J.M. et al. Mutational status of K-ras and TP53 genes in primary sarcomas of the heart // *Br. J. Cancer.* - 2000. - Vol. 82. - P. 1183-1185.
76. Okamoto K., Kato S., Katsuki S. et al. Malignant fibrous histiocytoma of the heart: case report and review of 46 cases in the literature // *Intern. Med.* - 2001. - Vol. 40. - P. 1222-1226.
77. Hui K.S., Green L.K., Schmidt W.A. Primary cardiac rhabdomyosarcoma: definition of a rare entity // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* - 1988. - Vol. 2. - P. 19-29.
78. Hajar R., Roberts W.C., Folger G.M. Jr. Embryonal botryoid rhabdomyosarcoma of the mitral valve // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol. 57. - P. 376.
79. Mazzola A., Spano J.P., Valente M. et al. Leiomyosarcoma of the left atrium mimicking a left atrial myxoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 131. - P. 224-226.
80. Pessotto R., Silvestre G., Luciani G.B. et al. Primary cardiac leiomyosarcoma: seven-year survival with combined surgical and adjuvant therapy // *Int. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 60. - P. 91-94.
81. Paraf F., Bruneval P., Balaton A. et al. Primary liposarcoma of the heart // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* - 1990. - Vol. 3. - P. 175-180.
82. Hazelbag H.M., Szuhai K., Tanke H.J. et al. Primary synovial sarcoma of the heart: a cytogenetic and molecular genetic analysis combining RT-PCR and COBRA-FISH of a case with a complex karyotype // *Mod. Pathol.* - 2004. - Vol. 17. - P. 1434-1439.
83. Gowda R.M., Khan I.A. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma // *Angiology.* - 2003. - Vol. 54. - P. 599-604.

84. Bortolotti U., Calabro F., Loy M. et al. Giant intrapericardial solitary fibrous tumor // *Ann. Thorac. Surg.* - 1992. - Vol. 54. - P. 1219-1220.
85. Krismann M., Muller K.M. Malignant mesothelioma of the pleura, pericardium and peritoneum. 1: Etiology, pathogenesis, pathology // *Chirurg.* - 2000. - Vol. 71. - P. 877-886.
86. Bussani R., De-Giorgio F., Abbate A. et al. Cardiac metastases // *J. Clin. Pathol.* - 2007. - Vol. 60. - P. 27-34.
87. Reardon M.J., Walkes J.C., Benjamin R. Therapy insight: malignant primary cardiac tumors // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2006. - Vol. 3. - P. 548-553.
88. Reardon M.J., De Felice C.A., Sheinbaum R, et al. Cardiac autotransplant for surgical treatment of a malignant neoplasm // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 67. - P. 1793-1795.
89. Grandmougin D., Fayad G., Decoene C. et al. Total orthotopic heart transplantation for primary cardiac rhabdomyosarcoma: factors influencing long-term survival // *Ann. Thorac. Surg.* - 2001. - Vol. 71. - P. 1438-1441.
90. Talbot S.N., Taub R.N., Keohan M.L. et al. Combined heart and lung transplantation for unresectable primary cardiac sarcoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2002. - Vol. 124. - P. 1145-1148.
91. Uberfuhr P., Meiser B., Fuchs A. et al. Heart transplantation: an approach to treating primary cardiac sarcoma? // *J. Heart Lung. Transplant.* - 2002. - Vol. 21. - P. 1135-1139.
92. Llombart-Cussac A., Pivot X., Contesso G. et al. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience // *Br. J. Cancer.* - 1998. - Vol. 78. - P. 1624-1628.
93. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: metanalysis of individual data // *Lancet.* - 1997. - Vol. 350. - P. 1647-1654.
94. Bramwell V., Rouesse J., Steward W. et al. Adjuvant CYVADC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* - 1994. - Vol. 12. - P. 1137-1149.
95. Casali P., Pastorino U., Azzarelli A. et al. Perspectives on anthracyclines plus ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 1993. - Vol. 31 (Suppl. 2). - S228-S232.
96. Shan K., Lincoff M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 125. - P. 47-58.
97. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 900-905.
98. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity // *Cancer.* - 2002. - Vol. 95. - P. 1592-1600.
99. Basso C., Bottio T., Rubino M. et al. Antiphospholipid syndrome and right atrial mass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 130. - P. 1462-1463.
100. Vida V., Biffanti R., Thiene G. et al. Left ventricular mass after treatment with chemotherapeutic drugs // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - e300-e301.
101. Vida V., Cerutti A., Thiene G. et al. Calcified mass in the right atrium // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - Vol. 79. - P. 717.
102. Stiller B., Hetzer R., Meyer R. et al. Primary cardiac tumors: when is surgery necessary? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2001. - Vol. 20. - P. 1002-1006.
103. ElBardissi A.W., Dearani J.A., Daly R.C. et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118: S7-S15.
104. Centofanti P., Di Rosa E., Deorsola L. et al. Primary cardiac neoplasms: early and late results of surgical treatment in 91 patients // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 68. - P. 1236-1241.
105. Aravot D.J., Banner N.R., Madden B. et al. Primary cardiac tumors: is there a place for cardiac transplantation? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1989. - Vol. 3. - P. 521-524.
106. Chachques J.C., Argyriadis P.G., Latremouille C. et al. Cardio-myoplasty: ventricular reconstruction after tumor resection // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* - 2002. - Vol. 123. - P. 889-894.
107. Vaislic C.D., Puel P., Grondin P. et al. Cancer of the kidney invading the vena cava and heart: results after 11 years of treatment // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1986. - Vol. 91. - P. 604-609.

ГЛАВА 21. КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Alec Vahanian, Bernard Iung, Luc Piérard,

Robert Dion и John Pepper

РЕЗЮМЕ

Хотя клапанные пороки сердца обнаруживают не так часто, как ИБС, СН и артериальную гипертензию, они являются важной и требующей внимания нозологической единицей. В последнее время достигнут существенный прогресс в понимании патофизиологии этих заболеваний. Получены существенные данные, касающиеся особенностей пациентов, страдающих пороками сердца, и этиологии заболеваний. В диагностике в настоящее время преобладают неинвазивные методы визуализации, например ЭхоКГ, ставшая стандартом оценки структуры и функций клапанов. Наконец, методы лечения совершенствуются не только в связи с продолжающимся развитием технологий протезирования клапанов, но и переориентируются в результате разработки новых хирургических методов лечения и интервенционной кардиологии.

Эта глава представляет современный обзор основных аспектов каждого из приобретенных пороков сердца у взрослых и включает важные категории пациентов, которым ранее выполняли хирургические вмешательства на клапанах сердца. Кроме того, в ней также освещены принципы ведения больных с учетом особенностей диагностики и лечения, представленных наиболее современными руководствами в этой области. Полезные дополнения к этой главе можно найти в главе 4 ("Использование ультразвука в кардиологии"), 10 ("Врожденные заболевания сердца у детей и взрослых"), 22 ("Инфекционный эндокардит") и 34 ("Беременность и заболевания сердца").

ВВЕДЕНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В соотношении этиологических факторов возникновения пороков сердца в западных странах за последние 50 лет произошли важные изменения. Снижение частоты поражения клапанов ревматической этиологии можно объяснить постоянным уменьшением числа случаев острого ревматизма, но оно уравнивается увеличением распространенности дегенеративных заболеваний клапанов сердца.

В исследовании, включавшем систематическое проведение ЭхоКГ среди больших групп лиц в США, отобранных случайным образом, распространенность клапанных пороков сердца составила 2,5%. В рамках популяционного исследования, проведенного в другой группе пациентов, где ЭхоКГ выполняли по клиническим показаниям, частота заболевания составила 1,8%. Эти данные подчеркивают, что диагностика поражений клапанов все еще недостаточна [1].

Распространенность пороков сердца не зависит от пола, но в значительной степени связана с возрастом: у лиц в возрасте старше 75 лет этот показатель составил 13,2% (рис. 21.1). По данным Европейского кардиологического обзора (Euro Heart Survey), средний возраст пациентов, поступающих в стационар, составляет 65 лет. 38% пациентов были в возрасте старше 70 лет [2]. Более высокая заболеваемость у пожилых пациентов связана с преобладанием дегенеративной этиологии всех типов клапанных поражений, за исключением митрального стеноза [2]. Вследствие доминирования дегенеративных изменений клапанов двумя наиболее распространенными клапанными пороками считают кальцинированный аортальный стеноз и митральную недостаточность, в то время как аортальная недостаточность и митральный стеноз стали достаточно редкими.

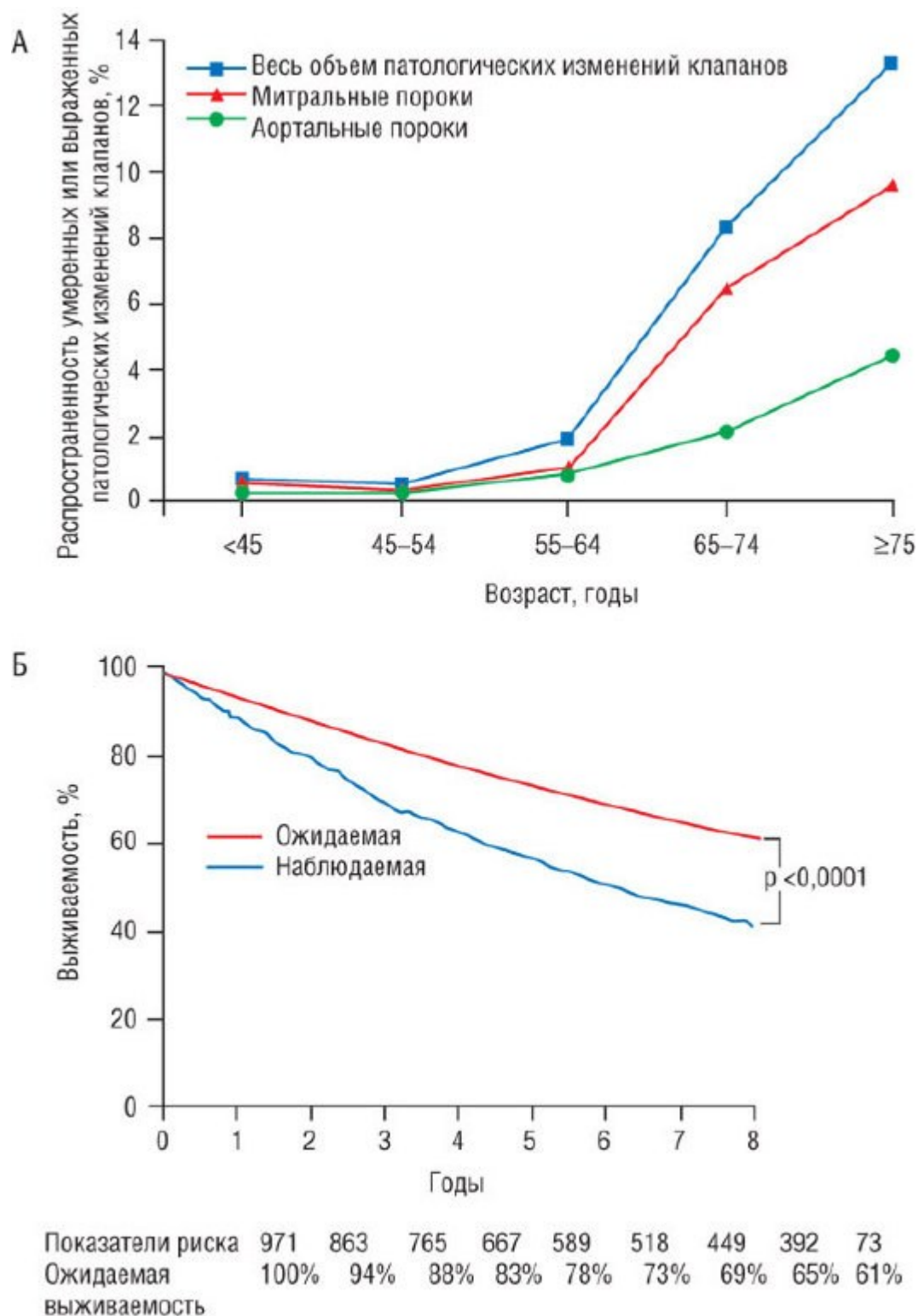


Рис. 21.1. Распространенность и последствия патологических изменений клапанов сердца. А - их распространенность в различных возрастных группах. Проспективная ЭхоКГ клапанов. Б - выживаемость после обнаружения умеренных или выраженных патологических изменений клапанов. Выживаемость на основе результатов популяционных исследований: голубая линия представляет выживаемость 971 пациента с диагностированными патологическими изменениями клапанов в период между 1990 г. и 1995 г.; красной линией указана прогнозируемая выживаемость в сходной по полу и возрасту популяции региона. Изменено (с разрешения): Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study // Lancet. - 2006. - N. 368. - P. 1005-1011.

Частота возникновения дегенеративных поражений клапанов повышается с увеличением возраста. В западных странах повышаются продолжительность жизни и доля пациентов старческого возраста в популяции, т.е. можно ожидать, что число пациентов с дегенеративными клапанными поражениями в будущем будет расти.

Несмотря на сокращение числа заболевших ревматизмом в западных странах при установленной заболеваемости менее 0,5 случая на 1000 человек, ревматические заболевания сердца остаются второй по частоте причиной возникновения клапанных поражений в Европе [2]. Их обнаруживают и у молодых иммигрантов, и у более старших пациентов, заболевших ревматизмом в то время, когда его еще считали эндемическим заболеванием.

По данным двух проспективных исследований, проведенных во Франции, заболеваемость инфекционным эндокардитом составила около 30 случаев на 1 млн человек, причем такая статистика оставалась неизменной в период с 1991 по 1999 г. [3]. Почти в половине случаев инфекционный эндокардит возникает при отсутствии ранее известных клапанных пороков.

Врожденные клапанные пороки, за исключением патологических изменений двухстворчатого АК, редко служат причиной дисфункции клапанов. Указанное заболевание обнаруживают у 0,5-1% населения. Его считают наиболее частой причиной хирургического вмешательства на АК у пациентов в возрасте младше 70 лет.

Другие, менее распространенные причины клапанных пороков включают воспалительные, онкологические, вызванные применением ЛС и связанные с радиационным облучением поражения клапанов [2, 4, 5].

По данным Европейского кардиологического обзора, другая особенность современных клапанных пороков в западных странах - растущее число (28%) ранее прооперированных больных [2].

В отличие от западных стран, ревматизм остается эндемическим заболеванием в развивающихся странах, что объясняет высокую частоту обнаружения хронических ревматических клапанных пороков. По данным доклада ВОЗ, заболеваемость ими среди школьников и подростков в Африке составляет около 2-15 случаев на 1000 человек [6], а в Пакистане - 5,7 случая на 1000 человек, и с течением времени этот показатель не снижается [7]. Большинство пациентов не знали о своем диагнозе, и им не проводили профилактику. Эти данные, по всей вероятности, занижены, так как они получены только с использованием клинического скрининга, в то время как систематическое проведение ЭхоКГ демонстрирует более высокие показатели заболеваемости, что было показано в недавней серии обследований 5847 детей из Камбоджи и Мозамбика. При систематическом проведении ЭхоКГ заболеваемость составила соответственно 21,5 и 30,4 случая на 1000 человек, тогда как соответствующие показатели с использованием только клинического скрининга составляли 2,2 и 2,3 случая на 1000 человек [8].

По данным хирургических регистров западных стран, число операций по поводу клапанных пороков не снижается [9]. Серийный анализ изменения хирургических тенденций с течением времени за последние два десятилетия систематически указывает на то, что изменение соотношения причин пороков клапанов имеет важное влияние на характеристики пациентов и их ведение [10].

Наконец, увеличение возраста ассоциировано с более высокой частотой развития сопутствующих заболеваний, что вносит свой вклад в увеличение операционного риска и снижение ожидаемой продолжительности жизни и, тем самым, делает принятие решения о необходимости хирургического вмешательства более сложным [2].

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

АНАМНЕЗ

Изучение истории болезни происходит во время первого контакта с пациентом и играет исключительную роль в оценке клинической картины. Одышка отражает плохую переносимость порока и имеет большую прогностическую ценность. За исключением тяжелых больных, одышку бывает трудно оценить в силу субъективного компонента, особенно у пациентов, не предъявляющих жалоб, и у пожилых пациентов, которые часто адаптируют физическую активность к своим функциональным возможностям. Для анализа нарастающих изменений ежедневной активности пациента необходимо провести с ним некоторое время. В этом случае могут быть полезны повторные клинические обследования. Хотя утомляемость не считают специфическим

признаком заболевания, она может служить эквивалентом одышки (особенно у пожилых). К другим симптомам относят стенокардию, обмороки или их эквивалентные признаки.

Сбор анамнеза также служит первым шагом в оценке сопутствующих заболеваний, что играет важную роль в принятии решения о необходимости хирургического вмешательства, особенно у больных старшего возраста. У пациентов с клапанными пороками в анамнезе, и особенно у больных, перенесших хирургические операции на клапанном аппарате, анамнестические данные можно использовать для оценки течения послеоперационного периода, существования (отсутствия) профилактики эндокардита и проведения антикоагулянтной терапии.

Кроме того, следует обратить внимание на существование незначительных осложнений. Например, транзиторные ишемические атаки или незначительные кровотечения часто остаются незамеченными пациентом.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обнаружение шума в сердце - самый частый способ диагностики пороков сердца у асимптомных пациентов, а также повод для установления связи между имеющимися симптомами и поражением клапанов. Аускультация часто дает первое представление о тяжести течения порока сердца. Следует отметить, что у пациентов с СН, несмотря на выраженные патологические изменения клапанов, могут присутствовать шумы малой интенсивности.

Клинические признаки СН обычно возникают только на поздних стадиях порока и имеют большую прогностическую ценность. Клиническое обследование также вносит вклад в диагностику сопутствующих заболеваний, особенно периферического атеросклероза.

ЭКГ и рентгенографию грудной клетки обычно проводят в ходе клинического обследования. Анализ распределения легочного сосудистого рисунка важен в интерпретации одышки.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ - краеугольный камень в обследовании больных с пороками сердца. Ее проведение рекомендовано пациентам с сердечными шумами, кроме отдельных лиц молодого возраста с незначительными шумами, возникающими в середине систолы (функциональные шумы) [11, 12].

Цель ЭхоКГ - подтверждение диагноза пороками, оценка тяжести его течения, механизма развития и последствий, а также обнаружение таких ассоциированных поражений, как сочетанные клапанные пороки и аномалии восходящей аорты.

Общее правило оценки тяжести клапанного поражения - комбинирование и определение постоянства различных индексов, а также готовность к потенциальным ошибкам в измерениях [11-13]. Таким образом, исследования должны проводить опытные врачи, имеющие достаточную квалификацию в области пороков сердца.

Оценка анатомии клапанов и механизма дисфункции важна при планировании консервативных вмешательств. ЭхоКГ в трех измерениях в реальном времени имеет преимущество в обеспечении всесторонней оценки анатомии клапана, но ее возрастающая значимость в принятии решений остается предметом дискуссий.

Измерение увеличения ЛЖ и систолической функции играет важную роль в определении показаний к хирургическому вмешательству при клапанной недостаточности. Эти показатели следует индексировать по отношению к площади поверхности тела с учетом ограничений индексации при крайних значениях последней.

Трансэзофагеальная ЭхоКГ - не рутинное исследование. Его проведение рекомендовано в редких случаях при субоптимальной трансторакальной визуализации или подозрениях на тромбоз, дисфункцию протеза клапана или эндокардит. Кроме того, его назначают для мониторинга восстановления клапана во время операции.

ДРУГИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стресс-тестирование в основном используют для оценки объективной толерантности при пороках сердца [14] и обнаружения скрытых симптомов одышки у пациентов, не предъявляющих жалоб. Кроме того, оно может иметь дополнительную прогностическую ценность. Стресс-ЭхоКГ позволяет обнаружить динамические изменения в выраженности поражения клапана, возникающие при нагрузке. Тем не менее ее ценность в качестве прогностического инструмента остается ограниченной. Стресс-ЭхоКГ с применением малых доз добутина оказывает помощь в

диагностике аортального стеноза тяжелой степени у пациентов с низким градиентом и дисфункцией ЛЖ.

Рентгенография более специфична, чем ЭхоКГ, для оценки аннулярной и клапанной кальцификации.

Радионуклидная ангиография более воспроизводима, чем ЭхоКГ, в оценке ФВ желудочков у пациентов с синусовым ритмом.

КТ позволяет исключить патологические изменения венечных артерий у пациентов с низким риском развития атеросклероза. С ее помощью можно оценить кальцификацию клапанов и геометрию зоны митрального или аортального клапана.

МРТ можно использовать для оценки размеров камер сердца и сократимости, а также для количественной оценки клапанной регургитации.

В клинической практике КТ и МРТ широко используют для оценки размеров грудной аорты. Даже в тех случаях, когда этими методами можно точно определить выраженность поражения клапанов или объемные характеристики ЛЖ, ограниченная доступность и необходимость специальной экспертной оценки ограничивают показания к их применению.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Катетеризацию сердца не считают рутинным способом измерения давления и сердечного выброса. Ее проведение рекомендуют только в редких случаях, когда результаты неинвазивных исследований неубедительны или противоречат клиническим данным [11, 12].

Наиболее часто используемое инвазивное исследование - коронарная ангиография (коронарография), которую следует проводить перед операцией у мужчин в возрасте старше 40 лет, у женщин в постменопаузе в возрасте старше 50 лет или у пациентов с факторами риска поражения венечных артерий [11, 12].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Цель оценки порока состоит в определении предполагаемых исходов лечения пациентов и их сравнении с результатами операционной летальности и отдаленными результатами вмешательств. В силу недостатка рандомизированных исследований в этой области указанное сравнение служит логическим обоснованием для определения рекомендаций к хирургическим вмешательствам.

В идеале, естественный исход необходимо оценивать, исходя из серий современных исследований с включением прогностических величин, таких как выраженность поражения клапана и ФВ ЛЖ [15, 16]. Оценка естественного исхода должна учитывать сопутствующие заболевания (особенно у пожилых). Для определения группы пациентов, предполагаемая продолжительность жизни которых в большей степени зависит от сопутствующих заболеваний, чем от кардиологической патологии, может быть полезным использование повсеместно утвержденного индекса коморбидности Чарлсона [17] и более современных систем балльной оценки [18].

Для оценки операционной летальности все чаще используют мультивариантные балльные системы оценки риска. Система EuroSCORE (Евроскор) удобна для пользователя и поэтому ее используют более широко. Она была применена у пациентов с патологическими изменениями клапанов [19]. Система EuroSCORE, тем не менее, имеет тенденцию к переоценке операционной летальности у пациентов с высокой степенью риска [20, 21]. Другие системы оценки, специально разработанные для клапанных заболеваний, менее широко применяют на практике, чем EuroSCORE, по крайней мере, в Европе [22-24]. Даже если применение системы оценки Общества торакальных хирургов у пациентов с высокой степенью риска более надежно, чем использование EuroSCORE, важно осознавать, что ни одна система оценки риска не совершенна. Кроме того, эти системы оценки устарели в свете текущего совершенствования хирургических методик и не учитывают результаты хирургических вмешательств в отдельно взятом учреждении, т.е. проверку достоверности. Хотя системы оценки имеют ограничения, их использование приветствуется, так как это может снизить вклад субъективных факторов в оценку соотношения риска и преимуществ планируемого вмешательства.

Отдаленные результаты клапанной хирургии в основном зависят от стадии заболевания и осложнений, связанных с протезированием.

Окончательное решение принимают на основании клинического заключения терапевта, который должен комплексно оценить компоненты стратификации риска, провести анализ качества жизни пациента и его пожеланий, высказанных после соответствующего информирования.

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Аортальный стеноз в настоящее время рассматривают как важную социально-экономическую проблему, поскольку это наиболее распространенный клапанный порок в Европе и Северной Америке [1, 2], а его распространенность повышается вследствие общего увеличения возраста популяции. Частота обнаружения аортального стеноза среди лиц в возрасте 65 лет составляет около 25%, а после достижения возраста 75 лет увеличивается до 48%, хотя среди лиц в возрасте до 65 лет она составляет лишь 4-5% [25, 26]. Аортальный стеноз в последнее время стал наиболее частым показанием к хирургическому вмешательству на клапанах, что объясняет интерес к его лечению.

ЭТИОЛОГИЯ

Аортальный стеноз часто служит следствием кальцификации исходно нормального АК или врожденного двухстворчатого клапана аорты. При хирургических операциях по поводу аортального стеноза двухстворчатый клапан обнаруживают в 50% случаев, а трехстворчатый - в 30-40% наблюдений. Редко (менее 10% случаев) визуализируют одностворчатый клапан [27]. Частота обнаружения аортального стеноза при двухстворчатом клапане выше у пациентов в возрасте младше 60 лет. В дальнейшем соотношение меняется в обратную сторону. Кальцификация начинается в основании створки и прогрессирует в сторону краев, в то время как комиссуры остаются интактными (рис. 21.2). В западных странах дегенеративные заболевания служат причиной развития аортального стеноза в 80% случаев. Менее редкой причиной считают ревматическое поражение, которое характеризуется сращением и фиброзом комиссур с ретракцией и уплотнением створок [2]. Среди других причин выделяют семейную гиперхолестеринемию, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, охроноз (накопление в соединительной ткани гомогентизиновой кислоты), болезнь Фабри, системную красную волчанку и медикаментозные заболевания.

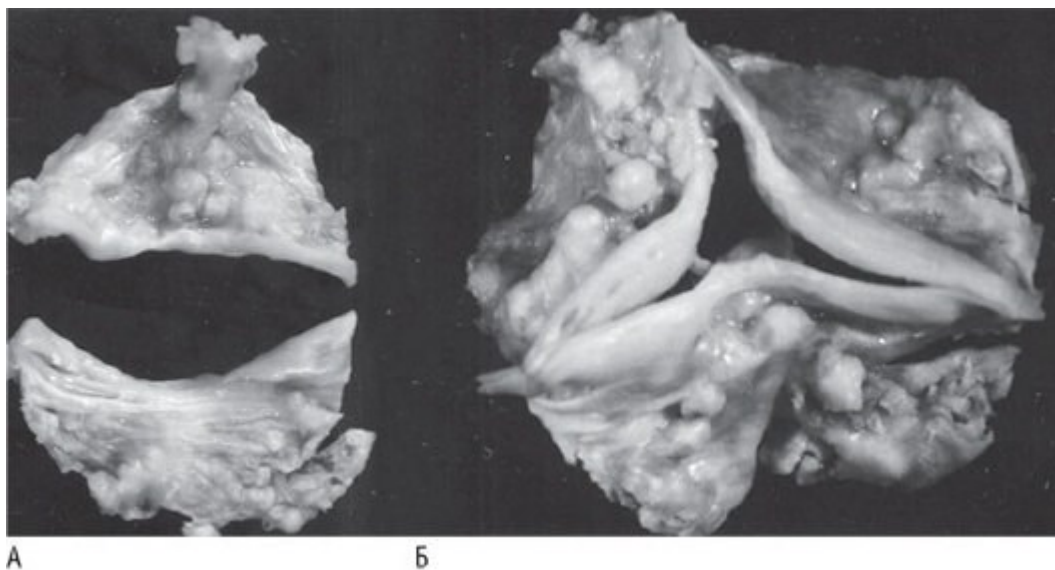


Рис. 21.2. Эксплантированные аортальные клапаны при их замене вследствие аортального стеноза: врожденный двухстворчатый АК (А); трехстворчатый АК (Б). Источник (с разрешения): Roberts W.C., Ko J.M. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation // Circulation. - 2005. - N. 111. - P. 920-925.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Кальцинированный дегенеративный стеноз АК в течение долгого времени считали пассивным дегенеративным процессом (феномен изнашивания), но последние данные изменили эту концепцию. На самом деле аортальный стеноз - активный, сложный и регулируемый патологический процесс, включающий хроническое воспаление, отложение липопротеинов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, остеобластическую трансформацию интерстициальных клеток клапана и активную кальцификацию [28-32] (рис. 21.3). Связь с традиционными атерогенными факторами кардиоваскулярного риска, такими как гипертензия, длительное курение, сахарный диабет, повышенная концентрация ХС, и соответствующие гистопатологические признаки привела к созданию гипотезы о том, что аортальный стеноз, в

первую очередь, - атеросклерозоподобный процесс [25, 26, 29-31]. Тем не менее существуют важные различия, свидетельствующие о более сложных механизмах развития заболевания. Есть данные об участии в процессе некоторых специфических клеточных сигнальных путей, регулирующих кальцификацию клапана, таких как *BMP2/RANK/runx2/Cbfa1*. Идентификация семейных кластеров и последние данные, связывающие генетический полиморфизм рецептора к витамину D и такие мутации, как *NOTCH1* [33] при двухстворчатом АК, позволяют предположить, что генетические факторы также могут оказывать влияние на патогенез поражения клапанов [34]. Эти данные указывают на то, что термин "дегенеративный" в отношении этого процесса неточен, хотя его используют до настоящего времени.

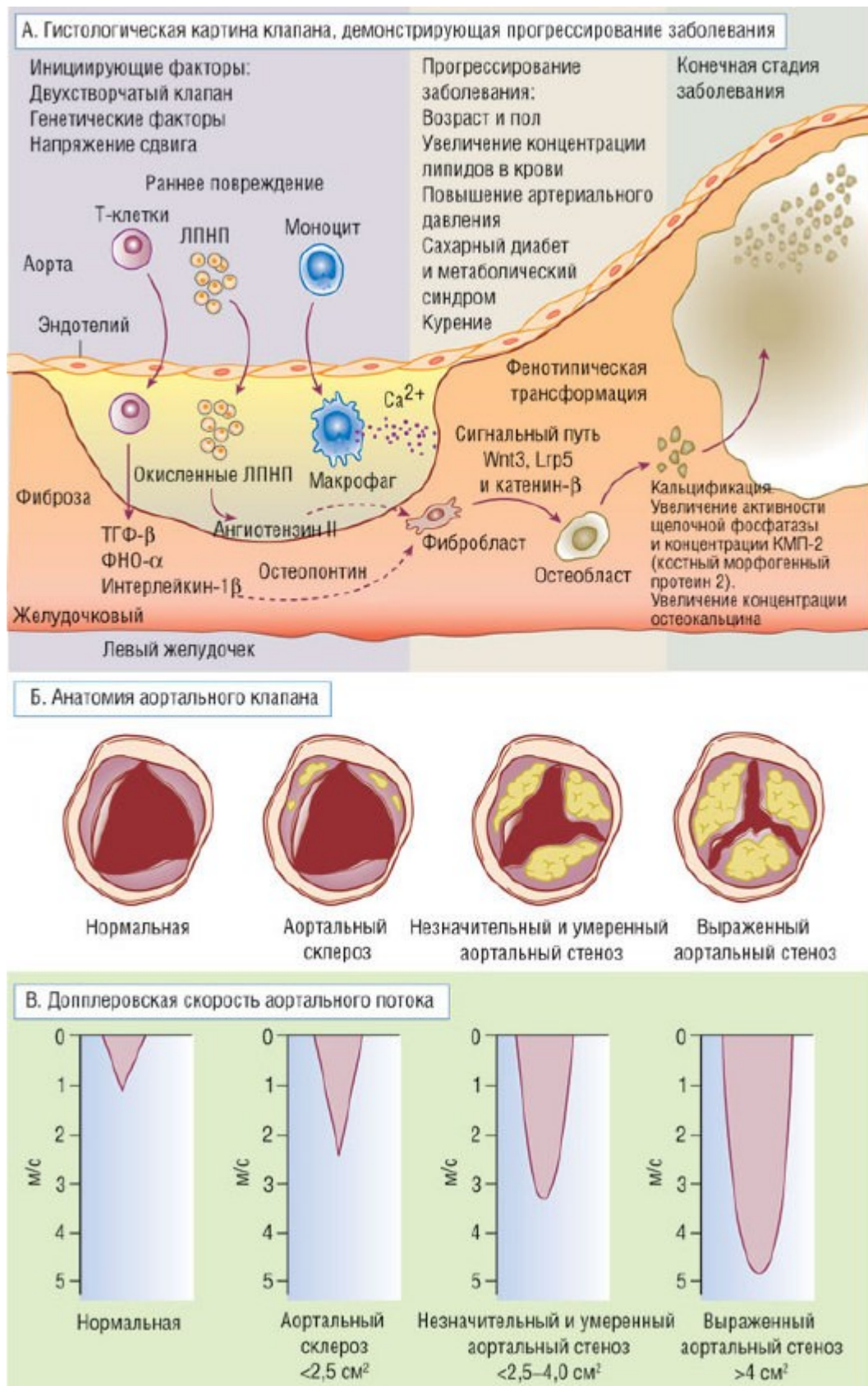


Рис. 21.3. Прогрессирование кальцинированного аортального стеноза, иллюстрирующее изменения свойств аортального клапана, открытия створок во время систолы и скорости кровотока. А - гистологическая картина ранней стадии поражения, характеризующаяся субэндотелиальным накоплением окисленных ЛПНП, продукцией ангиотензина II (Ang) и воспалительной реакцией с участием Т-лимфоцитов и макрофагов. Прогрессирование заболевания обеспечивается несколькими механизмами, включая местную продукцию белков, таких как остеопонтин, остеокальцин и костный морфогенный протеин 2,

являющийся медиатором тканевой кальцификации; активацию сигнальных путей воспаления, включая фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), систему комплемента, С-реактивный белок и интерлейкин-1 β ; изменения тканевого матрикса, включая аккумуляцию тенасцина С и повышение активности матриксной металлопротеиназы 2 и щелочной фосфатазы. Фибробласты створок также претерпевают фенотипическую трансформацию в остеобласты, что регулируется сигнальным путем Wnt3-Lrp5-катенин β (Wnt3-Lrp5- β -catenin). Микроскопическая аккумуляция внеклеточных ионов кальция (Ca^{2+}) при патологическом процессе происходит рано и сопровождается прогрессивной кальцификацией по мере развития заболевания и свободной костной трансформацией в конечной стадии. Б - в аортальной позиции при открытом во время систолы клапане. В - изменения анатомии АК, представленные при доплеровской скорости аортального потока. Изменено (с разрешения): Otto C.M. Calcific aortic stenosis - time to look more closely at the valve // New Engl. J. Med. - 2008. - N. 359. - P. 1395-1398.

Кроме того, у пациентов с двухстворчатым АК тканевые аномалии обнаруживают не только в створках АК, но и в стенке аорты. Изменения в ней схожи с таковыми при синдроме Марфана.

ИБС страдают около 30% пациентов с аортальным стенозом незначительной или умеренной степени и 50% больных с критическим стенозом.

В норме площадь АК составляет 3-4 см^2 [35]. Градиент между ЛЖ и аортой возникает только при уменьшении площади клапана до 1,5 см^2 и ниже. Стеноз АК считают выраженным при уменьшении площади клапана до 1 см^2 и менее или до 0,6 см^2 на 1 м^2 поверхности тела. Обструкция развивается постепенно. Двухстворчатые клапаны по распределению механической нагрузки менее эффективны, чем трехстворчатые, что приводит к более быстрому развитию стеноза. Обструкция клапана вызывает избыточное повышение давления в ЛЖ, что впоследствии вызывает концентрическую гипертрофию, степень которой может существенно отличаться у различных пациентов. Гипертрофия ЛЖ - ключевой адаптивный механизм, противодействующий перегрузке давлением и нормализующий нагрузку на стенки желудочка. Тем не менее гипертрофия приводит к различным неблагоприятным последствиям: увеличению общего объема коллагена в миокарде, снижению коэффициента эластичности ЛЖ и ограничению резерва преднагрузки, а также к ишемии миокарда, нередко существующей при отсутствии ИБС и вызванной комбинацией увеличенной потребности миокарда в кислороде и ограничения коронарного кровотока [36]. Даже при сохраненной сократимости систолическая функция ЛЖ может быть нарушена вследствие рассогласования постнагрузки, сдвига преднагрузки желудочков по кривой Старлинга влево и асинхронности временной последовательности сокращения. Кроме того, у пожилых пациентов с аортальным стенозом часто обнаруживают снижение эластичности артерий большого круга кровообращения, что вносит вклад в увеличение постнагрузки и ухудшение функции ЛЖ. В процессе развития заболевания происходит уменьшение сердечного выброса и, следовательно, трансвальвулярного градиента, в то время как давление в ЛП и ЛА увеличивается.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ

Нередко диагноз ставят при обнаружении систолического шума во время обычного физикального обследования или на основании изменений, обнаруженных при проведении ЭхоКГ, выполняемой по другой причине. Аортальный стеноз прогрессирует постепенно. Симптомы обычно манифестируют между 2-й и 4-й декадой при ревматическом стенозе АК, 5-й и 6-й декадой - у пациентов с двухстворчатым клапаном, 7-й и 8-й декадой - при заболевании дегенеративной этиологии.

Наиболее частый начальный симптом - одышка при физической нагрузке и утомляемость. Одышка при физической нагрузке, как правило, связана с увеличением КДД в ЛЖ вследствие его гипертрофии и (или) систолической дисфункции. Стенокардия при нагрузке возникает в результате увеличения потребности гипертрофированного миокарда в кислороде, усугубляемого снижением кровотока при стенозе венечных артерий. Это неточный индикатор ишемии, так как ИБС может присутствовать у 25% пациентов без стенокардии и у 40-80% пациентов со стенокардией [37]. Обмороки и головокружения также возникают при нагрузке, когда увеличение давления в ЛЖ стимулирует барорецепторы, расположенные в ЛЖ и запускающие возникновение артериальной гипотензии, снижение венозного возврата и брадикардию. В дальнейшем одышка может прогрессировать и манифестировать картиной явной СН. Аортальный стеноз можно обнаружить при обследовании по поводу ХСН неясной этиологии.

Кроме прогрессирующего ухудшения состояния, может развиваться острая декомпенсация, вызванная ФП. В этом случае нарушается систола предсердий, которая крайне необходима для питания гипертрофированного миокарда. Другие факторы включают лихорадку, анемию и эндокардит, приводящий к возникновению острой недостаточности АК, плохо переносимой при маленьком гипертрофированном желудочке.

У пациентов старшего возраста бывает сложно получить ясное описание симптомов и времени начала болезни. У таких больных часто отмечают атипичное течение заболевания, причем наиболее частой жалобой служит утомляемость. У пациентов с низкой физической активностью нередко сложно интерпретировать одышку при физической нагрузке. Наконец, симптомы могут быть связаны с сопутствующим заболеванием.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При выраженном аортальном стенозе увеличение времени выброса крови из ЛЖ через суженное отверстие клапана выражается в медленно нарастающем давлении в аорте и уменьшении УО, что приводит к возникновению слабого пульса малой амплитуды. Тем не менее, эти признаки могут отсутствовать у пациентов с повышенной жесткостью артерий (например, у пожилых). Возникновение шума связано с градиентом давления и скоростью кровотока. Он имеет вид "крещендо-декрещендо", слышен в середине систолы и при тяжелом стенозе поздно достигает максимума, так как при более выраженном стенозе максимальный градиент регистрируют позднее (во время систолы). Шум, обычно резкий и скрежещущий на основании, передается на сонные артерии. Он часто распространяется к верхушке в виде пронзительного высокого шума, имитирующего митральную недостаточность. Дифференциальная диагностика митральной недостаточности основана на времени возникновения шума: при аортальном стенозе он не имеет ранних систолических компонентов. Интенсивность шума зависит от выраженности обструкции, но это нельзя считать четким диагностическим признаком, так как шум может быть тихим при малом сердечном выбросе (например, у тучных больных или пациентов с легочными заболеваниями). При шуме высокой интенсивности можно пропальпировать дрожание. При выраженном аортальном стенозе II тон сердца может быть парадоксально расщеплен или, чаще, одиночным из-за плохой слышимости аортального компонента, связанной с ригидностью утолщенных створок. Исчезновение II тона над аортой типично для выраженного аортального стеноза, хотя не служит его абсолютным признаком. Щелчок выброса (изгнания) можно услышать после I тона на основании сердца у пациентов с мобильными створками, и, в отличие от легочных щелчков, он не изменяется при дыхании. Наконец, часто возникает IV тон на верхушке, связанный с мощным сокращением предсердий.

Физикальное обследование может вводить в заблуждение врача при обследовании пациентов с низким выбросом, поскольку у них отсутствует медленное увеличение пульса. Шум может становиться тише или даже исчезать, и аускультация часто сводится к выслушиванию тихого шума функциональной недостаточности МК и III тона на верхушке сердца.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Общие контуры сердца и распределение сосудистого легочного рисунка обычно соответствуют норме (кроме случаев сердечной декомпенсации). Часто определяют постстенотическую дилатацию восходящей аорты. Практически у всех взрослых с выраженным аортальным стенозом определяют кальцификацию клапана. Тем не менее для ее обнаружения может понадобиться рентгеноскопия.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Гипертрофию ЛЖ с аномалиями реполяризации или без них обнаруживают приблизительно у 80% пациентов с выраженным аортальным стенозом. Другие неспецифические признаки: увеличение ЛЖ, смещение ЭОС влево и БЛНПГ. ФП, часто возникающая на поздних стадиях, может служить признаком сопутствующего поражения МК или ИБС.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ - ключевой метод диагностики. Она подтверждает существование аортального стеноза, позволяет установить число створок клапана, степень и распространение кальцификации клапана и размер кольца. Для оценки выраженности стеноза предпочтительно использование доплеровской ЭхоКГ.

Клиническая оценка тяжести аортального стеноза в основном базируется на измерении максимальной скорости кровотока, среднего трансаортального градиента и площади клапана с

использованием уравнения непрерывности (рис. 21.4). Основным фактором ограничения максимальной скорости изгнания и градиентов трансальвулярного давления служит их зависимость от скорости тока крови. Кроме того, при уменьшении диаметра аорты менее 30 мм, редко обнаруживаемом во взрослой популяции, в заблуждение может вводить феномен восстановления давления. АД через сопутствующие изменения трансальвулярного кровотока может косвенно влиять на оценку тяжести заболевания. Таким образом, в идеале выраженность аортального стеноза следует определять в условиях нормотензии. Измерение площади клапанов также может быть неточным. Следовательно, для принятия решения площадь клапана следует оценивать в комбинации со скоростью изгнания, градиентом давления, функцией желудочков и функциональным статусом [11, 12, 38].

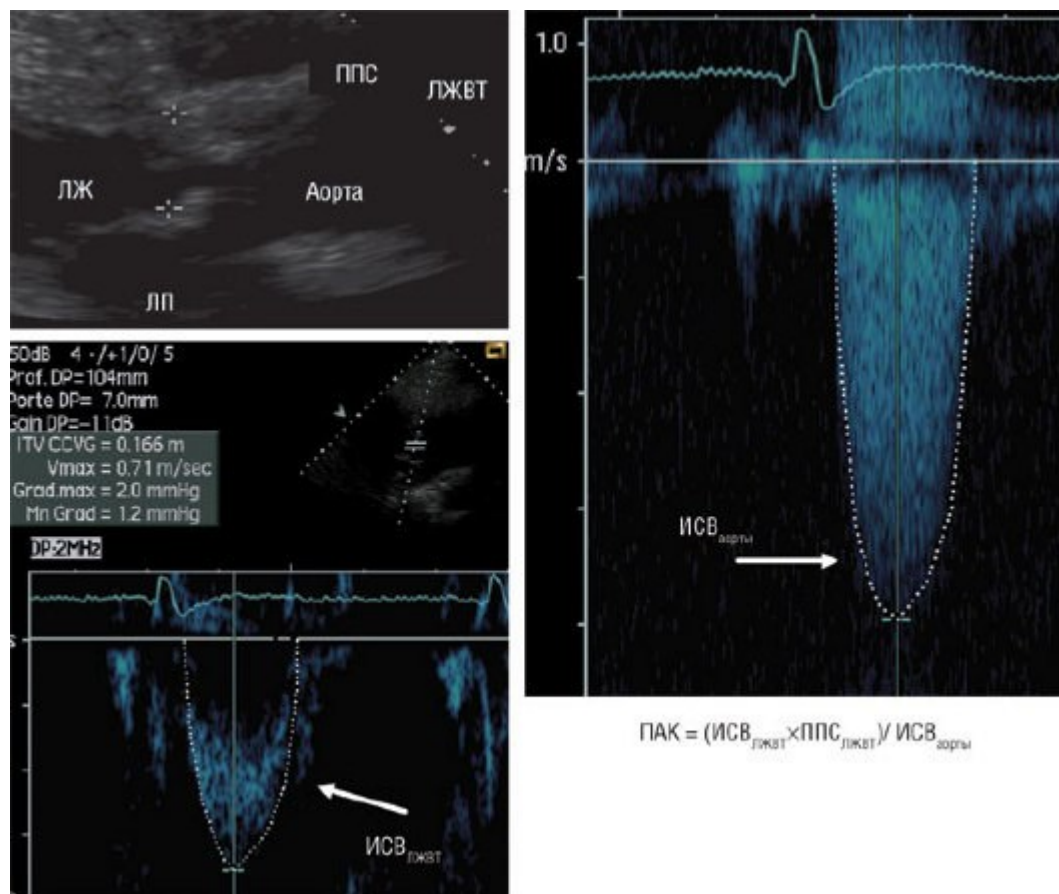


Рис. 21.4. Определение площади кальцификации аортального клапана с использованием уравнения непрерывности: уравнение непрерывности основано на принципе сохранения энергии. Ток через отверстие равен произведению его площади на интеграл скорости по времени. Ао - аорта; ПАК - площадь АК (см²); ППС - площадь поперечного сечения; ЛЖВТ - выходной тракт ЛЖ; ИСВ - интеграл скорости по времени. Материал предоставлен E. Brochet.

Пороговыми величинами, рекомендуемыми для определения выраженного стеноза АК, считают скорость изгнания, превышающую 4 м/с, средний градиент, превышающий 40-50 мм рт.ст., и площадь АК менее 1 см² [11, 12]. При индексировании к площади поверхности тела уровень отсечения 0,6 см²/м² особенно типичен для пациентов с необычно высоким или низким значением показателя.

У пациентов с тяжелым аортальным стенозом при низкой скорости кровотока, обычно связанной с ухудшением функции ЛЖ, можно зарегистрировать низкий градиент давления. При достижении среднего градиента менее 40 мм рт.ст. даже малая площадь клапана не может служить достаточным подтверждением существования тяжелого аортального стеноза, так как при незначительной и умеренной степени выраженности порока клапаны могут открываться не полностью (функциональная малая площадь клапана - псевдотяжелый аортальный стеноз) [39, 40].

Недавние исследования показали, что у некоторых женщин небольшого роста и старшего возраста с выраженной гипертрофией ЛЖ и диастолической дисфункцией УО мал и, таким образом, даже

при тяжелом стенозе АК скорость изгнания и средний градиент могут быть ниже ожидаемых для конкретной исследуемой площади клапана [41].

Для получения дополнительной информации можно использовать следующие методы оценки тяжести заболевания: упрощенные уравнения непрерывности, отношение скоростей или планиметрию площади клапана. Тем не менее данные длительных проспективных исследований в этой области отсутствуют.

ЭхоКГ позволяет обнаружить сопутствующие поражения клапанов, включая митральную аннулярную кальцификацию, поражение МК (с тщательным исследованием механизма развития недостаточности) и асимметричную динамическую субвальвулярную обструкцию (особенно у пожилых женщин). Оценка анатомии корня аорты и измерение на уровне синусов Вальсальвы и корня аорты должны быть стандартом обследования всех пациентов с аортальным стенозом.

Трансэзокардиальную ЭхоКГ проводят редко, хотя она обеспечивает получение достаточно качественных изображений для планиметрии клапанов, необходимой при плохой трансторакальной визуализации и умеренной кальцификации створок клапанов. Трансэзокардиальная ЭхоКГ также предоставляет возможность дополнительной оценки других аномалий МК.

ДРУГИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение стресс-тестирования противопоказано пациентам с манифестацией симптомов аортального стеноза, но рекомендовано для стратификации риска и обнаружения клинических признаков у асимптомных пациентов с тяжелым стенозом АК [42, 43]. В таких случаях это безопасно при условии проведения исследования под контролем опытного терапевта с постоянным мониторингом симптомов, изменений АД и ЭКГ. Это исследование целесообразно рекомендовать пациентам в возрасте старше 70 лет, сохраняющим высокую активность. У асимптомных пациентов стресс-тесты позволяют установить рекомендуемый уровень физической нагрузки.

Стресс-ЭхоКГ с использованием малых доз добутина может быть полезна при стенозе АК с низким кровотоком и градиентом (для дифференцировки истинного тяжелого и псевдотяжелого аортального стеноза). При истинном тяжелом аортальном стенозе отмечают лишь небольшие изменения площади клапана (прирост менее $0,2 \text{ см}^2$), которая по-прежнему не превысит 1 см^2 при увеличении скорости потока. Тем не менее произойдет существенное увеличение градиентов (максимальная величина среднего градиента более 40 мм рт.ст.), в то время как при псевдотяжелом аортальном стенозе регистрируют выраженное увеличение площади клапана с конечной величиной, превышающей 1 см^2 , и лишь небольшие изменения градиентов [39, 40]. Кроме того, этот тест позволяет обнаружить существование сократительного резерва (увеличение УО в ходе низкодозного добутинового теста более чем на 20%), что имеет прогностическое значение [35, 39].

Нагрузочная стресс-ЭхоКГ была предложена для стратификации риска у асимптомных пациентов с выраженным аортальным стенозом [44]. По некоторым данным, увеличение среднего градиента давления при физической нагрузке позволяет прогнозировать исход и получить больше информации, чем при обычном нагрузочном тесте. Для подтверждения этих данных и рекомендации их использования в клинической практике необходимы дополнительные исследования.

Применение многослойной КТ [45] и МРТ [46] позволяет улучшить оценку состояния восходящей аорты. КТ обеспечивает высокую чувствительность и специфичность при диагностике стенозов венечных артерий высокой степени и может быть полезна в исключении ИБС у пациентов, которым запланировано выполнение оперативного вмешательства. Электронно-лучевая КТ помогает в определении степени кальцификации клапана и соответственно в оценке прогноза [47]. Она также позволяет измерить площадь клапана, размер кольца аорты, а также расстояние между створками АК и коронарными устьями, что необходимо перед выполнением транскатетерной имплантации АК [48]. Для полноценного определения роли многослойной КТ и ее ценности в свете соотношения стоимости и пользы по сравнению с ЭхоКГ требуются дополнительные данные.

Как было показано в предварительных исследованиях, содержание натрийуретических пептидов, особенно мозгового натрийуретического пептида и его предшественника, увеличивается в зависимости от тяжести симптомов и степени дисфункции ЛЖ. Эти измерения могут быть ценным дополнением для определения риска прогрессирования заболевания у пациентов с симптомами, допускающими двоякое толкование [49]. Для внедрения этих методов в практику в целях определения оптимальных сроков проведения операции потребуются большие проспективные исследования.

Так как большинство пациентов с аортальным стенозом составляют пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, предоперационная оценка также должна включать всесторонний поиск экстракардиальной патологии и атеросклероза другой локализации.

ИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроградную катетеризацию ЛЖ для оценки тяжести аортального стеноза применяют только в тех случаях, когда ЭхоКГ неинформативна [11, 12]. Это исследование следует выполнять с осторожностью, так как его проведение сопровождается определенным риском [50].

Коронарография остается "золотым стандартом" диагностики ИБС и, в соответствии с руководствами, ее следует выполнять перед операцией [11, 12].

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В нескольких недавно проведенных проспективных исследованиях было изучено естественное течение аортального стеноза [25, 51-56]. Среднее снижение площади клапана составляет около $0,1 \text{ см}^2$ в год, увеличение градиента - 7 мм рт.ст. в год, а увеличение пиковой аортальной скорости изгнания крови - 0,25 м/с. В целом, коэффициент прогрессии линейный, хотя он заметно варьирует у разных пациентов. Более быстрая прогрессия связана с более высокой вероятностью возникновения неблагоприятных событий, хотя специфическая степень сужения клапана, ассоциированная с клиническими симптомами, также демонстрирует значительную индивидуальную вариабельность. Почти у всех пациентов с двухстворчатыми клапанами со временем развивается выраженная обструкция (особенно при типе R-N), в то время как только у относительно небольшой части больных с трехстворчатыми клапанами возникает тяжелый аортальный стеноз [56].

Большие популяционные исследования показали, что даже аортальный склероз оказывает важное влияние на прогноз, поскольку он ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности на 50% [25]. Аортальный стеноз незначительной или умеренной степени не относят к заболеваниям с доброкачественным течением, так как он связан со значительным риском смерти [25, 55]. Прогрессирование и развитие тяжелого стеноза может быть более стремительным, чем предполагали ранее. Тем не менее это только частично объясняет высокую смертность, так как более 50% летальных исходов не связаны с поражением сердца. Механизм этой взаимосвязи неясен и, вероятнее всего, связан с атеросклерозом сердечно-сосудистой системы, эндотелиальной дисфункцией или другими, еще неизвестными факторами.

В течение длительного латентного периода симптомы у пациентов отсутствуют. Тем не менее длительность бессимптомной фазы подвержена индивидуальным различиям. ВСС - частая причина смерти симптомных пациентов, но ее редко регистрируют у асимптомных больных (не более 1% в год) [51-54]. Данные о средней выживаемости при отсутствии симптомов в течение двух лет различны - от 20 до 50% и более. Нижний показатель следует воспринимать с осторожностью, так как некоторые пациенты в этих исследованиях перенесли хирургическое вмешательство в бессимптомной стадии заболевания. Недавно были идентифицированы предикторы прогрессирования аортального стеноза и, следовательно, неблагоприятного исхода у асимптомных пациентов. Ниже перечислены основные предрасполагающие факторы.

- Клинические факторы: старческий возраст, курение, ИБС, гипертензия, дислипидемия, высокий индекс массы тела, метаболический синдром, ХПН, митральная аннулярная кальцификация, первоначальная площадь АК [25, 52-55].
- ЭхоКГ-факторы: кальцификация клапана, пиковая аортальная скорость изгнания, ФВ ЛЖ. В исследовании Розенхек и соавт. [54] комбинация умеренной и выраженной кальцификации и быстрого увеличения пиковой скорости кровотока была обнаружена у 79% пациентов, перенесших хирургическое вмешательство или у которых симптомы возникли и прогрессировали в течение двух лет (рис. 21.5).

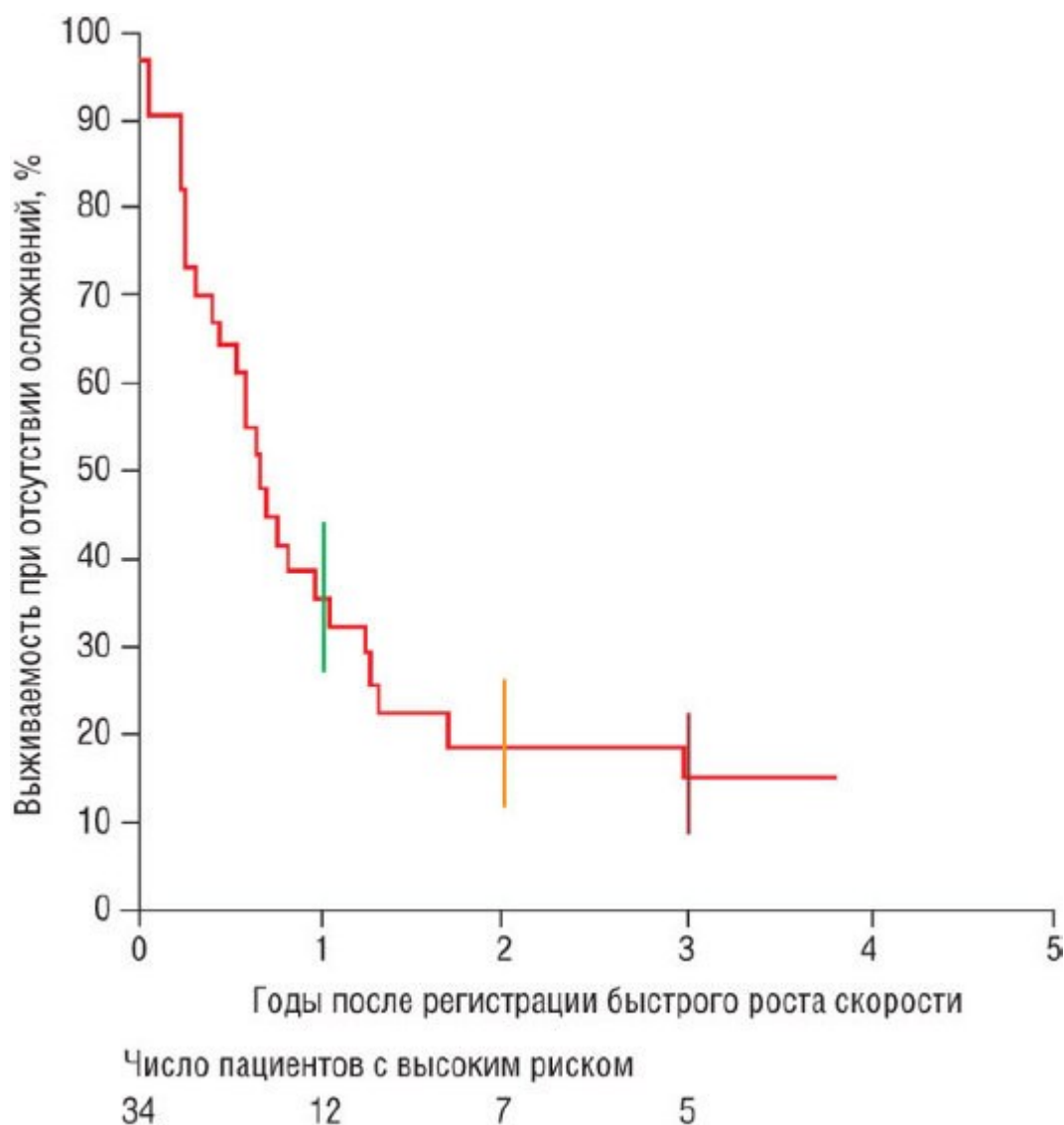


Рис. 21.5. Итоги заболевания у асимптомных пациентов с выраженным аортальным стенозом: анализ выживаемости Каплана-Мейера при отсутствии осложнений у 34 пациентов с умеренной и выраженной кальцификацией АК и быстрым ростом скорости аортального потока (по меньшей мере, на 0,3 м/с в течение одного года). Вертикальными линиями показаны стандартные ошибки. Источник (с разрешения): Rosenhek R., Binder T., Porenta G. et al. Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis // N. Engl. J. Med. - 2000. - N. 343. -P. 611-617.

- Тестирование с физической нагрузкой: возникновение симптомов при физической нагрузке у физически активных пациентов (особенно в возрасте младше 70 лет) свидетельствует о большой вероятности их манифестации в течение 12 мес. Последние данные демонстрируют низкую прогностическую ценность аномальной реакции АД и еще меньшую ценность депрессии сегмента ST по сравнению с симптомами неблагоприятного исхода [43].
- Пациенты с двухстворчатым АК, особенно лица с ЭхоКГ-признаками дегенеративного поражения клапана, подвергаются большому риску возникновения сердечных заболеваний (40%), в основном развитию аортального стеноза, в течение 20 лет. Кроме того, у них значителен риск возникновения осложнений, связанных с АК. Дилатация аорты не зависит от функции клапана, и частота ее прогрессирования повышается с увеличением диаметра аорты, хотя не может быть достоверно предсказана у конкретного пациента [56].

При существовании любых симптомов исход считают неблагоприятным с коэффициентом выживаемости 15-50% в течение пяти лет [51]. Среди лиц старшего возраста наиболее серьезные предикторы неблагоприятного исхода - СН III-IV функционального класса по NYHA, сопутствующая недостаточность МК и дисфункция ЛЖ. Комбинация этих трех факторов формирует группу больных особенно высокого риска с выживаемостью 30% в течение трех лет [15].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Принимая во внимание связь аортального стеноза и системного атеросклероза, желательно оценить потенциальное влияние модификации факторов риска на прогрессирование аортального стеноза. Хотя некоторые ретроспективные исследования показали положительный эффект применения статинов на прогрессирование аортального стеноза, данные все еще противоречивы. Два рандомизированных исследования, оценившие влияние лечения статинами на пациентов, не имевших других показаний к назначению этих препаратов, дали негативные результаты, так как у больных отсутствовало замедление развития заболевания или его регрессия по клиническим и ЭхоКГ-признакам [57, 58]. До получения дальнейших результатов аортальный стеноз нельзя считать показанием к назначению статинов. Необходимы дополнительные данные для оценки влияния статинов, на которой начато лечение, на его эффективность и способность статинов предотвращать развитие аортального стеноза. Кроме того, необходимо уточнить влияние иАПФ на прогрессирование стеноза.

Тем не менее на основании руководств по вторичной профилактике атеросклероза настоятельно рекомендована модификация факторов риска атеросклероза.

Пациенты с клиническими симптомами нуждаются в раннем проведении хирургических вмешательств, так как никакое медикаментозное лечение аортального стеноза не способно заменить операцию. Для лечения пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству и СН применяют дигоксин, диуретики, иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Назначения β -адреноблокаторов в этих обстоятельствах следует избегать. Некоторым пациентам с отеком легких под контролем гемодинамики можно назначать нитропруссид натрия.

Необходимо проводить лечение сопутствующей гипертензии, но во избежание гипотензии дозу препаратов следует с осторожностью титровать. Кроме того, требуется систематическая оценка состояния пациента.

Особенно важно сохранение синусового ритма. Профи-лактику эндокардита проводят согласно руководствам [59] (см. главу 22 "Инфекционный эндокардит").

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Замена АК - окончательный этап лечения тяжелого стеноза. Для этих целей используют механические протезы или биопротезы (табл. 21.1).

Таблица 21.1. Тип оперативного вмешательства при одиночном левостороннем поражении клапана

Вмешательство, %	Аортальный стеноз, n=512	Аортальная недостаточность, n=119	Митральный стеноз, n=112	Митральная недостаточность, n=155
Механический протез	49	76	58	43
Биопротез	50	18	4,5	10
Восстановление клапана	0	1,7	3,5	47
Аллотрансплантат	0,6	2,6	0	0
Аутоотрансплантат	0,4	1,7	0	0
Чрескожное вмешательство	0	0	34	0

Изменено (с разрешения): Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease // Eur. Heart J. - 2003. - N. 24. - P. 1231-1243.

По данным современных исследований, операционная летальность при изолированном протезировании АК составляет около 2-5% среди пациентов в возрасте младше 70 лет и 5-15% - у пациентов в возрасте старше 70 лет, включая некоторых больных в возрасте старше 80 лет. Если одновременно с протезированием выполняют АКШ, то операционная летальность составляет 5-7% [2, 9, 20, 23, 24, 60-62]. Риск операционной летальности увеличивают следующие факторы: старческий возраст, сопутствующие заболевания, женский пол, высокий функциональный класс стенокардии, срочность операции, дисфункция ЛЖ, легочная гипертензия, сопутствующая ИБС, предшествующее АКШ или вмешательство на сердечных клапанах [60, 61]. После успешной замены АК показатели продолжительности жизни в отдаленном послеоперационном периоде близки к ожидаемым, симптомы менее выражены, а качество жизни существенно улучшается [63]. Факторы риска летального исхода включают возраст, сопутствующие заболевания, тяжелое функциональное состояние, необратимое повреждение миокарда, желудочковые аритмии и нелеченную сопутствующую ИБС. Плохие результаты операции могут быть следствием осложнений, связанных с протезами или субоптимальной гемодинамической производительностью протеза клапана [64]. Наконец, недавние исследования показали, что протезирование АК экономически эффективно для всех возрастных групп [65].

ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ЧРЕСКОЖНАЯ АОРТАЛЬНАЯ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКА

Эффективность чрескожной аортальной вальвулопластики ограничена размерами финальной площади клапана, обычно составляющими 0,7-1,1 см². Летальность и частота осложнений после этой процедуры высока (более 10%). Рестеноз и клиническое ухудшение у большинства пациентов отмечают через 6-12 мес, что приводит к получению во время наблюдения и в отдаленном периоде тех же результатов, что и при естественном течении заболевания [66].

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

По прошествии шести лет после первой имплантации АК человеку, проведенной Алианом Крийе, транскатетерная имплантация в настоящее время представляет динамическую область для исследования и развития [67-70]. Так, два устройства были запатентованы Европейским советом и внедрены в промышленность. Они состоят из трех створок клапана из перикарда, установленных на баллонно-расширяемом стенте в одном случае и на саморасширяющемся нитиновом стенте в другом случае (рис. 21.6, 21.7).

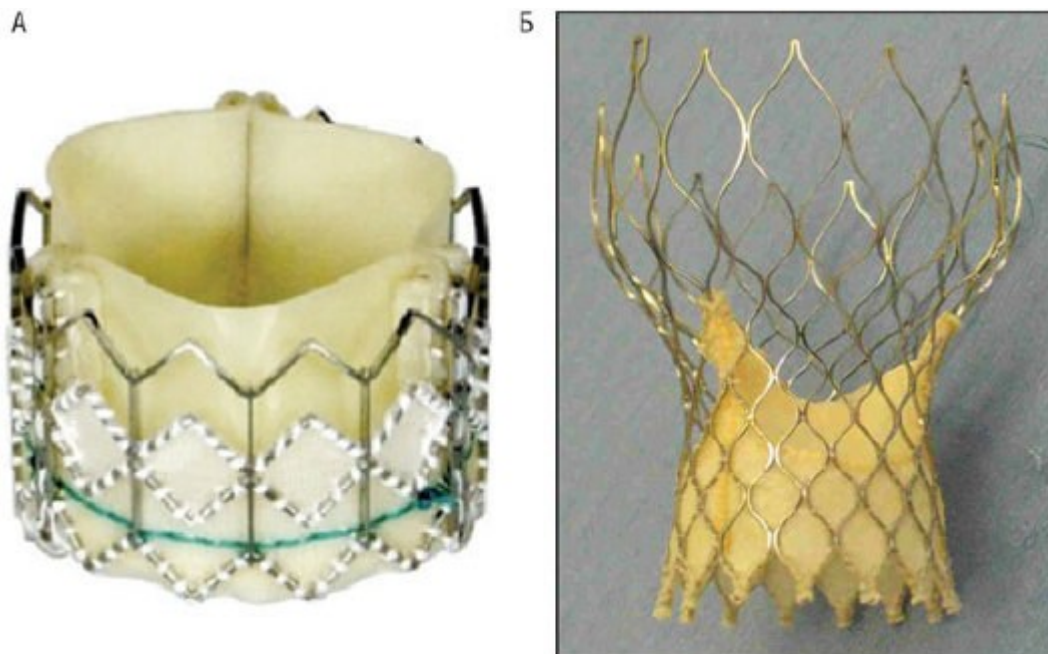


Рис. 21.6. Клапанные протезы со стентами для транскатетерной имплантации аортального клапана, выпускаемые в настоящее время: клапан Эдвардса-Сapiена (компания Edwards-Sapien Lifesciences Inc. USA), состоящий из трех створок из бычьего перикарда, помещенных в тубулярный щелевидный баллонорасширяемый стент из нержавеющей стали (А); система восстановления функции клапана CoreValve (компания CoreValve Inc

Irvine CA, USA), состоящая из трех створок клапана из свиного перикарда, помещенных в саморасширяющуюся нитиловую оболочку (Б).

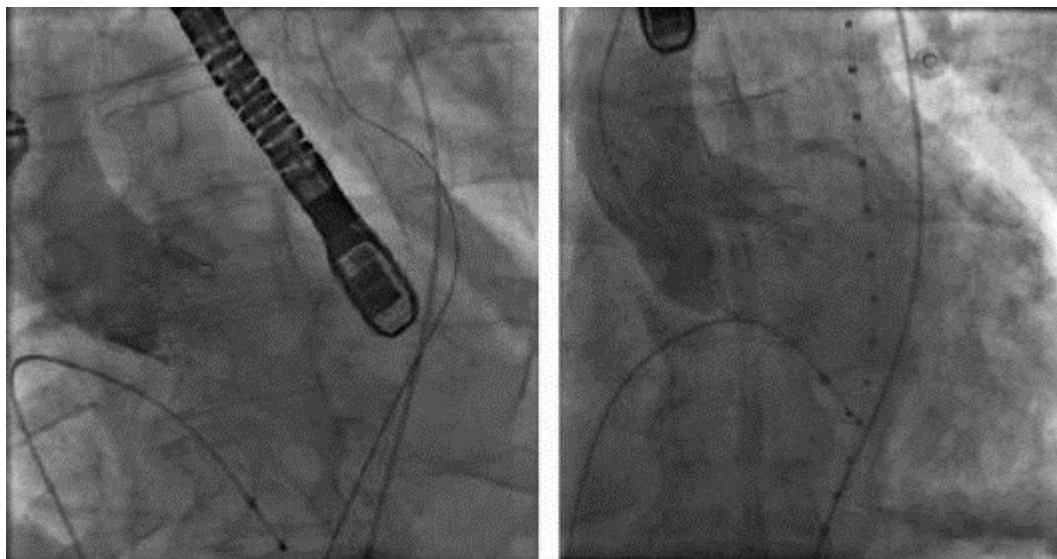


Рис. 21.7. Аортография, выполненная после транскатетерной имплантации аортального клапана: слева - транскатетерная имплантация АК с использованием баллонорасширяемого стента; справа - транскатетерная имплантация АК с использованием саморасширяющейся конструкции клапана со стентом. Материал предоставлен D. Himbert.

Транскатетерная имплантация АК была выполнена более чем 6000 пациентов, при этом использовали два доступа: ретроградный трансфеморальный [67, 68] и антеградный трансапикальный [69, 70] через мини-тора-котомию (ограниченную торакотомию).

Возраст большинства пациентов был старше 80 лет, при этом они находились в группе высокого риска или имели противопоказания к операции. Успех процедуры тесно связан с опытом ее проведения, и составляет около 90% в центрах, имеющих соответствующую квалификацию. Клапан функционирует хорошо, и его финальная площадь варьирует от 1,5 до 1,8 см².

Летальность в течение 30 сут составляет 5-18%. Острый ИМ регистрируют в 2-11% случаев, коронарную обструкцию - у менее чем 1% пациентов, выраженную аортальную недостаточность - в 5-10% случаев, эмболизацию протеза - в 1%, инсульт - в 3-9%, а АВ-блокаду - у 20% пациентов. Результаты в отдаленном периоде наблюдения (до двух лет) демонстрируют выживаемость 70-80% со значительным улучшением клинического состояния в большинстве случаев. При проведении в ходе наблюдения последовательных ЭхоКГ-исследований структурное повреждение ткани клапана не обнаружено.

В свете имеющегося опыта и, не забывая о предварительном характере этих результатов и обязательном ограничении любых выводов, можно заключить, что транскатетерная имплантация АК - вмешательство, обеспечивающее хорошие клинические и гемодинамические результаты в течение двух лет. Тем не менее технология требует дальнейшего усовершенствования в отношении сосудистого доступа, размера клапанного устройства и его размещения. Кроме того, неизвестны безопасность и долговечность биопротезов, а также возможность осуществления вмешательств на АК в дальнейшем [71].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Учитывая особенности контингента пациентов (люди старшего возраста с сопутствующими заболеваниями), отбор кандидатов, и особенно оценка риска, должны включать мультидисциплинарную консультацию между кардиологами, хирургами и анестезиологами.

Поэтапный подход к лечению аортального стеноза, соответствующий рекомендациям Европейского общества кардиологов, представлен на рис. 21.8 [11].

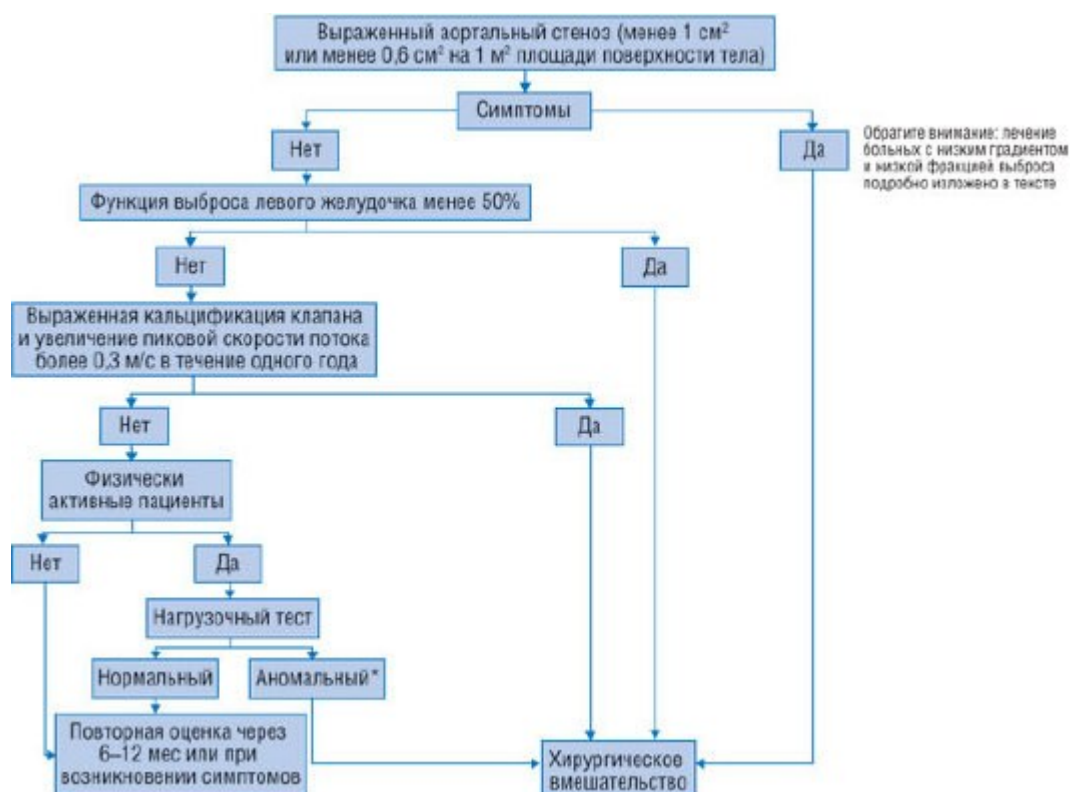


Рис. 21.8. Ведение пациентов с выраженным аортальным стенозом. * Нарушения нагрузочного теста определяют при возникновении симптомов во время проведения нагрузочного теста, падении АД ниже исходного значения или при комплексных желудочковых аритмиях. Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

СИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Симптомным пациентам с выраженным стенозом сразу после манифестации симптомов следует настоятельно рекомендовать выполнение ранней замены АК. В течение срока, пока средний градиент превышает 40 мм рт.ст., для проведения операции фактически не существует нижней границы ФВ.

Согласно современным данным, транскатетерную имплантацию АК можно выполнять в случае, если пациент имеет противопоказания к проведению операции или если вмешательство сопровождается высоким риском, при условии, что предполагаемая продолжительность жизни больного превышает один год и отсутствуют противопоказания к операции. Последние, в основном, связаны с размером кольца аорты и (или) патологическими изменениями периферических артерий (при использовании трансфеморального доступа) [71].

Показания к чрескожной аортальной вальвулопластике крайне ограничены. Ее можно рассматривать в качестве переходного этапа к хирургической операции или транскатетерной имплантации АК у гемодинамически нестабильных пациентов с высоким риском вмешательства, а также у больных с симптомами выраженного аортального стеноза, требующих проведения срочной операции другой локализации по жизненным показаниям. Иногда чрескожную аортальную вальвулопластику выполняют в качестве паллиативной процедуры в случаях, когда вмешательство противопоказано в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Наконец, пациентам, предполагаемая продолжительность жизни которых составляет менее одного года, желательно назначить медикаментозное лечение. В некоторых случаях следует понимать необходимость изменения этого подхода в зависимости от состояния больного.

АСИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Лечение таких больных требует осторожной оценки риска и преимуществ. Раннюю электрокардиографию операцию на бессимптомной стадии можно рекомендовать только пациентам с низким риском вмешательства. К таким случаям относят:

- бессимптомное течение заболевания, сопровождающееся сниженной функцией ЛЖ (ФВ менее 50%), не связанной с другой причиной;
- обнаружение ЭхоКГ-предикторов неблагоприятного исхода, что может указывать на выраженную кальцификацию клапана с быстрым ростом пиковой аортальной скорости ($\geq 0,3$ м/с в год);
- патологические результаты нагрузочного теста (особенно при возникновении симптомов), что служит четким показанием к операции у физически активных пациентов.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Пациенты со средней степенью аортального стеноза, нуждающиеся в АКШ или другой операции, в большинстве случаев имеют выраженные симптомы заболевания. Независимо от функционального статуса, больным с выраженным стенозом АК, которым проводят АКШ, операцию на аорте или другие клапанные операции, также следует выполнять замену АК.

У больных с выраженным аортальным стенозом и тяжелыми ССЗ проведение одномоментного АКШ обеспечивает меньшую летальность, чем у пациентов, которым не выполняли АКШ. Таким образом, по возможности АКШ следует проводить одномоментно с операцией на клапанах. Последние исследования продемонстрировали возможность потенциального выполнения у пациентов с аортальным стенозом чрескожной реваскуляризации миокарда вместо АКШ [72]. Тем не менее данные, доступные в настоящее время, недостаточны для рекомендации этого подхода всем больным, кроме группы пациентов высокого риска с ОКС или пациентов с нетяжелой степенью аортального стеноза.

Симультанные операции на дилатированной аорте (особенно при двухстворчатых клапанах) рекомендованы с теми же ограничениями, что и при недостаточности АК, и с использованием тех же методик.

При сочетании митральной недостаточности с аортальным стенозом, отсутствии морфологических аномалий клапана, дилатации митрального кольца или выраженных нарушений геометрии ЛЖ, хирургическое вмешательство на МК обычно не требуется, и его функциональная недостаточность часто разрешается после замены АК.

НАБЛЮДЕНИЕ

Асимптомных пациентов, не соответствующих критериям отбора на операцию, следует информировать о необходимости сообщения врачу о возникновении симптомов и их развитии. Обследование во время наблюдения за пациентом должно включать проведение ЭхоКГ, так как степень гемодинамических нарушений важна для принятия решения о стратегии лечения. У асимптомных пациентов стресс-тестирование также позволяет определить рекомендуемый уровень физической активности.

Тип и интервал наблюдения устанавливают на основе первичного обследования.

Если при первичной оценке обнаруживают среднюю и выраженную кальцификацию клапана и пиковую аортальную скорость потока, превышающую 4 м/с, то пациентов необходимо повторно обследовать каждые 6 мес для определения симптомов, изменения толерантности к нагрузке или проведения ЭхоКГ. Если пиковая аортальная скорость потока со времени последнего визита увеличилась (более 0,3 м/с в год) или присутствуют гемодинамические признаки прогрессирования заболевания, то следует рассмотреть возможность проведения операции. Если изменений нет и пациент остается асимптомным, то клиническое обследование выполняют через 6 мес, а клиническое обследование и ЭхоКГ - через 6-12 мес.

Пациентам, не соответствующим этим критериям, необходим ежегодный клинический осмотр. В более пристальном наблюдении нуждаются лица с пограничными показателями. Частоту выполнения ЭхоКГ следует адаптировать к клиническим данным.

Ближайшим родственникам пациентов с двухстворчатыми клапанами рекомендовано генетическое консультирование.

ОСОБЫЕ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ

ПАЦИЕНТЫ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Собственно возраст нельзя рассматривать в качестве противопоказания к операции. Решение следует принимать индивидуально, учитывая желание пациента, кардиальные и некардиальные факторы. Среди пациентов в возрасте 80-90 лет регистрируют более высокую операционную летальность и частоту осложнений; тем не менее вмешательство может продлить их жизнь и

улучшить ее качество [62, 63, 73]. К сожалению, повторные наблюдения показывают, что большую долю потенциальных кандидатов на операцию в настоящее время не направляют [74].

СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА И ВЫРАЖЕННАЯ КОРОНАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Одним из вариантов оперативного вмешательства может быть чрескожная реваскуляризация. Данные ретроспективного анализа показывают, что у пациентов со средним градиентом 30-50 мм рт.ст., нормальным кровотоком и площадью клапана 1,0-1,5 см² при выполнении одномоментной замены клапана и коронарной операции в большинстве случаев получают положительные результаты [75]. Тем не менее рекомендована индивидуальная оценка с учетом площади поверхности тела, индивидуальных гемодинамических показателей, предполагаемой продолжительности жизни, ожидаемой степени прогрессирования аортального стеноза, исхода и индивидуального риска замены клапана или проведения повторного вмешательства.

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ С НИЗКИМ ГРАДИЕНТОМ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Эта группа пациентов характеризуется тремя критериями:

- эффективная площадь устья менее 1 см²;
- ФВ ЛЖ менее 40%;
- средний градиент давления менее 30-40 мм рт.ст.;
- высокий операционный риск;
- плохой прогноз естественного течения заболевания.

Снижение ФВ у многих больных из этой группы преимущественно вызвано избыточной постнагрузкой, и функция ЛЖ после операции обычно улучшается [39, 40]. Пациентам с резервом сократимости следует выполнять операцию. Исход у больных с отсутствием резерва сократимости ухудшается вследствие высокой операционной летальности. Тем не менее выживаемость после операции повышается, а функция желудочка часто улучшается [76]. В связи с плохим естественным прогнозом таким пациентам следует проводить операцию, но решение необходимо принимать с учетом сопутствующих заболеваний и возможности осуществления реваскуляризации.

АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Аортальную недостаточность могут вызывать различные факторы, распределение которых с течением времени изменилось. Анализ этиологии и механизма развития недостаточности АК влияет на лечение пациента, особенно при вовлечении в патологический процесс восходящей аорты или при необходимости использования консервативных хирургических методов.

ЭТИОЛОГИЯ

Согласно Европейскому кардиологическому обзору, пороки сердца, дегенеративная аортальная недостаточность, наиболее распространенная в западных странах, составляет около половины всех случаев патологии [2]. Она имеет гетерогенный характер и включает повреждение створок клапана, которые становятся тонкими и легко пролабируют, и аневризматическую дилатацию восходящей аорты (преимущественно в области синусов Вальсальвы). Аневризма аорты даже при нормальных створках клапанов способна привести к развитию аортальной недостаточности, поскольку изменения геометрии корня аорты создают аномальную нагрузку в местах прикрепления створок [77].

Аневризму корня аорты обнаруживают при синдроме Марфана и редких дегенеративных заболеваниях, таких как синдром Элерса-Данло или несовершенный остеогенез. Она возникает вследствие дегенерации медиального слоя (кистозный медионекроз), обычно вызванной мутацией в гене, кодирующем фибриллин-1 [78]. Эта же этиология расширения восходящей аорты характерна и для пациентов, не страдающих системными заболеваниями соединительной ткани. Такой процесс называют аннуло-аортальной эктазией [79].

По данным Европейского кардиологического обзора, двухстворчатый АК обнаруживают в 15% случаев аортальной недостаточности. Недостаточность - более редкое осложнение двухстворчатого АК, чем стеноз. Частоту ее существования при ЭхоКГ недооценивают, так как при этом исследовании аортальную недостаточность определяют в 29% замененных впоследствии клапанах [80]. Наиболее распространенный механизм регургитации - пролапс клапана,

недостаточное сближение его створок, вторичное по отношению к дилатации восходящей аорты, и развитие инфекционного эндокардита. Восходящая аорта часто расширена, что наиболее выражено выше синусов Вальсальвы. Характер дилатации различается в зависимости от морфологии клапана [81]. Дилатированная восходящая аорта в сочетании с двухстворчатым клапаном связана с аномалиями аортальной стенки и не служит следствием одной только дисфункции клапана [82].

В Европе ревматизм - редкая причина развития аортальной недостаточности [2], но он остается распространенным в развивающихся странах. Центральная регургитация возникает вследствие утолщения и ретракции створок АК.

Эндокардит по-прежнему составляет 10% причин развития недостаточности АК [2]. Регургитация связана с надрывом или перфорацией створки клапана и, в определенных случаях, с перивальвулярным абсцессом, сообщающимся с аортой и ЛЖ.

Аортит - гетерогенная группа заболеваний, менее чем в 5% случаев приводящая к развитию недостаточности АК [2]. Аортит может развиваться при воспалительных заболеваниях, таких как анкилозирующий спондилит, артериит Такаясу, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета, гигантоклеточный артериит, рецидивирующий полихондрит или сифилис.

Расслаивающаяся аневризма восходящей аорты нарушает поддержку створок комиссурами и вызывает развитие острой недостаточности АК, которую больные обычно переносят достаточно легко, хотя ее основное осложнение - тампонада перикарда.

Кроме двухстворчатого АК, аортальная недостаточность может быть ассоциирована с ДМЖП или субвальвулярным аортальным стенозом, при котором регургитация вызвана нарушением тока крови.

Другие редкие причины - травматическое повреждение, лучевое и медикаментозное воздействие на АК.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Острая выраженная аортальная недостаточность при недилатированном ЛЖ вызывает резкое повышение КДД и сердечного выброса. При хронической аортальной недостаточности прогрессирующее увеличение ЛЖ сохраняет его эластичность в приемлемых пределах, что способствует снижению КДД в ЛЖ. Увеличение объема последнего приводит к росту общего УО, что компенсирует объем регургитации и позволяет сохранить нормальный сердечный выброс. Увеличение постнагрузки компенсируется эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Эта компенсация перегрузки объемом и давлением объясняет, почему пациенты с хронической выраженной аортальной недостаточностью остаются асимптомными в течение длительного времени [83]. Во многих случаях манифестация симптомов служит следствием систолической дисфункции ЛЖ. Последняя в связи с несоответствием постнагрузки потенциально обратима, но если она связана с органическим заболеванием миокарда, то может сохраняться после коррекции недостаточности АК.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ

Острая аортальная недостаточность вследствие быстрого подъема КДД в нерасширенном и неэластичном ЛЖ быстро приводит к одышке, нарушающей трудоспособность, или отеку легких.

Для хронической аортальной недостаточности характерен длительный латентный период. Одышка при физической нагрузке возникает на поздних стадиях заболевания, что связано с увеличением КДД в ЛЖ. Даже при отсутствии атеросклеротических изменений вследствие снижения перфузии миокарда (т.е. уменьшения аортального диастолического давления) и увеличения потребности в кислороде может развиваться стенокардия. ВСС регистрируют редко.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Усиленная артериальная пульсация связана с увеличением УО и обратным током крови во время диастолы. Основной клинический признак хронической аортальной недостаточности - увеличение пульсового давления. Классические периферические симптомы недостаточности АК:

- пульс Корригана по типу гидравлического удара с резким расширением и быстрым ослаблением на уровне ногтевых фаланг;

- симптом Мюссе - покачивание головы (так называемый кивательный гиперкинез головы) вслед за усиленной пульсацией сонных артерий;
- симптом Дюрозье - систолический и диастолический шум на уровне бедренных артерий.

Верхушечный толчок ЛЖ расширен и смещен влево в результате дилатации ЛЖ.

Голодиастолический (в течение всей диастолы) шум максимально слышен на левой стеральной границе и лучше всего выслушивается в положении пациента сидя. Обычно он дующий, с ранним пиком и декреcendo (снижением громкости). Нередко он ассоциирован с мезодиастолическим шумом, вызванным увеличением УО. Если диастолический шум распространяется до правой стеральной границы, то в качестве причины аортальной недостаточности необходимо обследовать корень аорты. Другой признак выраженной недостаточности АК - верхушечный диастолический низкочастотный шум Остина Флинта, вызванный потоком крови, направленным в переднюю створку, что вызывает вибрацию и возникновение мезодиастолического шума ("пистолетный выстрел"), выслушиваемого на уровне бедренных артерий. II тон на аорте в случае аневризмы ее корня может быть более громким. При декомпенсации ЛЖ пульсовое давление уменьшается и на верхушке может возникать III тон.

При острой аортальной недостаточности у пациентов могут развиваться тахикардия и симптомы отека легких. Диастолический шум и периферические симптомы ослабевают, так как пульсовое давление снижается.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Основной ЭКГ-признак аортальной недостаточности - гипертрофия ЛЖ.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Основное изменение, обнаруживаемое при рентгенографии грудной клетки при хронической аортальной недостаточности, - кардиомегалия. Признаки левожелудочковой СН часто присутствуют при острой недостаточности и редко - на поздних стадиях развития хронической. Рентгенография грудной клетки - специфичное, но не чувствительное исследование для диагностики аневризмы восходящей аорты.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Трансторакальная и (или) транспищеводная ЭхоКГ позволяет точно оценить анатомическое строение створок АК и корня аорты, и, таким образом, вносит свой вклад в установление этиологии и механизма развития аортальной недостаточности. Транспищеводная ЭхоКГ - более точное исследование, и при рассмотрении возможности использования консервативных хирургических методов его следует выполнять в предоперационном периоде. Можно выделить три механизма развития недостаточности АК:

- тип I - увеличение корня аорты при нормальных створках клапана;
- тип II - пролапс створок клапана или фенестрация;
- тип III - недостаточное качество или количество ткани створки клапана [84] (рис. 21.9).

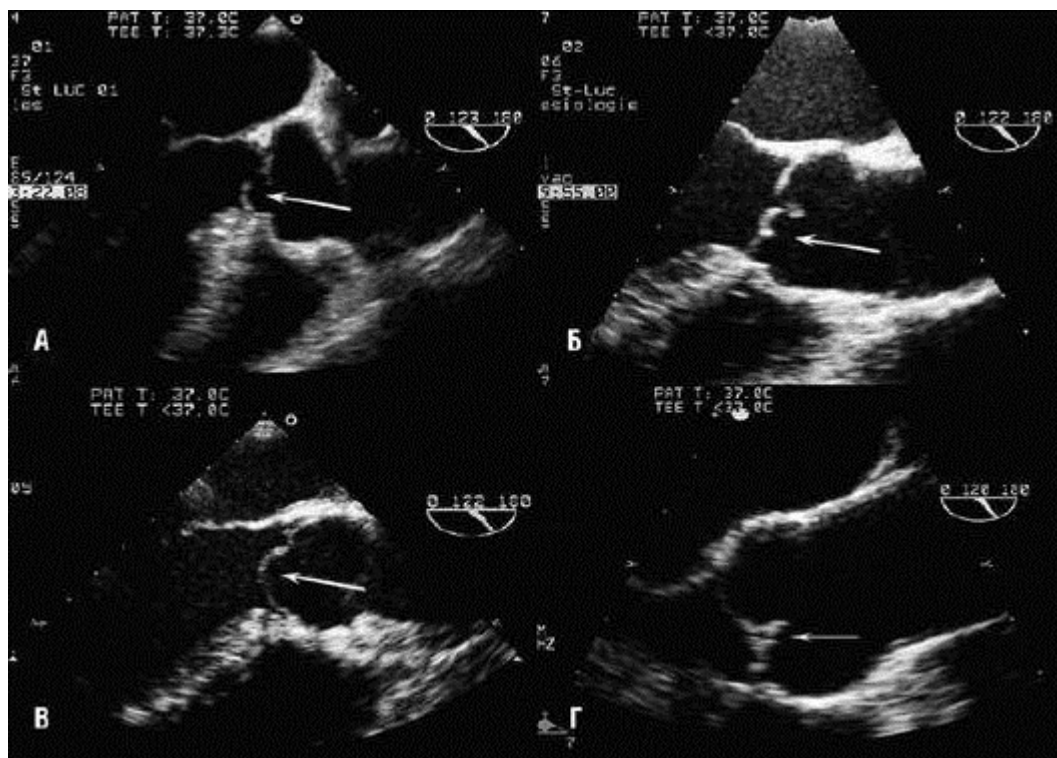


Рис. 21.9. Эхокардиографический функциональный анализ аортальной недостаточности. Характерные признаки повреждений II типа при аортальной недостаточности: избыточная подвижность передней створки (А); частичный пролапс створки с провисанием ее средней части (Б); полный пролапс створки (В); фенестрация свободного края (Г). Изменено (с разрешения): Le Polain de Waroux J.B., Pouleur A.C., Goffinet C. et al. Functional anatomy of aortic regurgitation. Accuracy, prediction of surgical repairability, and outcome implications of transesophageal echocardiography // *Circulation*. - 2007. - N. 116. - P. 1264-1269.

Для количественной оценки аортальной недостаточности было предложено несколько показателей. Чаще всего используют оценку ширины потока регургитации в начале и его распространение в ЛЖ в режиме цветной доплерографии (рис. 21.10). Измерения с использованием постоянно-волновой доплерографии демонстрируют уменьшение аортального потока регургитации и диастолического обратного тока в нисходящей аорте. Все эти показатели подвержены влиянию нагрузки и степени эластичности восходящей аорты и ЛЖ. Количественная доплеровская ЭхоКГ использует уравнение непрерывности или анализ проксимальной площади поверхности равных значений скорости, менее чувствительный к влиянию нагрузки. Критерии диагностики выраженной недостаточности АК: эффективная регургитантная площадь устья более $0,3 \text{ см}^2$, регургитантный объем более 60 мл или фракция регургитации, превышающая 50% [11-13]. Количественные измерения более предпочтительны, но менее достоверны, чем при недостаточности МК. Таким образом, необходимо комбинировать различные методы определения тяжести аортальной недостаточности и проверять их соответствие (табл. 21.2).

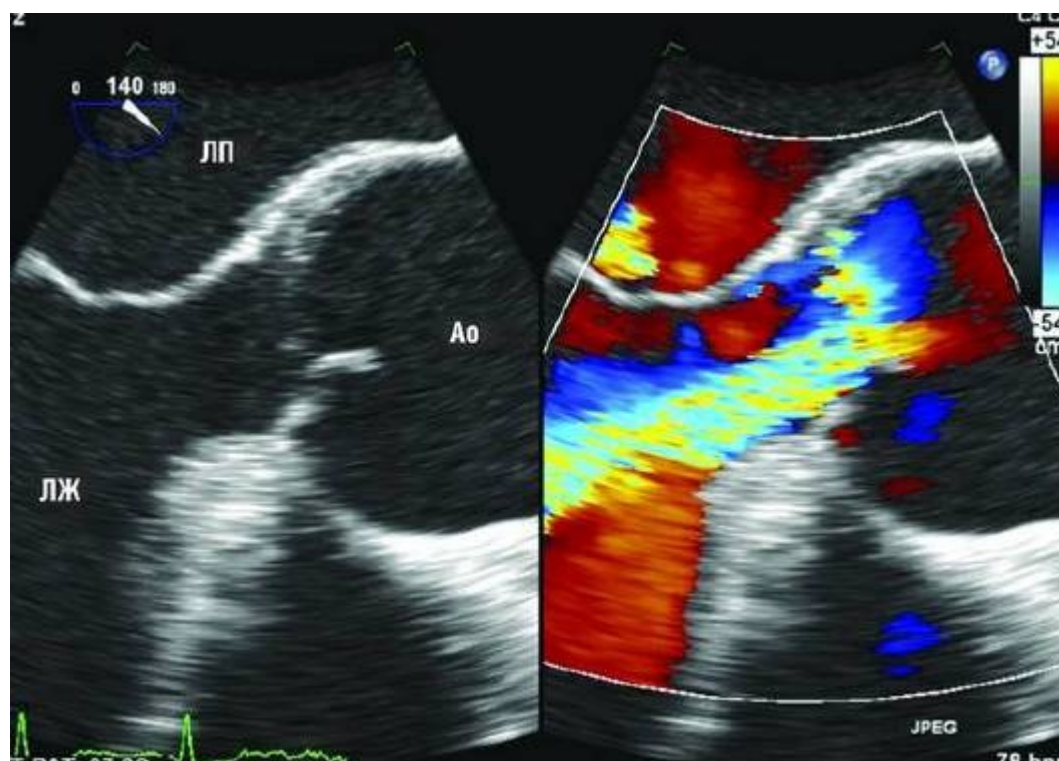


Рис. 21.10. Выраженная аортальная недостаточность (транспицеводная ЭхоКГ): цветное изображение потока, демонстрирующее эксцентрическую аортальную недостаточность, вызванную пролапсом некоронарной створки. Ao - аорта; ЛЖ - левый желудочек; ЛП - левое предсердие. Материал предоставлен E. Brochet.

Таблица 21.2. Критерии определения выраженной клапанной регургитации (интегральный подход)

Критерии	Аортальная недостаточность	Митральная недостаточность	Трикуспидальная недостаточность
Специфические признаки выраженной регургитации	<ul style="list-style-type: none"> • Ширина центрального потока $\geq 65\%$ выходного тракта ЛЖ¹; • <i>vena contracta</i> $> 0,6$ см¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ширина <i>vena contracta</i> $\geq 0,7$ см с выраженным центральным потоком (площадь $> 40\%$ ЛП) или с потоком, ударяющимся о стенку любого размера с вихревым движением в ЛП¹; • сильный поток конвергенции³; • систолическая реверсия тока крови в легочных венах; • выраженная избыточная подвижность МК или разорванной папиллярной мышцы 	<ul style="list-style-type: none"> • Ширина <i>vena contracta</i> $> 0,7$ см; • сильный поток конвергенции³; • систолическая реверсия тока крови в печеночных венах
Дополнительные признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Полупериод давления < 200 мс; • голодиастолический обратный ток крови в нис-ходящей аорте; 	<ul style="list-style-type: none"> • Плотные треугольные продолжительные волны, непрерывные доплеровские колебания потока митральной регургитации; • Е-волновой доминантный 	<ul style="list-style-type: none"> • Плотные треугольные непрерывные доплеровские колебания сигнала трикуспидальной недостаточности с ранним пиком;

	<ul style="list-style-type: none"> • умеренное или большое увеличение ЛЖ² 	<ul style="list-style-type: none"> митральный поток внутрь ($E > 1,2 \text{ м/с}^4$); • увеличение размера⁵ ЛЖ и ЛП (особенно при нормальной функции ЛЖ) 	<ul style="list-style-type: none"> • дилатация нижней полой вены и вариабельность респираторного диаметра $\ll 50\%$; • выраженная транскуспидальная Е-волна, особенно при $> 1 \text{ м/с}$; • дилатация ПЖ и ПП
Количественные параметры			
Объем регургитации, мл/уд	≥ 60	≥ 60	-
Фракция регургитации, %	≥ 50	≥ 50	-
Эффективная площадь отверстия регургитации, см^2	$\geq 0,30$	$\geq 0,40$	-

Примечания. ¹ - при пределе Никвиста 50-60 см/с.

² - большой поток конвергенции определяют при радиусе $\geq 0,9 \text{ см}$ при центральных потоках с исходным смещением по Никвисту 40 см/с; пределы для эксцентрических потоков выше, и в них должен быть правильно определен угол.

³ - обычно у лиц в возрасте старше 50 лет или при нарушении расслабления в отсутствие митрального стеноза или других причин повышения давления в ЛП.

⁴ - при отсутствии других причин дилатации ЛЖ.

⁵ - при отсутствии других причин дилатации ЛЖ и ЛП и острой митральной недостаточности.

Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

Морфологическое исследование восходящей аорты имеет особое значение при дегенеративной недостаточности АК. Диаметр следует измерить на уровне кольца аорты, синуса Вальсальвы, синотубулярного соединения и восходящей аорты [85] (рис. 21.11).

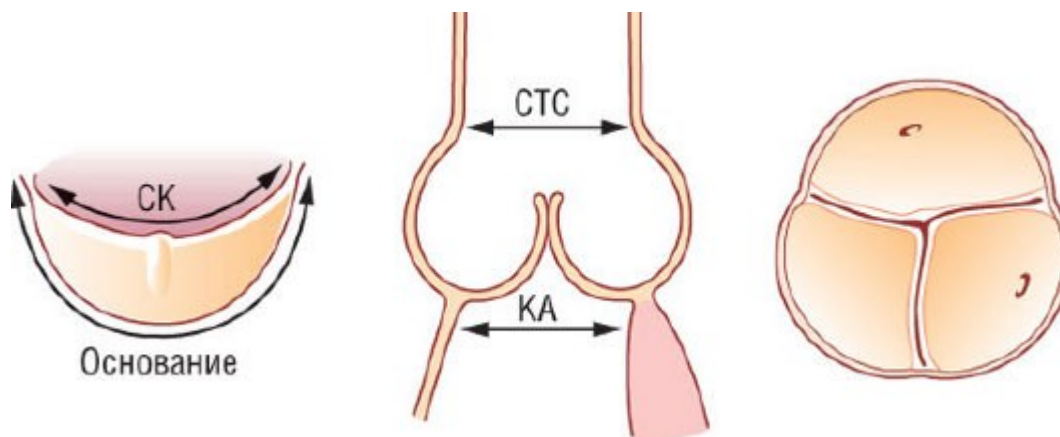


Рис. 21.11. Геометрические взаимоотношения корня аорты: КА - кольцо аорты; СК - свободный край; СТС - синотубулярное соединение. Изменено (с разрешения): David T.

Aortic valve repair and aortic valve-sparing operations. Cardiac Surgery in the Adult. - New York: McGraw-Hill, 2003. - P. 811-823.

Референтным считают измерение размеров ЛЖ с помощью ЭхоКГ в двигательном-временном режиме, что было использовано в прогностических исследованиях.

Кроме того, требуется исследование других клапанов, поскольку изменения МК могут быть связаны, например, с синдромом Марфана или ревматической недостаточностью АК.

ДРУГИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особый интерес в нагрузочном тестировании представляет объективная оценка способности переносить физическую нагрузку. Исследование прогностической ценности нагрузочного тестирования в сочетании с ЭКГ, ЭхоКГ или радионуклидной вентрикулографией привело к получению противоречивых результатов. Этим можно объяснить то, почему использование указанных методов не рекомендовано различными руководствами [11, 12].

Морфологию восходящей аорты можно проанализировать и точно количественно оценить при использовании КТ или МРТ. Исследование всех сегментов грудной аорты особенно важно у пациентов с синдромом Марфана и двухстворчатыми клапанами.

МРТ также можно применять для количественной оценки аортальной недостаточности, измерения объемов и ФВ ЛЖ [86].

ИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественную оценку недостаточности АК, объемов ЛЖ и ФВ обычно проводят при ЭхоКГ.

Коронарную ангиографию, как правило, проводят при предоперационном обследовании [11, 12]. В определенных случаях аортальной недостаточности, особенно при расслоении аорты и инфекционном эндокардите с выраженными вегетациями, ее можно не выполнять.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Тяжесть аортальной недостаточности нарастает быстрее при средней степени регургитации по сравнению с малой, а также у пациентов с двухстворчатыми клапанами или дегенеративными изменениями по сравнению с недостаточностью АК ревматической этиологии [87, 88].

У асимптомных пациентов с хронической тяжелой недостаточностью АК и исходно нормальной функцией ЛЖ частоту манифестации симптомов, дисфункции ЛЖ или ВСС оценивают в 3-6% в год [87-93]. Наиболее частое осложнение - ухудшение функции ЛЖ. Риск ВСС низкий. Самый точный предиктор кардиологических осложнений - исходный КСО ЛЖ [89]. Следует принимать во внимание временные изменения размеров и функции ЛЖ. Манифестация симптомов, которой часто предшествует увеличение ЛЖ, указывает на неблагоприятный прогноз. Доказано, что предиктором прогноза также служит степень аортальной недостаточности, определенная с помощью количественных методов [90].

Риск развития осложнений, связанных с аортой (расслоение или разрыв), зависит, в основном, от ее диаметра. Он составляет более 20% в год при диаметре аорты более 4,25 см на 1 м² поверхности тела [94]. При двухстворчатом АК частота прогрессирования не зависит от функции клапана и более высока, чем у пациентов с ТК [95]. Риск возникновения осложнений выше при синдроме Марфана. Для прогнозирования степени увеличения восходящей аорты предложено использовать модели. Тем не менее, они не обеспечивают достоверный прогноз увеличения аорты у конкретного пациента. У больных с синдромом Марфана осложнения, связанные с аортой, регистрируют редко, если соотношение между наблюдаемым и прогнозируемым диаметром корня аорты не превышает 1,3 [96].

В отсутствии коррекции прогноз острой недостаточности АК неблагоприятный.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В рандомизированных исследованиях была изучена эффективность применения вазодилататоров у пациентов с хронической выраженной недостаточностью АК без дисфункции ЛЖ в отношении определения времени операции [91, 97]. Вследствие противоречивости их результатов использование указанных препаратов перед оперативным вмешательством при отсутствии системной гипертензии или явной СН не рекомендовано [11, 12].

У пациентов с синдромом Марфана β-адреноблокаторы могут замедлить дилатацию корня аорты и уменьшить риск аортальных осложнений [98]. Предварительные данные свидетельствуют о том,

что БРА могут сдерживать прогрессирование дилатации аорты, что связано с сохранением эластических волокон в стенке восходящей аорты [99]. Тем не менее их клиническую ценность необходимо подтвердить текущими исследованиями.

Медикаментозное лечение аортальной недостаточности должно включать профилактику эндокардита [59] (см. главу 22 "Инфекционный эндокардит").

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

МЕТОДЫ

В большинстве случаев при отсутствии сопутствующей аневризмы аорты хирургическое лечение состоит в замене АК. При сочетании аневризмы корня аорты и выраженной недостаточности АК эталонным методом служит замещение восходящей аорты с использованием композитного трансплантата, включающего аортальный протез, в сочетании с реимплантацией венечных артерий согласно технике операции Бенталла. Замещение только супракоронарного участка восходящей аорты технически легко выполнимо и может быть проведено, когда расширение локализовано в супракоронарной части восходящей аорты.

При операции Росса корень аорты замещают корнем ЛА пациента. Долговечность этого заменителя клапана в аортальной позиции достаточно высока [100]. Указанное вмешательство считают операцией выбора у новорожденных и детей, но в настоящее время его редко выполняют у взрослых [11].

В настоящее время растет интерес к консервативной хирургии (восстановление АК). Она сочетает различные методики операций на АК и восходящей аорте в соответствии с тщательным анализом анатомии и механизма развития аортальной недостаточности [78, 101, 102]. В этом случае важным фактором восстановления считают качество створок: они должны быть гибкими, а конечная длина свободного края должна быть в 1,5 раза короче, чем у основания в области прикрепления. Другие структуры, такие как кольцо и синотубулярное соединение, можно реадaptировать к створкам. Операция должна учитывать механизм развития аортальной недостаточности, который можно достоверно прогнозировать при проведении предоперационной транспищеводной ЭхоКГ [84].

При дилатации синотубулярного соединения аортальную недостаточность можно легко корректировать путем приведения в соответствие синотубулярного соединения и кольца, используя короткий дакроновый протез (рис. 21.12).

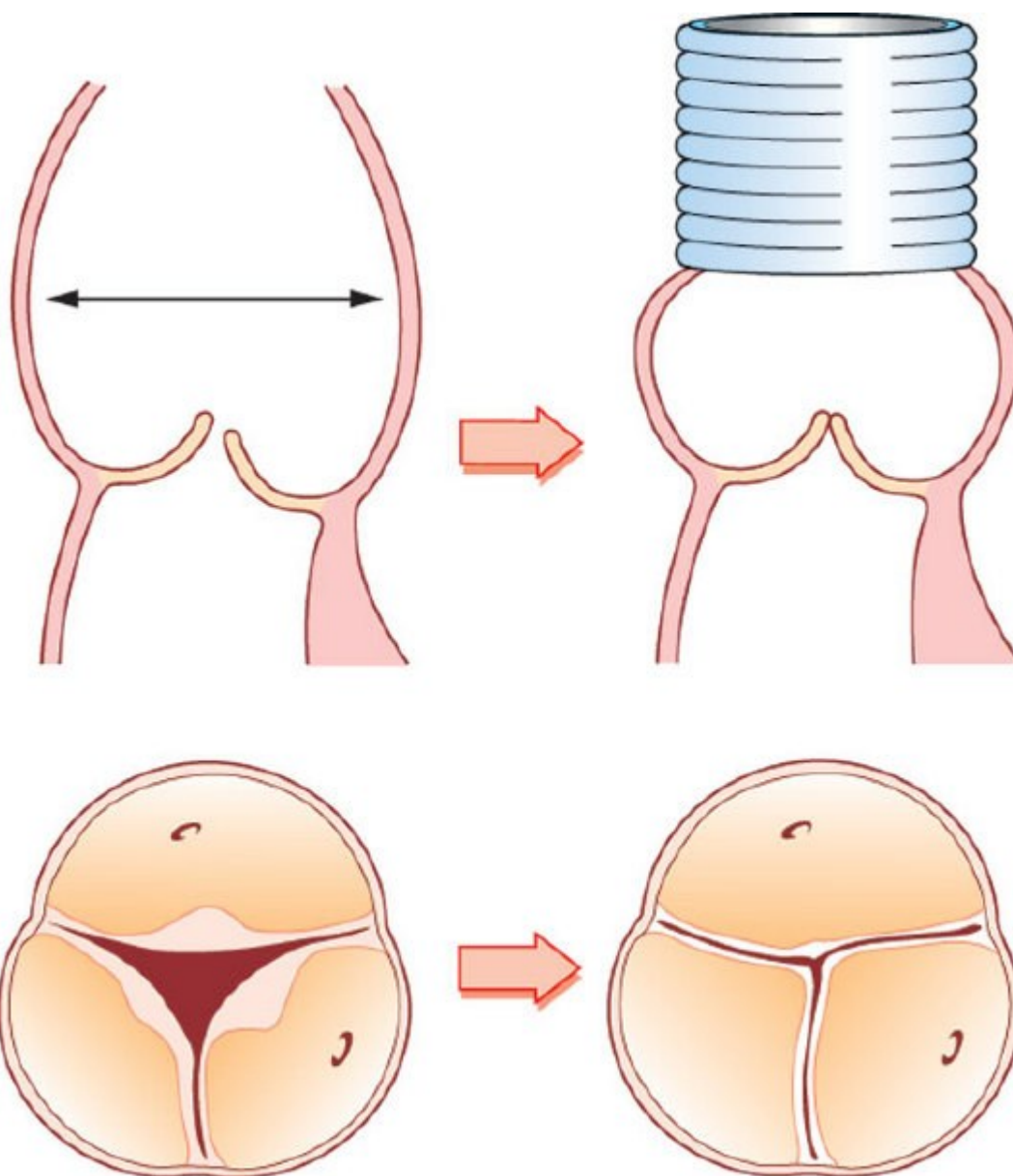


Рис. 21.12. Коррекция аортальной недостаточности посредством замещения восходящей аорты и приведения в соответствие синотубулярного соединения. Материал предоставлен T. David.

При аневризме корня аорты (рис. 21.13) используют две хирургические методики:

- ремоделирование корня аорты и замещение синусов Вальсальвы с применением аннулопластики или без нее [103], при этом диаметр протеза должен быть равен идеальному размеру синотубулярного соединения;
- реимплантацию АК внутри дакронового проводника [104] (рис. 21.14).

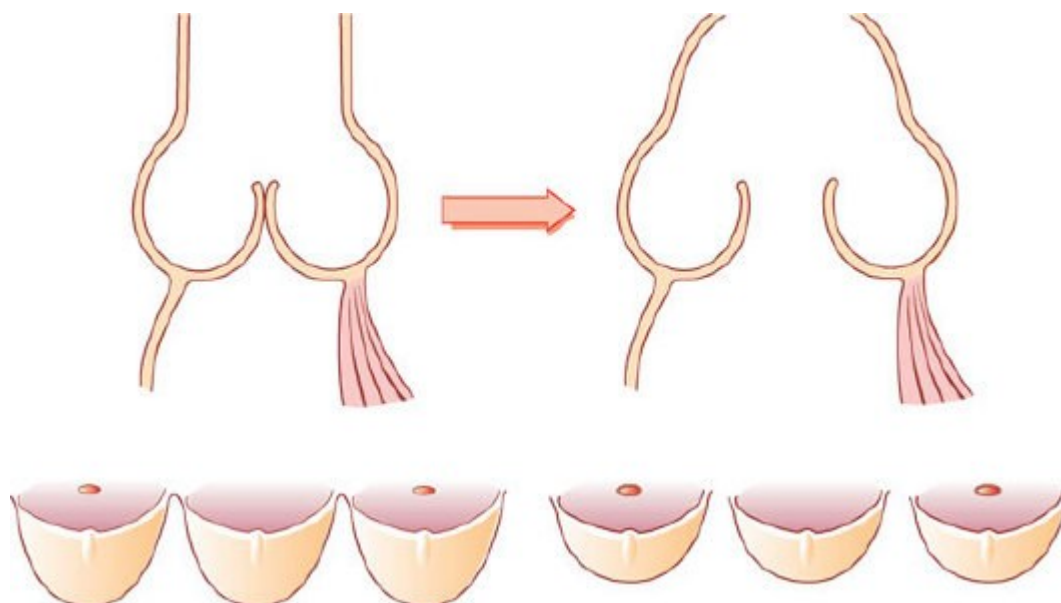


Рис. 21.13. Аневризма корня аорты с аннулоаортальной эктазией: слева - нормальное аортальное кольцо. Материал предоставлен T. David.

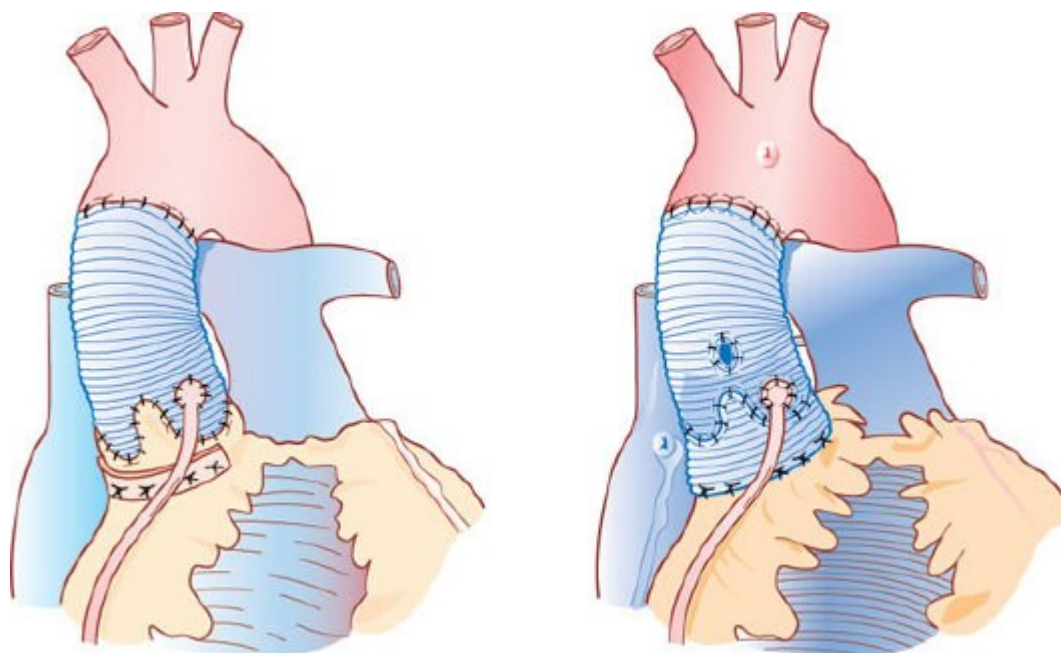


Рис. 21.14. Консервативные методы хирургического лечения аневризмы корня аорты: слева - ремоделирование корня аорты с помощью аортальной аннулопластики; справа - реимплантация АК внутрь дакронового шунта. Источник (с разрешения): David T. Aortic valve repair and aortic valve-sparing operations. Cardiac Surgery in the Adult. - New York: McGraw-Hill, 2003. - P. 811-823.

При аннулоэктазии и синдроме Марфана более предпочтительной по сравнению с ремоделированием считают методику реимплантации, так как она предотвращает дальнейшую или повторную дилатацию кольца аорты.

Патологические изменения створок клапана можно скорректировать посредством центральной пликации с возможным укреплением свободного края нитью гортекс^Р. Методику заплатного (лоскутного) восстановления можно использовать при перфорации. Двустворчатый клапан для достижения достаточного сопоставления створок моделируют с помощью резекции линии соединения (шва) общей пролабируемой створки и билатеральной комиссуропластики [105].

В настоящее время стандартом остается замещение клапана протезом, и другие операции выполняют лишь малой доле пациентов [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Операционная летальность при недостаточности АК низкая. Операционный риск четко связан с возрастом, степенью дисфункции ЛЖ и сопутствующими заболеваниями [106-113]. По данным недавно проведенных исследований, даже у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ зарегистрирована низкая операционная летальность [106, 107].

Отдаленные результаты хирургических вмешательств на клапанах при аортальной недостаточности тесно связаны с функционированием ЛЖ перед операцией [106-108]. Проспективные исследования установили пороговые значения размеров ЛЖ (например, КСО), влияющие на исход [11, 12]. Пороговые величины также учитывают и телосложение пациента [109]: предоперационный КСО ЛЖ менее 25 мм на 1 м² поверхности тела был ассоциирован с хорошими отдаленными результатами замены клапана [110].

Цель вмешательства - предупреждение осложнений со стороны аорты у пациентов с аневризмой. Изолированная замена клапана не предотвращает дальнейшую дилатацию аорты у пациентов, имеющих дилатацию восходящей аорты до операции [78, 79, 111]. Непосредственные и отдаленные результаты замены восходящей аорты с использованием композитного трансплантата при синдроме Марфана у пациентов, прошедших строгий отбор, очень хорошие при выполнении вмешательства опытной бригадой хирургов [112]. Эта методика также предпочтительна при аннулоаортальной эктазии.

Данные по консервативному хирургическому лечению ограничены и представлены экспертными центрами. По данным Якуба, 89% из 158 наблюдаемых пациентов в течение десяти лет не нуждались в замене клапана [103]. Дэвид при наблюдении за 120 пациентами показал, что операционная летальность составила 1,6%, десятилетняя выживаемость - 88%, отсутствие необходимости в замене клапана - 99%, а отсутствие, по меньшей мере, умеренной аортальной недостаточности - 83% [104].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Позапный подход к лечению недостаточности АК в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов представлен на рис. 21.15.

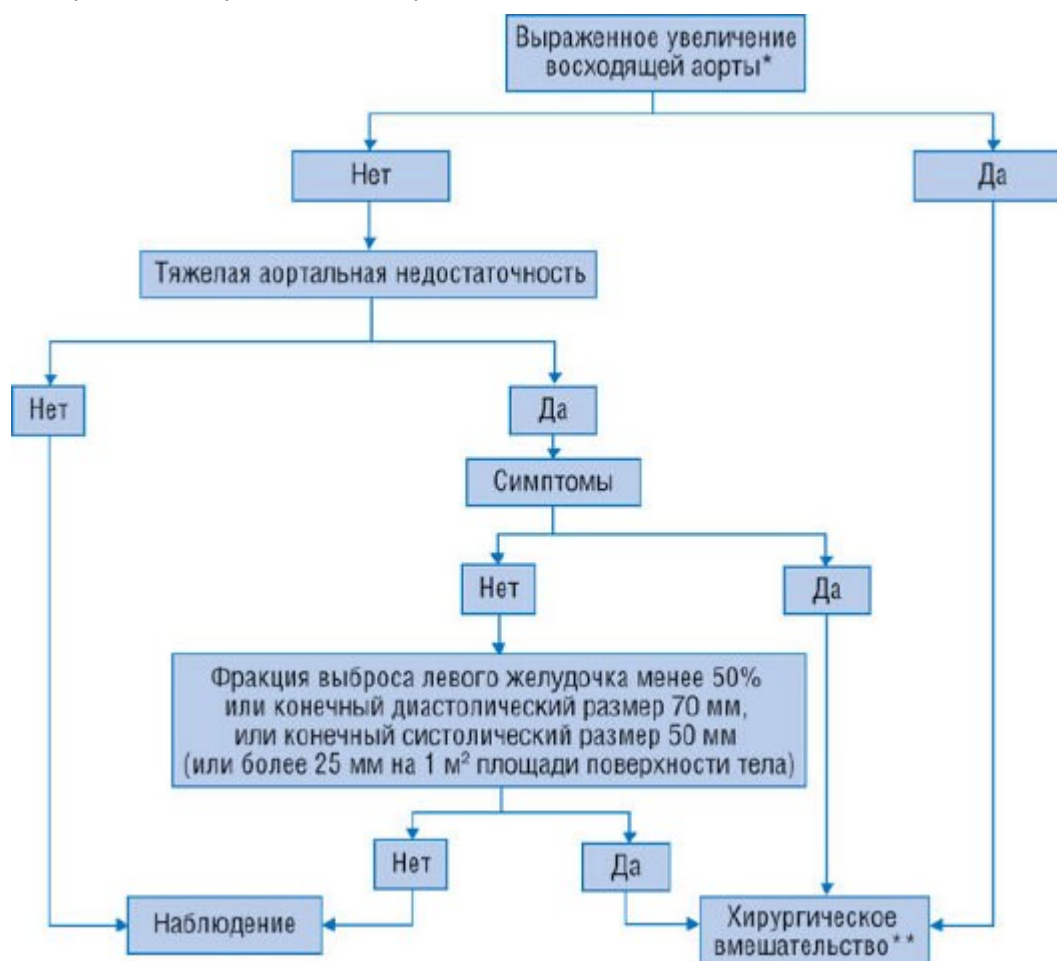


Рис. 21.15. Лечение аортальной недостаточности. * Максимальный диаметр аорты у пациентов с синдромом Марфана превышает 45 мм, у пациентов с ТК - ≥ 50 мм, у других больных - ≥ 55 мм. ** Хирургическое лечение проводят при возникновении значительных изменений в период наблюдения. Источник (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

СИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ АОРТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Манифестация симптомов или возникновение дисфункции ЛЖ существенно ухудшает прогноз, тем не менее это служит показанием к операции, даже в случаях, когда на фоне медикаментозного лечения отмечают временное улучшение. Операционная летальность сравнительно низкая. Вмешательство способствует уменьшению выраженности симптомов и улучшению отдаленного прогноза по сравнению с естественным течением заболевания. После операции пациенты с персистирующей систолической дисфункцией ЛЖ должны получать оптимальное медикаментозное лечение, соответствующее руководствам по лечению СН и включающее назначение иАПФ и β -адреноблокаторов. Существует гипотеза, что длительное лечение вазодилататорами обеспечивает лучшее сохранение функции ЛЖ в послеоперационном периоде [113].

Согласно современным данным, у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ замещение АК обладает преимуществом по сравнению с трансплантацией сердца. Тем не менее у больных со значительной дисфункцией ЛЖ окончательный выбор между заменой клапана, трансплантацией сердца или медикаментозным лечением осуществляют на индивидуальной основе.

АСИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ АОРТАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ

Раннее хирургическое вмешательство у асимптомных пациентов, проведенное с учетом размеров ЛЖ и (или) ФВ, улучшает отдаленные результаты и длительное сохранение функции ЛЖ, по сравнению с больными, прооперированными на более поздних стадиях заболевания. Операция рекомендована при бессимптомной недостаточности АК и ФВ ЛЖ менее 50%, КДД и КСД в ЛЖ соответственно более 70 мм рт.ст. и более 50 мм рт.ст. (25 мм на 1 м² поверхности тела) [11]. При определении показаний к операции следует учитывать временные изменения показателей ЛЖ.

Таким образом, решение о необходимости хирургического вмешательства зависит от общей оценки измерений, полученных при использовании различных методов визуализации, степени изменений размеров ЛЖ, его функции и диаметра восходящей аорты.

ПАЦИЕНТЫ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ

У пациентов с аневризмой аорты проведение хирургического вмешательства рекомендовано при максимальном диаметре аорты более 55 мм (независимо от степени аортальной недостаточности). Пороговая величина ниже у пациентов с двухстворчатым АК (50 мм) и при синдроме Марфана (45 мм). Если в связи с выраженностью аортальной недостаточности требуется замена клапана, то возможность замены восходящей аорты необходимо рассматривать при ее диаметре от 45 до 50 мм и в зависимости от этиологии [11, 12]. Решение должно быть адаптировано к возрасту пациента и размерам тела, хотя их четкие пороговые значения не обозначены.

Назначение β -адреноблокаторов рекомендовано больным с аневризмой восходящей аорты и должно быть систематическим при синдроме Марфана [78].

Пациентам, не имеющим показаний к операции, рекомендованы ежегодные осмотры. Решение о необходимости проведения ЭхоКГ зависит от выраженности аортальной недостаточности, измерений ЛЖ и аорты, полученных при первичном или предыдущих обследованиях. При существенном изменении размеров аорты или ЛЖ и достижении ими пороговых величин, указанных в руководствах, клиническое обследование и ЭхоКГ необходимо проводить каждые 6 мес [11].

Наконец, ближайшим родственникам больным с синдромом Марфана рекомендована скрининговая ЭхоКГ для диагностики бессимптомного увеличения восходящей аорты. Ее также желательно выполнять пациентам с двухстворчатым АК.

ОСТРАЯ АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В большинстве случаев острой недостаточности АК вследствие плохой гемодинамической толерантности рекомендована срочная операция.

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Выраженная недостаточность АК - особенно серьезное осложнение инфекционного эндокардита, в связи с чем до развития гемодинамической нестабильности, увеличивающей операционную летальность, требуется выполнение срочной операции (см. главу 22).

АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

У пациентов с гипертензией нередко развивается незначительная или умеренная аортальная недостаточность. Часто трудно определить долевое участие гипертензии и недостаточности АК в формировании гипертрофии и дисфункции ЛЖ, так как требует тщательной количественной оценки, анализа механизмов развития аортальной недостаточности и оптимизации контроля АД.

МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Хотя распространенность ревматизма в западных странах существенно снизилась, митральный стеноз все еще приводит к существенному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире [2, 6-8]. Лечение митрального стеноза кардинально изменилось после разработки чрескожной митральной баллонной комиссуротомии.

ЭТИОЛОГИЯ

Ревматизм сердца - причина большинства случаев митрального стеноза. Анатомические повреждения комбинируются в различных степенях: сращение одной или более комиссур; утолщение, фиброз и кальцификация клапанов; укорочение, утолщение и сращение субвальвулярного аппарата. В одной трети случаев в патологический процесс вовлечены другие клапаны (чаще ТК и АК) [114]. Дегенеративные и врожденные изменения МК обнаруживают крайне редко [2]. К другим причинам развития митрального стеноза относят карциноид, болезнь Фабри, мукополисахаридоз, болезнь Уиппла, подагру, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, лечение метисергидом^Р или обструкцию клапана опухолью предсердия или крупной вегетацией.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

После ревматической атаки изменения в клапане прогрессируют медленно и, в основном, стимулируются патологическим изменением кровотока, вызванным первичным и повторяющимися со временем приступами ревматизма.

Нормальная площадь МК составляет 4-6 см². Диа-столический трансвальвулярный градиент между ЛП и ЛЖ возникает, когда площадь МК достигает 2 см² или менее. Митральный стеноз считают значительным при площади клапана менее 1,5 см² или менее 1 см² на 1 м² поверхности тела у крупных пациентов. Обструкция клапана приводит к прогрессирующему ограничению сердечного выброса и увеличению давления в ЛП, что, в свою очередь, вызывает рост давления в малом круге кровообращения. Связанный с трансудацией из легочных капилляров отек легких возникает, когда среднее капиллярное давление заклинивания превышает 25 мм рт.ст. Трансвальвулярный градиент и его последствия в большой степени зависят от ЧСС и трансвальвулярного кровотока. Ограничение нагрузки мультифакторно, гетерогенно и индивидуально для каждой степени стеноза. Гетерогенность можно объяснить различиями в постепенном изменении УО во время нагрузки [115] и в АВ-растяжимости [116]. Низкая результирующая растяжимость в основном служит следствием низкой растяжимости ЛП и больше, чем в покое, ассоциирована с более высоким давлением в ЛА при нагрузке и выраженными симптомами. Степень легочной гипертензии вариабельна и часто представляет собой больше, чем пассивное увеличение давления, вызванное повышением давления в ЛП. Это может быть связано с первично обратимыми морфологическими изменениями легочной сосудистой сети, реактивной легочной вазоконстрикцией и сниженной растяжимостью легочной ткани [117]. Хроническая легочная гипертензия вызывает гипертрофию ПЖ, которая, потенциально усиливаясь в результате трикуспидальной недостаточности, вызывает недостаточность ПЖ.

Базальная сократимость ЛЖ обычно сохраняется. Тем не менее хроническое увеличение постнагрузки и снижение преднагрузки, связанное с митральным стенозом и желудочковыми взаимодействиями, в 25% случаев приводит к дисфункции ЛЖ.

ФП, которая не имеет четкой связи с выраженностью митрального стеноза, служит следствием дилатации и гипертрофии ЛП, ревматического повреждения предсердия, межузловых путей и СА-узла. ФП вызывает гемодинамические нарушения, связанные со снижением сердечного выброса вследствие потери сократимости предсердий и укорочения диастолы. Она также увеличивает риск развития тромбоэмболии в результате увеличения ЛП, застоя крови и увеличения концентрации протромботических маркеров.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ

Обычно симптомы возникают постепенно. Сначала пациенты отмечают одышку при нагрузке, которая связана с избыточным повышением давления в ЛП и капиллярного давления заклинивания в ЛА. Больные часто приспособливают уровень физической активности к своим возможностям и отрицают существование одышки, несмотря на объективные ограничения нагрузки. Беременность, эмоциональный стресс, сексуальная активность, инфекционные заболевания или начало ФП могут быть факторами, предрасполагающими к развитию выраженной одышки или отека легких. Кровохарканье, пароксизмальный кашель, а также дискомфорт в грудной клетке отмечают нечасто.

ФП часто начинается с пароксизмов, а с течением времени становится хронической. Эмболические эпизоды, которые в 20% случаев могут быть причиной жалоб, чаще всего манифестируют эмболией артерий головного мозга и в одной трети случаев сопровождаются осложнениями.

На более поздних стадиях пациенты вследствие низкого сердечного выброса могут жаловаться на утомляемость, слабость и дискомфорт в животе из-за гепатомегалии, возникшей в результате недостаточности ПЖ. Иногда возникает осиплость голоса, характерная для выраженного увеличения ЛП (синдром Ортнера).

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Аускультативные изменения обычно выслушиваются на верхушке сердца. Низкий урчащий диастолический шум (обычно голодиастолический, с понижением громкости и пресистолическим акцентом при синусовом ритме) можно услышать при его высокой интенсивности. Громкость шума зависит от значения трансмитрального градиента. Он может иметь низкую интенсивность или даже быть неслышным у пациентов с малым сердечным выбросом, эмфиземой или ожирением. Щелчок открытия возникает через 0,013-0,03 с после II тона сердца: чем более выражен стеноз, тем короче этот интервал, поскольку увеличенное ЛП вызывает более раннее открытие МК. Акцент I тона (высокий звук, вызванный тем, что при систоле желудочков МК закрывается посредством длинного плеча силы) может быть притуплен у пациентов с выраженной кальцификацией, способствующей изменению процессов открытия и закрытия клапана.

Легочная гипертензия приводит к возникновению более громкого II тона, выслушиваемого на основании, и шума недостаточности ТК, локализованного на мечевидном отростке. Его можно дифференцировать от шума при недостаточности МК по его изменению при дыхании. У больных с недостаточностью ПЖ увеличенный желудочек можно пропальпировать в области мечевидного отростка, а систолическую пульсацию ЛА - в третьем межреберье.

Хрипы в легких присутствуют у пациентов с выраженными симптомами и на поздних стадиях, заболевания, когда можно видеть *facies mitralis* ("митральное лицо") с периодическим возникновением румянца на скулах, набуханием яремных вен и периферическим цианозом. При осмотре обнаруживают дыхательную недостаточность, кахексию и признаки выраженной легочной гипертензии.

При аускультации можно услышать голосистолический шум на верхушке, свидетельствующий о недостаточности МК. Наконец, необходимо предполагать сопутствующее поражение АК, что приводит к возникновению либо среднесистолического, либо диастолического шума по левому краю грудины.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

У пациентов с синусовым ритмом отмечают признаки увеличения ЛП с пролонгированным зубцом *P*, отрицательным отклонением в отведении V_1 и отклонением зубца *P* по оси влево. Часто обнаруживают ФП. Признаки гипертрофии ПЖ обычно отмечают при выраженной легочной гипертензии (см. главу 2).

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

На ранних стадиях тень сердца лишь незначительно увеличена. По мере нарастания тяжести заболевания могут возникать признаки увеличения ЛП:

- сглаживание левой границы сердца;
- двойной контур ЛП;
- расширение угла карины трахеи.

При прогрессировании патологического процесса присоединяются признаки увеличения ПЖ. Перераспределение легочного кровотока в область верхних долей легких, прогрессирующее увеличение ЛА, признаки интерстициального и альвеолярного отека легких считают индикаторами повышения легочного давления. Обычно для визуализации кальцификации клапана требуется проведение рентгеноскопии.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ - основной метод определения выраженности и последствий митрального стеноза, а также распространенности анатомических повреждений (см. главу 4). Измерение среднего трансальвекулярного градиента зависит от частоты и потока. Тем не менее оно предоставляет ценную информацию у пациентов с синусовым ритмом. В идеале выраженность митрального стеноза следует оценивать с помощью планиметрии в двух измерениях - наиболее точного метода оценки площади клапана после чрескожной митральной баллонной комиссуротомии (рис. 21.16), и метода определения полупериода давления, являющихся взаимодополняющими. Всегда следует проверять соответствие данных, полученных с помощью планиметрии, методу определения полупериода давления и градиента, помня об ограничениях различных видов измерений.

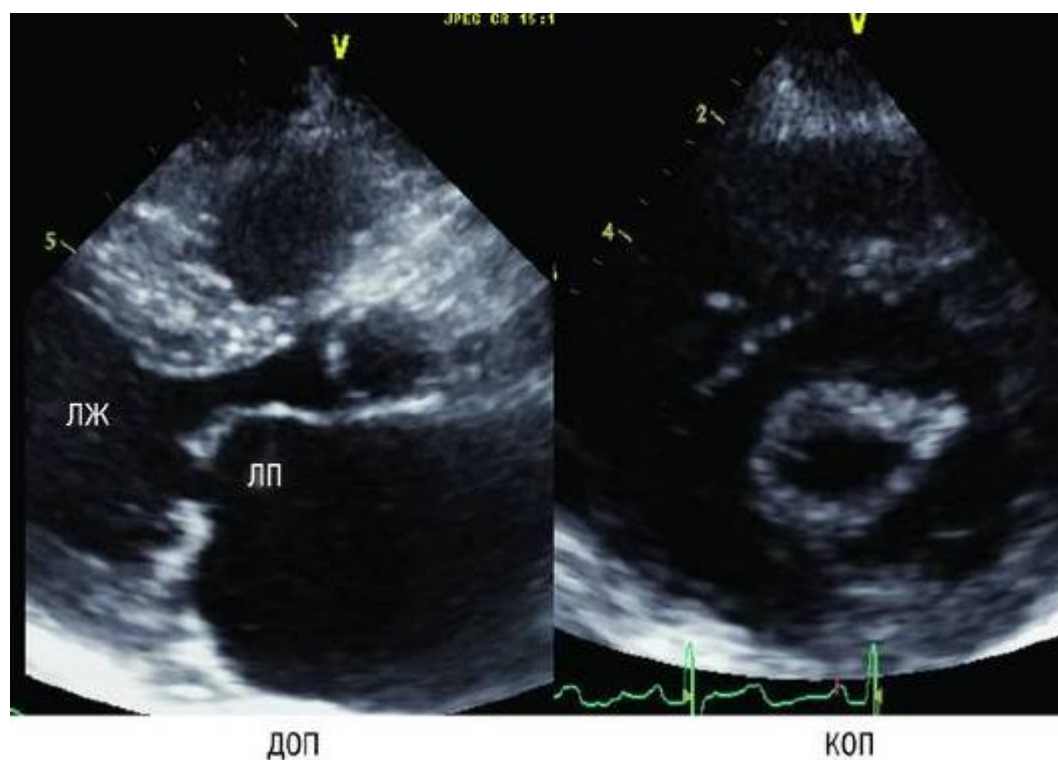


Рис. 21.16. Эхокардиография при митральном стенозе. Трансторакальная ЭхоКГ: парастернальная длинноосевая (слева) и короткоосевая (справа) проекции, демонстрирующие митральный стеноз. На короткоосевой проекции заметно билатеральное комиссуральное сращение без кальцификации. ДОП - длинноосевая проекция; КОП -

короткоосевая проекция; ЛЖ - левый желудочек; ЛП - левое предсердие. Материал предоставлен E. Brochet.

Возможно проведение ЭхоКГ в трех измерениях, что увеличивает воспроизводимость и точность измерения площади клапана [118].

Оценка морфологии клапана важна при отборе кандидатов для проведения чрескожной митральной баллонной комиссуротомии. Были разработаны шкалы для учета утолщения створок клапана, мобильности, кальцификации и субвальвулярной деформации [119,120] (табл. 21.3 и 21.4).

Таблица 21.3. Классификация характеристик митрального клапана при ЭхоКГ. Общая ЭхоКГ-картина получена при анализе мобильности митральных створок, клапанного и субклапанного утолщения и кальцификации, которые, согласно этим критериям, оценивали от 0 до 4. Итоговая сумма баллов - от 0 до 16

Степень	Мобильность	Субклапанное утолщение	Утолщение	Кальцификация
1	Высокомобильный клапан с рестрикций только концов створок	Минимальное утолщение непосредственно под митральными створками	Толщина створок практически нормальная (4-5 мм)	Одиночная область с увеличением эхоотражения
2	Средние и участки створки у основания имеют нормальную мобильность	Утолщение хордальных структур, распространяющееся по длине одной хорды	Средняя часть створки интактна, существенное утолщение краев (5-8 мм)	Рассеянные участки с увеличением эхоотражения, ограниченные краями створок
3	Клапан продолжает движение вперед во время диастолы, в основном, от основания	Утолщение, распространяющееся на дистальную треть хорд	Утолщение с распространением на всю створку (5-8 мм)	Усиление эхоотражения, вплоть до средних частей створок
4	Отсутствие или минимальное движение створок вперед во время диастолы	Распространенное утолщение и укорочение всех хордальных структур с распространением вниз на папиллярные мышцы	Существенное утолщение всей ткани створки (более 8-10 мм)	Распространенное увеличение эхоотражения на большом протяжении ткани створки

Изменено (с разрешения): Wilkins G.T., Weyman A.E., Abascal V.M. et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation // Br. Heart J. - 1988. - N. 60. - P. 299-308.

Таблица 21.4. Классификация анатомии митрального клапана при оценке во время эхокардиографии в двух измерениях и рентгеноскопии

Эхокардиографическая группа	Анатомия митрального клапана
Группа 1	Гибкие некальцифицированные митральные створки и незначительные субвальвулярные патологические изменения (т.е. тонкая хорда длиной ≥ 10 мм)

Группа 2	Гибкие некальцифицированные передние митральные створки и выраженные субвальвулярные патологические изменения (т.е. утолщенная хорда длиной менее 10 мм)
Группа 3	Кальцификация МК любой степени при рентгеноскопии и любое состояние субвальвулярного аппарата

Изменено (с разрешения): lung B., Cormier B., Ducimetière P. et al. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy // Circulation. - 1996. - N. 94. - P. 2124-2130.

ЭхоКГ также позволяет оценить легочное давление, определить сопутствующую недостаточность МК, патологические изменения АК и ТК, а также размеры ЛП [121].

Трансторакальный доступ предоставляет достаточную информацию для ведения пациента и принятия решения, но в случаях субоптимальной трансторакальной визуализации для исключения тромбоза ЛП (особенно его ушка) или при подозрении на него перед чрескожной митральной баллонной комиссуротомией также следует проводить транспищеводное исследование. Кроме того, транспищеводная ЭхоКГ может продемонстрировать существование спонтанного эхоконтрастирования.

ЭхоКГ играет важную роль в мониторинге результатов чрескожной митральной баллонной комиссуротомии.

ДРУГИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Велоэргометрия предоставляет объективную оценку функциональной емкости у пациентов, чья клиническая картина неясна или не соответствует тяжести митрального стеноза.

ЭхоКГ с применением добутамина или, предпочтительнее, нагрузочную ЭхоКГ можно использовать для оценки изменения митрального градиента и давления в ЛА у больных с сомнительными симптомами. Тем не менее в дальнейшем предстоит определить ее дополнительное значение для принятия решения [122, 123].

Предварительные исследования свидетельствуют о том, что МРТ и многослойная КТ могут служить альтернативой планиметрии в случаях, когда данные ЭхоКГ неубедительны [124].

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Точность ЭхоКГ фактически привела к отказу от проведения инвазивного гемодинамического исследования при митральном стенозе или ассоциированных патологических изменениях клапанов. Тем не менее если клинические и ЭхоКГ-данные противоречат друг другу, это служит показанием к катетеризации. Согласно имеющимся стандартам, в предоперационном периоде следует проводить коронарографию [11, 12].

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В развивающихся странах выраженный митральный стеноз обычно обнаруживают у детей или молодых людей, тогда как в промышленно развитых странах симптомы обычно возникают у лиц в возрасте 40-50 лет. Частота прогрессирования стеноза вариабельна и изменяется в пределах 0,1-0,3 см² в год, причем более высокие показатели отмечают у пациентов с выраженными анатомическими дефектами строения клапана и высоким трансмитральным градиентом. Данные исследований, посвященных естественному течению митрального стеноза, устарели. У асимптомных пациентов выживаемость в течение десяти лет составляет 84%, среди больных с незначительными симптомами - 42% с частотой возникновения СН около 60%. У симптомных пациентов пятилетняя выживаемость составляет лишь 44% [125]. Скорость прогрессирования крайне вариабельна, причем у половины пациентов наблюдают постепенное ухудшение состояния, а у остальных возникает внезапное ухудшение, спровоцированное каким-либо осложнением. ФП может развиваться у асимптомных пациентов. Часто ей предшествуют наджелудочковые аритмии. Частота возникновения ФП растет с возрастом и увеличением размеров ЛП, а тромбоэмболии - с возрастом, увеличением ЛП, уменьшением площади клапана, и, что наиболее существенно, с возникновением спонтанного эхоконтрастирования в ЛП [126].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Диуретики или нитраты пролонгированного действия временно уменьшают одышку. β-Адреноблокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов способствуют снижению ЧСС.

Антикоагулянтная терапия при МНО около 2-3 рекомендована больным с ФП. Пациентам с синусовым ритмом ее назначают при предшествующей эмболии или тромбом в ЛП. Кроме того, ее рассматривают в качестве варианта лечения пациентов с увеличением ЛП (диаметр более 50-55 мм) или плотным спонтанным эхоконтрастированием [11, 12, 127].

До выполнения оперативного вмешательства пациентам с выраженным митральным стенозом не рекомендовано проведение кардиоверсии, так как она не может надежно восстановить синусовый ритм. Если ФП возникла недавно и ЛП увеличено лишь незначительно, то кардиоверсию следует выполнять вскоре после успешно проведенной операции.

Больным также назначают средства, направленные на профилактику инфекционного эндокардита [59] (см. главу 22).

В странах с большой распространенностью ревматических заболеваний среди молодых пациентов необходимо проводить профилактику ревматизма. Ее следует продолжать после чрескожной митральной баллонной комиссуротомии или хирургической комиссуротомии. Продолжительность проведения профилактической антибактериальной терапии однозначно не установлена. Кроме того, ее назначение редко требуется пациентам в возрасте старше 21 года.

ЧРЕСКОЖНАЯ МИТРАЛЬНАЯ КОМИССУРОТОМИЯ

Чрескожная митральная баллонная комиссуротомия была разработана и предложена к применению в начале 80-х годов прошлого столетия. Успешные результаты привели к ее широкому распространению [128, 129].

Трансептальная катетеризация - ключевой момент вмешательства, причем баллонная методика Ино приобрела наибольшую популярность (рис. 21.17).

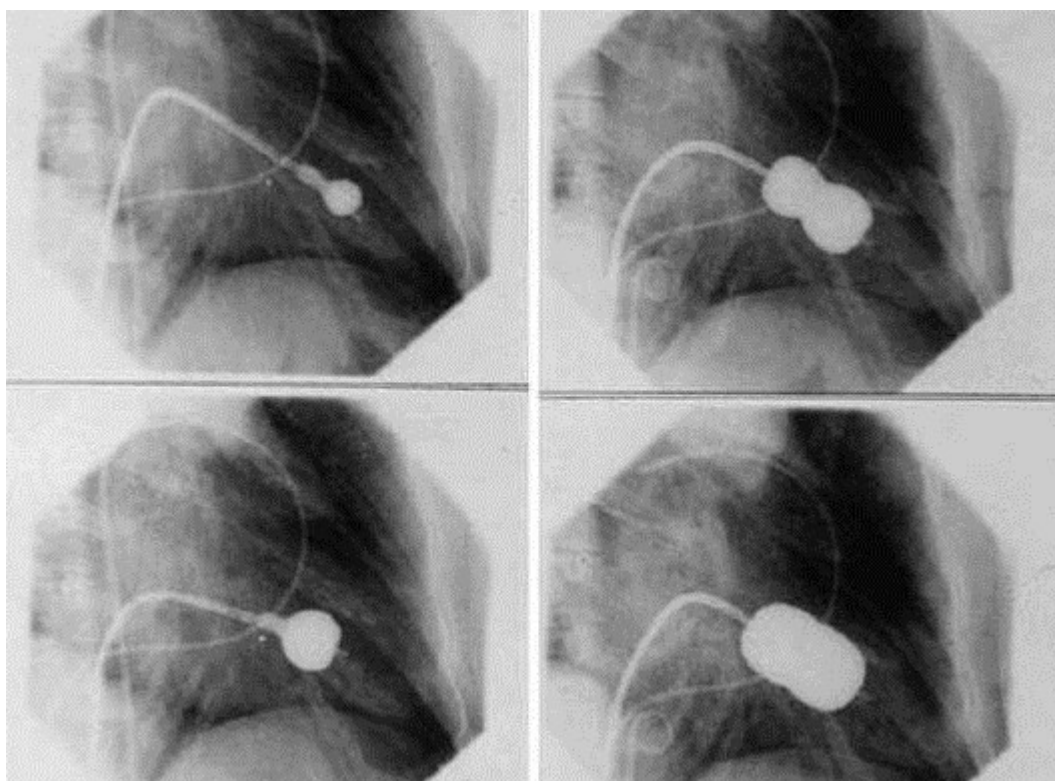


Рис. 21.17. Чрескожная митральная комиссуротомия при использовании баллонной методики Ино (правая передняя косая проекция): вверху слева - дистальная часть баллона раздувается контрастным веществом в центре МК; внизу слева - дистальная часть раздувается далее и баллон проводят назад в митральное отверстие; вверху справа - раздувание в центральной части; внизу справа - при полном раздувании "талия" баллона исчезает.

Чрескожная митральная баллонная комиссуротомия, приводящая к надрыву комиссур (рис. 21.18), обычно обеспечивает, по меньшей мере, увеличение площади клапана на 100% с конечной площадью около 2 см². Улучшение функционирования клапана приводит к немедленному снижению давления в ЛА как в покое, так и при нагрузке.

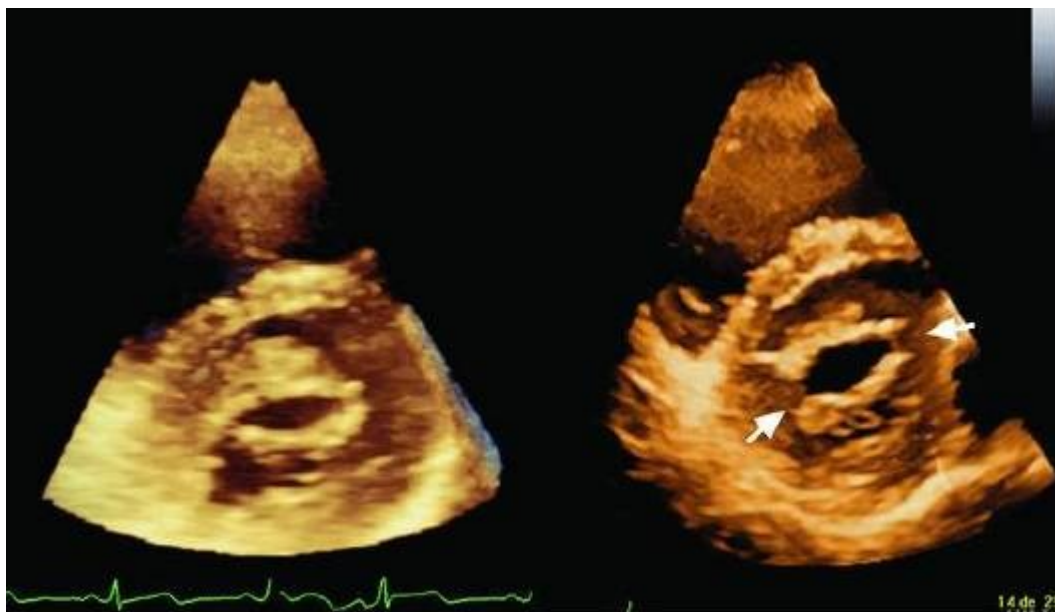


Рис. 21.18. Эхокардиографическая оценка чрескожной митральной комиссуротомии: ЭхоКГ в трех измерениях в реальном времени перед (слева) и после (справа) вмешательства. При ЭхоКГ в трех измерениях в реальном времени после операции можно заметить хорошо выраженное открытие обеих комиссур (указано белыми стрелками). Материал предоставлен E. Brochet.

Частота неудач варьирует в пределах 1-15%, летальность составляет 0-3%, частота развития гемоперикарда - 0,5-12%. Эмболия развивается в 0,5-5% случаев. Выраженный митральный стеноз, который обнаруживают у 2-10% пациентов, может сопровождаться разрывом створки вне комиссуры. В редких случаях (менее 1%) в связи с осложнениями требуется проведение экстренной операции. Непосредственно после чрескожной митральной баллонной комиссуротомии у 40-80% пациентов во время цветной доплеровской ЭхоКГ можно увидеть небольшие интраатриальные шунты, которые позднее в большинстве случаев закрываются. Частота развития осложнений при проведении процедуры зависит от состояния больного и опыта хирургической бригады [128-132].

Клинические данные отдаленного послеоперационного периода (до 17 лет наблюдения) подтверждают длительную эффективность чрескожной митральной баллонной комиссуротомии: выживаемость без возникновения осложнений в течение 10-15 лет составляет 35-70% [133-137]. При неудовлетворительных результатах в последующие месяцы обычно требуется выполнение повторного хирургического вмешательства. Напротив, после успешной баллонной комиссуротомии отдаленные результаты в большинстве случаев хорошие. Функциональное ухудшение возникает на поздних сроках и, в основном, связано с рестенозом (около 40% через семь лет). Повторную баллонную комиссуротомию можно провести отдельным пациентам с благоприятными симптомами [138]. Показано, что успешная операция снижает риск развития эмболии [126], хотя ее эффективность в отношении предотвращения ФП спорна [139].

Прогноз отдаленных результатов чрескожной митральной баллонной комиссуротомии зависит от многих факторов. В дополнение к морфологическим особенностям такие предоперационные характеристики, как возраст, анамнез комиссуротомии, функциональный класс, малая площадь МК и существование трехстворчатого МК, служат независимыми предикторами неблагоприятных результатов. Кроме того, прогнозирование отдаленных результатов тесно связано с непосредственными результатами вмешательства [133, 135, 137].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

КОНСЕРВАТИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Первой операцией, выполненной более 50 лет назад, была закрытая комиссуротомия МК [140]. Она была эффективной и легко выполнимой, что объясняет высокую частоту ее проведения в развивающихся странах, вплоть до настоящего времени. Сегодня ее заменила митральная комиссуротомия на открытом сердце с использованием экстракорпорального кровообращения, что позволяет хирургам не только корректировать сращение комиссур, но и воздействовать на хордальные и папиллярные сращения, улучшать мобильность и гибкость створок путем

увеличения последних с помощью перикардиальных лоскутов. Использование синтетических протезных колец в этих случаях сомнительно. У молодых пациентов, прооперированных опытными хирургами, отдаленные результаты благоприятны и пятнадцатилетняя выживаемость составляет 96% без развития осложнений со стороны клапана в 92% случаев [141].

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНА

При протезировании преимущественно применяют механические искусственные клапаны, что связано с их долговечностью в митральной позиции, а также с тем, что пациентам может потребоваться проведение длительной антикоагулянтной терапии по поводу ФП.

Операционная летальность варьирует в пределах 3-10% и коррелирует с возрастом, функциональным классом, легочной гипертензией и существованием ИБС. Показатели выживаемости в отдаленном периоде связаны с возрастом, функциональным классом, ФП, легочной гипертензией, предоперационной функцией ЛЖ и осложнениями со стороны протеза клапана (особенно с тромбозом и кровотечением) [142].

Данные Европейского кардиологического обзора [2] демонстрируют, что в настоящее время чрескожные вмешательства практически вытеснили комиссуротомию на открытом сердце, и при протезировании клапана преимущественно используют механические протезы (см. табл. 21.1).

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Вмешательство рекомендовано только пациентам со значительным митральным стенозом. Поэтапный подход к его лечению, соответствующий рекомендациям Европейского общества кардиологов, представлен на рис. 21.19.

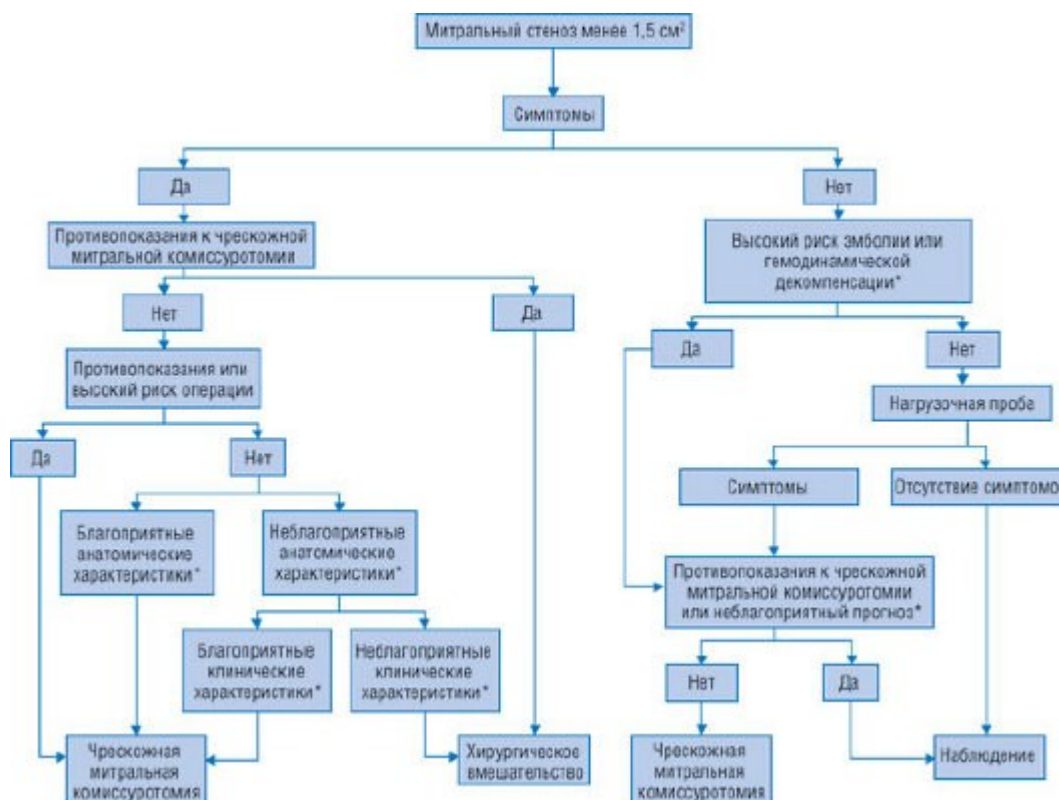


Рис. 21.19. Лечение выраженного митрального стеноза. * Получение благоприятных результатов чрескожной митральной комиссуротомии определяется отсутствием нескольких из числа следующих факторов. Клинические характеристики: пожилой возраст, анамнез комиссуротомии, IV функциональный класс СН по NYHA, ФП, выраженная легочная гипертензия. Анатомические характеристики: эхоиндекс >8, балл 3 по Кормиеру (кальцификация МК любой степени, оцененная при рентгеноскопии), очень малая площадь МК, выраженная трикуспидальная регургитация. У пациентов с высоким риском эмболии или гемодинамической декомпенсации есть указания на эмболию в анамнезе, отмечено плотное спонтанное контрастирование в ЛП при транспищеводной ЭхоКГ, существует недавняя или пароксизмальная ФП, систолическое давление превышает 50 мм рт.ст. в покое и есть необходимость в проведении обширных операций внесердечной локализации.

Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

СИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Чрескожная митральная баллонная комиссуротомия - вмешательство выбора при противопоказаниях к операции или у больных с благоприятным прогнозом, т.е. у молодых пациентов с синусовым ритмом и приемлемыми анатомическими особенностями [143, 144].

При принятии решения о проведении вмешательства у пациентов со сложными анатомическими особенностями необходимо учитывать многочисленные факторы, влияющие на исход. Кроме того, следует принимать во внимание соответствующие навыки и опыт операционной бригады. В таких случаях при чрескожной митральной баллонной комиссуротомии можно достичь хороших отдаленных результатов, а также отсрочить операцию у определенных пациентов с незначительной и умеренной кальцификацией или выраженным повреждением субвальвулярного аппарата при благоприятных других характеристиках [145] (рис. 21.20).

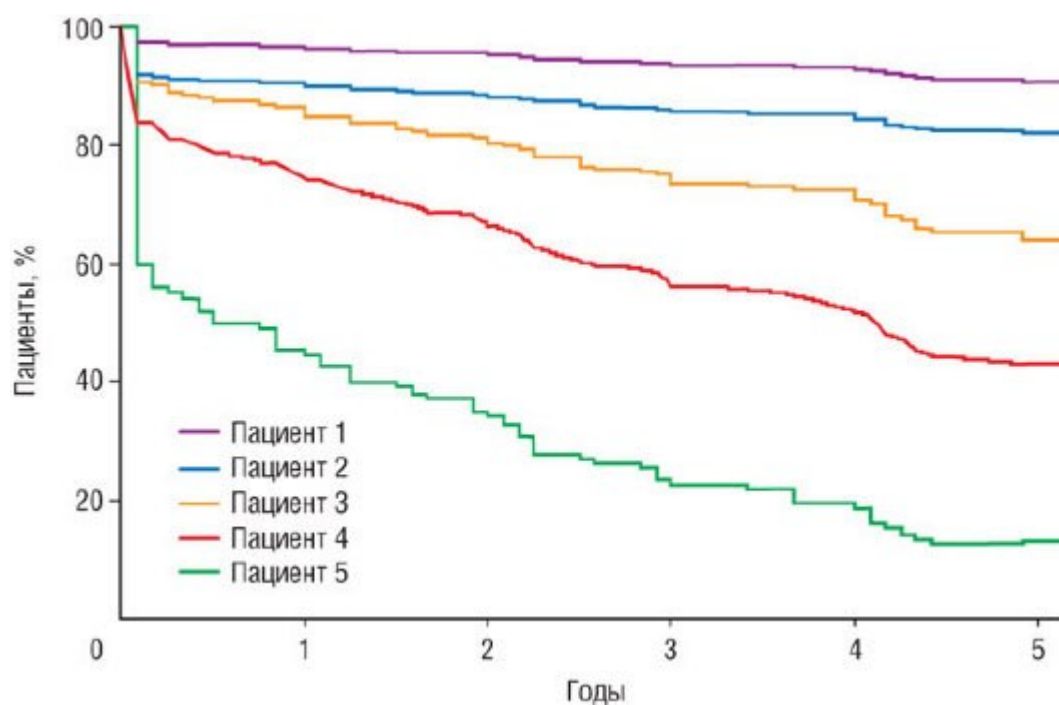


Рис. 21.20. Прогнозирование отдаленной выживаемости в отсутствие осложнений проведения чрескожной митральной комиссуротомии при кальцифицированном митральном стенозе. Пациент 1: возраст младше 50 лет, СН II функционального класса по NYHA, синусовый ритм, незначительная кальцификация, площадь клапана 1,2 см². Пациент 2: возраст младше 50 лет, СН II функционального класса по NYHA, синусовый ритм, умеренная кальцификация, площадь клапана 1 см². Пациент 3: возраст 50-70 лет, СН III функционального класса по NYHA, синусовый ритм, умеренная кальцификация, площадь клапана 1,25 см². Пациент 4: возраст 50-70 лет, СН III функционального класса по NYHA, ФП, выраженная кальцификация, площадь клапана 1,2 см². Пациент 5: возраст младше 70 лет, СН IV функционального класса по NYHA, ФП, выраженная кальцификация, площадь клапана 0,75 см². Изменено (с разрешения): lung B., Garbarz E., Doutrelant L. et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy for calcific mitral stenosis // Am. J. Cardiol. - 2000. - N. 85. - P. 1308-1314.

Хирургическая операция - единственная альтернатива при противопоказаниях к чрескожной митральной баллонной комиссуротомии, среди которых наиболее важное - тромбоз ЛП. Оно очевидно при локализации тромба в полости. Кроме того, современные руководства считают противопоказанием расположение тромба в ушке ЛП [11, 12]. Среди других противопоказаний к чрескожной митральной баллонной комиссуротомии можно выделить степень митрального стеноза выше умеренной, выраженную кальцификацию, отсутствие сращения комиссур, сочетанные выраженные патологические изменения АК и ТК, а также ИБС, требующую оперативного вмешательства. У таких пациентов в большинстве случаев предпочтительна замена клапана, тогда как у определенных больных опытная бригада хирургов может провести открытую

комиссуротомию. Интраоперационную коррекцию ФП в некоторых случаях сочетают с операцией на клапанах, но преимущество этого подхода нуждается в дальнейшем подтверждении.

Наконец, сопутствующие умеренные патологические изменения АК и функциональную недостаточность ТК не считают противопоказаниями к выполнению вмешательства.

АСИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Асимптомным пациентам назначают медикаментозное лечение или проводят баллонную комиссуротомию. Вследствие существования небольшого, но определенного риска выполнения вмешательства, истинно асимптомным пациентам эта процедура не рекомендована, за исключением следующих случаев: высокий риск развития тромбоэмболии (тромбоэмболия в анамнезе, плотное спонтанное контрастирование в ЛП и недавняя или пароксизмальная ФП), риск возникновения гемодинамической декомпенсации (систолическое легочное давление более 50 мм рт.ст. в покое), необходимость выполнения хирургических операций внесердечной локализации и, наконец, планируемая беременность. У пациентов с благоприятствующими вмешательству показателями операцию должна выполнять опытная бригада врачей.

ОСОБЫЕ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ

После хирургической комиссуротомии при повторной операции практически во всех случаях требуется замена клапана, что сопровождается более высоким риском. Ее можно отсрочить у пациентов с благоприятными характеристиками в тех случаях, когда преобладающий механизм рестеноза связан с повторным сращением комиссур [138, 146]. Кроме того, повторное вмешательство можно рекомендовать пациентам с похожими характеристиками, если рестеноз возникает через несколько лет после первой успешной операции.

Информация о течении митрального стеноза во время беременности представлена в главе 33.

Если у больных старшего возраста операция сопровождается высоким риском или противопоказана им, но ожидаемая продолжительность жизни не превышает один год, то вмешательство (даже паллиативное) следует считать хорошей альтернативой. У пациентов с хорошими анатомическими характеристиками необходимо первоначально попытаться выполнить чрескожную баллонную комиссуротомию, прибегнув к операции при неудовлетворительных результатах [147]. У других больных хирургическое вмешательство - единственный и предпочтительный вариант лечения.

МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Митральная недостаточность - второй по распространенности клапанный порок после аортального стеноза у госпитализированных пациентов [2] и первый - в общей популяции [1]. Представленные данные касаются сложности строения МК, разнообразия этиологических факторов, приводящих к различным анатомическим повреждениям, механизма развития порока, многообразия клинических симптомов и изменения тактики лечения при хороших результатах своевременного восстановления клапана.

ЭТИОЛОГИЯ

Необходимо различать первичную органическую недостаточность, при которой аномалии строения МК служат причиной заболевания, и вторичную (функциональную и ишемическую) недостаточность, возникающую в результате патологических изменений и ремоделирования ЛЖ.

ПЕРВИЧНАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Снижение распространенности ревматизма и увеличение продолжительности жизни в западных странах привело к прогрессирующему изменению распределения этиологических факторов митральной недостаточности.

Недостаточность МК дегенеративной этиологии - наиболее частый вариант порока в Европе [2]. Фенотипом первичного ПМК может быть диффузная миксоматозная дегенерация (болезнь Барлоу) или первичная патологическая подвижность створок в сочетании с миксоматозной дегенерацией, локализованной в патологически подвижном сегменте. При патологоанатомическом исследовании обнаруживают инфильтрацию створок мукополисахаридами и накопление протеогликанов при отсутствии воспаления. Неспецифическое изменение качества коллагена и эластина приводит к увеличению эластичности и нагрузки на сухожильные хорды, которые удлиняются и впоследствии разрываются [148]. ПМК регистрируют при заболеваниях соединительной ткани, таких как синдром Марфана и Элерса-Данло. Хотя в большинстве случаев он имеет спорадический характер,

различают семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием и генетической гетерогенностью, сцепленное с хромосомами 11, 13, 16 и хромосомой X [149, 150]. Кольцевую кальцификацию обнаруживают при болезни Барлоу и у пациентов старшего возраста.

При ревматическом поражении сердца недостаточность МК часто сочетается с его стенозом различной степени. Регургитация связана скорее с клапанной и субвальвулярной ретракцией, чем с утолщением. Другие причины подобных повреждений: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, карциноид и медикаментозные патологические изменения клапанов [5].

Инфекционный эндокардит остается частой причиной недостаточности МК и может приводить к перфорации створок и отрыву хорд.

Разрыв папиллярной мышцы, обычно затрагивающий головку заднемедиальной папиллярной мышцы, - грозное осложнение острого ИМ, которое с внедрением экстренных методик реперфузии регистрируют реже. Острая или хроническая ишемия папиллярных мышц либо их изолированная дисфункция не приводит к недостаточности МК.

ВТОРИЧНАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Ишемическая митральная недостаточность становится все более распространенной, но часто остается недиагностированной или недооцененной.

Функциональная недостаточность МК, часто обнаруживаемая у пациентов с СН, возникает вследствие кольцевой дилатации и смещения папиллярных мышц, что ограничивает движения одной или обеих створок, и систолической дисфункции ЛЖ, способствующей снижению силы закрытия МК [151]. Парадигма нормальной структуры МК при функциональной недостаточности клапана недавно была оспорена ввиду существования структурных изменений створок МК у данных пациентов [152].

При любой этиологии хронической недостаточности МК дополнительным патогенетическим фактором служит расширение митрального кольца.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Митральная недостаточность характеризуется обратным током крови, т.е. систолической регургитацией крови из ЛЖ в ЛП, связанной с неполным закрытием МК и градиентом давления между ЛЖ и ЛП. Митральная недостаточность может быть следствием дисфункции одного или нескольких следующих компонентов: митральное кольцо, створки клапана, сухожильные хорды, папиллярные мышцы и ЛЖ. Возможные механизмы регургитации: пролапс клапана вследствие избыточных размеров створок и удлинения или разрыва хорд, утрата ткани створки при ретракции, перфорации или ограничении движения створок (обычно задней створки при ретракции хорд) и ремоделирование ЛЖ, вызывающее геометрическое искривление клапана. Классификация Карпентье (Carpentier) [153], в которой механизмы движения створок распределены по подклассам, позволяет оценить функционирование клапана (рис. 21.21).

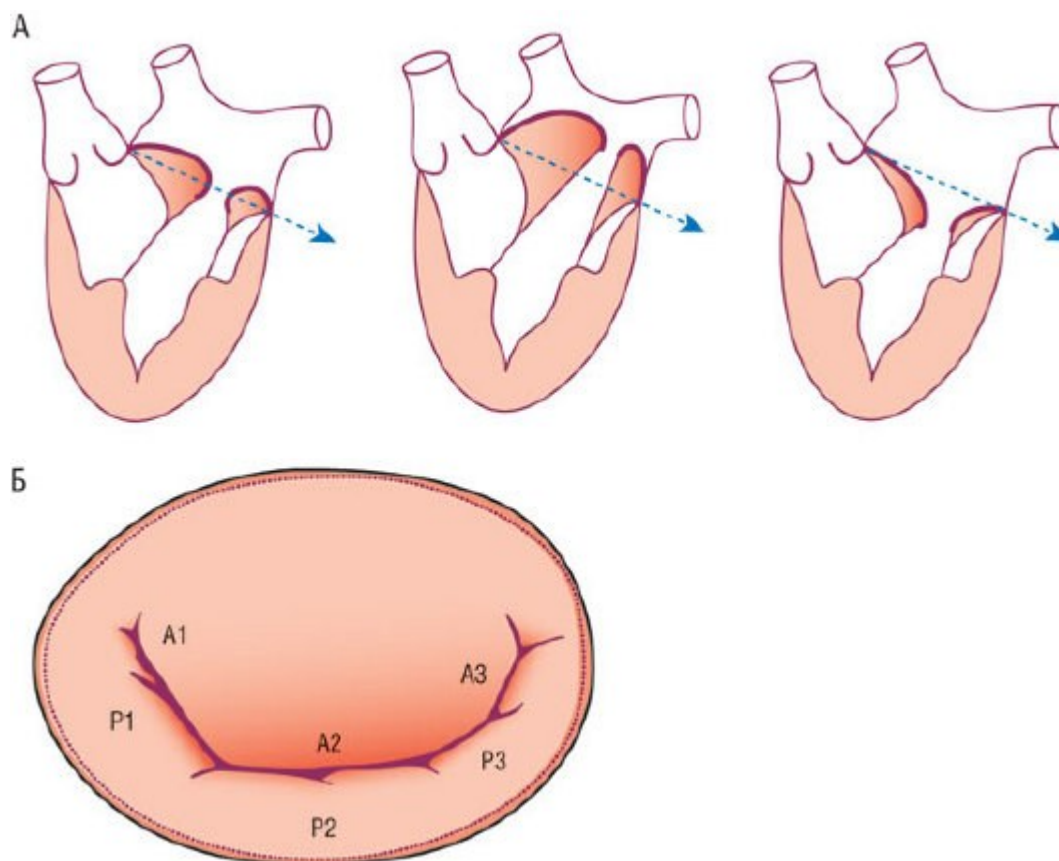


Рис. 21.21. Классификация митральной недостаточности Карпентье. А - функциональная анатомия разделена по двигательной способности створок. Тип I - нормальное движение створок; тип II - пролапс створки; тип III - ограничение движения створки. Б - анатомическая локализация: сегменты задней створки обозначают как P1, P2 и P3. P1 прилегает к переднелатеральной комиссуре, P2 - к срединному гребню, а P3 - к заднемедиальной комиссуре. Передняя створка имеет менее дифференцируемые сегменты, обозначаемые как A1, A2 и A3, в соответствии с сегментами задней створки.

Объем регургитации определяется ее площадью, градиентом систолического давления вдоль отверстия регургитации и длительностью систолы. Градиент вентрикулоатриального систолического давления сохраняется во время изоволюметрического сокращения, изгнания и изоволюметрического расслабления. При малой площади отверстия преобладает регургитация в раннюю систолу [154]. Отверстие регургитации увеличивается во время систолы при пролапсе клапана. При ишемической недостаточности МК наибольшие размеры отверстие имеет в ранней и поздней фазе систолы [155] и растет одновременно с увеличением ЛЖ или постнагрузки.

Эффективная площадь отверстия регургитации - динамическая величина, способная к модификации при изменениях нагрузки или сократимости [154, 155].

Прогрессирование функциональной недостаточности МК связано скорее не с расширением митрального кольца, а с митральным "провисанием", вызванным ремоделированием ЛЖ, смещением папиллярных мышц и усиленным натяжением хорд [156] (рис. 21.22).

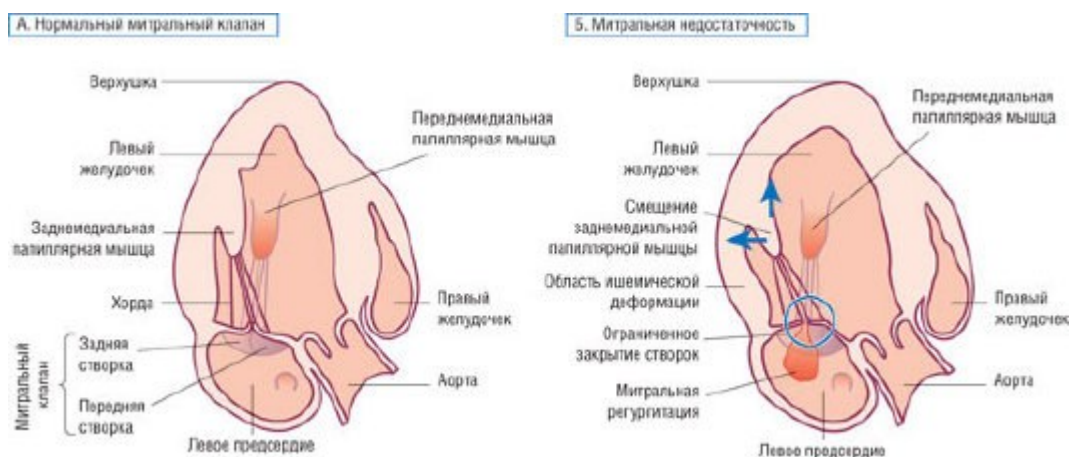


Рис. 21.22. Патофизиология ишемической митральной недостаточности: нормальный МК (А); ишемическая митральная недостаточность (Б), при которой створки не могут эффективно закрываться. Изменено (с разрешения): Levine R.A. Dynamic mitral regurgitation - more than meets the eye // N. Eng. J. Med. - 2004. - N. 351. - P. 1681-1684.

ОСТРАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая недостаточность МК, возникающая в результате разрыва хорд папиллярных мышц, а также разрыва или перфорации створок клапана, вызывает незамедлительное снижение постнагрузки. Опустошение ЛЖ увеличивается, и давление в ЛП резко нарастает, что ретроградно передается на малый круг кровообращения. Функция ЛЖ остается нормальной, а ФВ повышается. УО уменьшается, что приводит к тахикардии, направленной на поддержание сердечного выброса.

ХРОНИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Недостаточность МК приводит к перегрузке ЛЖ объемом. Общий УО увеличивается, а начальный сохраняется прежним или уменьшается. Диастолическая функция становится избыточной [157]. Ремоделирование ЛЖ характеризуется увеличением соотношения радиуса и толщины и уменьшением соотношения массы и объема, что приводит к нормальной (уже не увеличенной) постнагрузке. Таким образом, при хронической органической недостаточности МК измененная функция ЛЖ может сосуществовать с нормальной ФВ. Развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, служащая скорее результатом уменьшения скорости деградации белков, чем усиления их синтеза [158]. Растяжимость предсердий прогрессирующе возрастает. Объем регургитации, таким образом, регулируется без значительного повышения давления в ЛП и застоя крови в малом круге кровообращения.

Гемодинамический статус остается компенсированным в течение многих лет, но если не развивается концентрическая гипертрофия, то повышенный объем не компенсируется увеличением толщины стенок: соотношение радиуса и толщины остается высоким, что поддерживает возросшее напряжение в стенке желудочка во время систолы и диастолы.

При митральной недостаточности активируются нейро-гуморальные механизмы [159] и значительно повышается активность симпатической нервной системы. Дисфункция ЛЖ может манифестировать потерей сократительных элементов, дисфункцией миоцитов и нарушением обмена кальция [160]. При декомпенсации хронической недостаточности МК возрастает постнагрузка и может развиваться СН.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ

Острая выраженная недостаточность МК приводит к значительной одышке, острому отеку легких и ХСН.

У пациентов с хронической тяжелой органической недостаточностью МК симптомы могут отсутствовать в течение многих лет [16]. Такие признаки, как утомляемость и одышка, возникают на поздних стадиях заболевания, когда развивается сократительная дисфункция, или при развитии ФП. При вторичной недостаточности МК симптомы связаны с основным патологическим процессом. Митральная недостаточность - динамическое состояние, и ее тяжесть может изменяться со временем в связи с аритмиями, ишемией, гипертензией или нагрузкой.

Динамическая хроническая недостаточность МК может привести к острому отеку легких при отсутствии острой ишемии миокарда [161].

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Систолическое АД обычно соответствует норме; пульсовое давление не повышено.

При хронической выраженной первичной недостаточности МК верхушечный толчок смещается влево. Основной аускультативный признак - высокий систолический шум, наиболее громкий на верхушке. Он обычно распространяется в подмышечную область, но иррадиация шума зависит от направления регургитантного потока. Если присутствует хотя бы умеренная степень митральной недостаточности, то шум голосистолический. Он начинается одновременно с I тоном сердца и продолжается после II тона. Его пиковая интенсивность при пролапсе клапана обычно приходится на позднюю систолу. Если шум не голосистолический, то типичным признаком считают систолический щелчок в середине или поздней фазе систолы, вызванный натяжением хорд и трепетанием створок МК, после чего следует поздний систолический шум. И щелчок, и шум варьируют по интенсивности и длительности в зависимости от процессов, вызывающих изменения объема ЛЖ. Шум недостаточности МК мало изменяется при большой вариабельности УО ЛЖ, что помогает отдифференцировать его от стеноза АК. Громкость несколько коррелирует с выраженностью регургитации. При выраженной недостаточности МК возникновение III тона и короткого диастолического гула отражает быстрое и объемное наполнение ЛЖ. При хорошей функции последнего I тон маскируется голодиастолическим шумом. II тон сердца сначала соответствует норме, а затем, при легочной гипертензии, громкость легочного компонента увеличивается.

При вторичной недостаточности МК аускультативные признаки крайне динамичны. Шум обычно характеризуется малой интенсивностью [162], а пиковая интенсивность, как правило, выслушивается в раннюю систолу. Часто слышен III тон.

При острой недостаточности МК шум укорачивается за счет стремительного сокращения градиента давления между ЛЖ и ЛП. При разрыве папиллярной мышцы, сопровождающемся низким сердечным выбросом, он может даже отсутствовать.

Признаки застоя в легких или ХСН обнаруживают только в фазе декомпенсации.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

У пациентов с синусовым ритмом может развиваться гипертрофия ЛЖ и ЛП. Часто обнаруживают ФП. При ишемической недостаточности МК чаще в нижних и (или) боковых отведениях можно зарегистрировать зубец Q. Возможна БЛНПГ.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Тяжелая хроническая недостаточность МК вследствие увеличения ЛЖ и ЛП приводит к кардиомегалии, а также к появлению рентгенологических признаков недостаточности левых отделов сердца и сердечной дисфункции. При острой митральной недостаточности объем сердца может оставаться нормальным, но возможно обнаружение признаков интерстициального или альвеолярного отека легких.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ - краеугольный камень диагностики митральной недостаточности. Она позволяет установить этиологию и механизм развития патологических изменений, количественно оценить тяжесть и определить возможность восстановления клапана. Анатомическая и функциональная оценка митральной недостаточности опирается на точное описание компонентов митрального аппарата и функциональный анализ недостаточности МК согласно классификации Карпентье независимо от этиологии (рис. 21.23-21.25).

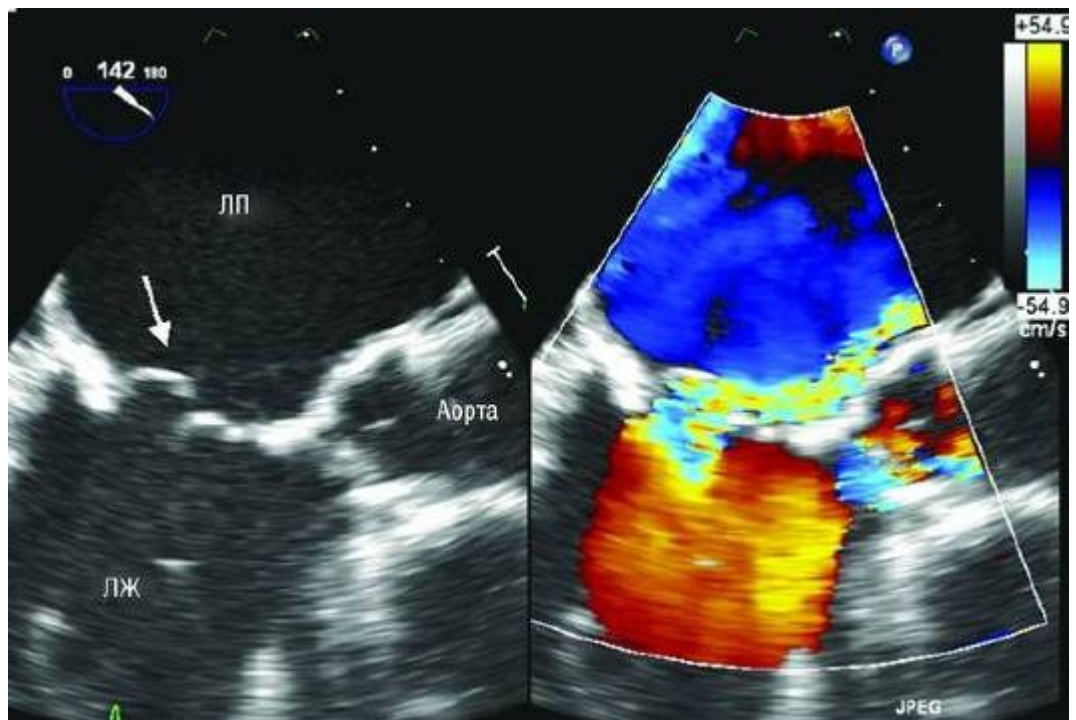


Рис. 21.23. Митральная недостаточность (транспицеводная ЭхоКГ): слева - выраженный ПМК с избыточно подвижной задней створкой (сегмент Р2; указано стрелкой); справа - цветная визуализация потока, демонстрирующего выраженную митральную недостаточность с эксцентрическим потоком в направлении, противоположном пролабирующему сегменту. Материал предоставлен Е. Brochet. ЛЖ - левый желудочек; ЛП - левое предсердие.

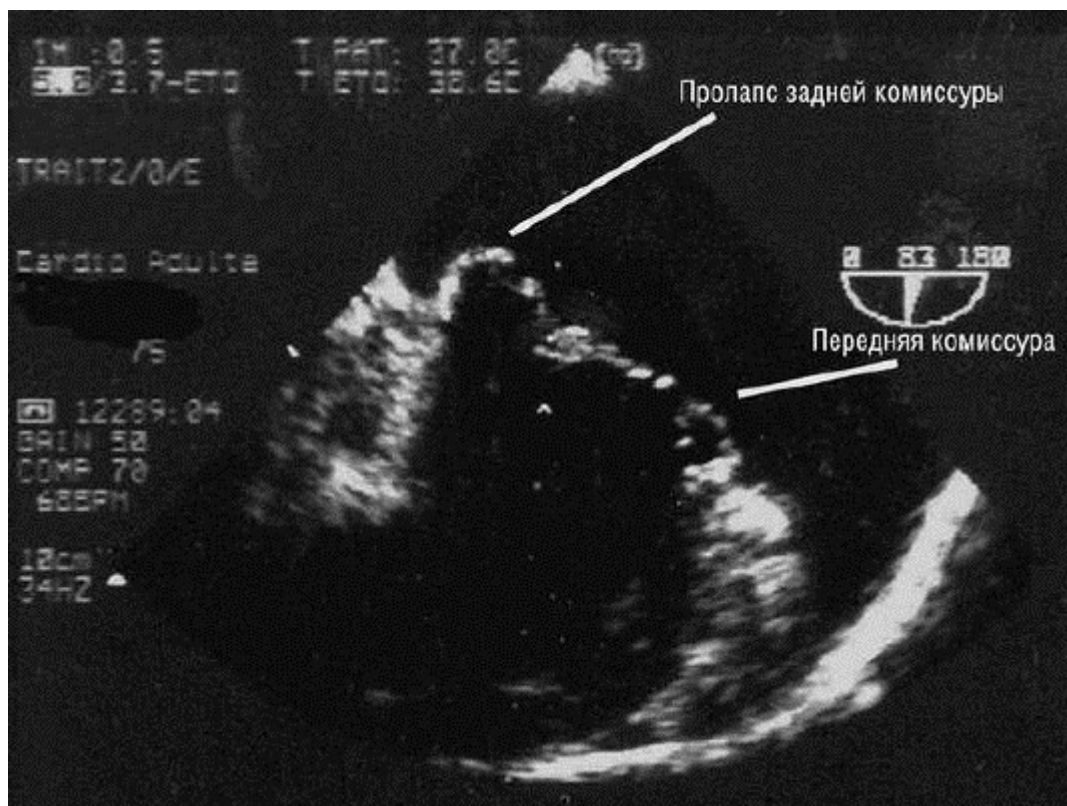


Рис. 21.24. Пролапс задней комиссуры (транспицеводная ЭхоКГ). Материал предоставлен В. Cormier.

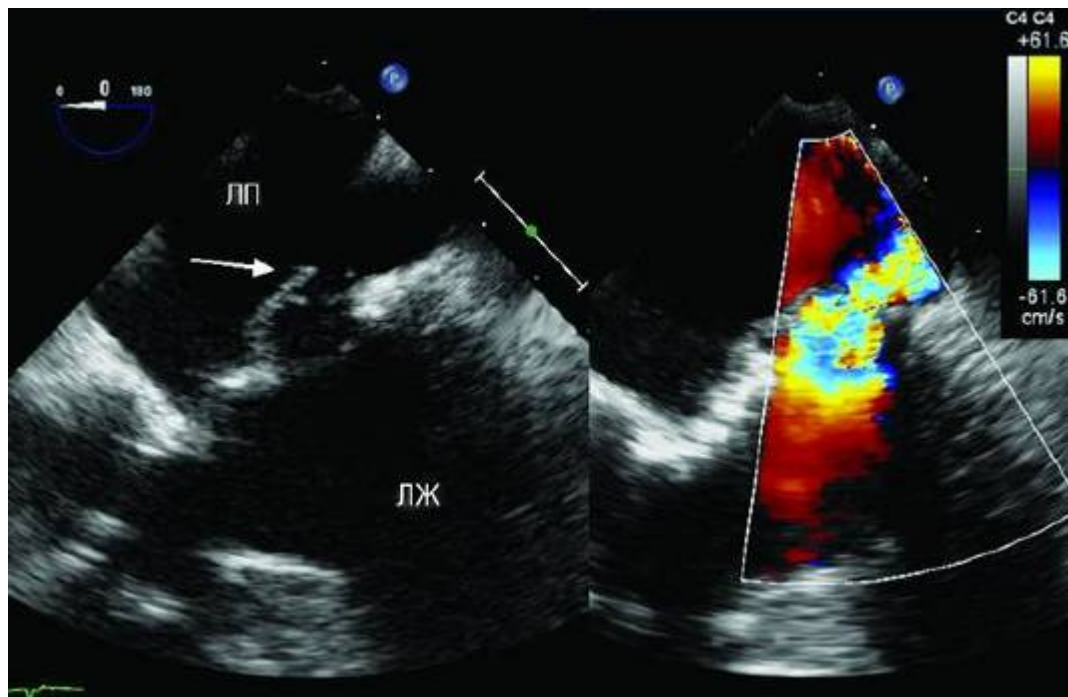


Рис. 21.25. Проплапс митрального клапана с избыточно подвижной передней створкой (транспищеводная ЭхоКГ): слева - выраженный ПМК с избыточно подвижной задней створкой (сегмент P2; указан стрелкой); справа - цветная визуализация потока, демонстрирующего выраженную митральную недостаточность с эксцентрическим потоком в направлении, противоположном пролабирующему сегменту. Материал предоставлен Е. Brochet. ЛЖ - левый желудочек; ЛП - левое предсердие.

Выполненная опытным специалистом, трансторакальная ЭхоКГ - высокоточный метод визуализации створок, вовлеченных в патологический процесс при недостаточности МК дегенеративной этиологии [163]. Толщина створок, превышающая 5 мм, и избыточность ткани характеризуют миксоматозную дегенерацию. Отношение переднезаднего диаметра кольца к длине передней створки, превышающее 1,3 во время диастолы, свидетельствует о дилатации кольца. Следует анализировать существование и выраженность кальцификации митрального кольца.

При ишемической недостаточности МК смещение створок в сторону верхушки можно оценить количественно посредством измерения площади провисания и расстояния между кольцом и точкой соприкосновения [164].

Наконец, при функциональной недостаточности МК необходимо определить локализацию и степень региональной асинергии ЛЖ.

Транспищеводный доступ не считают обязательным, но информативным при комплексных повреждениях и (или) недостаточной трансторакальной эхогенности. Предварительные исследования показывают, что ЭхоКГ в трех измерениях в реальном времени обеспечивает точную информацию об анатомии и может иметь дополнительное значение в условиях операционной. Она также позволяет количественно оценить те структуры, которые нелегко измерить при двухмерной ЭхоКГ (например, митральное кольцо) [165].

Оценка тяжести не должна быть полностью основана на одном параметре. Она требует подхода, интегрирующего информацию о кровотоке, полученную при доплеровском исследовании, и морфологические данные, а также аккуратной перекрестной проверки их достоверности по отношению к влиянию на давление в ЛА и ЛЖ (см. табл. 21.2; рис. 21.26).

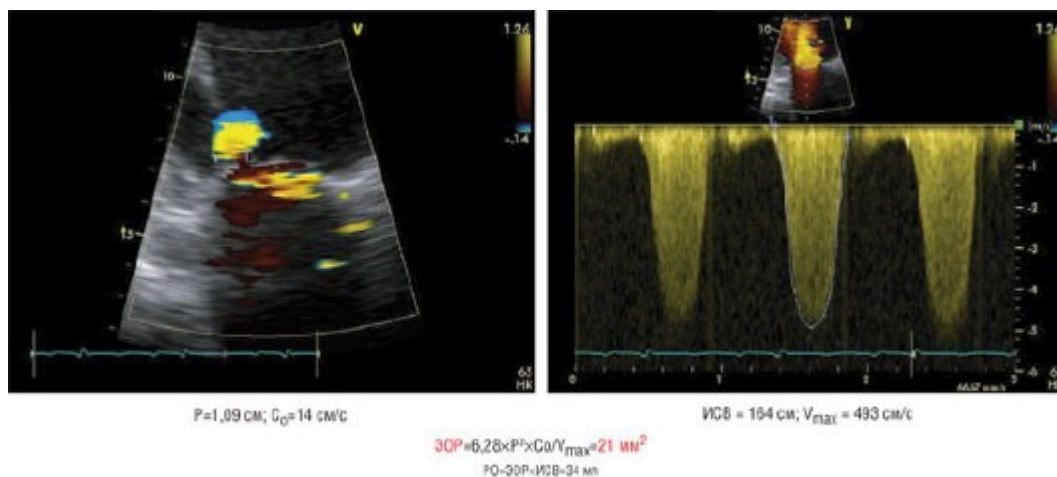


Рис. 21.26. Оценка тяжести митральной недостаточности при определении фаза-инвариантного алгоритма сигнатуры: метод основан на принципе сохранения энергии и предполагает, что поток крови, сходящийся в плоском отверстии, формирует гемисферическую изоскоростную оболочку. ЭОР - эффективная площадь отверстия регургитации; Р - радиус конвергенции потока; РО - регургитантный объем; ИСВ - интеграл скорости по времени; СО - скорость изоскоростной оболочки, произвольно выбранная путем перемещения по исходной шкале цветной визуализации потока; Vmax - скорость на уровне отверстия регургитации, измеренная с помощью постоянной доплеровской волны. Материал предоставлен E. Brochet.

Для определения выраженности митральной недостаточности применяют несколько методов. Цветное картирование потока - наиболее простой из них и обеспечивает измерение потока регургитации и его отношение к ЛП. Митральную недостаточность считают выраженной, если площадь потока превышает 10 cm^2 или 40% площади ЛП. Тем не менее общепризнано, что этот метод в большой степени переоценивает выраженность ишемической недостаточности МК и недооценивает недостаточность, если поток эксцентрический и латеральный. Инверсия систолического компонента легочного венозного кровотока специфична, но малочувствительна, и зависит не только от тяжести недостаточности МК, но и от характеристик потока, объема и давления наполнения ЛЖ. Ширина *vena contracta* - наиболее узкой части потока - при митральной недостаточности коррелирует с количественными измерениями. Ширина менее 3 мм соответствует незначительной или умеренной недостаточности; ширина *vena contracta* более 7 мм соответствует выраженной недостаточности [166]. Среднюю степень боковой разрешающей способности, тем не менее, считают недостатком этого метода. Два метода количественной оценки достоверны и клинически применимы, но требуют опыта. Метод Допплера основан на измерении митрального и аортального УО, и разница между ними соответствует объему регургитации [167]. Метод конвергенции потока основан на принципе равенства линейной и угловой скоростей и включает измерение проксимальной площади поверхности равных значений скорости, ступенчатой скорости, максимальной скорости и интеграла по времени скорости регургитантного потока [168]. Органическую недостаточность МК считают выраженной при площади отверстия регургитации $\geq 40 \text{ mm}^2$ и объеме регургитации $\geq 60 \text{ ml}$ [13]. При ишемической недостаточности МК соответствующими пороговыми величинами считают соответственно 20 mm^2 и 30 ml [169].

При проведении МРТ также возможны визуализация регургитантных потоков, обнаружение рубцов миокарда и измерение объемов ЛЖ, но роль этого исследования подлежит последующему уточнению [86].

Последствия митральной недостаточности для ЛЖ оценивают путем измерения диаметров и объемов ЛЖ и вычисления ФВ ЛЖ. Так как очевидно, что последняя включает потоки, направленные как вперед, так и назад, недавно были разработаны новые, менее зависящие от нагрузки индексы систолической функции ЛЖ, такие как растяжение и скорость деформации. Они могут служить более ранними маркерами дисфункции ЛЖ [170].

Вовлечение в патологический процесс ЛП также нередко оценивают по отдельному измерению диаметра ЛП, что имеет недостаточную воспроизводимость. Вместо этого следует определять объем ЛП. Его считают расширенным при показателе, превышающем 40 ml/m^2 .

Гемодинамическую оценку дополняют доплеровскими измерениями сердечного индекса и легочного давления.

Предварительные исследования показали ценность определения концентрации мозгового натрийуретического пептида для оценки последствий митральной недостаточности, а также в качестве предиктора отдаленных результатов, но эти данные требуют дальнейшего изучения [171].

ДРУГИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничение пикового нагрузочного потребления кислорода - маркер тяжести заболевания с учетом функциональной емкости [172].

Нагрузочная ЭхоКГ позволяет оценить резерв сократимости, который, как показано, служит предиктором функции ЛЖ в послеоперационном периоде [173]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что вызванные нагрузкой изменения растяжимости ЛЖ могут быть потенциально более точными, чем изменения ФВ ЛЖ. При заболевании ишемической этиологии возможно количественное измерение митральной недостаточности во время нагрузки, что обеспечивает качественную оценку динамических характеристик [174] и имеет прогностическую ценность [175] (рис. 21.27).

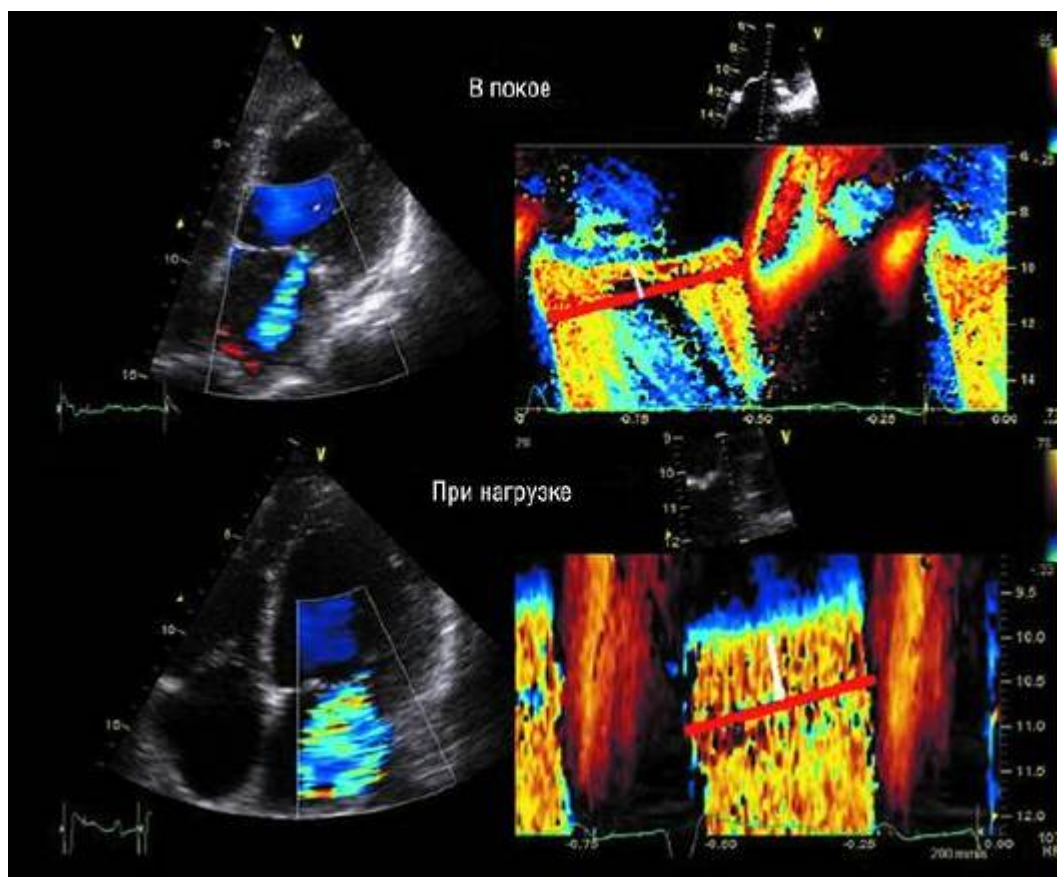


Рис. 21.27. Нагрузочная эхокардиография при ишемической митральной недостаточности: апикальная четырехкамерная проекция, демонстрирующая цветной доплеровский и цветной М-режим проксимальной области схождения потока в покое и при нагрузке у пациента с динамической митральной недостаточностью. Характерно существенное увеличение радиуса фаза-инвариантного алгоритма сигнатуры митральной недостаточности, вызванное нагрузкой. Материал предоставлен E. Brochet.

При нагрузке могут манифестировать изменения МК и синхронности ЛЖ [176].

ИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Катетеризация сердца имеет ценность только при противоречивости клинических и ЭхоКГ-параметров. Ее проведение, как и при всех других клапанных пороках, требуется в предоперационном периоде.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОСТРАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Ближайший прогноз вторичной острой недостаточности МК, вызванной разрывом папиллярной мышцы, при естественном течении неблагоприятный. Состояние больного может стабилизироваться после начального периода манифестации симптомов. Тем не менее дальнейший прогноз неудовлетворительный, что связано с быстрым развитием легочной гипертензии.

ХРОНИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При хронической митральной недостаточности формируется порочный круг, оказывающий значительное влияние на геометрию ЛЖ. Прогрессирование болезни, регистрируемое во всех клинических и анатомических подгруппах, связано с более выраженным ремоделированием ЛЖ и предсердия и худшим прогнозом [177].

ПЕРВИЧНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Современные знания о естественном течении хронической первичной недостаточности МК существенно пополнились благодаря недавним исследованиям и наблюдениям, оценивающим влияние клинических и ЭхоКГ-показателей на исход [16, 178, 179].

Среди симптомных пациентов с патологической подвижностью створок и выраженной недостаточностью МК регистрируют высокую смертность [16].

При консервативном лечении выраженной митральной недостаточности у асимптомных пациентов отмечают неблагоприятные клинические исходы [178] (рис. 21.28). Смертность в течение 5 лет от любых причин, а также связанная с сердечно-сосудистыми событиями (смерть от заболеваний сердца, СН или вновь возникшей ФП) при медикаментозном лечении составляет соответственно 22, 14 и 33% [178].

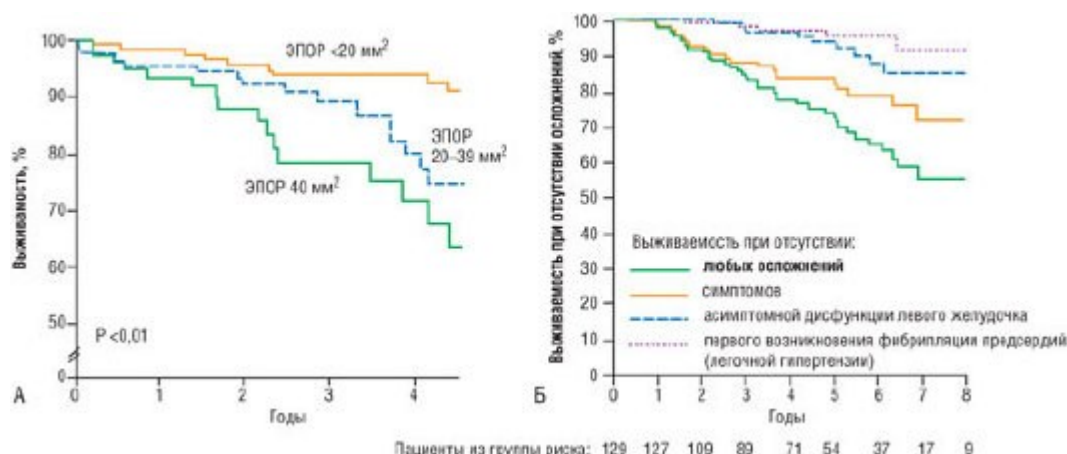


Рис. 21.28. Исходы у пациентов с бессимптомной митральной недостаточностью. А - оценка частоты кардиологических осложнений среди пациентов с бессимптомной митральной недостаточностью при медикаментозном лечении в зависимости от эффективной площади отверстия регургитации (ЭПОР). Кардиологические осложнения определяют как смерть от сердечных заболеваний, ХСН или впервые возникшей ФП. Цифры, указанные в скобках, обозначают выживаемость в течение пяти лет. Источник (с разрешения): Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D. et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation // N. Engl. J. Med. - 2005. - N. 352. - P. 875-883). Б - выживаемость при отсутствии осложнений у пациентов с бессимптомной митральной недостаточностью при проведении лечения согласно руководствам. Сплошной зеленой линией обозначена выживаемость при отсутствии любых осложнений, способных стать показанием к операции. Оранжевая линия показывает выживаемость при отсутствии симптомов, синяя прерывистая линия - выживаемость при отсутствии бессимптомной дисфункции ЛЖ, фиолетовая прерывистая линия - выживаемость при отсутствии бессимптомного развития ФП и (или) легочной гипертензии, способной стать показанием к операции. Источник (с разрешения): Rosenhek H., Rader F., Klaar U. et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation // Circulation. - 2006. - N. 113. - P. 2238-2244.

Кроме возникновения симптомов, другие параметры также могут указывать на неудовлетворительный исход: возраст, ФП [180], степень недостаточности МК (особенно эффективная площадь отверстия регургитации), дилатация ЛП, дилатация ЛЖ и низкая ФВ ЛЖ. Последние данные также демонстрируют прогностическую ценность снижения функциональной емкости [172] и высокой концентрации натрийуретического пептида [171].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Естественное течение заболевания у пациентов с функциональной митральной недостаточностью МК менее изучено.

При ишемической недостаточности МК прогноз неблагоприятный [169, 181, 182]. После острого ИМ, осложненного дисфункцией ЛЖ и (или) СН, исходная тяжесть митральной недостаточности усугубляется увеличением объемов ЛЖ и ухудшением его функции. ИБС, дисфункция ЛЖ, сопутствующие заболевания, распространенные среди таких больных, существование и тяжесть митральной недостаточности, а также степень ее прогрессирования и динамический компонент связаны с повышенной смертностью [169, 175, 182].

Количественные исследования показали, что даже малый объем митральной регургитации связан с выраженным повышением летальности [182]. Тем не менее для подтверждения того, что уменьшение объема регургитации приводит к снижению летальности и частоты возникновения СН, требуется проведение рандомизированных клинических исследований.

Клинический исход функциональной недостаточности МК, возникшей вследствие кардиомиопатии, менее изучен, но существующие данные позволяют предположить, что митральная недостаточность также играет роль в неблагоприятном исходе [183].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При острой митральной недостаточности использование диуретиков и нитратов позволяет добиться снижения давления наполнения. Такие вазодилататоры, как нитропруссид натрия, преимущественно увеличивают ортоградный поток крови и снижают регургитантный поток путем уменьшения как площади отверстия регургитации, так и импеданса аорты [184].

Применение вазодилататоров при хронической органической недостаточности МК у асимптомных пациентов остается спорным, так как было показано, что длительное лечение не предупреждает и не замедляет развитие дисфункции ЛЖ. Вазодилататоры не следует назначать, если больному рекомендовано выполнение операции [185]. Хотя применение β -адреноблокаторов при экспериментальной митральной недостаточности признано эффективным, исследования на человеческой популяции пока не проводили [184].

Пациенты с сочетанной митральной недостаточностью и артериальной гипертензией должны получать лечение, направленное на нормализацию АД, так как гипертензия увеличивает градиент давления между ЛЖ и ЛП и, таким образом, увеличивает объем регургитации.

При функциональной недостаточности МК, ассоциированной с систолической дисфункцией и СН, рекомендовано применение иАПФ и β -адреноблокаторов, уменьшающих степень митральной недостаточности посредством прогрессирующего обратного ремоделирования [186].

Сублингвальный прием нитратов назначают при острой одышке, вторичной по отношению к динамическому компоненту. Диуретики и спиронолактон также используют для лечения СН.

Пациенты с персистирующей или пароксизмальной ФП должны получать лечение, направленное на контроль ЧСС, а также антикоагулянтную терапию с поддержанием МНО около 2-3 [11, 12, 127]. Антикоагулянтная терапия также необходима при указаниях на эмболию большого круга кровообращения и тромб в ЛП в анамнезе, а также в течение 3 мес после восстановления МК. При выраженной недостаточности МК поддержание синусового ритма после кардиоверсии без оперативного вмешательства маловероятно.

Профилактику эндокардита проводят согласно рекомендациям [59] (см. главу 22).

ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

У пациентов с ишемической недостаточностью МК после изолированной чрескожной реваскуляризации миокарда сохраняется значительная остаточная недостаточность [187].

В настоящее время рассматривают два специфических интервенционных подхода к лечению митральной недостаточности.

- Восстановление "конец-в-конец" воспроизводит хирургическую операцию, предложенную Альфиери и состоящую в создании мостика ткани между митральными створками. Этот подход

технически непросто, так как требует транссептального доступа и захвата обеих створок во время систолы под транспищеводным контролем (рис. 21.29). Текущий опыт составляет 400 процедур и подтверждает, что выполнение этого вмешательства технически выполнимо и безопасно в центрах, обладающих соответствующим опытом. Две трети пациентов с правильно установленной клипсой и регургитацией $\leq 2/4$ можно выписывать. Результаты среднесрочного наблюдения показывают, что такая же часть пациентов сохраняет жизнеспособность без признаков тяжелой митральной недостаточности или необходимости выполнения операции в течение трех лет после первой успешной процедуры. Потенциальные ограничения связаны с противопоказанием к вмешательству (локализованный пролапс), что приводит к малому числу проведенных процедур, и отсутствием аннулопластики. Последнее обстоятельство способствует снижению эффективности и надежности результата в отдаленном периоде [188, 189].

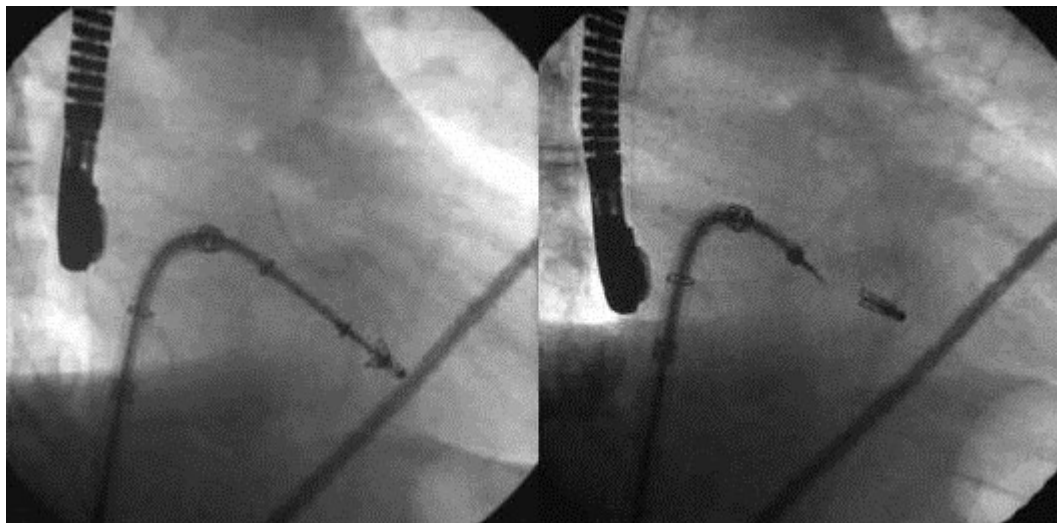


Рис. 21.29. Чрескожное восстановление митрального клапана при использовании методики "конец-в-конец" (правая боковая передняя проекция): слева - клипса разворачивается транссептально в ЛЖ и находится в открытой позиции; справа - клипса отпускается. Материал предоставлен М. Tuzcu, Cleveland Clinic.

- Аннулопластика направлена на ограничение дилатации митрального кольца посредством затягивания коронарного синуса с силой, достаточной для уменьшения диаметра кольца более чем на 20% (рис. 21.30). Процедура более проста, чем восстановление "конец-в-конец". Ее выполнили у 200 пациентов с вторичной недостаточностью МК. Технические особенности и безопасность вмешательства вполне приемлемы. Эффективность обнадеживающая, хотя и ограниченная. Ограничения применения связаны с вариабельностью анатомических взаимоотношений коронарного синуса с митральным кольцом, а также неполным покрытием кольца, что может ограничивать эффективность и вызывать возможную компрессию огибающей артерии. Эти методики находятся на более раннем этапе внедрения, чем транскатетерная имплантация АК, а их будущее достаточно неопределенное [189].

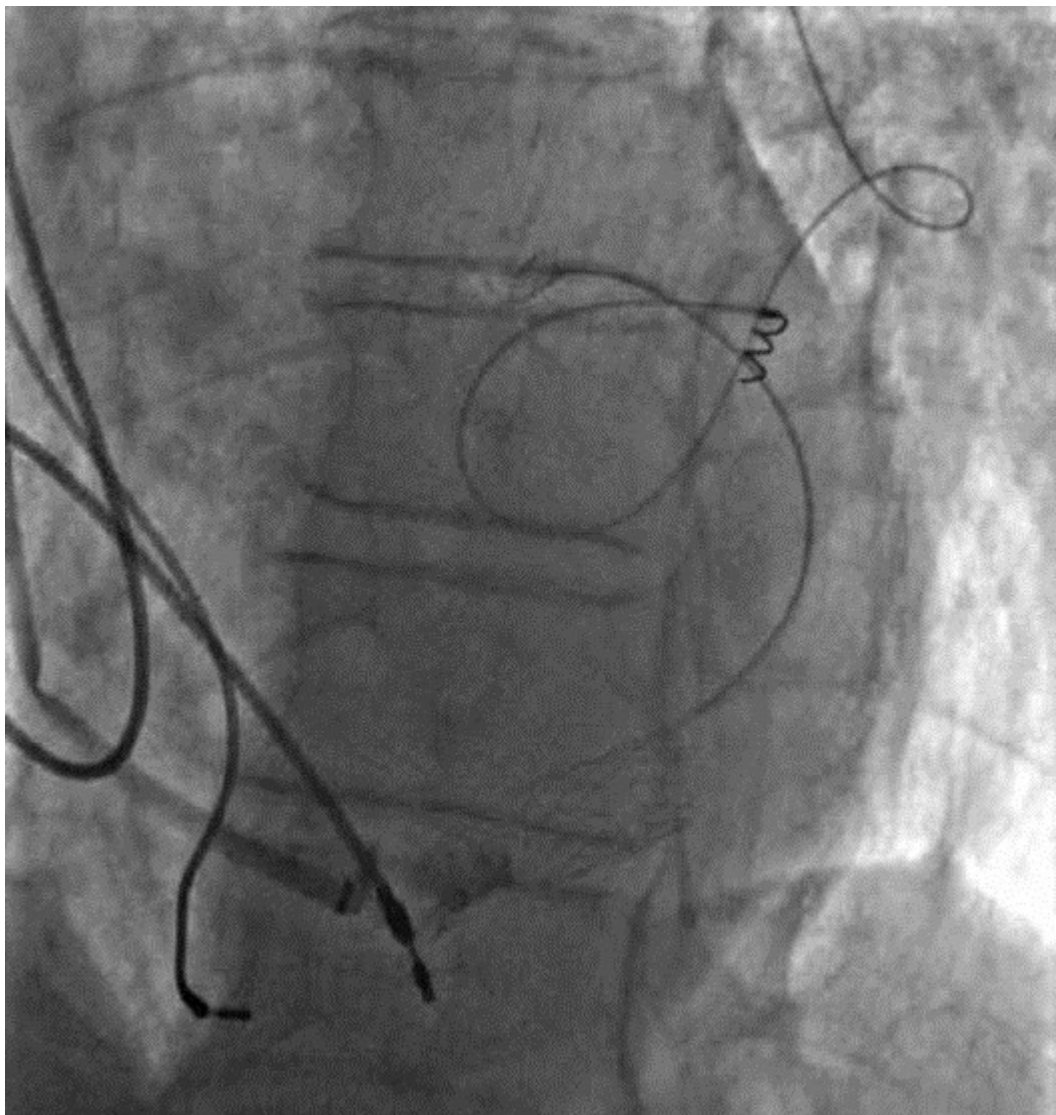


Рис. 21.30. Чрескожная аннулопластика коронарного синуса с использованием системы MONARC: устройство располагается в коронарном синусе. Проксимальный стент разворачивают в проксимальной части коронарного синуса, а дистальный - в нисходящей вене сердца. Оба стента связаны нитиноловым мостиком. Материал предоставлен D. Himbert.

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

У пациентов с увеличенной продолжительностью комплекса QRS, внутрижелудочковой асинхронией и СН III-IV функционального класса по NYHA проводимая на фоне медикаментозного лечения РСТ увеличивает силу закрытия МК и снижает его недостаточность [190,191].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

МЕТОДИКИ

ЗАМЕНА КЛАПАНА

В настоящее время общепризнано, что замена МК при его недостаточности по возможности должна включать сохранение субвальвулярного аппарата, а также область прикрепления хорд между створками и папиллярными мышцами. Это способствует улучшению функции ЛЖ в послеоперационном периоде [192].

КОНСЕРВАТИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

В зависимости от этиологии заболевания при восстановлении клапана можно комбинировать различные методики.

Краеугольный камень в лечении дегенеративной митральной недостаточности - аннулопластика. Ее принцип состоит в уменьшении или ремоделировании задней части кольца с целью восстановления оптимальной поверхности сопоставления. При этом в основном используют полные и неполные, жесткие или гибкие кольца, размер которых обычно соответствует площади передней створки быть [153].

Пролапс задней створки можно скорректировать с помощью различных методик: тетрагональной резекции (рис. 21.31), скользящей пластики (рис. 21.32), перемещения неизменной маргинальной или вторичной хорды к свободному краю пролабирующего сегмента, замещения удлиненных или надорванных хорд с использованием неохорды гортеск^Р [193] или, в некоторых случаях, шва Альфиери, при котором пролабирующий сегмент подшивают к противоположному неизмененному сегменту, что создает двухустьевый клапан.

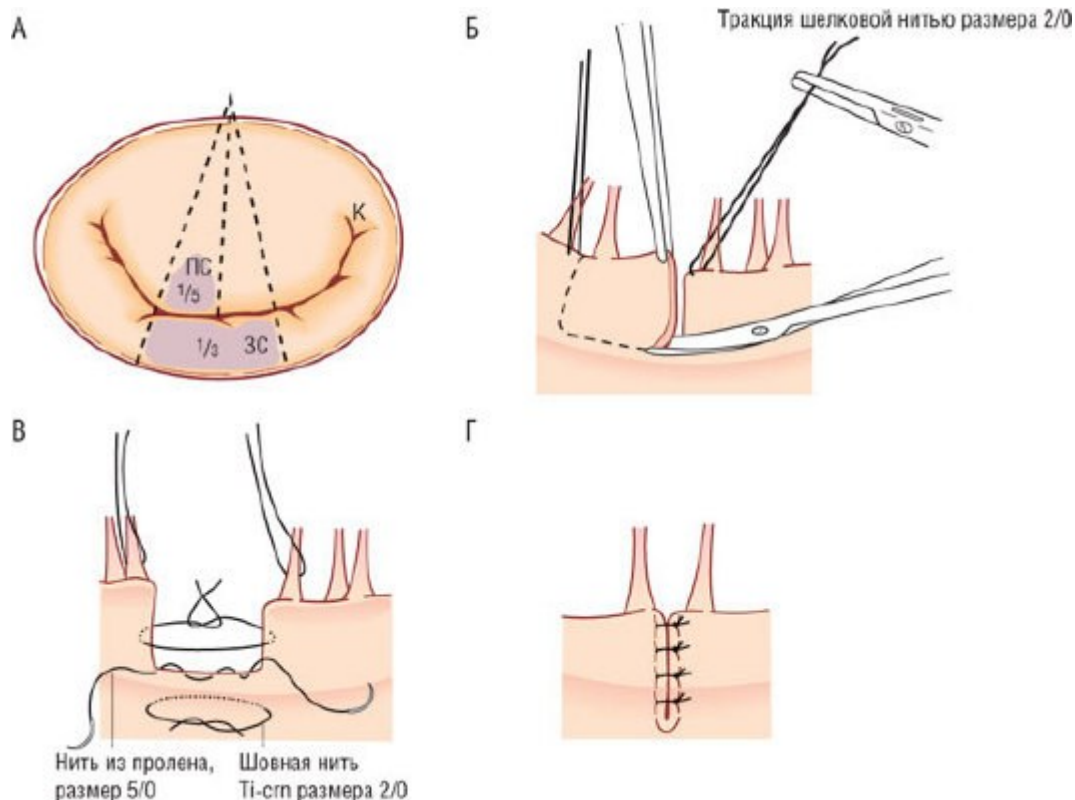


Рис. 21.31. Восстановление митрального клапана при дегенеративной митральной недостаточности: четырехгранная резекция. А - резекция створки. Прямоугольный сегмент составляет одну треть общей длины задней стенки для резекции. Б - сегмент задней створки резецируют близко к кольцу. В - кольцо плицируют, и целостность створки восстанавливают швами. Г - завершено восстановление. ПС - передняя створка; К - кольцо; ЗС - задняя створка. Источник (с разрешения): Antunes M.J. Mitral Valve Repair. - Berlin: Verlag, 1989.

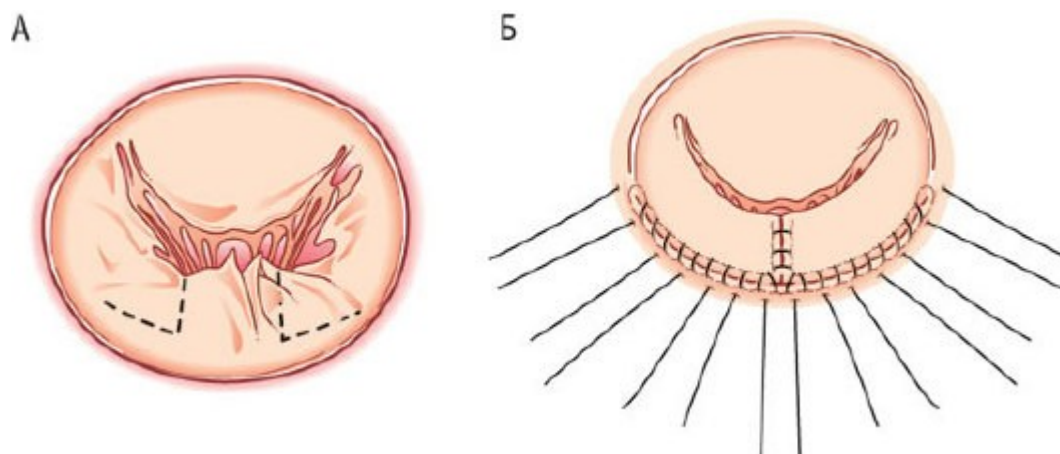


Рис. 21.32. Восстановление митрального клапана при дегенеративной митральной недостаточности. Методика скользящей пластики: резекция избыточной ткани пролабирующего сегмента задней створки (А); восстановление завершено (Б). Материал предоставлен V. Jеbага.

Пролапс передней створки можно скорректировать путем перемещения неизменной маргинальной или вторичной хорды или неизмененного сегмента задней створки с нормальными хордами к свободному краю пролабирующего сегмента, а также посредством замещения хорд гортекс^Р, изменения положения папиллярных мышц или применения шва Альфиери [194].

Лечение комиссурального пролапса представляет несколько большую сложность и при этом менее стандартизировано. Оно включает резекцию в комбинации со скользящей пластикой, подвешивание на неохорде, изменение положения папиллярной мышцы или, в некоторых случаях, методику Альфиери.

Первый этап вмешательства при эндокардите - резекция всех инфицированных структур, после чего можно приступать к восстановлению клапана. Перфорация створки требует пластики перикардиальным лоскутом (рис. 21.33). Деструкцию комиссур можно скорректировать скользящей пластикой, лоскутным замещением и, в некоторых случаях, перемещением задней створки ТК [195].

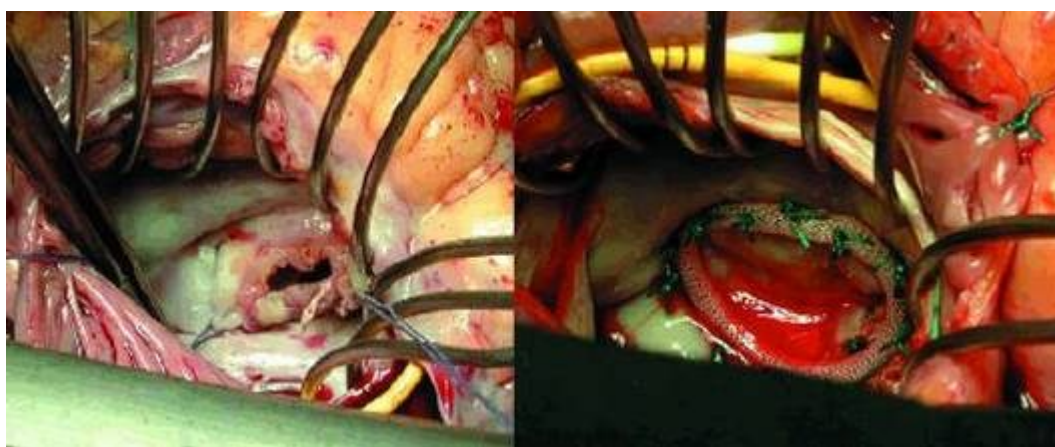


Рис. 21.33. Восстановление клапана при эндокардите митрального клапана: слева - абсцесс и перфорация передней створки с вовлечением свободного края створки; справа - конечный результат пластики перикардиальным лоскутом.

При недостаточности МК ревматической этиологии для восстановления используют все приемы, применяемые при стенозе МК и лечении пролапса дегенеративной этиологии. Специфические методики при ревматическом поражении сочетают обрезку (зачистку) свободного маргинального края передней створки, репозиционирование маргинальных хорд, наращивание створок (обычно - задней створки) с использованием перикардиального лоскута [196], в крайних случаях - резекцию субвальвулярного аппарата и подвешивание (ресуспензию) на неохорде и, наконец, "увеличенную" аннулопластику, используемую только для ремоделирования.

Основная методика, используемая при функциональной недостаточности МК, - рестриктивная аннулопластика, направленная на достижение сопоставления на расстоянии, по меньшей мере, 8 мм [197]. При увеличенном ЛЖ вмешательства дополняют другими методиками, такими как хирургическое восстановление желудочка [198, 199].

В настоящее время в центрах, обладающих соответствующим опытом, восстановление клапана выполняют почти у 90% пациентов [200], но лишь в 50% зарегистрированных случаев заболевания [2] (см. табл. 21.1).

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Недавно были предложены дополнительные антиаритмические хирургические методики для пациентов с ФП, существовавшей до операции [201] (см. главу 29). Ограниченные доступные данные позволяют предположить, что результаты их применения варьируют у различных пациентов в зависимости от анатомических особенностей, ФП, функции ЛЖ, размера предсердия, а также при использовании различных методик (методики Мейз и Кокс, криоабляция, радиочастотная абляция). Окончательно ценность этих методик еще не определена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПЕРВИЧНАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Несмотря на отсутствие рандомизированных сравнительных исследований результатов замены и восстановления клапана и возможное существование связанных с этим ошибочных представлений, общепринято, что восстановление клапана - оптимальный метод хирургического лечения пациентов с выраженной митральной недостаточностью [11, 12]. По сравнению с заменой клапана при проведении оперативного восстановления последнего отмечают более низкую периоперационную летальность (1-3% против 3-6% при замене), лучшее сохранение функции ЛЖ в послеоперационном периоде, меньшую частоту развития осложнений и заболеваемость в отдаленном периоде (тромбоземболия, эндокардит и необходимость повторной операции) [202-206].

Клинический исход зависит от факторов, специфических для конкретного пациента, а также связанных с течением заболевания и проведением операции.

Кроме симптомов, наиболее важными предикторами послеоперационного прогноза, связанными с состоянием пациента, считают возраст, ФП [207], дооперационную функцию ЛЖ, необходимость проведения комбинированной операции АКШ и восстановления клапана.

Оптимальные результаты операции регистрируют у пациентов с дооперационной ФВ ЛЖ, превышающей 60%. Дооперационный конечный систолический диаметр менее 40-45 мм (при митральной недостаточности определенная индексированная величина не установлена) также тесно связан с благоприятным послеоперационным прогнозом [202]. Тем не менее показатель, при котором послеоперационная дисфункция ЛЖ не развивается, не определен, что усложняет прогнозирование послеоперационной дисфункции у конкретного пациента. Прогрессирование легочной гипертензии также служит маркером неудовлетворительного прогноза.

Ключевое значение имеет возможность долгосрочного восстановления клапана.

Дегенеративную недостаточность МК в результате пролапса клапана обычно успешно устраняют: при восстановлении клапана десятилетнюю выживаемость регистрируют у 90% пациентов, при замене - у 74% [205]; отсутствие кардиологических осложнений в течение 20 лет отмечают у 74% пациентов [206]. Частота проведения повторных операций после восстановления и замены клапана существенно не различается и в течение 19 лет составляет $20 \pm 5\%$ при восстановлении против $23 \pm 5\%$ при замене ($p=0,4$) [205]. В целом результаты операций при заднем пролапсе более благоприятны, чем при переднем пролапсе или пролапсе обеих створок [208]. Тем не менее распространенная кальцификация митрального кольца представляет хирургические трудности при восстановлении и замене клапана. Повторное восстановление может быть успешным у определенных пациентов при выполнении вмешательства опытной хирургической бригадой [209].

Хирургический опыт лечения митральной недостаточности другой этиологии невелик, а результаты не так постоянны, даже при выполнении операции опытными врачами. При ревматическом поражении у некоторых больных были отмечены хорошие отдаленные результаты с выживаемостью до 82% в течение 20 лет [196], но у молодых пациентов с риском возникновения приступов ревматизма в будущем можно ожидать более высокую частоту проведения повторных операций. Противопоказания к восстановлению клапана включают отсутствие пластичной передней створки и, по меньшей мере, одной комиссуры, свободной от кальцификации.

В одном из последних исследований, посвященных инфекционному эндокардиту [210], были проанализированы 78 случаев, в 63 из которых восстановление МК принесло положительный результат даже при остром эндокардите. Операционная летальность составила 3,2%, а частота отсутствия осложнений в течение семи лет - 78%. В этом случае ограничением для проведения восстановления клапана служит распространенная деструкция створок и субвальвулярного аппарата.

Результаты восстановления клапана в значительной степени зависят от опыта хирурга, особенно в связи с тем, что поражения становятся более сложными. Именно поэтому таких больных направляют в медицинские центры, обладающие соответствующим опытом и проводящие обучение врачей соответствующим методикам [12, 200, 211].

ВТОРИЧНАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Данные, касающиеся ишемической недостаточности МК, ограничены и гетерогенны. Исходы операций остаются субоптимальными, а операционная летальность - значительной (около 5-18%) и зависящей от степени экстренности и особенностей пациентов [212]. Летальность в отдаленном периоде и риск развития СН сохраняются на прежнем высоком уровне [213, 214].

У пациентов с низкой ФВ ЛЖ комбинированное проведение АКШ и восстановления клапана способствует уменьшению выраженности послеоперационной недостаточности МК и ранних симптомов [215] по сравнению с изолированным выполнением АКШ. Тем не менее не доказано, что это улучшает функциональный статус или выживаемость в отдаленном периоде [216-219]. Часто регистрируют повторное развитие недостаточности МК (около 30% в течение 6 мес) [220] вследствие продолжающегося ремоделирования ЛЖ, что приводит к вторичному провисанию створок клапана и снижению выживаемости [220-223]. Детерминанты исхода оперативного вмешательства: жизнеспособность миокарда, сохранение функции МК и незначительная степень ремоделирования ЛЖ.

Послеоперационные исходы вторичной недостаточности МК, вызванной кардиомиопатией, посредственны, и положительное влияние на них операции восстановления клапана по сравнению с медикаментозным лечением представляется сомнительным [224, 225].

Таким образом, существует необходимость в более качественном отборе больных и улучшении методик и технических средств для восстановления клапанов. Недавние исследования продемонстрировали обнадеживающие результаты тщательного отбора пациентов, ЭхоКГ-скрининга, рестриктивной аннулопластики и свободного применения комбинированных методик и устройств для ремоделирования [199] и ресинхронизации [197, 198, 219, 226, 227]. В серии исследований Браун подобная стратегия привела к повторному возникновению митральной недостаточности в течение четырех лет лишь у 13% пациентов и высокой пятилетней выживаемости в подгруппе больных с предоперационным конечным диастолическим диаметром ЛЖ менее 65 мм [197].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

ОСТРАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Больным с острой митральной недостаточностью рекомендована срочная операция.

При разрыве папиллярной мышцы после стабилизации гемодинамики с применением интрааортальной баллонной помпы и вазодилататоров выполняют срочное оперативное вмешательство. Операция, дополняющая АКШ, обычно включает замену клапана [228].

ХРОНИЧЕСКАЯ ПЕРВИЧНАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Оперативное вмешательство рекомендовано только пациентам с выраженной недостаточностью МК [11] (рис. 21.34).

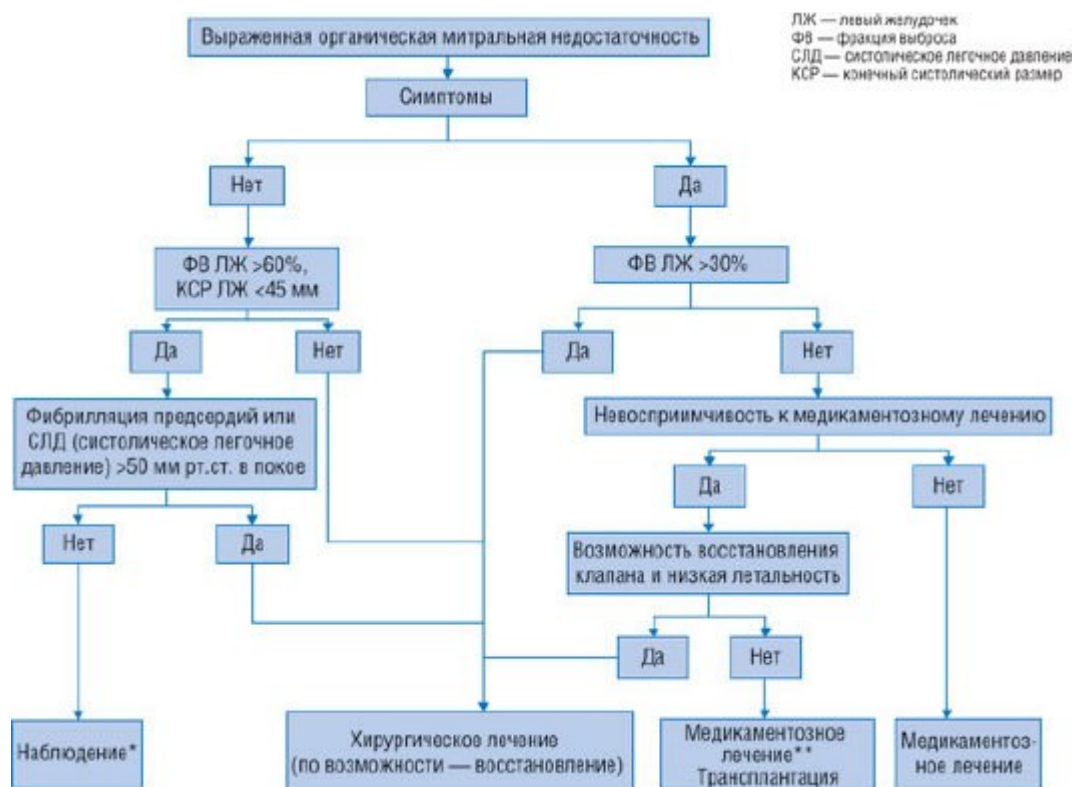


Рис. 21.34. Ведение хронической выраженной митральной недостаточности. * При высокой вероятности долговечности и низком риске можно рекомендовать восстановление клапана. ** Его замещение возможно у отдельных пациентов с низкой коморбидностью. Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

СИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Операция рекомендована больным с симптомами хронической митральной недостаточностью, отсутствием противопоказаний к вмешательству, а также при ФВ ЛЖ >30%. При ФВ ЛЖ <30% решение об операции следует принимать с учетом ответа на медикаментозное лечение, сопутствующих заболеваний и степени вероятности восстановления клапана.

Около 50% пациентов с симптомами выраженной митральной недостаточности не получают направления на оперативное лечение [229].

АСИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Данные о ведении асимптомных пациентов противоречивы, так как результатов рандомизированных исследований, поддерживающих ту или иную тактику, нет. С одной стороны, хорошие результаты восстановления клапана и потенциальный риск развития послеоперационной дисфункции ЛЖ - показания к раннему проведению оперативного вмешательства. С другой стороны, даже в случаях с низким риском зарегистрирована небольшая, но вполне определенная интраоперационная смертность. Показания к операции основаны на стратификации риска, степени вероятности восстановления клапана и предпочтениях информированного пациента.

Показания к операции включают дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 60%, конечный систолический диаметр более 40-45 мм). Кроме того, при принятии решения об операции следует учитывать временные изменения функции ЛЖ. Оперативное вмешательство следует рассматривать в качестве варианта лечения у пациентов с нормальной функцией ЛЖ и ФП и (или) легочной гипертензией (систолическое давление в ЛА в покое превышает 50 мм рт.ст.). Дальнейшее подтверждение обоснованности такой стратегии было получено в результате тщательного наблюдения за больными, которое показало возможность выполнения хирургического вмешательства с низким риском и хорошими отдаленными результатами [179]. К сожалению, существующие обзоры демонстрируют, что в настоящее время оперативное вмешательство часто не рассматривают в качестве варианта лечения асимптомных пациентов с подобными характеристиками [230].

Показания к операции у асимптомных пациентов с выраженной недостаточностью МК и отсутствием признаков дисфункции ЛЖ, ФП и легочной гипертензии остаются спорными. В этих случаях вмешательство можно выполнять при высокой вероятности восстановления клапана, оцененной при его обследовании, большом опыте хирурга и низком риске операции. Напротив, при относительно высоком операционном риске или существовании сомнений в возможности восстановления клапана рекомендовано тщательное наблюдение за пациентами. В последней группе больных операционный риск и (или) возможность ассоциированных с протезированием клапана осложнений, возможно, перевешивают преимущества коррекции митральной недостаточности. Такие пациенты должны состоять под тщательным наблюдением. Хирургическое вмешательство рекомендовано при возникновении симптомов или объективных признаков дисфункции ЛЖ [179].

Осмотр асимптомных пациентов с выраженной недостаточностью МК и сохраненной функцией ЛЖ необходимо проводить каждые 6 мес с выполнением ЭхоКГ один раз в 12 мес, причем промежуток между осмотрами должен быть короче у больных с пограничными показателями. Осмотр асимптомных пациентов с умеренной недостаточностью МК и сохраненной функцией ЛЖ следует проводить ежегодно, а ЭхоКГ - каждые два года [11, 12].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Недостаточное количество данных об ишемической недостаточности МК приводит к меньшей доказательности стратегии лечения.

Тяжелую митральную недостаточность следует корректировать во время АКШ. Споры, касающиеся ведения пациентов с ишемической недостаточностью МК, продолжаются до настоящего времени. В таких случаях предпочтительно восстановление клапана. Решение необходимо принять до операции, так как при интраоперационном проведении ЭхоКГ возможна недооценка тяжести ишемической недостаточности МК [231].

Пациентам с дисфункцией ЛЖ первоначально назначают медикаментозное лечение.

Выполнение хирургической операции более обосновано при жизнеспособном миокарде и низкой коморбидности. Выбор методики операции остается предметом дискуссий, хотя предпочтение отдают восстановлению клапана. Тем не менее его результаты в этом случае менее удовлетворительны, чем при недостаточности МК, вызванной другими причинами.

Ограниченное число доступных данных позволяет предположить, что изолированное хирургическое вмешательство на МК в комбинации с реконструкцией ЛЖ можно выполнять у определенных больных с тяжелой функциональной недостаточностью МК и выраженным ослаблением функции ЛЖ. К таким пациентам относят больных ИБС при отсутствии показаний к АКШ, симптомами заболевания, сохраняющимися, несмотря на проведение оптимального медикаментозного лечения, и низкой коморбидностью. Цель хирургического лечения - недопущение или отсрочка выполнения трансплантации. Проводимые текущие исследования направлены на определение оптимальной стратегии. У других больных лучшим подходом, возможно, служит проведение медикаментозного лечения и, при его неэффективности, - трансплантация. Выполнение хирургического вмешательства на регургитантном МК не рекомендовано пациентам с низким сердечным выбросом, тяжелой недостаточностью ПЖ и высокой коморбидностью.

РСТ с применением дефибриллятора или без него проводят согласно классическим рекомендациям.

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Нередко обнаруживают распространенные и комплексные поражения МК. Выраженная кальцификация кольца снижает возможность восстановления клапана, даже при его выполнении опытным хирургом. Так как митральная недостаточность может сочетаться с повреждением аорты, выбор лечения также зависит от размеров восходящей аорты и возможности восстановления АК и корня аорты.

МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В СОЧЕТАНИИ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

См. главу 22 "Инфекционный эндокардит".

Измерение систолической скорости регургитантного потока позволяет проводить количественную оценку трикуспидального градиента давления и, таким образом, вычислить легочное систолическое АД. Этот метод не обладает достаточной точностью при тяжелой трикуспидальной недостаточности, приводящей к уменьшению выраженности или отсутствию турбулентности и уравниванию давления в ПЖ и предсердии. Наконец, ЭхоКГ, несмотря на существующие ограничения и степень сочетанных повреждений, позволяет достаточно полно обследовать ПЖ.

МРТ предоставляет дополнительную информацию о размерах и функции ПЖ.

ИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время необходимость в катетеризации сердца для диагностики и определения тяжести трикуспидальной недостаточности отсутствует.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При первичной недостаточности ТК (даже изолированной) прогноз неблагоприятный. В группе пациентов с трикуспидальной недостаточностью, вызванной патологической подвижностью створок, зарегистрирована повышенная летальность. Даже у асимптомных пациентов в течение десяти лет в 75% случаев развивались кардиологические осложнения [241].

Функциональная недостаточность ТК может уменьшиться или исчезнуть при ослаблении недостаточности ПЖ в результате устранения ее причины. Прогнозирование течения функциональной недостаточности ТК до хирургического лечения патологических изменений МК остается сложным. Ухудшение функции ПЖ и уменьшение диаметра трикуспидального кольца - важные факторы риска персистирования или позднего ухудшения течения трикуспидальной недостаточности [242]. Тем не менее недостаточность ТК может сохраняться или существенно усиливаться даже после проведения успешной коррекции первичной или функциональной недостаточности МК, что негативно влияет на выживаемость [243-245].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При симптомах застоя рекомендовано назначение диуретиков. Кроме того, для лечения основного заболевания назначают специфическую терапию.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Оперативная летальность при замене клапана составляет 7-40%. Десятилетняя выживаемость достигает 30-50%. Факторами, влияющими на выживаемость, считают функциональный класс, функцию ЛЖ и ПЖ и осложнения, связанные с протезированием [246]. К настоящему времени накоплен положительный опыт использования биопротезов, обладающих преимуществами по сравнению с механическими клапанами.

Аннулопластика, при которой выполняют рестрикцию кольца в соответствии с передней и задней створками и учетом мембранозной перегородки на верхушке треугольника Коха (пучка Гиса), - ключевой метод консервативной хирургии. Ее можно проводить с использованием швов, а также гибких или жестких колец (рис. 21.35). Дополнительные методы - резекцию, репозицию, скользящую пластику или использование нео хорды при пролапсе, перикардиальный лоскут при локализованной перфорации или наращивание створки при выраженном ограничении движения клапана при функциональной трикуспидальной недостаточности - применяют согласно этиологии заболевания [247].

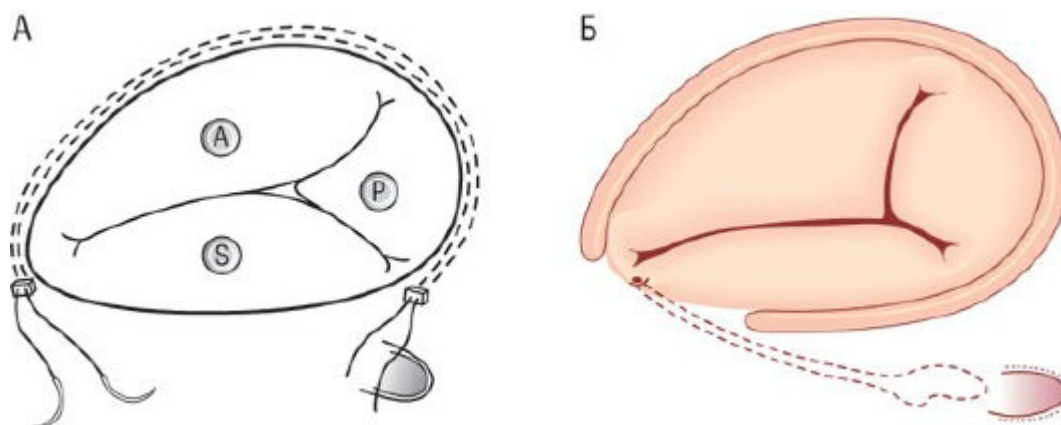


Рис. 21.35. Консервативные методы хирургического лечения трикуспидальной недостаточности: трикуспидальная аннулопластика с использованием швов Де Вера (А). А - передняя створка; Р - задняя створка; S - септальная створка; трикуспидальная аннулопластика с использованием кольца Карпентье, Косгроува, Дюрана (Б). Материал предоставлен D. Koolbergen.

По сравнению с наложением швов, при использовании колец получают более благоприятные отдаленные результаты [234, 248, 249]. Например, при их применении снижается частота резидуальной трикуспидальной недостаточности. В исследовании с участием 702 пациентов кольцевая аннулопластика послужила предиктором лучшей выживаемости в отдаленном периоде. Ограничение подвижности ТК прогнозирует сохранение резидуальной недостаточности после аннулопластики [250]. Систолические трикуспидальные аннулярные скорости, измеренные с помощью тканевой доплерографии, могут служить фактором прогноза послеоперационного клинического исхода [251].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Лучшее время для выполнения хирургического вмешательства и выбор его метода остаются спорными. Показания обычно обсуждаются на стадии хирургической коррекции левосторонних клапанных поражений.

В этих обстоятельствах необходима коррекция выраженной трикуспидальной недостаточности [11]. При лечении пациентов с умеренной недостаточностью отмечена тенденция к одномоментному комбинированию коррекции трикуспидальной недостаточности и левосторонней операции на клапанах. Хирургическую коррекцию можно рекомендовать при легочной гипертензии, существенной дилатации кольца (диаметр более 40 мм или более 21 мм на 1 м² поверхности тела) [11] или при первичной недостаточности ТК. Предпочтение отдают консервативным методам хирургического лечения. Повторные операции на ТК при развитии недостаточности или ее

персистируют после оперативного вмешательства на МК сопровождаются существенным риском, связанным с предыдущими операциями и (или) необратимой дисфункцией ПЖ [252].

Операции, ограниченные ТК, назначают симптомным пациентам с выраженной первичной недостаточностью клапана, а также при персистирующей или повторной недостаточности ТК после хирургической коррекции МК при отсутствии левосторонней миокардиальной, клапанной или тяжелой дисфункции ПЖ. Асимптомным пациентам с выраженной первичной недостаточностью ТК оперативное лечение рекомендуют при увеличении ПЖ [11].

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

ВВЕДЕНИЕ

Идеальный заменитель клапана должен воспроизводить гемодинамические свойства натурального клапана, быть долговечным и химически инертным. Кроме того, он должен быть тихим в работе, не нести риска тромбоэмболии и не требовать проведения клапанно-специфической терапии. Несмотря на тот факт, что в последние 40 лет для использования у человека было произведено более ста различных типов клапанов, перечисленные цели остаются труднодостижимыми.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ И КЛАПАННЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ

ПРОТЕЗЫ

Конструкции механического клапана можно разделить на три типа (рис. 21.36). Биологические клапаны (рис. 21.37) подразделяют на истинно анатомические (например, из алло- и аутоотрансплантатов) и клапаны, сконструированные из ксеногенного биологического материала и ставшие иммунологически неактивными под действием глутарового альдегида. Свиные клапаны или бычий перикард для изготовления биологического протеза вшивают в искусственный стент.



Рис. 21.36. Три основных типа конструкции механического клапана: шаровидно-каркасная (А); простая дисковая (Б); двустворчатая (В).

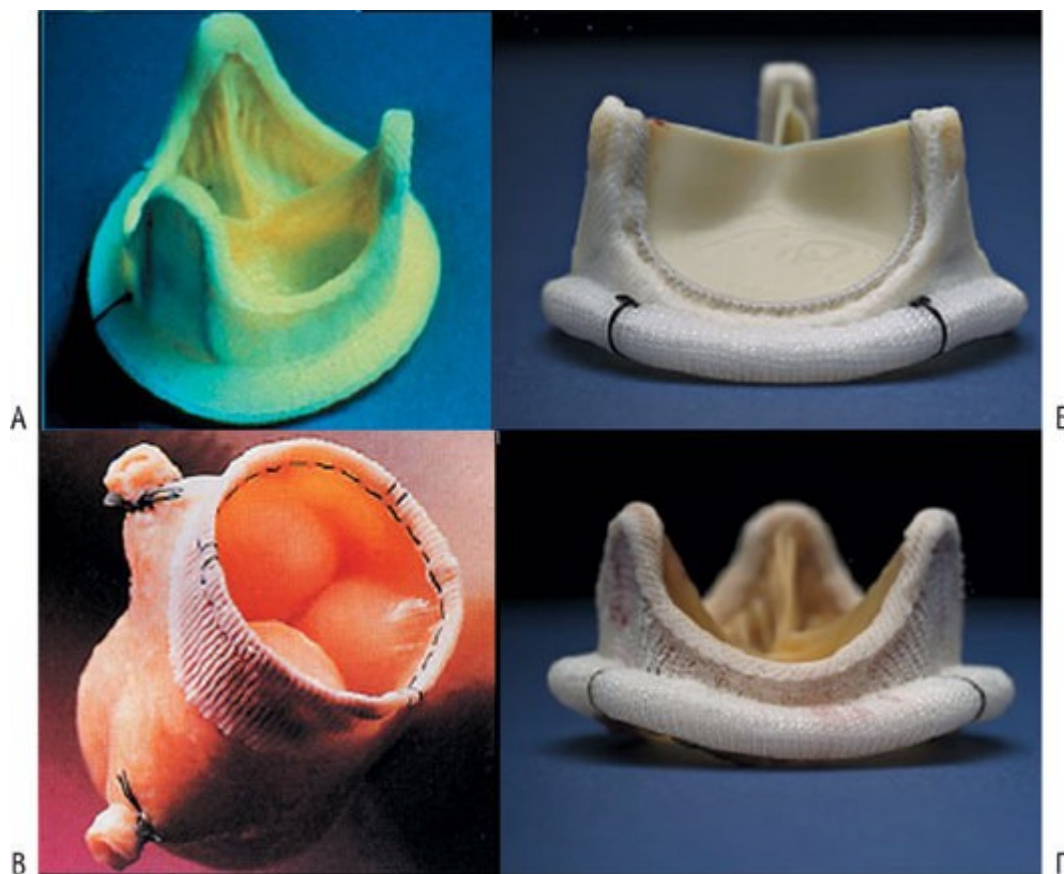


Рис. 21.37. Четыре основных типа конструкции биологического протеза: свиной интрааннулярный клапан (А); перикардиальный интрааннулярный клапан (Б); свиной клапан без стента (В); свиной супрааннулярный клапан (Г).

Супрааннулярная конструкция разработана для достижения максимально возможного низкого трансвальвулярного градиента у больных с небольшим аортальным кольцом, что особенно важно для пожилых пациентов.

Конструкция свиного клапана без стента была разработана для снижения резидуальной обструкции транс-аортального потока путем максимального увеличения его доступной площади. В исследованиях показано улучшение гемодинамики и большая степень разрешения гипертрофии ЛЖ, но пока не продемонстрировано улучшение долговечности в отдаленном периоде [253]. Серии работ показали высокую частоту деградации биологического протеза без стента, начинающуюся через 8 лет наблюдения, что подчеркивает необходимость длительного мониторинга при оценке долговечности биологических клапанных заменителей [254].

АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЫ

В начале 60-х годов прошлого столетия Росс и Барратт-Бойз независимо друг от друга создали аортальный аллотрансплантат, но лишь несколько опытных хирургов смогли получить предсказуемые результаты при свободно вшитом клапане. Изменения методики были связаны с созданием различных методов консервации (криоконсервация или хранение в емкости с антибактериальными препаратами) и имплантации (полностью корневая или субкоронарная).

Одни из крупнейших и наиболее полных исследований - работы О'Брайен (O'Brien) и соавт. [255]. При использовании криоконсервированных клапанов частота повторных операций в связи со структурной деградацией клапана в течение 15 лет составила 53% для лиц в возрасте от 1 до 20 лет, 15% - для пациентов в возрасте 21-40 лет, 19% - для больных в возрасте 41-60 лет и 16% - для лиц в возрасте старше 60 лет. В этом исследовании консервация клапанов и методика имплантации не влияли на общую частоту развития эндокардита, тромбоэмболии и структурной деградации клапана в течение 20 лет, а также на позднюю выживаемость. Единственное ограничение для применения этой методики - дефицит аллотрансплантатов высокого качества. Кроме того, есть сомнения в отношении большей долговечности биологических протезов. Исследование, посвященное сравнению сходных групп пациентов, перенесших замену АК с применением криоконсервированных аллотрансплантатов или перикардиальных биологических

протезов, не обнаружило большей долговечности аллотрансплантатов [256]. Структурная деградация клапана была наиболее частой причиной повторных операций и развивалась раньше у пациентов в возрасте младше 50 лет при использовании обоих видов протезов. Наконец, выполнение повторного вмешательства у пациентов с аортальными аллотрансплантатами технически более сложно, чем при использовании биологических протезов, что связано со склонностью аллотрансплантатов к дегенерации и обширной кальцификации. Это создает технические трудности, особенно при имплантации аллотрансплантатов по мини-корневой методике [257].

Хотя эту точку зрения не поддерживают результаты контролируемых сравнительных исследований, аортальные аллотрансплантаты остаются материалом выбора при инфекционном эндокардите с перивальвулярными повреждениями, так как они позволяют корректировать клапанные и перивальвулярные поражения одним биологическим заменителем.

ЛЕГОЧНЫЙ АУТОТРАНСПЛАНТАТ

В 1967 г. Росс представил легочный аутоотрансплантат в качестве возможного долгосрочного решения при поражении АК. Хотя это комплексная и сложная методика, она имеет преимущество у детей, так как клапан увеличивается одновременно с ростом ребенка. Аутоотрансплантат остается жизнеспособным, и кольцо с синотубулярным соединением увеличивается до нормальных размеров. Были получены благоприятные отдаленные результаты, особенно в отношении долговечности легочного аутоотрансплантата в аортальной позиции. Основной механизм поздней деградации - повторное возникновение аортальной недостаточности, в основном, вследствие прогрессирующего увеличения корня аорты без структурных изменений створок АК [258, 259]. У пациентов с ревматическим поражением может развиваться ревматический вальвулит аутоотрансплантата. Частота возникновения тромбоэмболии и инфекционного эндокардита очень низкая. Ранний стеноз легочного аллотрансплантата - еще одно возможное осложнение этой методики. Он, как правило, локализуется в зоне дистального анастомоза с собственной ЛА чаще, чем в области самого клапана. У 20% пациентов в течение одного года после вмешательства отмечают деградацию легочного аллотрансплантата, что требует повторной операции на выносящем тракте ЛА в 3% всех случаев [260].

Установление легочного аутоотрансплантата остается противоречивой методикой, применяемой только несколькими хирургами в специализированных центрах у детей или совершеннолетних пациентов.

Учитывая доступность, опыт использования и стандартность хирургических методик, механические и биологические протезы в настоящее время считают наиболее широко применяемыми заменителями клапанов [2].

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЕ КЛАПАННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Минимально инвазивные хирургические вмешательства были разработаны в конце 90-х годов в качестве альтернативы традиционной стернотомии. Термин "минимально инвазивная" применим к различным методикам, основная характеристика которых - малый разрез грудной клетки [189]. Определенные виды вмешательств выполняют при традиционном искусственном кровообращении, в то время как при других используют бедренное искусственное кровообращение в сочетании с эндоаортальной баллонной методикой для воспроизведения эффекта аортального зажима. Хорошие результаты получают при изолированном замещении АК с помощью частичной верхней стернотомии [261]. Есть сообщения об использовании для лечения патологических изменений МК эндоскопического видеоассистированного доступа через правую половину грудной клетки [262]. Кроме того, получены предварительные результаты проведения роботизированных хирургических вмешательств [263].

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Отдаленные результаты зависят от ряда факторов, связанных с характеристиками пациента, типом вмешательства и протеза. Клинически функционирование заменителей клапанов оценивают согласно "Руководству по регистрации летальности и заболеваемости после кардиологического клапанного вмешательства" [264].

К специфическим осложнениям, связанным с протезированием сердечных клапанов, относят структурную дегенерацию клапана, дисфункцию при неизменной структуре, тромбоэмболию и тромбоз, связанное с применением антикоагулянтов кровотечение и эндокардит искусственного клапана.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В двух крупных рандомизированных исследованиях сравнивались отдаленные результаты замещения клапана с использованием механического или биологического протеза. В них участвовали пациенты, перенесшие замену клапана в конце 70-х годов.

В исследовании по делам ветеранов под наблюдением в течение 15 лет (1987-1992) состояли 575 случайным образом отобранных мужчин [142]. Летальность была ниже у пациентов, перенесших замену АК с использованием механического протеза, но различие возникало только после десяти лет наблюдения. Первичная структурная деградация биологического протеза развивалась через пять лет после замены МК и через семь лет после замены АК. Ее редко регистрировали у пациентов в возрасте старше 65 лет.

В Эдинбургском рандомизированном исследовании клапанов сердца с 1975 по 1979 г. участвовали 541 человек (мужчины и женщины), находившиеся под наблюдением в течение 20 лет (табл. 21.5) [265]. Высокая выживаемость при отсутствии осложнений была существенно больше у пациентов с механическим протезом [14 ± 2 против $5 \pm 1\%$, $p=0,0007$], но не было разницы в собственно частоте выживаемости.

Таблица 21.5. Актуарная частота (%) осложнений в течение 20 лет после замены клапана, зарегистрированная в Эдинбургском рандомизированном исследовании сердечных клапанов (не представлен 61 пациент с двойной заменой клапанов)

Показатели	Аортальный протез			Митральный протез		
	Механически й протез, n=109	Биологически й протез, n=102	p	Механически й протез, n=129	Биологически й протез, n=132	p
Выживаемост ь	28±4	31±5	0,57	22±4	18±4	0,41
Повторная операция	7±3	56±8	<0,000 1	13±4	78±7	<0,000 1
Эмболия	24±6	39±9	0,13	53±7	32±6	0,32
Кровотечение	61±8	42±12	0,001	53±8	37±11	0,39
Эндокардит	8±4	9±6	0,71	4±3	7±3	0,38

Изменено (с разрешения): Oxenham H., Bloomfield P., Wheatley D.J. et al. Twenty-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses // Heart. - 2003. - N. 89. - P. 715-721.

Ценность этих двух работ состоит в том, что на сегодняшний день они остаются единственными рандомизированными контролируемыми исследованиями, сравнивающими механические и биологические заменители клапанов. Их данные можно обобщить следующим образом. Частота развития тромбоза и эмболии и эндокардита существенно не зависит от типа протеза. Частота возникновения кровотечения выше при использовании механических протезов. Частота проведения повторных операций больше при применении биологических протезов. Тем не менее значимость этих данных частично обесценена изменениями конструкции протеза, интенсивности антикоагулянтной терапии и показаний к операции, произошедшими с 70-х годов прошлого века. В настоящее время подобные вмешательства осуществляют на более ранних стадиях поражения клапанов. Пациенты в возрасте старше 65 лет в указанных рандомизированных исследованиях составляют малую долю, тогда как в настоящее время они представляют большинство больных с патологическими изменениями клапанов в западных странах.

НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным крупной серии наблюдений, поздняя летальность высока и составляет 15-20% в течение 10-15 лет [266-269]. Существует большая вариабельность прогнозов даже для известного типа протезов, что демонстрирует влияние характеристик пациента на отдаленный прогноз хирургического вмешательства на клапанах. Среди них особенно важны возраст, дисфункция ЛЖ,

функциональный класс СН по NYHA, признаки ХСН, аритмий и легочной гипертензии, а также коморбидность (например, ИБС, сахарный диабет, ХПН и заболевания легких).

Методы вмешательства также имеют значение. Поздняя выживаемость существенно ниже при одновременном проведении АКШ. Кроме кардиологических и некардиологических переменных, на длительную выживаемость после замены клапана также влияет социально-экономический статус. В проведенном исследовании с наблюдением за 50 тыс. пациентов из "Реестра клапанов сердца Великобритании" показано, что социальная депривация, оцененная комплексным показателем, сочеталась с худшей выживаемостью в отдаленном периоде при уни- и поливариантном анализе. Различия в выживаемости возникали только через пять лет наблюдения и не зависели от возраста и типа протеза [270].

Таким образом, необходимо тщательное сопоставление данных различных исследований (особенно при сравнении биологических и механических протезов). Различия в исходе чаще служат следствием разницы в характеристиках пациентов, чем в типе использованного протеза [271]. Это проиллюстрировано несколькими противоречивыми данными недавних исследований, сравнивавших отдаленные результаты (период наблюдения, по меньшей мере, десять лет) у большого числа пациентов с биологическими и механическими протезами [267, 271-274]. У пациентов в возрасте старше 70 лет низкая частота структурной деградации клапана и конкурентных рисков благоприятствует использованию биологических протезов и способствует уменьшению летальности [274], заболеваемости и числа осложнений [272]. В некоторых исследованиях продемонстрированы преимущества использования биологических протезов у больных в возрасте младше 70 лет [272], а в других - более низкая летальность при применении механических протезов [273, 274].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОДИФИКАЦИИ КОНСТРУКЦИИ КЛАПАНА И УЛУЧШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования, основанные на применении первого поколения протезов, показали 10- и 20-летнюю выживаемость соответственно в 60 и 35% случаев замены АК при использовании протеза Старра-Эдвардса (модель 1260). Частота возникновения тромбоэмболии составила 1,4% в год [275]. Данные пятилетнего проспективного рандомизированного исследования, проведенного Мердей (Murday) и соавт. [276], не продемонстрировали статистически значимого различия между исходами при применении клапанов Сейнт-Джуд и Старр-Эдвардс как в аортальной, так и в митральной позиции.

Летальность и частота развития осложнений при использовании различных протезных устройств и наблюдении в течение десяти лет и более указывают на то, что явных различий в исходах при применении различных клапанных заместителей нет. Тем не менее могут быть различия в качестве жизни, которые труднее измерить.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ

Рандомизированные исследования и крупные обзоры постоянно демонстрируют, что частота возникновения тромбоэмболических осложнений при использовании механических или биологических протезов существенно не отличается [142, 265, 277]. Основным сдерживающим фактором применения механических протезов считают повышенный риск развития кровотечения, в то время как использование биологических протезов связано с большей частотой проведения повторных операций через 8-10 лет из-за структурной деградации протеза.

ТРОМБОЭМБОЛИИ И КРОВОТЕЧЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

К данным анализа частоты возникновения тромбоэмболии и кровотечения в ретроспективных исследованиях следует относиться с осторожностью из-за ее частого преуменьшения. Для точности оценки требуется проспективное определение частоты и его повторение в течение периода наблюдения. Более того, сравнение результатов исследований может быть скомпрометировано разными подходами к лечению, а также характеристиками больных и протезов. Следовательно, для оптимизации антитромботической терапии необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

Несколько рандомизированных исследований показали, что у определенных больных, т.е. у пациентов с недавно установленными механическими протезами, имеющими синусовый ритм и отрицающими эмболию в анамнезе, отмечен положительный эффект антикоагулянтной терапии с целевым показателем МНО около 2-3 [278-280]. Рандомизированные исследования единодушно демонстрируют отсутствие существенного роста риска развития тромбоэмболии у пациентов с

целевым значением МНО 2-3 по сравнению с больными с целевым показателем 3-4,5. Одновременно отмечено снижение частоты развития кровотечения на 30-50%. Это было подтверждено исследованием GELIA (Немецкое исследование с низкой интенсивностью антикоагуляции), хотя его интерпретация может быть затруднена из-за наложения целевых показателей МНО [281].

Риск возникновения тромбозмболии можно снизить еще больше при одновременном назначении антитромбоцитарных препаратов, но их применение должно быть сбалансированным, так как способствует увеличению риска развития кровотечения. Рандомизированное исследование показало снижение частоты тромбозмболии при добавлении к лечению варфарином низких доз ацетилсалициловой кислоты, причем преимущество осталось существенным даже при учете риска возникновения значительного кровотечения [282]. В группе применения ацетилсалициловой кислоты основной положительный эффект был связан со снижением частоты ВСС и развития СН. Преимущество назначения ацетилсалициловой кислоты в большей степени может заключаться в предотвращении атеросклероза, чем осложнений, связанных с клапаном. В метаанализе дополнение приема внутрь антикоагулянтов антитромбоцитарными препаратами сочеталось со снижением частоты развития тромбозмболии на 59%, но было связано с повышением риска развития значительного кровотечения на 50% [283].

ЭНДОКАРДИТ

Лечение эндокардита протеза детально описано в главе 22.

СТРУКТУРНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ КЛАПАНОВ

Риск возникновения структурной деградации клапана при использовании современных моделей механических протезов не учитывают.

Недостаточность биологического протеза возникает вследствие регургитации через разрывы створок, стеноза, вызванного их кальцификацией, или перфорации, не связанной с кальцификацией. Двумя основными факторами риска развития структурной деградации биопротеза считают его положение и возраст пациента [267, 277]. Структурная деградация при замене МК развивается раньше, чем при замене аортального, что связано с более высоким давлением закрытия. Чем больше возраст больного на момент операции, тем ниже риск развития структурной деградации клапана: менее 15% в течение 15 лет после замены АК у пациентов в возрасте старше 70 лет по сравнению с 60% в течение 10 лет у больных в возрасте младше 40 лет.

ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НЕИЗМЕНЕННОЙ СТРУКТУРЕ

К дисфункции при неизменной структуре относят парапротезные подтекания, паннус и гемолиз. Паннус связан с мембранозной тканью, внедряющейся на поверхность клапана обычно со стороны внутреннего тока в митральной или аортальной позиции. Ретроспективный анализ установки механических клапанов в митральной позиции [284] демонстрирует постоянный, но низкий риск обструкции клапана или развития паннуса в течение 14 лет. Кроме того, паннус регистрируют чаще, но развивается он позже, чем тромбоз.

Парапротезную регургитацию обнаруживают при систематическом проведении транспищеводной ЭхоКГ у 6% пациентов после замены АК и у 32% больных после замены МК [285]. Даже незначительная парапротезная регургитация может вызвать гемолиз, что потребует выполнения повторной операции при выраженной и рекуррентной анемии. Субклинический гемолиз часто развивается у пациентов с нормально функционирующим механическим протезом.

В период с 1970 по 1997 г. 250 из 2680 больных с механическими протезами потребовалась повторная операция. У 133 человек возникли паравальвулярные подтекания, у 48 - обструктивный паннус, а у 29 - тромботическая обструкция. Частота проведения повторных операций составила 0,24 случая на 100 пациентов в год при паннусе и 0,15 случая на 100 больных в год при тромбозе [286].

НЕУДАЧНЫЙ ПОДБОР ПРОТЕЗА ПАЦИЕНТУ

В зависимости от степени выраженности несоответствие протеза пациенту может приводить к увеличению градиентов в покое и при нагрузке, персистенции гипертрофии ЛЖ, нарушению функционального резерва или даже увеличению поздней летальности и частоты осложнений.

Несоответствие клапана пациенту в основном изучено у больных с аортальными протезами. Обычно его диагностируют при эффективной площади отверстия регургитации $\leq 0,85 \text{ см}^2$ на 1 м^2

поверхности тела и считают выраженным при площади $\geq 0,65 \text{ см}^2$ на 1 м^2 [287]. Среднее несоответствие отмечено у 30-60% пациентов, а выраженное - у $\leq 10\%$. Несответствие следует определять с помощью эффективной площади отверстия регургитации при ЭхоКГ, а не с использованием показателей, полученных от изготовителей, или измерений внутренней геометрической площади протеза [288]. Согласия в вопросе о влиянии несоответствия клапана пациенту не достигнуто. В большинстве исследований демонстрируется ухудшение показателей выживаемости у больных с несоответствием. Его негативное влияние остается значительным при поливариантном анализе [289, 290]. Тем не менее в некоторых работах не установлено выраженное отрицательное воздействие несоответствия на выживаемость [291], даже у пациентов с аортальным стенозом и существенной дисфункцией ЛЖ [292]. Это расхождение можно, по крайней мере частично, объяснить смещением факторов. Пациенты с несоответствием клапанов обычно страдают более тяжелыми сердечными и (или) множеством сопутствующих заболеваний [290-292], и влияние всех факторов нельзя полностью учесть даже при поливариантном анализе. Текущие данные о несоответствии клапана пациенту свидетельствуют в пользу применения клапанов с самой широкой эффективной площадью отверстия (особенно у пациентов с небольшим аортальным кольцом). Остается неясным, существует ли положительный эффект при использовании комплексных хирургических методик для увеличения аортального кольца.

Доступных данных о замене МК очень мало. Несоответствие МК пациенту определяют при эффективной площади отверстия регургитации $\leq 1,2 \text{ см}$ на 1 м^2 поверхности тела и считают выраженным при эффективной площади отверстия регургитации $\leq 0,9 \text{ см}^2$ на 1 м^2 поверхности тела. Выраженное несоответствие обнаруживают у 9% пациентов. В одном из исследований оно послужило независимым фактором поздней летальности [293].

ВЫБОР ПРОТЕЗА ДЛЯ КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА

Выбор типа протеза для конкретного пациента должен включать анализ риска и преимуществ, а также недостатков основных типов заменителей клапанов (развитие кровотечений при использовании механических протезов и риск проведения повторной операции при установке биологических протезов). Результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований позволяют оценить эти риски согласно характеристикам пациента. Возраст считают важным фактором, так как риск кровотечения повышается с его увеличением, тогда как ожидаемый срок службы биологического протеза повышает продолжительность жизни у пожилых. Тем не менее при выборе протеза клапана не следует переоценивать значение возраста. Необходимо принимать во внимание кардиологические и внесердечные характеристики пациента, влияющие на продолжительность жизни, так же как и риск кровотечения, деградации биологического протеза и проведения повторной операции. Более того, крайне важно проинформировать больного и принять во внимание его пожелания в отношении повторной операции или, напротив, разъяснить ограничения и риски антикоагулянтной терапии, рекомендации, связанные с образом жизни, или, например, перспективы беременности. Принятие окончательного решения о типе используемого клапана осуществляют индивидуально при взаимодействии больного, кардиолога и кардиохирурга. С этим связано то, что руководства Европейского общества кардиологов подчеркивают важность желания информированного пациента, а это служит рекомендацией класса I для механических и биологических протезов [11] (табл. 21.6 и 21.7). Возраст, в котором предпочтительно использование биологического протеза, составляет около 65-70 лет. Четких пороговых значений этого показателя нет, т.е. он имеет относительное значение. Согласно руководствам Американского кардиологического колледжа (ACC) и Американской ассоциации кардиологов (AHA), собственно возраст относят к рекомендациям класса IIa [12].

Таблица 21.6. Выбор протеза: преимущества механического протеза¹

	Класс
Желание информированного пациента и отсутствие противопоказаний для длительной антикоагуляции	IC
Пациенты с повышенным риском развития структурной деградации клапана ²	IC
Пациенты, уже получающие антикоагулянтную терапию в связи с другими механическими протезами	IC
Пациенты, уже получающие антикоагулянтную терапию вследствие риска развития	IIaC

тромбоэмболии ³	
Возраст младше 65-70 лет и предполагаемая длительная продолжительность жизни ⁴	IlaC
Пациенты, у которых повторная операция будет сопровождаться высоким риском вследствие дисфункции ЛЖ, предшествующего АКШ и множественных протезов клапанов	IlaC

Примечания. ¹ - решение основано на интегральной оценке нескольких факторов, приведенных в таблице.

² - молодой возраст, гиперпаратиреоз.

³ - факторы риска развития тромбоэмболии: выраженная дисфункция ЛЖ, ФП, тромбоэмболия в анамнезе, состояние гиперкоагуляции.

⁴ - в соответствии с возрастом, полом, сопутствующими заболеваниями и ожидаемой продолжительностью жизни, характерной для конкретного региона.

Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

Таблица 21.7. Выбор протеза: преимущества биологического протеза¹

	Класс
Желание информированного пациента	IC
Невозможность проведения качественной антикоагулянтной терапии (противопоказания или высокий риск, нежелание, проблемы комплайенса, образ жизни, род деятельности)	IC
Повторная операция по поводу тромбоза механического клапана у пациента с доказанным плохим контролем антикоагулянтной терапии	IC
Пациенты, у которых повторная операция в будущем сопровождается малым риском	IlaC
Ограниченная продолжительность жизни ² , выраженная коморбидность или возраст старше 65-70 лет	IlaC
Молодые женщины, планирующие беременность	IlbC

Примечания. ¹ - решение основано на интегральной оценке нескольких факторов, приведенных в таблице.

² - в соответствии с возрастом, полом, сопутствующими заболеваниями и ожидаемой продолжительностью жизни, характерной для конкретного региона.

Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КЛАПАНАХ

МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое обследование - краеугольный камень наблюдения за больным после хирургического вмешательства на клапанах. Проведение регулярных клинических обследований во время послеоперационного периода - лучший способ диагностики ранних осложнений, особенно тампонады перикарда или септических. Функциональное ухудшение или изменение аускультативных данных в течение длительного периода наблюдения может указывать на

дисфункцию клапана и требует проведения срочной ЭхоКГ. При подозрении на неврологические осложнения требуется выполнение транспицевоидной ЭхоКГ и КТ головного мозга.

Клиническое наблюдение кардиологом с ежегодными осмотрами в дальнейшем рекомендовано всем пациентам, перенесшим хирургическое вмешательство на клапанах. Полное согласие в отношении необходимости систематической ЭхоКГ не достигнуто, за исключением ситуации, когда после замены клапана биологическим протезом прошло 5-7 лет [11, 12]. Интерпретация результатов ЭхоКГ должна учитывать исходную оценку, проводимую через 6-12 нед после операции, так как релевантность градиентов в течение раннего послеоперационного периода считают спорной [11]. Диагностика дисфункции протеза в большей степени основана на анализе тенденций измерений, чем на сравнении с ожидаемыми величинами для конкретного протеза, что свидетельствует о пользе ежегодной ЭхоКГ после любого вмешательства на клапанах. Транспицевоидную ЭхоКГ следует выполнять при подозрении на тромбоз или эндокардит протеза [11].

Основная ценность лабораторного исследования крови состоит в обнаружении скрытого кровотечения у пациентов, получающих лечение антикоагулянтами и страдающих патологическим гемолизом или инфекционным заболеванием. Активность лактатдегидрогеназы в крови - хороший, но неспецифический маркер выраженности гемолиза.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

РУКОВОДСТВА

В настоящее время определенным пациентам с протезом АК рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии с целевым показателем МНО 2-3 (табл. 21.8). Более высокая степень антикоагуляции рекомендована больным с протезами МК или более старыми типами аортальных протезов, хотя в руководствах присутствуют разные мнения в отношении целевого значения МНО, что отражает недостаток литературы по этому вопросу [11, 12, 294].

Таблица 21.8. Целевые показатели международного нормализованного отношения для механических протезов

Тромбогенность протеза ¹	Факторы риска, связанные с пациентом ²	
	Отсут-ствие	Более одного фактора риска
Низкая	2,5	3,0
Средняя	3,0	3,5
Высокая	3,5	4,0

Примечания. ¹ - тромбогенность протеза: низкая - carbomedics (в аортальной позиции), Medtronic Hall, St Jude Medical (без Silzone); средняя - Bjork-Shiley, другие двустворчатые протезы; высокая - Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards.

² - факторы риска, связанные с пациентом: замена митрального, трикуспидального или легочного клапана; тромбоэмболия в анамнезе; ФП; диаметр ЛП более 50 мм; плотное спонтанное контрастирование в ЛП; митральный стеноз любой степени; функция выброса ЛЖ менее 35%; состояние гиперкоагуляции.

Изменено (с разрешения): Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 230-268.

Согласно европейским руководствам [11], комбинированное применение ацетилсалициловой кислоты и антагонистов витамина К целесообразно у больных с сопутствующим атеросклерозом и повторными эмболиями, возникающими несмотря на хорошую антикоагуляцию. В то же время, согласно руководствам Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов, эта схема комбинированной терапии рекомендована всем пациентам с механическими протезами [12].

Необходимо установить причину возникновения повторных эпизодов тромбоэмболии или значительного кровотечения. При отсутствии дополнительных причин следует пересмотреть тактику антикоагулянтной терапии.

МОНИТОРИНГ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

В ретроспективных исследованиях вариабельность МНО была четким предиктором поздней выживаемости после замены клапана [295]. Влияние недостаточной или избыточной антикоагуляции было особенно негативным у пожилых больных [296]. Кроме обучения пациента, существует два основных подхода к достижению эффективной стабильности МНО: амбулаторная оценка антикоагуляции и аутомониторинг. Рандомизированные исследования показали, что последний увеличивает стабильность МНО и уменьшает частоту возникновения тромбоэмболии и кровотечения по сравнению с традиционным мониторингом [297, 298].

Ведение пациентов при МНО, превышающем верхние целевые значения, должно быть адаптировано к имеющемуся показателю и существованию или отсутствию активного кровотечения [11].

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

Послеоперационный период

Назначение антикоагулянтной терапии вскоре после замены клапана механическим протезом - особенно сложная задача, что связано с нижеперечисленными факторами.

- Частота развития тромбоэмболии выше в течение первого месяца после операции.
- Частота развития кровотечения также повышается, и его последствия могут быть особенно тяжелыми при желудочно-кишечном кровотечении или если локальное кровотечение требует проведения повторной операции.
- Данных сравнительных исследований, посвященных оценке различных подходов к антикоагулянтной терапии, недостаточно. Этим можно объяснить отсутствие специальных руководств в этой области и большую гетерогенность схем послеоперационной антикоагулянтной терапии, применяемых в практической деятельности.

В единственном рандомизированном исследовании, проведенном в послеоперационном периоде, оценивали добавление низких доз ацетилсалициловой кислоты к традиционным антикоагулянтам, принимаемым внутрь [299]. Оно показало снижение частоты развития тромбоэмболии и увеличение частоты возникновения кровотечения, что объясняет неблагоприятную тенденцию в отношении выживаемости в течение первого года у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (особенно вследствие увеличения частоты желудочно-кишечных кровотечений).

Существует соглашение, в соответствии с которым начинать прием внутрь антикоагулянтов рекомендовано в первые дни послеоперационного периода [11]. Внутривенное введение нефракционированного гепарина непосредственно после операции позволяет достичь эффективной антикоагуляции и целевого показателя МНО. Тем не менее проведение лечения гепарином затруднительно, так как его эффективность в послеоперационном периоде очень нестабильна в связи с воспалительным процессом, поэтому требуется особенно тщательный мониторинг.

Использование низкомолекулярных гепаринов представляет интерес в связи с лучшей предсказуемостью и стабильностью их антикоагулянтного эффекта по сравнению с нефракционированным гепарином. Их применение связано с относительно низкой частотой осложнений в послеоперационном периоде, но не может быть рекомендовано вследствие отсутствия результатов сравнительных контролируемых исследований [300, 301].

Отмечено усиление тенденции к отмене или сокращению периода приема внутрь антикоагулянтов после замены клапана биологическим протезом, хотя убедительных данных, свидетельствующих о пользе этого подхода, нет [302]. Руководства Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов все еще рекомендуют проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение 3 мес после замены клапана биологическим протезом в аортальной или митральной позиции [11, 12].

Подобное лечение рекомендовано и после восстановления МК [11]. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии в течение всего послеоперационного периода [203].

Беременность

Особенности назначения антикоагулянтной терапии во время беременности описаны в главе 33.

Назначение антикоагулянтной терапии при проведении внесердечных хирургических вмешательств

Риск кровотечения во время вмешательств внесердечной локализации в основном связан с типом процедуры. Назначение антикоагулянтов в этом случае должно быть адаптировано к виду операции и риску тромбоэмболии у конкретного пациента [11, 12]. Малые хирургические операции (например, большинство стоматологических процедур) можно безопасно проводить в условиях эффективной антикоагулянтной терапии при обеспечении мониторинга риска развития тромбоэмболии и кровотечения, доступности ресурсов для их предотвращения и, при необходимости, остановки местного кровотечения [303].

С другой стороны, при выполнении обширных операций желательно, чтобы МНО не превышало 1,5, т.е. необходима временная отмена приема антикоагулянтов внутрь [11]. Предполагают, что риск возникновения тромбоэмболии при перерыве в приеме препаратов в течение трех дней достаточно низок и составляет около 0,1% [12]. Тем не менее это было предметом дискуссий. Указанный риск при внесердечных вмешательствах достигает 1,6% [304]. Таким образом, если при обширной операции необходима отмена приема внутрь антикоагулянтов у пациента с механическим протезом, то гепарин следует назначать при МНО менее 2 у пациентов с низким риском или менее 2,5 у больных с высоким риском. Введение гепарина прекращают за 6 ч до операции и возобновляют через 6-12 ч после ее окончания. Предпочтительно в/в введение нефракционированного гепарина. Альтернативой может быть применение низкомолекулярных гепаринов, но их использование пока не одобрено у пациентов с протезами клапанов [11, 305].

Стратегии периоперационной антикоагулянтной терапии при внесердечных хирургических вмешательствах у больных с механическими протезами всегда следует обсуждать и планировать в тесном сотрудничестве с кардиологом, хирургом и анестезиологом.

ПРОФИЛАКТИКА ЭНДОКАРДИТА

Профилактика инфекционного эндокардита имеет огромное значение у пациентов с протезами клапанов сердца, так как, согласно всем руководствам, они имеют особенно высокий риск его развития [59]. Принципы профилактики описаны в главе 22.

ЛЕЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Тромбоз протеза

Окклюзионный тромбоз протеза характеризуется нарушением движения мобильной части протеза. Это крайне опасное осложнение оправдывает особую настороженность в случае тромбоэмболии или СН у пациента с механическим протезом клапана и требует немедленного проведения трансторакальной или, чаще, транспищеводной ЭхоКГ и кинофлюорографии [11, 306, 307]. При окклюзионном тромбозе протеза обычно выполняют повторную операцию с установкой клапана, что сопровождается относительно высоким риском (особенно у пациентов с неблагоприятными гемодинамическими показателями) [306] (рис. 21.38). Альтернативой считают тромболизис, но его проведение ассоциируется с высокой летальностью и частотой эмболических осложнений [307]. Согласно последним руководствам, выполнение тромболизиса рекомендовано при противопоказаниях к операции, невозможности ее проведения в экстренных ситуациях или в редких случаях тромбоза протеза ТК [11, 12]. Ведутся споры о возможности применения тромболизиса в качестве терапии первой линии у больных с незначительными симптомами (их отсутствием) и небольшим тромбом. Тем не менее доказательств правильности этого подхода мало. Кроме того, он не рекомендован руководствами Европейского общества кардиологов и имеет лишь рекомендацию класса IIb в руководствах Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов [12].



Рис. 21.38. Оклюзионный тромбоз двухстворчатого механического протеза в митральной позиции. Материал предоставлен I. Philip.

Неокклюзионный тромбоз протеза в основном диагностируют при проведении транспищеводной ЭхоКГ после эпизода эмболии почти у 10-15% больных с заменой МК механическим протезом [308] (рис. 21.39). Лечение первой линии включает интенсификацию антикоагулянтной терапии и назначение антитромбоцитарных препаратов с тщательным ЭхоКГ-мониторингом. Проведение хирургического вмешательства возможно при больших неокклюзионных тромбах протеза (≥ 10 мм), особенно при эмболических осложнениях или персистенции, возникших, несмотря на интенсификацию антикоагулянтной терапии [11]. Фибринолиз для лечения неокклюзионного тромбоза протеза обычно не применяют, что связано с риском возникновения кровотечения и эмболии.

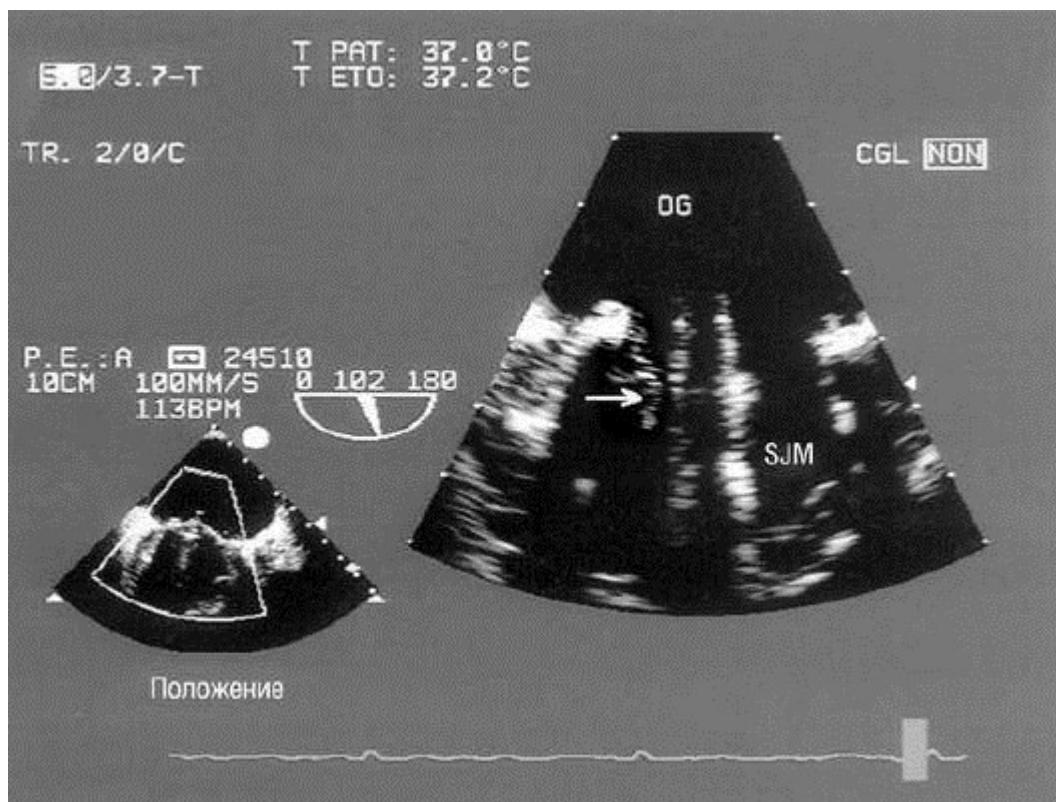


Рис. 21.39. Неокклюзионный тромбоз (указан стрелкой) в кольце двухстворчатого протеза клапана в митральной позиции (транспищеводная ЭхоКГ). Материал предоставлен B. Cormier. SJM - протез клапана St. Jude Medical

Недостаточность биологического протеза

Повторная операция рекомендована симптомным больным с увеличением транспротезного градиента или новой выраженной регургитацией. Возможность проведения вмешательства следует рассматривать на ранних стадиях, так как его риск резко возрастает у пациентов с СН класса III или IV по NYHA. Консенсус в отношении асимптомных пациентов со структурной деградацией клапана не достигнут, и при принятии решения следует учитывать величину градиента или регургитации, а также последствия и риск операции. В будущем в подобных случаях привлекательной альтернативой повторной операции, возможно, будет представляться чрескожная имплантация клапана в клапан [309].

Дисфункция при неизменной структуре

Повторное вмешательство возможно у больных с парапротезной регургитацией, вызывающей тяжелый гемолиз, требующей регулярных переливаний крови или, реже, приводящей к возникновению выраженных симптомов. Операция в этом случае может быть связана с риском, что нередко приводит к выбору паллиативного лечения с применением β -адреноблокаторов и (или) эпозина бета у определенных пациентов. Транскатетерное закрытие паравальвулярных отверстий регургитации технически осуществимо [310], но сложно. Кроме того, сохраняются сомнения в эффективности этой методики. В небольшой серии исследований продемонстрировано уменьшение выраженности симптомов, но отсутствуют данные об эффективности в отношении гемолиза у большинства пациентов [311]. Этим можно объяснить, почему транскатетерные вмешательства не рассматривают в руководствах в качестве альтернативы хирургическим операциям [11, 12].

Эндокардит

При эндокардите протеза клапана часто требуется выполнение операции, которую для предотвращения ухудшения гемодинамического состояния пациента не следует откладывать. Лечение эндокардита протеза клапана детально описано в главе 22.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на низкую летальность при плановой замене клапана, выживаемость в отдаленном периоде далека от удовлетворительной. Это подчеркивает необходимость оптимизации выбора

заменителя клапана, так же как и улучшение обучения медицинского персонала и качества наблюдения в послеоперационном периоде.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Клапанные пороки - проблема общественного здравоохранения, значимость которой постоянно возрастает. Частое развитие аортального стеноза связано со старением популяции, в связи с чем этот порок становится первым показанием к оперативному вмешательству. Кроме того, увеличивается распространенность митральной недостаточности. Все это приводит к тому, что число пациентов, нуждающихся в хирургических операциях на клапанах, постоянно увеличивается.

В будущем с помощью достижений фундаментальных наук будут освещены клеточные и молекулярные механизмы дегенеративных изменений клапанов и ответной реакции ЛЖ на перегрузку, продолжено определение новых прогностических факторов и развитие новейших методик лечения. Генетические исследования пороков сердца с использованием геномного подхода пока находятся на стадии разработки, но пророчат многообещающие перспективы.

Неинвазивные технологии оценки пороков будут развиваться. Наиболее важные из них - ЭхоКГ в трех измерениях, КТ и МРТ. Для более ранней диагностики поражения миокарда и выбора оптимального времени для вмешательства требуется определение менее зависимых от нагрузки показателей, доступных для получения и воспроизведения. Ожидается более широкое использование для принятия решений ЭхоКГ, динамического тестирования, основанного на МРТ, а также биологических маркеров (например, натрийуретического пептида). Для контроля интервенционных процедур будут широко использоваться неинвазивные технологии, и в будущем в определенных случаях они смогут заменить рентгеноскопию.

Одна из основных целей - предупреждение или отдаление возникновения дегенеративного аортального стеноза. Для дальнейшей оценки гипотез, касающихся применения на ранних стадиях статинов, иАПФ или антиметаллопротеаз, необходимы проспективные исследования. Большие надежды связаны с применением у пациентов с механическими протезами новых антитромботических средств, более безопасных и легких в использовании, чем существующие в настоящее время антагонисты витамина К.

Обучение пациентов имеет большое значение в предотвращении развития эндокардита, тромбоэмболии и ревматизма, который остается основной проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира.

Ожидают, что развитие и проспективная оценка методов количественного анализа риска операции поможет принимать решение о проведении хирургического лечения (особенно у лиц старшего возраста).

Будет продолжен поиск лучшего заменителя клапана. Большие надежды связывают с материалами, полученными с помощью нанотехнологий, тканевого инжиниринга и технологий стволовых клеток. В ходе дальнейшей оценки более широкое развитие получают консервативные методики лечения митральной недостаточности. То же относится и к аортальной недостаточности, но в этом случае требуются развитие и оценка анатомической и функциональной классификации, за которой последует стандартизация хирургических методик, подобно тому, как это было сделано при митральной недостаточности.

Роль интервенционной кардиологии возрастет и останется важным дополнением к замене клапана при митральном стенозе. Начальный опыт транскатетерной имплантации АК открывает новую эру исследований и ее потенциального клинического применения при стенозе АК. Технология, несомненно, будет улучшаться. Значение этой новой методики, вероятнее всего, будет возрастать, что приведет к снижению риска у пациентов в будущем. Перспективы чрескожного восстановления МК в настоящее время неясны. Возможно, эта значительная технологическая перспектива будет оценена в будущем. Многообещающие тенденции к широкому применению чрескожных вмешательств должны развиваться при совместном участии кардиологов, хирургов и специалистов в области визуализирующих исследований. Определение экономической эффективности клапанных вмешательств также станет важным направлением исследований.

Наконец, для совершенствования лечения пациентов с пороками сердца требуются хорошо спроектированные исследования. Это позволит создать множество доказательных руководств для реализации и тщательного исследования в обзорах.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Франкоговорящее общество стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в содружестве с Французским кардиологическим обществом. Руководство по ведению пациентов на фоне лечения антагонистами витамина К в челюстно-лицевой хирургии: <http://www.societechirbuc.com>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118: e523-e661.

lung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1231-43.

Lancellotti P., Marwick T., Piérard L.A. How to manage ischaemic mitral regurgitation // *Heart*. - 2008. - Vol. 94. - P. 1497-502.

Levy F., Laurent M., Monin J.L. et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1466-72.

Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368. - P. 1005-11.

Oxenham H., Bloomfield P., Wheatley D.J. et al. Twenty-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 715-21.

Rosenhek R., Binder T., Porenta G. et al. Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343. - P. 611-17.

Rosenhek H., Rader F., Klaar U. et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 2238-44.

Tornos P., Sambola A., Permanyer-Miralda G. et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation. Influence of guideline adherence toward early surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1012-17.

Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 230-68.

Vahanian A., Alfieri O., Al-Attar N. et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1463-70.

Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2003. - Vol. 16. - P. 777-802.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368. - P. 1005-11.

2.lung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1231-43.

3.Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France // *JAMA*. - 2002. - Vol. 288. - P. 75-81.

4.Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J. et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy // *JAMA*. - 2003. - Vol. 290. - P. 2831-37.

5. Roth B.L. Drugs and valvular heart disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356. - P. 6-9.
6. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 1510-19.
7. Rizvi S.F.H., Khan M.A., Kundi A. et al. Current status of rheumatic heart diseases in rural Pakistan // *Heart.* - 2004. - Vol. 90. - P. 394-9.
8. Marijon E., Ou P., Celermajer D.S. et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 470-6.
9. US Society of Thoracic Surgeons National Database. Available at: <http://www.sts.org/section/stsdatabase> (accessed 9 September, 2008).
10. Thourani V.H., Weintraub W.S., Craver J.M. et al. Ten-year trends in heart valve replacement operations // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - Vol. 70. - P. 448-55.
11. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 230-68.
12. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118: e523-e661.
13. Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2003. - Vol. 16. - P. 777-802.
14. Piérard L., Lancellotti P. Stress testing in valve disease // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 766-72.
15. Bouma B.J., Van den Brink R.B.A., Van der Meulen J.H.P. et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences // *Heart.* - 1999. - Vol. 82. - P. 143-8.
16. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 1355-61.
17. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.* - 1987. - Vol. 40. - P. 373-83.
18. Lee S.J., Lindquist K., Segal M.R. et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults // *JAMA.* - 2006. - Vol. 295. - P. 801-8.
19. Roques F., Nashef S.A.M., Michel P. et al. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: Lessons from the EuroSCORE pilot program // *J. Heart Valve Dis.* - 2001. - Vol. 10. - P. 572-8.
20. Dewey T.M., Brown D., Ryan W.H. et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 135. - P. 180-7.
21. Van Gameren M., Kappetein A.P., Steyerberg E.W. et al. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 85. - P. 921-930.
22. Edwards F.H., Peterson E.D., Coombs L.P. et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 885-92.
23. Ambler G., Omar R.Z., Royston P. et al. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 224-31.
24. Hannan E.L., Wu C., Bennett E.V. et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 83. - P. 921-30.

25. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 142-7.
26. Otto CM. Calcific aortic stenosis - time to look more closely at the valve // *New Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1395-8.
27. Roberts W.C., Ko J.M. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 920-5.
28. O'Brien K.D., Shavelle D.M., Caulfield M.T. et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2224-30.
29. Mohler E.R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 1522-8.
30. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: cardiovascular health study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 630-4.
31. Rajamannan N.M. Low-density lipoprotein and aortic stenosis // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 111-12.
32. Messika-Zeitoun D., Bielak L.F., Peyser P.A. et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2007. - Vol. 27. - P. 642-8.
33. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F. et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease // *Nature.* - 2005. - Vol. 437. - P. 138-43.
34. Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 856-60.
35. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. (2008) Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2009. - Vol. 10. - P. 1-25.
36. Strauer B.E. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease // *Am. J. Cardiol.* - 1979. - Vol. 44. - P. 999-1006.
37. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease // *Heart.* - 2000. - Vol. 84. - P. 347-52.
38. Minners J., Allgeier M., Gohlke-Baerwolf C. et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1043-8.
39. Monin J.L., Quere J.P., Monchi M. et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 319-41.
40. Nishimura R.A., Grantham J.A., Connolly H.M. et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 809-13.
41. Hachicha Z., Dumesnil J.G., Bogaty P. et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 2856-64.
42. Amato M.C., Moffa P.J., Werner K.E. et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing // *Heart.* - 2001. - Vol. 86. - P. 381-6.
43. Das P., Rimington H., Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1309-13.
44. Lancellotti P., Lebois F., Simon M. et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112 (Suppl. 9). - P. 1377-82.
45. Laissy J.P., Messika-Zeitoun D., Serfaty J.M. et al. Comprehensive evaluation of preoperative patients with aortic valve stenosis: usefulness of cardiac multidetector computed tomography // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 1121-15.

46. Kupfahl C., Honold M., Meindhardt G. et al. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging comparison with established routine clinical techniques // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 893-901.
47. Messika-Zeitoun D., Aubry M.C., Detaint D. et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 356-62.
48. Tops L.F., Wood D.A., Delgado V. et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multi-slice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement // *JACC Imaging*. - 2008. - Vol. 1. - P. 321-30.
49. Lim P., Monin J.L., Monchi M. et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 2048-53.
50. Omran H., Schmidt H., Hackenbroch M. et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361. - P. 1241-6.
51. Horstkotte, D & Loogen, F. The natural history of aortic stenosis // *Eur. Heart J.* - 1988. - Vol. 9 (Suppl. E). - P. 57-64.
52. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E. et al. A prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 2262-70.
53. Pelikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A. et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 3290-5.
54. Rosenhek R., Binder T., Porenta G. et al. Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343. - P. 611-17.
55. Rosenhek R., Klaar U., Scholten C. et al. Mild and moderate aortic stenosis: natural history and risk stratification by echocardiography // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 199-205.
56. Michelena H.I., Desjardins V.A., Avierinos J.F. et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 2776-84.
57. Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J. et al. Scottish aortic stenosis and lipid lowering trial, impact on regression (SALTIRE) investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 2389-97.
58. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. Intensive lipid-lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1343-56.
59. Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P. et al. ACC/AHA Guidelines update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anaesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 676-85.
60. Brown M.L., Schaff H.V., Sarano M.E. et al. Is the European system for cardiac operative risk evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 136. - P. 566-71.
61. Grossi E.A., Schwartz C.F., Yu P.J. et al. High-risk aortic valve replacement: are outcomes as bad as predicted? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 85. - P. 102-6, discussion 107.
62. Kolh P., Kerzmann A., Honore C. et al. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2007. - Vol. 31. - P. 600-6.
63. Kvidal P., Bergström R., Hörte L.G. et al. Observed and relative survival after aortic valve replacement // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 747-56.

64. Blais C., Dumesnil J.G., Baillot R. et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 983-8.
65. Wu Y., Jin R., Gao G. et al. Cost-effectiveness of aortic valve replacement in the elderly: an introductory study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 133. - P. 608-13.
66. Vahanian A., Palacios I.F. Percutaneous approaches to valvular disease // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 1572-9.
67. Webb J.G., Pasupati S., Humphries K. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 755-63.
68. Piazza N., Grube E., Gerckens U. et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third-generation (18Fr) CoreValve ReValving System - results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval // *EuroIntervention*. - 2008. - Vol. 4. - P. 242-9.
69. Walther T., Simon P., Dewey T. et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116 (Suppl. 11). - P. 1240-5.
70. Svensson L.G., Dewey D., Kapadia S. et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 86. - P. 46-55.
71. Vahanian A., Alfieri O., Al-Attar N. et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1463-70.
72. Byrne J.G., Leacche M., Unic D. et al. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery ('hybrid approach') for patients with complex coronary and valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 14-18.
73. Varadarajan P., Kapoor N., Bansal R.C. et al. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2006. - Vol. 30. - P. 722-7.
74. Iung B., Cachier A., Baron G. et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many patients denied surgery? // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2714-20.
75. Pereira J.J., Balaban K., Lauer M.S. et al. Aortic valve replacement in patients with mild or moderate aortic stenosis and coronary bypass surgery // *Am. J. Med.* - 2005. - Vol. 118. - P. 735-42.
76. Levy F., Laurent M., Monin J.L. et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1466-72.
77. Underwood M.J., El Khoury G., Deronck D. et al. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction // *Heart*. - 2000. - Vol. 83. - P. 376-80.
78. Keane M.G., Pyeritz R.E. Medical management of Marfan syndrome // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 2802-13.
79. Marsalese D.L., Moodie D.S., Lytle B.W. et al. Cystic medial necrosis on the aorta in patients without Marfan's syndrome: surgical outcome and long-term follow-up // *J Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 16. - P. 68-73.
80. Roberts W.C., Ko J.M., Moore T.R. et al. Causes of pure aortic regurgitation in patients having, isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005) // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 422-9.
81. Schaefer B.M., Lewin M.B., Stout K.K. et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape // *Heart*. - 2008. - Vol. 94. - P. 1634-8.
82. Fedak P.W.M., Verma S., David T.E. et al. Clinical and pathophysiological implications of bicuspid aortic valve // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 900-4.
83. Taniguchi K., Nakano S., Kawashima Y. et al. Left ventricular ejection performance, wall stress, and contractile state in aortic regurgitation before and after aortic valve replacement // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - P. 798-807.

84. Le Polain de Waroux J.B., Pouleur A.C., Goffinet C. et al. Functional anatomy of aortic regurgitation. Accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116 (Suppl. I). - I264-I269.
85. Roman M.J., Rosen S.E., Kramer-Fox R. et al. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 22. - P. 1470-6.
86. Gelfand E.V., Hughes S., Hauser T.H. et al. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography // *J. Cardiovasc. Magn. Resonance*. - 2006. - Vol. 8. - P. 503-7.
87. Padial L.R., Oliver A., Vivaldi M. et al. Doppler echocardiographic assessment of progression of aortic regurgitation // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 306-14.
88. Vaturi M., Porter A., Adler Y. et al. The natural history of aortic valve disease after mitral valve surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 2003-8.
89. Bonow R.O., Lakatos E., Maron B. et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function // *Circulation*. - 1991. - Vol. 84. - P. 1625-35.
90. Detaint D., Messika-Zeitoun D., Maalouf J. et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation: a prospective study // *JACC Imaging*. - 2008. - Vol. 1. - P. 1-11.
91. Scognamiglio R., Rahimtoola S.H., Fasoli G. et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 689-94.
92. Tornos M.P., Olona M., Permanyer-Miralda G. et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study // *Am. Heart J.* - 1995. - Vol. 130. - P. 333-9.
93. Borer J., Hochreiter C., Herrold E. et al. Prediction of indication for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 525-34.
94. Davies R.R., Gallo A., Coady M.A. et al. Novel measurements of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysm // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 81. - P. 169-77.
95. Davies R.R., Kaple R.K., Mandapati D. et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 83. - P. 1338-44.
96. Legget M.E., Unger T.A., O'Sullivan C.K. et al. Aortic root complications in Marfan syndrome: identification of a lower risk group // *Heart*. - 1996. - Vol. 75. - P. 389-95.
97. Evangelista A., Tornos P., Sambola A. et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 1324-9.
98. Shores J., Berger K.R., Murphy E.A. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 1335-41.
99. Brooke B.S., Habashi J.P., Judge D.P. et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2787-95.
100. Chambers J.C., Somerville J., Stone S. et al. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96. - P. 2206-14.
101. Carr J.A., Savage E.B. Aortic valve repair for aortic insufficiency in adults: a contemporary review and comparison with replacement techniques // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* - 2004. - Vol. 25. - P. 6-15.
102. Pettersson G.B., Crucean A.C., Savage R. et al. Toward predictable repair of regurgitant aortic valves. A systematic morphology-directed approach to bicommissural repair // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 40-9.
103. Yacoub M.H., Gehle P., Chandrasekaran V. et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998. - Vol. 115. - P. 1080-90.
104. David T. Aortic valve repair and aortic valve-sparing operations. In Cohn LH, Edmunds LH Jr (eds.) *Cardiac Surgery in the Adult*, 2nd edn. - 2003. - New York: McGraw-Hill. - P. 811-23.

- 105.El Khoury G., Vanoverschelde J.L., Glineur D. et al. Repair of bicuspid aortic valves in patients with aortic regurgitation // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114 (Suppl. 1). - I610-6.
- 106.Chaliki H., Mohty D., Avierinos J. et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2687-93.
- 107.Bhudia A.K., McCarthy P.M., Kumpati G.S. et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 49. - P. 1465-71.
- 108.Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation. Influence of guideline adherence toward early surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1012-17.
- 109.Klodos E., Enriquez-Sarano M., Tajik A. et al. Surgery for aortic regurgitation in women: contrasting indications and outcomes as compared with men // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 2472-8.
- 110.Dujardin K., Enriquez-Sarano M., Schaff H. et al. Mortality and morbidity of severe aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow up study // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 1851-7.
- 111.Yasuda H., Nakatani S., Stugaard M. et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108 (Suppl. 1). - II291-I1294.
- 112.Patel N.D., Weiss E.S., Alejo D.E. et al. Aortic root operations for Marfan syndrome: a comparison of the Bentall and valve-sparing procedures // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 85. - P. 2003-10; discussion 2010-1.
- 113.Scognamiglio R., Negut C., Palisi M. et al. Long-term survival and functional results after aortic valve replacement in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation and left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1025-30.
- 114.Roberts W.C., Virmani R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically is a disease of the mitral valve // *Circulation*. - 1978. - Vol. 57. - P. 803-7.
- 115.Nakhjavan F.K., Katz M.R., Maranhao V. et al. Analysis of influence of catecholamine and tachycardia during supine exercise in patients with mitral stenosis and sinus rhythm // *Br. Heart J.* - 1969. - Vol. 31. - P. 753-61.
- 116.Schwammenthal E., Vered Z., Agranat O. et al. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis. An exercise echocardiographic study // *Circulation*. - 2001. - Vol. 102. - P. 2378-84.
- 117.Remetz M.S., Cleman M.W., Cabin HS. Pulmonary and pleural complications of cardiac disease // *Clin. Chest. Med.* - 1989. - Vol. 10. - P. 545-59.
- 118.Messika-Zeitoun D., Brochet E., Holmin C. et al. Three-dimensional evaluation of the mitral valve area and commissural opening before and after percutaneous mitral commissurotomy in patients with mitral stenosis // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 72-9.
- 119.Wilkins G.T., Weyman A.E., Abascal .VM. et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation // *Br. Heart J.* - 1988. - Vol. 60. - P. 299-308.
- 120.lung B., Cormier B., Ducimetiere P. et al. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 2124-30.
- 121.Sagie A., Freitas N., Chen M.H. et al. Echocardiographic assessment of mitral stenosis and its associated valvular lesions in 205 patients and lack of association with mitral valve prolapse // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 1997. - Vol. 10. - P. 141-8.
- 122.Reis G., Motta M.S., Barbosa M.M. et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 393-401.

123. Leavitt J.I., Coats M.H., Falk R.H.. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study // J. Am. Coll. Cardiol. - 1991. - Vol. 17. - P. 1520-6.
124. Messika-Zeitoun D., Serfaty J.M., Laissy J.P. et al. Assessment of the mitral valve area in patients with mitral stenosis by multislice computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 411-13.
125. Horskötte D., Niehaus R., Strauer B.E. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis // Eur. Heart J. - 1991. - Vol. 12 (Suppl. B). - P. 55-60.
126. Chiang C.W., Lo S.K., Ko Y.S., et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 128. - P. 885-9.
127. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report by the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients and Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1976-2030.
128. Vahanian A., Cormier B., Iung B. Mitral valvuloplasty. In Topol E (ed.) Textbook of Interventional Cardiology, 5th edn. - 2007. - Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. - P. 879-93.
129. Chen C.R., Cheng T.O. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by the Inoue technique: a multicenter study of 4832 patients in China // Am. Heart J. - 1995. - Vol. 129. - P. 1197-203.
130. Iung B., Nicoud-Houel A., Fondard O. et al. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 702-8.
131. Zimet AD, Almeida AA, Harper RW, et al. Predictors of surgery after percutaneous mitral valvuloplasty // Ann. Thorac. Surg. - 2006. - Vol. 82. - P. 828-33.
132. Choudhary S.K., Talwar S., Venugopal P. Severe mitral regurgitation after percutaneous transmitral commissurotomy: underestimated subvalvular disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 13. - P. 927.
133. Iung B., Garbarz E., Michaud P. et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings and predictive factors // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 3272-8.
134. Song H., Kang D.H., Kim J.H. et al. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation // Circulation. - 2007. - Vol. 116 (Suppl. I). - P. 246-50.
135. Palacios I.F., Sanchez P.L., Harrell L.C. et al. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1465-71.
136. Kim M.J., Song J.K., Song J.M. et al. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 2815-22.
137. Fawzy M.E., Shoukri M., Al Buraiki J. et al. Seventeen years' clinical and echocardiographic follow up of mitral balloon valvuloplasty in 520 patients, and predictors of long-term outcome // J. Heart Valve Dis. - 2007. - Vol. 16. - P. 454-60.
138. Fawzy M.E., Hassan W., Shoukri M. et al. Immediate and long-term results of mitral balloon valvotomy for restenosis following previous surgical or balloon mitral commissurotomy // Am. J. Cardiol. - 2005. - Vol. 96. - P. 971-5.
139. Langerveld J., van Hemel N.M., Kelder J.C. et al. Long-term follow-up of cardiac rhythm after percutaneous mitral balloon valvotomy. Does atrial fibrillation persist? // Europace. - 2003. - Vol. 5. - P. 47-53.
140. John S., Bashi V.V., Jairai P.S. et al. Closed mitral valvotomy: early results and long-term follow up of 3724 consecutive patients // Circulation. - 1983. - Vol. 68. - P. 891-6.
141. Antunes M.J., Vieira H., Ferrao de Oliveira J. Open mitral commissurotomy: the 'golden standard' // J. Heart Valve Dis. - 2000. - Vol. 9. - P. 472-7.

142. Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G. et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 1152-8.
143. Ben Farhat M., Ayari M., Maatouk F. et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial // Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 245-50.
144. Kothari S.S., Ramakrishnan S., Kumar C.K. et al. Intermediate-term results of percutaneous transvenous mitral commissurotomy in children less than 12 years of age // Catheter Cardiovasc. Interv. - 2005. - Vol. 64. - P. 487-90.
145. Iung B., Garbarz E., Doutrelant L. et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy for calcific mitral stenosis // Am. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 85. - P. 1308-14.
146. Iung B., Garbarz E., Michaud P. et al. Percutaneous mitral commissurotomy for restenosis after surgical commissurotomy: late efficacy and implications for patient selection // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 1295-330.
147. Sutaria N., Elder A.T., Shaw T.R.D. Long term outcome of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients aged 70 and over // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 433-8.
148. Mills W.R., Barber J.E., Ratliff J.F. et al. Biomechanical and echocardiographic characterization of flail mitral leaflet due to myxomatous disease: further evidence for early surgical intervention // Am. Heart J. - 2004. - Vol. 148. - P. 144-50.
149. Nesta F., Leyne M., Yosefy C. et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13. Clinical insights from genetic studies // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 2022-30.
150. Trochu J.N., Kyndt F., Schott J.J. et al. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28 // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 1890-7.
151. He S., Fontaine A.A., Schwammenthal E. et al. An integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction vs. coapting force - in vivo studies // Circulation 96. - P. 1826-34.
152. Chaput M., Handschumacher M.D., Tournoux H. et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodelling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 845-53.
153. Carpentier A. Cardiac valve surgery: the "French correction" // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1983. - Vol. 86. - P. 323-37.
154. Yellin E., Yoran C., Sonnenblick E. et al. Dynamic changes in the canine mitral regurgitant orifice area during ventricular ejection // Circ. Res. - 1979. - Vol. 45. - P. 677-83.
155. Yoran C., Yellin E.L., Becker R. et al. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area // Circulation 1979. - Vol. 60. - P. 170-6.
156. Levine R.A. Dynamic mitral regurgitation - more than meets the eye // N. Eng. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1681-4.
157. Zile M.R., Tomita M., Nakna K. et al. Effects of left ventricular volume overload procedure by mitral regurgitation on diastolic function // Am. J. Physiol. - 1991. - Vol. 261: H1471-H1480.
158. Matsuo T., Carabello BA, Nagatomo Y, et al. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol. 275: H65-H74.
159. Mehta R.H., Supiano M.A., Grossman P.M. et al. Changes in systemic sympathetic nervous system activity after mitral valve surgery and their relationship to changes in left ventricular size and systolic performance in patients with mitral regurgitation // Am. Heart J. - 2004. - Vol. 147. - P. 729-35.

160. Urabe Y., Mann D.L., Kent R.L. et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation // *Circ. Res.* - 1992. - Vol. 70. - P. 131-47.
161. Piérard L.A., Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 35. - P. 1627-34.
162. Desjardins V., Enriquez-Sarano M., Tajik A. et al. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation // *Am. J. Med.* - 1996. - Vol. 100. - P. 149-56.
163. Monin J.L., Dehant P., Roiron C. et al. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes: diagnostic accuracy and outcome implications // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 302-9.
164. Agricola E., Oppizzi M., Pisani M. et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2008. - Vol. 9. - P. 207-27.
165. Valocik G., Kamp O., Visser C.A. Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2005. - Vol. 6. - P. 443-54.
166. Grayburn P., Fehske W., Omran H. et al. Multiplane transesophageal echocardiographic assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow mapping of the vena contracta // *Am. J. Cardiol.* - 1994. - Vol. 74. - P. 912-91.
167. Enriquez-Sarano M., Seward J., Bailey K. et al. Effective regurgitant orifice area: A noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 443-51.
168. Recusani F., Bargiggia G.S., Yoganathan A.P. et al. A new method for quantification of regurgitant flow rate using color Doppler flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice: an in vitro study // *Circulation.* - 1991. - Vol. 83. - P. 594-604.
169. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J. et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 1759-64.
170. Lee R., Marwick T.H. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic mitral regurgitation // *Eur. J. Echocardiography.* - 2007. - Vol. 8. - P. 175-84.
171. Detaint D., Messika-Zeitoun D., Avierinos J.F. et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 2391-7.
172. Messika-Zeitoun D., Johnson B.D., Nkomo V. et al. Cardio-pulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 2521-7.
173. Lee R., Haluska B., Leung D.Y. et al. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation // *Heart.* - 2005. - Vol. 91. - P. 1407-12.
174. Lebrun F., Lancellotti P., Piérard L.A. Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 1685-92.
175. Lancellotti P., Gérard P., Piérard L.A. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1528-32.
176. Lancellotti P., Stainier P.Y., Lebois F. et al. Effects of dynamic changes in left ventricular synchronicity on dynamic mitral regurgitation // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 1304-7.
177. Avierinos J.-F., Detaint D., Messika-Zeitoun D. et al. Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P. 662-7.
178. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D. et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 875-83.
179. Rosenhek H., Rader F., Klaar U. et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 2238-44.
180. Grigioni F., Avierinos J.F., Ling L.H. et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation. Determinants and long term outcome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 84-92.

181. Bursi F., Enriquez-Sarano M., Nkomo V.T. et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 295-301.
182. Amigoni M., Meris A., Then J.J. et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 326-33.
183. Trichon B.H., Felker M., Shaw L.K. et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 91. - P. 538-43.
184. Carabello B.A. The current therapy for mitral regurgitation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 319-26.
185. Grayburn P.A. Vasodilator therapy for chronic aortic and mitral regurgitation // *Am. J. Med Sci.* - 2000. - Vol. 320. - P. 202-8.
186. Nemoto S., Hamawaki M., Freitas D.G. et al. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 149-54.
187. Ellis S.G., Whitlow P.L., Raymond R.E. et al. Impact of mitral regurgitation on long-term survival after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 89. - P. 315-18.
188. Feldman T., Wasserman H.S., Hermann H.C. et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST phase 1 clinical trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 2134-40.
189. Rosengart T.K., Feldman T., Borger M.A. et al. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anaesthesia, council on clinical cardiology, functional genomics and translational biology interdisciplinary working group, and quality of care and outcomes research interdisciplinary working group // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 1750-67.
190. St John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1985-90.
191. Ypenburg C., Lancellotti P., Tops L.F. et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronisation therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 2071-7.
192. Horstkotte D., Schulte H.D., Niehues R. et al. Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema // *J. Heart Valve Dis.* - 1993. - Vol. 2. - P. 512-22.
193. Perier P., Hohenberger W., Lakew F. et al. Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: midterm results of the 'respect rather than resect' approach // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 86. - P. 718-25.
194. De Bonis M., Lorusso R., Lapenna E. et al. Similar long-term results of mitral valve repair for anterior compared with posterior leaflet prolapse // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 131. - P. 364-70.
195. Zegdi R., Debièche M., Latrémouille C. et al. Long-term results of mitral valve repair in active endocarditis // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2532-6.
196. Chauvaud S., Fuzellier J.F., Berrebi A. et al. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104(12 Suppl.1). - P. I12-I15.
197. Braun J., Van der Weire N., Klautz R.J.N. et al. Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 85. - P. 430-7.
198. Acker M.A., Bolling S., Shemin R. et al. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn. Clinical. Trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 132. - P. 568-77.
199. Suma H., Tanabe H., Uejima T. et al. Selected ventriculoplasty for idiopathic dilated cardiomyopathy with advanced congestive heart failure: midterm results and risk analysis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2007. - Vol. 32. - P. 912-16.

200. Gammie J.S., O'Brien S.M., Griffith B.P. et al. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 881-7.
201. Raanani E., Albage A., David T.E. et al. The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2001. - Vol. 19. - P. 438-42.
202. Tribouilloy C.M., Enriquez-Sarano M., Schaff H.V. et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical implications // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 400-5.
203. Russo A., Grigoni F., Avierinos A.F. et al. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1203-11.
204. Detaint D., Thoralf M., Sundt M.D. et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: Outcomes and recent improvements // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 258-60.
205. Mohty D., Orszulak T.A., Schaff H.V. et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104 (Suppl. 1). - I1-17.
206. Braunberger E., Deloche A., Berrebi A. et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in non-rheumatic mitral valve insufficiency // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104: I8-I11.
207. Eguchi K., Ohtaki E., Matsumura T. et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1866-72.
208. Suri R.M., Schaff H.V., Dearani J.A. et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 82. - P. 655-63.
209. Dumont E., Gillinov A.M., Blackstone E.H. et al. Reoperation after mitral valve repair for degenerative disease // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 84. - P. 444-50.
210. Iung B., Rousseau-Pauziaud J., Cormier B. et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 386-92.
211. Ray S., Chambers J., Gohlke-Baerwolf C. et al. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation: the way forward? // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2925-8.
212. Grossi E.A., Goldberg J.D., Lapietra. et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2001. - Vol. 122. - P. 1107-24.
213. Mallidi H.R., Pelletier M.P., Lamb J. et al. Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2004. - Vol. 127. - P. 636-44.
214. Fukui T., Takanashi S., Tabata M. et al. Mild or moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting // *J. Card. Surg.* - 2007. - Vol. 22. - P. 480-5.
215. Serri K., Bouchard D., Demers P. et al. Is a good perioperative echocardiographic result predictive of durability in ischemic mitral valve repair? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 13. - P. 565-73.
216. Mihaljevic T., Lam B.-K., Rajeswaran J. et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation // *Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 2191-201.
217. Kang D.H., Kim M.J., Kang S.J. et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114 (Suppl. 1). - I499-I503.
218. Wu A.H., Aaronson K.D., Bolling S.F. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 381-87.
219. Gelsomino S., Lorusso R., De Cicco G. et al. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 231-40.

220. McGee E.C., Gillinov A.M., Blackstone E.H. et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 128. - P. 916-24.
221. Zhu F., Otsuji Y., Yotsumoto G. et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty - importance of augmented posterior mitral leaflet tethering // Circulation. - 2006. - Vol. 114 (Suppl. 1). - P. 1529-34.
222. Hung J., Papakostas L., Tahta S.A. et al. Mechanism of recurrent mitral ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target // Circulation. - 2004. - Vol. 110 (11 Suppl. 1). - P. 1185-1190.
223. Crabtree T.D., Bailey M.S., Moon M.R. et al. Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol. 85. - P. 1537-43.
224. Bolling S.F. Mitral reconstruction in cardiomyopathy // J. Heart Valve Dis. - 2002. - Vol. 11 (Suppl. 1) - S26-S31.
225. Gummert J.F., Rahmel A., Bucerius et al. Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? // Eur. J. Cardiothoracic Surg. - 2003. - Vol. 23. - P. 1017-22.
226. Magne J., Pibarot P., Dagenais F. et al. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 782-91.
227. Jensen M.O., Jensen H., Smerup M. et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings experience lower forces compared with flat rings // Circulation. - 2008. - Vol. 118 (Suppl. 14). - S250-S255.
228. Russo A., Suri R.M., Grigioni F. et al. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 1528-34.
229. Mirabel M., Iung B., Baron G. et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1358-65.
230. Detaint D., Iung B., Lepage L. et al. Management of asymptomatic patients with severe non-ischaemic mitral regurgitation. Are practices consistent with guidelines? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2008. - Vol. 34. - P. 937-42.
231. Lancellotti P., Marwick T., Piérard L.A. How to manage ischaemic mitral regurgitation // Heart. - 2008. - Vol. 94. - P. 1497-502.
232. Pelikka P., Tajuk A., Khandheria B. et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients // Circulation. - 1993. - Vol. 87. - P. 1188-96.
233. Parris T.M., Panidis I.P., Ross J. et al. Doppler echocardiographic findings in rheumatic tricuspid stenosis // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 1414-16.
234. Rivera R., Duran E., Ajuria M. Carpentier's flexible ring versus De Vega annuloplasty. A prospective randomized study // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1985. - Vol. 89. - P. 196-203.
235. Filsoufi F., Anyanwu A.C., Salzberg S.P. et al. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era // Ann. Thorac. Surg. - 2005. - Vol. 80. - P. 845-50.
236. Ton-Nu T.T., Levine R.A., Handschumacher M.D. et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 143-49.
237. Moss R., Munt B. Injection drug use and right-sided endocarditis // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 577-81.
238. Tribouilloy C.M., Enriquez-Sarano M., Bailey K.R. et al. Quantification of tricuspid regurgitation by measuring the width of the vena contracta with Doppler color flow imaging: a clinical study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 472-8.
239. Tribouilloy C.M., Enriquez-Sarano M., Capps M.A. et al. Contrasting effect of similar effective regurgitant orifice area in mitral and tricuspid regurgitation: a quantitative Doppler echocardiographic study // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2002. - Vol. 15. - P. 958-65.
240. Kim H.K., Him Y.J., Park J.S. et al. Determinants of the severity of functional tricuspid regurgitation // Am. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 98. - P. 236-42.

241. Messika-Zeitoun D., Thomson H., Bellamy M. et al. Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 128. - P. 296-302.
242. Dreyfus G., Corbi P.J., John C.K.M. et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilation: which should be the criteria for surgical repair? // Ann. Thorac. Surg. - 2005. - Vol. 79. - P. 127-32.
243. Izumi C., Iga K., Konishi T. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease // J. Heart Valve Dis. - 2002. - Vol. 11. - P. 353-6.
244. Matsunaga A., Duran C.M. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation // Circulation. - 2005. - Vol. 112 (Suppl. 9). - I-453-I457.
245. Henein M.Y., O'Sullivan C.A., Li W. et al. Evidence for rheumatic valve disease in patients with severe tricuspid regurgitation long after mitral valve surgery: the role of 3D echo reconstruction // J. Heart Valve Dis. - 2003. - Vol. 12. - P. 566-72.
246. Rizzoli G., Vendramin I., Nesseris G. et al. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 77. - P. 1607-14.
247. Dreyfus G.D., Raja S.G., John Chan K.M. Tricuspid leaflet augmentation to address severe tethering in functional tricuspid regurgitation // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2008. - Vol. 34. - P. 908-10.
248. Tang G.H.L., David T.E., Singh S.K. et al. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes // Circulation. - 2006. - Vol. 114 (Suppl. 1). - I577-I581.
249. McCarthy P.M., Bhudia S.K., Rajeswaren J. et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 127. - P. 674-85.
250. Fukuda S., Song J.M., Gillinov M. et al. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 975-9.
251. Kwon D.A., Park J.S., Chang H.J. et al. Prediction of outcome in patients undergoing surgery for severe tricuspid regurgitation following mitral valve surgery and role of tricuspid annular systolic velocity // Am. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 98. - P. 659-61.
252. Bernal J.M., Morales D., Revuelta C. et al. Reoperations after tricuspid valve repair // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. - Vol. 130. - P. 498-503.
253. Dunning J., Graham R.J., Thambyrajah J. et al. Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2369-74.
254. Pavoni D., Badano L.P., Ius F. et al. Limited long-term durability of the cryolife O'Brien stentless porcine xenograft valve // Circulation. - 2007. - Vol. 116 (Suppl. I) - I-307-I-313.
255. O'Brien M.F., Hancock S., Stafford E.G. The homograft aortic valve: a 29-year, 99.3% follow-up of 1,022 valve replacements // J. Heart Valve Dis. - 2001. - Vol. 10. - P. 334-44.
256. Smedira N.G., Blackstone E.H., Roselli E.E. et al. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 131. - P. 558-64.
257. Nowicki E.R., Petersson G.B., Smedira N.G. et al. Aortic allograft valve reoperation: surgical challenges and patient risks // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol. 86. - P. 761-8.
258. Hanke T., Stierle U., Boehm J.O. et al. Autograft regurgitation and aortic root dimensions after the Ross procedure: the German Ross Registry experience // Circulation. - 2007. - Vol. 116 (Suppl. 11). - I251-258.
259. Frigiola A., Ranucci M., Carlucci C. et al. The Ross procedure in adults: long-term follow-up and echocardiographic changes leading to pulmonary autograft reoperation // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol. 86. - P. 482-9.
260. Laforest I., Dumesnil J.G., Briand M. et al. Hemodynamic performance at rest and during exercise after aortic valve replacement: comparison of pulmonary autografts versus aortic homografts // Circulation. - 2002. - Vol. 106(12 Suppl.1). - I-57-I-62.
261. Bakir I., Casselman F.P., Wellens F. et al. Minimally invasive versus standard approach aortic valve replacement: a study in 506 patients // Ann. Thorac. Surg. - 2006. - Vol. 81. - P. 1599-604.

262. Casselman F.P., Van Slycke S., Wellens F. et al. Mitral valve surgery can now routinely be performed endoscopically // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108 (Suppl. II) - II48-II54.
263. Chitwood W.R. Jr., Rodriguez E., Chu M.W. et al. Robotic mitral valve repairs in 300 patients: a single-center experience // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 136. - P. 436-41.
264. Akins C.W., Miller C., Turina M.I. et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 135. - P. 732-8.
265. Oxenham H., Bloomfield P., Wheatley D.J. et al. Twenty-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 715-21.
266. Butchart E.G., Li H.H., Payne N. et al. Twenty years experience with the Medtronic-Hall valve // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2001. - Vol. 121. - P. 1090-100.
267. Peterseim D.S., Chen Y.Y., Cheruvu S. Long-term outcome after biological versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1999. - Vol. 117. - P. 890-7.
268. Grunkemeier G.L., Li H.H., Starr A. Heart valve replacement: a statistical review of 35 years results // *J. Heart Valve Dis.* - 1999. - Vol. 8. - P. 466-71.
269. Svennevig J.L., Abdelnoor M., Nitter-Hauge S. Twenty-five-year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis in the aortic position. A follow-up cohort study of 816 consecutive patients // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 1795-800.
270. Bagger J.P., Edwards M.B., Taylor K.M. Influence of socioeconomic status on survival after primary aortic or mitral valve replacement // *Heart*. - 2008. - Vol. 94. - P. 182-5.
271. Lund O., Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 132. - P. 20-6.
272. Chan V., Jamieson R.E., German E. et al. Performance of bioprotheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 131. - P. 1267-73.
273. Brown M.L., Schaff H.V., Lahr B.D. et al. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: improved outcome with mechanical versus biological prostheses // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 135. - P. 878-84.
274. Schelbert E.B., Vaughan-Sarrazin M.S., Welke K.F. et al. Valve type and long-term outcomes after aortic valve replacement in older patients // *Heart*. - 2008. - Vol. 94. - P. 1181-8.
275. Orszulak T.A., Schaff H.V., Puga F.J. Event status of the Starr-Edwards aortic valve to 20 years: a benchmark for comparison // *Ann. Thorac. Surg.* - 1997. - Vol. 63. - P. 620-6.
276. Murday A., Hochstetky A., Mansfield J. et al. A prospective randomized trial of St. Jude versus Starr-Edwards aortic and mitral valve prostheses // *Ann. Thorac. Surg.* - 2003. - Vol. 76. - P. 66-74.
277. Grunkemeier G.L., Li H.H., Naftel D.C. et al. Long term performance of heart valve prosthesis // *Curr Probl Cardiol.* - 2006. - Vol. 25. - P. 73-154.
278. Saour J.N., Sieck J.O., Mamo L.A.R. et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 322. - P. 428-32.
279. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1991. - Vol. 101. - P. 427-31.
280. Acar J., lung B., Boissel J.P. et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose vs. standard dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 2107-12.
281. Hering D., Piper C., Bergemann B. et al. Anticoagulation study valve replacement: results of the German experience with low-intensity thromboembolic and bleeding complications following // *St. Jude Medical. Chest*. - 2005. - Vol. 127. - P. 53-9.
282. Turpie A.G.G., Gent M., Laupacis A. et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 524-9.

283. Massel D., Little S.H. Risks and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 569-78.
284. Vitale N., Renzulli, Agozzini L. et al. Obstruction of mechanical mitral prostheses: analysis of pathologic findings // *Ann. Thorac. Surg.* - 1997. - Vol. 63. - P. 1101-6.
285. Ionescu A., Fraser A.G., Butchart E.G. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transesophageal echocardiography // *Heart.* - 2003. - Vol. 89. - P. 1316-21.
286. Rizzoli G., Guglielmi C., Toscano G. et al. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1999. - Vol. 16. - P. 74-80.
287. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prevention of valve prosthesis-patient mismatch before aortic valve replacement: does it work and is it feasible? // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 549-51.
288. Bleiziffer S., Eichinger W.B., Hettich I. et al. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 615-20.
289. Tasca G., Mhagna Z., Perotti S. et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 570-6.
290. Mohty D., Malouf J.F., Girard S.E. et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St. Jude medical mechanical prostheses in the aortic position // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 420-6.
291. Mascherbauer J., Rosenhek R., Fuchs C. et al. Moderate patient-prosthesis mismatch after valve replacement for severe aortic stenosis has no impact on short- and long-term mortality // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 1639-45.
292. Monin J.L., Monchi M., Kirsch M.E.W. et al. Low gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch on survival // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2620-6.
293. Magne J., Mathieu P., Dumesnil J.G. et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1417-25.
294. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C. et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133 (Suppl. 6). - P. 593S-629S.
295. Butchart E.G., Payne N., Li H.H. et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2002. - Vol. 123. - P. 715-23.
296. Van Walraven C., Oake N., Wells P.S. et al. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly // *Chest.* - 2007. - Vol. 131. - P. 1508-15.
297. Koertke H., Zitterman A., Tenderich G. et al. Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2479-84.
298. Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 404-11.
299. Laffort P., Roudaut R., Roques X. et al. Early and long-term [one-year] effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 35. - P. 739-46.
300. Rivas-Gandara N., Ferreira-Gonzalez I., Tornos P. et al. Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 205-10.
301. Meurin P., Tabet J.Y., Weber H. et al. Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 564-9.
302. Colli A., Verhoye J.P., Heijmen R. et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2008. - Vol. 33. - P. 531-6.

303. Francophone society of oral medicine and oral surgery, with the collaboration of the French society of cardiology. Guidelines for management of patients under antithrombotic treatment in oral surgery. Available at: http://www.societechirurgie.com/Recommandations/recommandations_avk_gb.pdf (accessed 24 October 2008).

304. Dunn A.S., Turpie A.G.G. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. A systematic review // Arch. Intern. Med. -

2003. - Vol. 163. - P. 901-8.

305. Ferreira I., Dos L., Tornos P. et al. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocoumarol // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 527-30.

306. Dürleman N., Pellerin M., Bouchard D. et al. Prosthetic valve thrombosis: Twenty-year experience at the Montreal Heart Institute // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 127. - P. 1388-92.

307. Tong A.T., Roudaut R., Ozkan M., et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry //

J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 77-84.

308. Laplace G., Lafitte S., Labeque J.N. et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004.

-

Vol. 43. - P. 1283-90.

309. Walther T., Kempfert J., Borger M.A. et al. Human minimally invasive off-pump valve-in-a-valve implantation // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol. 85. - P. 1072-3.

310. Hein R., Wunderlich N., Robertson G. et al. Catheter closure of paravalvular leak // Eurointervention. - 2006. - Vol. 2. - P. 318-25.

311. Shapira Y., Hirsch R., Komowski R. et al. Percutaneous closure of perivalvular leaks with Amplatzer occluders: feasibility, safety, and short term results // J. Heart Valve Dis. - 2007. - Vol. 16. - P. 305-13.

ГЛАВА 22. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Werner G. Daniel и Frank A. Flachskampf

РЕЗЮМЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) - заболевание, характерные признаки которого известны в течение многих веков. Тем не менее до настоящего времени существуют проблемы, связанные с его диагностикой и лечением. ИЭ поражает, главным образом, клапаны сердца и приводит к их локальному разрушению с формированием регургитации. Наиболее грозное экстракардиальное осложнение - эмболия, в частности артерий головного мозга. Диагноз устанавливают на основании положительного результата посева крови и обнаружения вегетаций при ЭхоКГ. Увеличение числа агрессивных возбудителей и распространенности предрасполагающих клинических факторов, таких как протезы клапанов или иммунодефицитное состояние, обуславливают более частое и раннее выполнение хирургического вмешательства. Несмотря на то что эндокардит более не считают заболеванием с обязательным фатальным исходом, он все еще характеризуется высокой частотой развития осложнений и смертностью. Готовящиеся к выпуску рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике эндокардита должны способствовать дальнейшему совершенствованию мероприятий по предупреждению заболевания и ведению пациентов с высоким риском его возникновения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ИЭ - инфекционное поражение ткани клапанов и эндотелия различными возбудителями. Несмотря на то что в основном в патологический процесс вовлекаются клапаны сердца, он может также манифестировать эндоартериитом (например, при коарктации аорты) или развиваться на поверхности инородных тел, таких как внутривенные катетеры, электроды кардиостимуляторов, сосудистые протезы и др. Ранее предложенные классификации, согласно которым выделяли подострый, острый или хронический эндокардит, в настоящее время не используют. Новая

классификация, основанная на рекомендациях рабочей группы Европейского общества кардиологов [1], представлена в табл. 22.1.

Таблица 22.1. Рекомендации Европейского общества кардиологов по классификации и терминологии инфекционного эндокардита [1]

Инфекционный эндокардит можно классифицировать по следующим критериям

Активность:

активный/заживленный.

Рецидивирование:

возвратный - при возникновении рецидива в течение года после эрадикации (операции);

персистирующий - при отсутствии эрадикации.

Достоверность диагноза:

определенный - на фоне системной инфекции обнаружены вегетации (с положительным результатом посева крови или без него);

подозрение - клинические признаки убедительно свидетельствуют в его пользу;

возможный - клинические признаки свидетельствуют в его пользу с меньшей убедительностью (например, дифференциальная диагностика лихорадки).

Особые обстоятельства:

эндокардит протеза (ранний, если развивается в течение одного года после протезирования клапана; в противном случае - поздний);

эндокардит кардиостимулятора;

эндокардит у пациента с зависимостью от в/в наркотиков.

Область поражения:

аортальный, митральный, трикуспидальный, пульмональный, правых камер сердца, левых камер сердца.

Возбудитель (например, стафилококковый эндокардит)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ИЭ в общей популяции составляет 14-31 случаев на 1 млн человек в год [2-5]. Среди лиц, страдающих иммунодефицитными состояниями и зависимостью от в/в вводимых наркотических средств, отмечена более высокая частота развития заболевания. Она увеличивается с возрастом и более высока среди мужчин, чем среди женщин.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Необходимое условие развития ИЭ - повреждение эндокарда или эндотелия. Оно может возникать вследствие недостаточности или стеноза клапанов, существования шунта с формированием высокоскоростного потока крови, а также в результате микротравмы, операции, проникновения инородных тел и др. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию приводит к формированию небольшого локального, первоначально стерильного агрегата из тромбоцитов и фибрина (небактериальный тромботический эндокардит), который впоследствии инфицируется циркулирующими в крови возбудителями. Напротив, интактный эндотелий обладает очень высокой устойчивостью к колонизации бактериями. Наиболее частый источник бактериемии - кожа, ротовая полость и глотка. Способность микроорганизмов прикрепляться к первичному тромбу и колонизировать его широко варьирует и зависит, в том числе, от их способности связываться с фибронектином - поверхностным гликопротеином, обнаруживаемом на многих клетках, включая эндотелиоциты. Если первичный микротромб колонизируется в такой степени, что преодолеваются клеточные и гуморальные факторы защиты хозяина, то начинается бурный рост микрофлоры, и в течение нескольких дней формируется макроскопически определяемая вегетация, состоящая из бактерий (порядка $10^{10}/г$), тромба, лейкоцитов и тканевого детрита. Вегетация - отличительная черта ИЭ (рис. 22.1). Она может образоваться из почти незаметной структуры и достигать в длину нескольких сантиметров. Чаще всего она прикрепляется на той

стороне подлежащей поверхности, которая характеризуется низким давлением, т.е. на стороне предсердия при поражении АВ-клапанов и на стороне с низким давлением при пороке с регургитацией. Такой характер прикрепления обусловлен тем, что движущийся с большой скоростью поток крови повреждает эндотелий именно в этом месте.



Рис. 22.1. Крупные вегетации (указаны стрелками) на трикуспидальном клапане при кандидозном эндокардите.

Образование вегетаций может вызывать развитие недостаточности клапана или, реже, его обструкцию. Бактериальная инвазия также способна приводить к прямому повреждению клапанных структур с образованием дефектов или разрывов створки и хорд, а также к формированию фистул между полостями сердца или околоклапанного абсцесса. Редкая форма эндокардита с абсцессом - псевдоаневризма митрально-аортального межклапанного фиброзного сочленения [6]. Она представлена абсцессом фиброзного кольца, расположенным в том секторе кольца АК или МК, который является общим для них обоих. Это выпячивание может сообщаться с полостью или выходным трактом ЛЖ и после разрыва образовывать фистулу в ЛП. Прорастание в ткани может приводить к возникновению нарушений проводимости (например, к полной АВ-блокаде), а также к появлению выпота в полости перикарда.

Протезирование клапанов сопровождается высоким риском развития эндокардита. При установке механических клапанов, как правило, отмечают поражение шовного кольца и высокую частоту формирования парапротезных регургитаций и абсцессов. При установке биологических протезов возможно поражение как кольца, так и створок. На внутривенных катетерах и электродах кардиостимулятора могут формироваться вегетации, а инфекционный процесс способен распространяться в прилегающие ткани.

Образование вегетаций, особенно крупных и подвижных, может приводить к эмболии. В клинической практике эмболию обнаруживают в одной трети-половине случаев, но истинная частота ее распространенности намного выше. Это связано с тем, что эмболия часто протекает бессимптомно. При эндокардите левых камер сердца эмболии подвергаются преимущественно артерии головного мозга, селезенки, почек и нижних конечностей. Возможно развитие метастатических абсцессов. При эндокардите правых камер происходит эмболия ЛА с последующим развитием абсцессов легкого и пневмонии. Пролабирующие в ЛЖ вегетации АК могут быть причиной вторичного инфицирования передней створки МК в результате прямого контакта во время диастолы ("целующиеся поражения").

Поражение почек на фоне ИЭ включает септические эмболии, гломерулонефрит, опосредованный иммунными комплексами, и интерстициальный нефрит, возникающий в результате антибактериальной терапии. Поражение почек при ИЭ сопровождается ухудшением прогноза [7].

ИЭ приводит к постоянной бактериемии, как правило, легкой степени. Часто, особенно при инфицировании такими агрессивными микроорганизмами, как стафилококки, развивается развернутая картина сепсиса. При отсутствии лечения ИЭ, как правило, завершается летальным исходом.

ИЭ также может развиваться экстракардиально, главным образом, в крупных церебральных и грудных артериях, и приводить к формированию так называемых микотических аневризм, склонных к разрыву.

ФАКТОРЫ РИСКА

Врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца - важные факторы риска развития ИЭ. Считают, что примерно у половины пациентов с эндокардитом в основе заболевания лежат какие-либо заболевания сердца, чаще всего - двухстворчатый АК, ПМК, дегенеративные поражения клапанов, ДМЖП, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, коарктация аорты и др. Как механические, так и биологические протезы клапанов сердца весьма подвержены инфицированию, так же как и другие инородные тела (например, центральные венозные катетеры, электроды кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, внутривенные порты, желудочково-предсердные шунты, дакроновые заплаты и сосудистые протезы; табл. 22.2).

Таблица 22.2. Состояния, характеризующиеся повышенным риском развития инфекционного эндокардита

Приобретенный или врожденный клапанный порок сердца, включая поражение двухстворчатого АК и ПМК
Протез клапана или имплантированный протез сосуда (конduit)
Предшествующий эндокардит
Иммуносупрессия (например, после трансплантации органа)

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
ДМЖП
Сложный (особенно цианотический) врожденный порок сердца
Пороки с регургитацией (врожденным или созданным хирургическим путем), за исключением вторичных ДМПП
Коарктация аорты

Примечание: согласно последним рекомендациям профилактику эндокардита считают обязательной лишь при некоторых из указанных состояний.

Источник: Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association //

Circulation. - 1997. - N. 96. - P. 358-366.

Следует отметить, что существование ДМЖП сопровождается высоким риском развития ИЭ, а вторичные ДМПП и открытое овальное окно не ассоциированы с ним. Кроме того, риск развития ИЭ увеличивается на фоне таких состояний, как иммуносупрессия, гемодиализ, употребление в/в наркотических веществ, ВИЧ-инфекция и длительная интенсивная терапия (особенно при уже существующем ССЗ). Ранее считали, что всем пациентам с факторами риска профилактику ИЭ следует проводить всякий раз, когда они подвергаются процедурам, сопровождающимся бактериемией [например, манипуляции или операции на ротоглотке, стоматологические операции, манипуляции на нижних отделах ЖКТ (особенно с биопсией) и др.]. В последних рекомендациях Американской ассоциации кардиологов эта точка зрения полностью пересмотрена (см. табл. 22.2 и 22.3), что описано в разделе "Профилактика и предотвращение" [8].

Таблица 22.3. Вмешательства и процедуры, потенциально ассоциированные с бактериемией

Стоматологические процедуры, сопровождающиеся кровотечением в полости рта (например, удаление зуба или зубного камня)
Операции на ротоглотке, включая тонзиллэктомию
Дилатация пищевода, склеротерапия варикозных вен пищевода и эндоскопическая ретроградная холангиография при обструкции желчевыводящих путей
Операции на желчном пузыре, аппендэктомия, колэктомия
Манипуляции на мочеполовых органах, включая катетеризацию и цистоскопию на фоне инфекционного поражения мочевыводящих путей; трансуретральная резекция предстательной железы
Операции при абсцессах

Примечание: согласно последним рекомендациям профилактику эндокардита считают обязательной лишь при некоторых из указанных состояний.

Источник: Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association //

Circulation. - 1997. - N. 96. - P. 358-366.

ЭТИОЛОГИЯ

Почти все известные патогенные бактерии могут быть причиной развития ИЭ, но на практике этиологическая роль принадлежит небольшому числу микроорганизмов. Именно поэтому в данном разделе обсуждаются наиболее часто выделяемые возбудители. Следует отметить, что ИЭ -

самое распространенное заболевание, причиной которого служат грамположительные микроорганизмы (особенно кокки).

СТРЕПТОКОККИ

Стрептококки по-прежнему чаще всего служат причиной развития ИЭ и, как правило, вызывают классическое затяжное или подострое течение эндокардита. Источником стрептококков чаще всего становится ротоглотка.

В основном, хотя и не всегда, эти бактерии чувствительны к бензилпенициллину. Показано, что эндокардит, вызванный *Streptococcus gallolyticus* (ранее - *Streptococcus bovis*), часто сопровождается аденомой или аденокарциномой толстой кишки. Из этого следует, что в случае обнаружения bacteriemia и выделения *Streptococcus gallolyticus* желательна проведение колоноскопии [9, 10].

СТАФИЛОКОККИ

Стафилококковый эндокардит в настоящее время диагностируют значительно чаще, а стафилококков считают вторыми, а в некоторых исследованиях - даже первыми по частоте распространенности среди этиологических факторов развития ИЭ. В 90% случаев стафилококковый эндокардит обусловлен *Staphylococcus aureus* - крайне агрессивным и патогенным микроорганизмом. Самый частый возбудитель раннего ИЭ протезов клапанов - *Staphylococcus epidermidis*. Стафилококки часто продуцируют β -лактамазу, и поэтому устойчивы ко многим, если не ко всем, β -лактамным антибиотикам, таким как пенициллины или цефалоспорины. Эффективными препаратами остаются ванкомицин и тейкопланин[®]. Источником стафилококков чаще всего служит кожный покров. Также нередко обнаруживают госпитальные стафилококковые инфекции, обусловленные установкой внутривенных катетеров.

ЭНДОКАРДИТ ПРИ КУ-ЛИХОРАДКЕ

Ку-лихорадка - зоонозное заболевание, вызываемое внутриклеточными риккетсиями *Coxiella burnetii*. Эндемичные очаги ку-лихорадки распространены во всем мире, но особенно часто ее регистрируют во Франции. Естественные источники возбудителя - крупный рогатый скот, овцы, козы и другие домашние животные. Примерно в 10% случаев отмечают поражение сердца. *Coxiella burnetii* не растет на питательных средах. Для диагностики применяют серологические методы и ПЦР. Рекомендовано проведение антибактериальной терапии с применением доксициклина в комбинации с рифампицином.

ЭНТЕРОКОККИ

Enterococcus faecalis - наиболее распространенный возбудитель среди энтерококков, причем его источником, как правило, служит ЖКТ. Энтерококки характеризуются вариабельной устойчивостью к антибактериальным препаратам, хотя обычно они чувствительны к комбинации β -лактамного антибиотика с аминогликозидом (например, с гентамицином).

ГРИБЫ

Грибковые инфекции чаще всего развиваются у пациентов с иммунодефицитным состоянием или тех, кто длительно получал в/в терапию. Обычно требуется проведение операции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Неспецифические системные признаки ИЭ, особенно при его затяжном течении, ранее называемом подострым, - лихорадка, озноб, утомляемость, ночная потливость, боль в суставах и снижение массы тела. Следует отметить, что эти симптомы, включая повышение температуры, могут носить стертый характер или полностью отсутствовать у пожилых людей. У пациентов с иммунодефицитным состоянием клинические признаки генерализованной инфекции также могут быть слабовыраженными. Гемофильтрация может ослаблять выраженность лихорадки. Эндокардит очень редко протекает без хотя бы минимального повышения температуры. Дополнительные признаки системного воспаления - теплая сухая кожа, тахикардия и увеличение селезенки (особенно при затяжном эндокардите).

К классическим специфическим симптомам эндокардита относят признаки деструктивных (шумы клапанной регургитации и СН) или эмболических (отчасти опосредованных иммунологическими механизмами) осложнений, которые указывают на запущенное заболевание.

В клинической картине доминируют симптомы нарушений сердечной деятельности.

- Эндокардит МК: значительное усиление или новый типичный пансистолический шум митральной регургитации, который лучше всего слышен над верхушкой сердца и проводится в левую подмышечную область. Сопровождается одышкой, застойными изменениями или отеком легких и другими признаками дисфункции левых отделов сердца.

- Эндокардит АК: типичный диастолический шум аортальной регургитации, лучше всего слышный у левого края грудины; низкое диастолическое давление, сопровождающееся одышкой, застойными изменениями или отеком легких и другими признаками дисфункции левых отделов сердца.

- Эндокардит трикуспидального клапана: типичный мягкий систолический шум трикуспидальной регургитации в парастернальной области, усиливающийся на вдохе, растяжение и видимая систолическая пульсация яремных вен и увеличение печени.

- Эмболия большого круга кровообращения при эндокардите левых камер сердца или артерий часто является первым клиническим признаком эндокардита и может манифестировать следующими нарушениями:

- ♦ Неврологическая симптоматика, варьирующая от транзиторных симптомов до фатального массивного инсульта. Внутречерепное кровоизлияние при ИЭ развивается у 5% пациентов и может быть обусловлено вторичным кровотечением в зону ИМ или разрывом микотической аневризмы церебральной артерии (рис. 22.2). Вследствие септического абсцесса головного мозга может развиваться менингит. Неврологические осложнения ИЭ могут быть весьма грозными и приводить к значительному увеличению смертности.

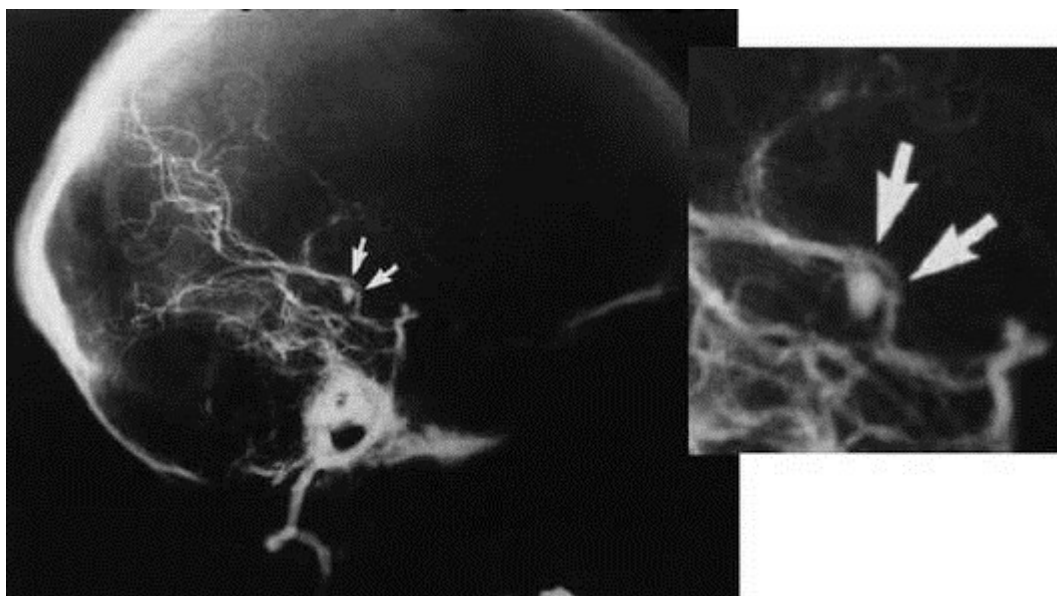


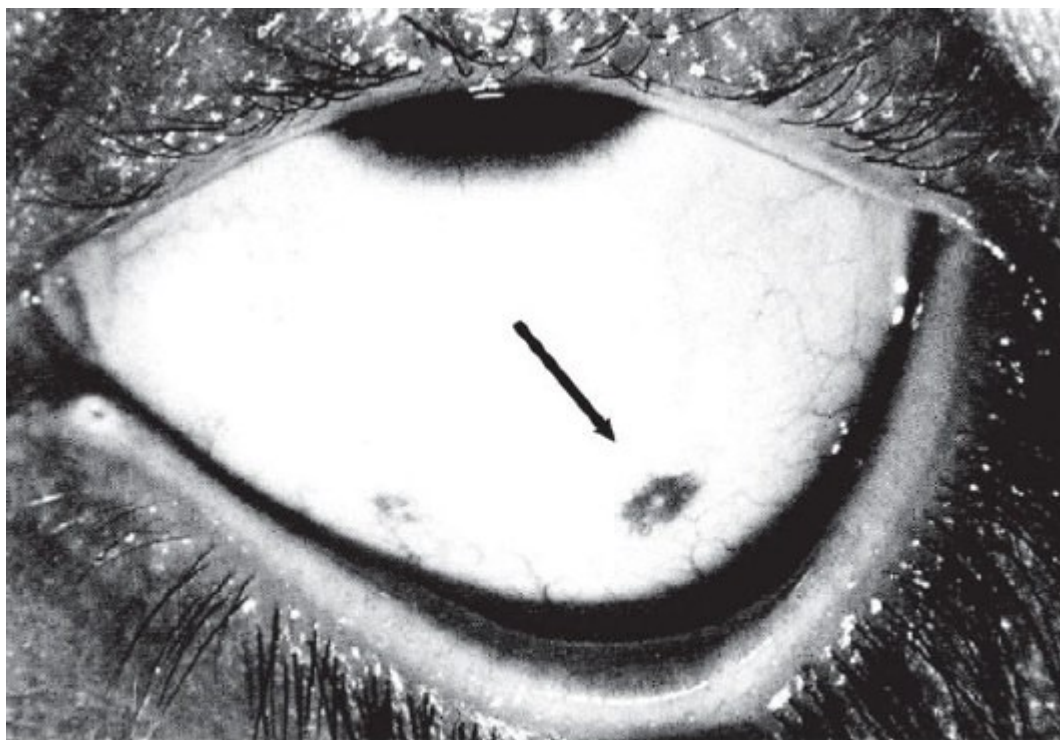
Рис. 22.2. Микотическая аневризма (указана стрелками) левой задней мозговой артерии.

- ♦ Ишемия конечностей, органов брюшной полости (почки, селезенка) и даже бассейна венечных артерий (редко).

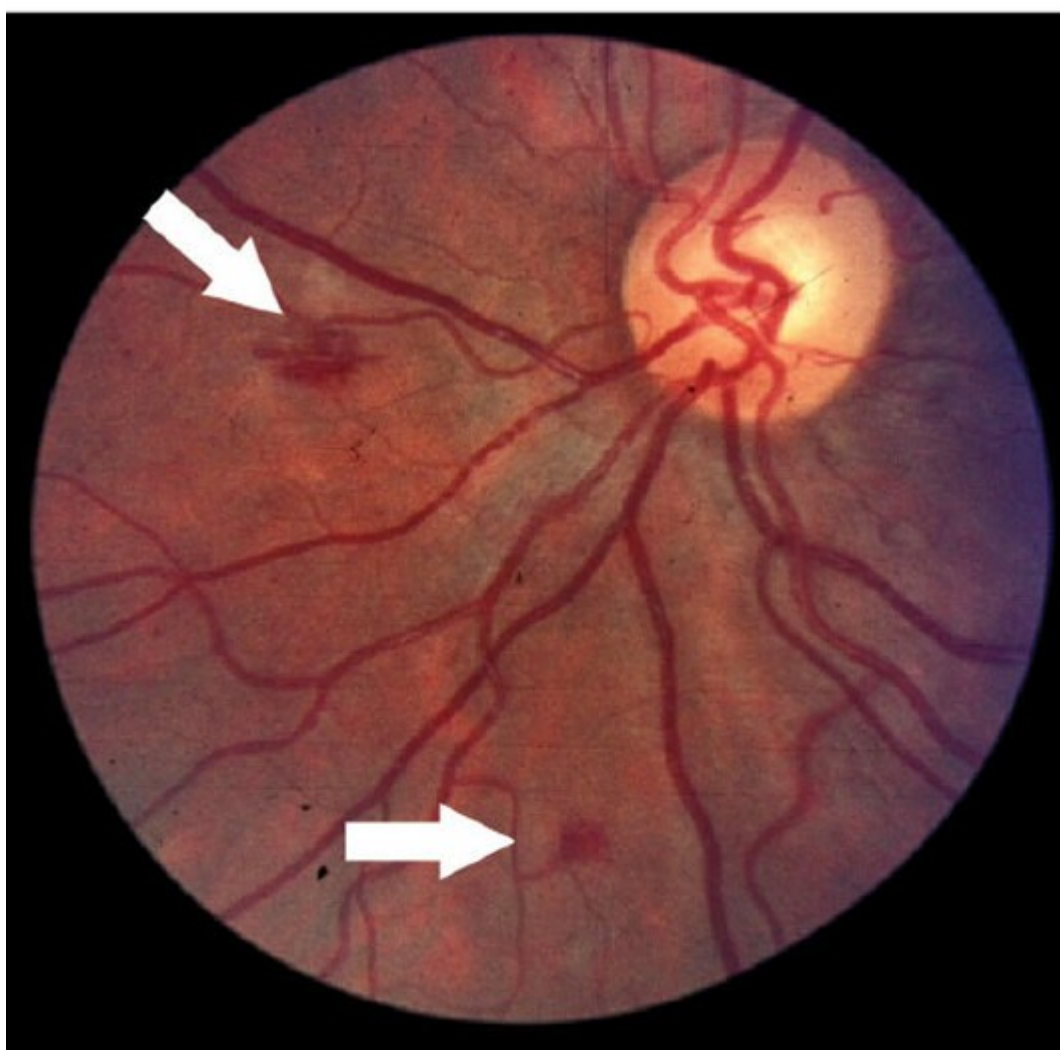
Во всех случаях могут возникать септические абсцессы. Эндокардит правых камер сердца в большинстве случаев приводит к септической эмболии ЛА и может манифестировать пневмонией и плевритом, хотя иногда протекает бессимптомно. Типичные кожные поражения при эндокардите представлены в табл. 22.4 и на рис. 22.3. При осмотре глазного дна можно обнаружить кровоизлияние в сетчатку с бледным центром (пятна Рота; рис. 22.4). Несмотря на ценность проверенных временем клинических признаков и симптомов ИЭ, он имеет репутацию трудно диагностируемого заболевания. Это особенно характерно для ранних стадий эндокардита (до возникновения деструктивных или эмболических симптомов). Подобной особенностью можно объяснить то, почему в крупных многоцентровых регистрах [11] среднее время от начала симптомов до госпитализации составляло 29 дней!



Рис. 22.3. Пятнистые, петехиальные и эмболические поражения кожи (указаны стрелками) у трех различных пациентов со стафилококковым инфекционным эндокардитом. Материалы (А и Б) предоставлены Christian Schlundt, Department of Cardiology, University Clinic Erlangen.



A



Б

Рис. 22.4. Фундоскопия левого глаза при стрептококковом эндокардите: петехиальное кровоизлияние в конъюнктиву глазного яблока (А); пятна Рота (указаны стрелками) (Б).
Источник (с разрешения): Infektiöse Endokarditis, 2nd edn. / ed. K. Gahl. - Darmstadt: Steinkopff, 1994.

Таблица 22.4. Поражение кожи при инфекционном эндокардите, обусловленные микроэмболией, кровоизлияниями или иммунологическими реакциями

Петехии (конечности, конъюнктура, слизистая оболочка щек)
Подногтевые кровоизлияния (по типу заноз)
Узелки Ослера (маленькие болезненные пурпурные подкожные узелки на ладонной стороне пальцев)
Язвочки Джейнвея (эритематозные безболезненные пятнистые язвочки на ладонях и подошвах)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Специфического лабораторного маркера ИЭ не существует. Лабораторные признаки включают лейкоцитоз, увеличение количества гранулоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (на фоне сепсиса возможно развитие лейкопении), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), увеличение содержания С-реактивного белка и γ -глобулинов. Характерный признак эндокардита - анемия с низким содержанием сывороточного железа. В крови присутствуют циркулирующие иммунные комплексы и, в некоторых случаях, определяется ревматоидный фактор. Следует отметить, что даже при отсутствии признаков септической эмболии почек при исследовании мочи очень часто обнаруживают патологические изменения: гематурию (чаще - микрогематурию), протеинурию и эритроцитарные цилиндры. Наиболее важным критерием, безусловно, считают выделение культуры возбудителя из крови.

ИЭ обычно приводит к продолжительной бактериемии, что позволяет (при отсутствии предшествующего лечения антибактериальными препаратами) с высокой точностью диагностировать заболевание при посеве крови и выделении чистой культуры возбудителя. Образцы крови можно забирать в любое время (независимо от наличия лихорадки). Есть данные, что один из двух первых посевов крови на гемокультуру был положительным у 98% больных бактериальным эндокардитом при отсутствии предшествующего лечения антибиотиками [12]. Техника забора и посева крови описана в табл. 22.5. Если пациент уже получал антибактериальную терапию, то диагностическая эффективность метода существенно снижается. Более того, некоторые возбудители исключительно требовательны к питательной среде или вообще не растут на обычных средах. В этом случае требуется тесное сотрудничество с бактериологами. В табл. 22.6 представлен список возбудителей, выделение которых затруднено, а также методик, используемых для их выделения.

Таблица 22.5. Забор образцов для посева крови при подозрении на эндокардит

Три разных образца, взятых посредством трех разных венепункций в течение 24 ч с интервалом минимум 1 ч
По возможности перед началом антибактериальной терапии или после ее прекращения (3-7 дней в зависимости от длительности предшествующего лечения)
Каждый образец (5-10 мл крови) помещают в один флакон с аэробной средой и в один - с анаэробной средой
Флаконы подвергают быстрой обработке или хранят при соответствующей температуре (необходима консультация с лабораторией). Лабораторию следует предупредить о подозрении на инфекционный эндокардит

Таблица 22.6. Эндокардит с отрицательным результатом посева: возбудители, идентификация которых затруднена, и тесты для их выделения

<i>Coxiella burnetii</i> (ку-лихорадка): серологические методы или ПЦР
<i>Bartonella spp.</i> : окрашивание культуры, полученной из крови, акридиновым оранжевым; продленное субкультивирование, серологические методы, ПЦР
<i>Brucella spp.</i> : серологические методы, ПЦР
<i>Legionella spp.</i> : серологические методы, ПЦР
Грибы (кроме <i>Candida spp.</i>): лизис-центрифугирование и культивирование на специальных средах
Возбудители из группы HACEK (<i>Haemophilus</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Kingella spp.</i>): продленное культивирование

Для идентификации возбудителей в удаленном материале (например, в клапанах или эмболах) используют ПЦР. Это особенно важно при отрицательных результатах посева крови и позволяет оптимизировать антибактериальную терапию (особенно после операции). Кроме того, с помощью ПЦР можно определить специфические патогенные штаммы и, тем самым, установить их источник [13-15].

ДИАГНОСТИКА

Окончательный диагноз устанавливают при получении положительных результатов посева крови и данных об обнаружении вегетаций при ЭхоКГ. В табл. 22.7 приведены общепринятые критерии диагностики ИЭ, так называемые критерии Дьюка (Duke) [16]. Их используют в эпидемиологии и для стандартизации диагностики, но, тем не менее, их может быть недостаточно для назначения лечения, а также подтверждения или исключения диагноза в неясных случаях. Среди различных визуализирующих исследований методом выбора считают ЭхоКГ. Ее результаты служат основой для дальнейшего ведения пациента. Доказано, что в отношении выявления вегетаций, деструктивных осложнений и абсцессов транссперцеводная ЭхоКГ обладает большей чувствительностью по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ [17-21]. При серьезных клинических подозрениях на эндокардит и неуверительных или отрицательных данных трансторакальной ЭхоКГ следует проводить транссперцеводное исследование. Напротив, отрицательные данные транссперцеводной ЭхоКГ в значительной степени ставят под сомнение диагноз ИЭ. Тем не менее при сохранении существенных клинических признаков (например, при положительном посеве крови и выделении типичного возбудителя) транссперцеводную ЭхоКГ следует повторить через несколько дней, особенно при наличии предрасполагающих заболеваний сердца (например, при протезе клапана сердца). Показано, что отрицательные результаты повторной транссперцеводной ЭхоКГ характеризуются высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении ИЭ и могут служить "золотым стандартом" для исключения диагноза ИЭ [22]. В связи с увеличением частоты распространенности предшествующего лечения антибиотиками, приводящего к получению ложноотрицательных посевов крови, и эндокардита протезов клапанов, затрудняющего визуализацию вегетаций, было предложено модифицировать критерии Дьюка. Модификация подразумевает включение в эту систему пациентов с отчетливыми вегетациями (по данным ЭхоКГ) и признаками системного воспаления, но с отрицательными результатами посевов крови, при условии, что они ранее получали антибактериальную терапию. Кроме того, добавлено требование исключать эндокардит у пациентов с протезами клапанов на основании повторного получения отрицательных результатов транссперцеводной ЭхоКГ. Более того, для исключения эндокардита на фоне ку-лихорадки следует рутинно применять серологические методы, поскольку при этом заболевании микроорганизмы из крови не выделяют [23].

Таблица 22.7. Диагностические критерии Дьюка при инфекционном эндокардите [16]

<p>Диагноз устанавливают на основании</p> <p>патологоанатомического исследования (гистологические признаки активного эндокардита в образце эндокарда или обнаружение микроорганизмов в вегетации или абсцессе) или</p> <p>клинически: два больших или один большой и три малых или пять малых критериев</p>

Большие критерии:

положительный посев крови (более одного) с обнаружением типичных возбудителей;
вегетация, абсцесс или отхождение протеза при ЭхоКГ;
новая клапанная регургитация

Малые критерии:

предрасположенность (предрасполагающее заболевание сердца или злоупотребление в/в наркотиками), лихорадка $\geq 38^{\circ}$, эпизоды эмболии, иммунологические нарушения или эмболия (конъюнктивальные кровоизлияния, язвочки Джемс-Джонса*, узелки Ослера*, пятна Рота, гломерулонефрит, ревматоидный фактор), серологические признаки эндокардита, положительный посев крови, нетипичный для инфекционного эндокардита

Возможный диагноз:

неопределенный, но и неисключенный

Исключенный диагноз:

достоверный альтернативный диагноз при симптомах, характерных для эндокардита, разрешение симптомов менее чем через четыре дня с начала лечения антибиотиками, отсутствие патологоанатомических признаков эндокардита во время операции или при аутопсии

Примечание: * - определение см. табл. 22.4.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

ЭхоКГ-признаки можно разделить на дополнительные структуры, формирование которых обусловлено заболеванием (вегетации, абсцессы, псевдоаневризма), и дефекты (регургитантные поражения, перфорации, фистулы). Характерный признак эндокардита на ЭхоКГ - вегетации в виде мобильных образований неправильной формы с рваными краями, прикрепленные к клапанам (рис. 22.5-22.8). Их размер может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Вегетации, как правило, образуются на створке клапана со стороны камеры низкого давления (например, предсердная сторона МК) и характеризуются высокой подвижностью. Они могут пролабирывать через клапан. Акустическая плотность вегетаций на ранних стадиях относительно мала, сходна с таковой миокарда и увеличивается со временем. Высокая эхогенность, фиброз или кальцификация вегетаций обычно указывают на то, что вегетация старая и редко вызывает возникновение эмболии. При крупных вегетациях иногда развивается обструкция клапана.

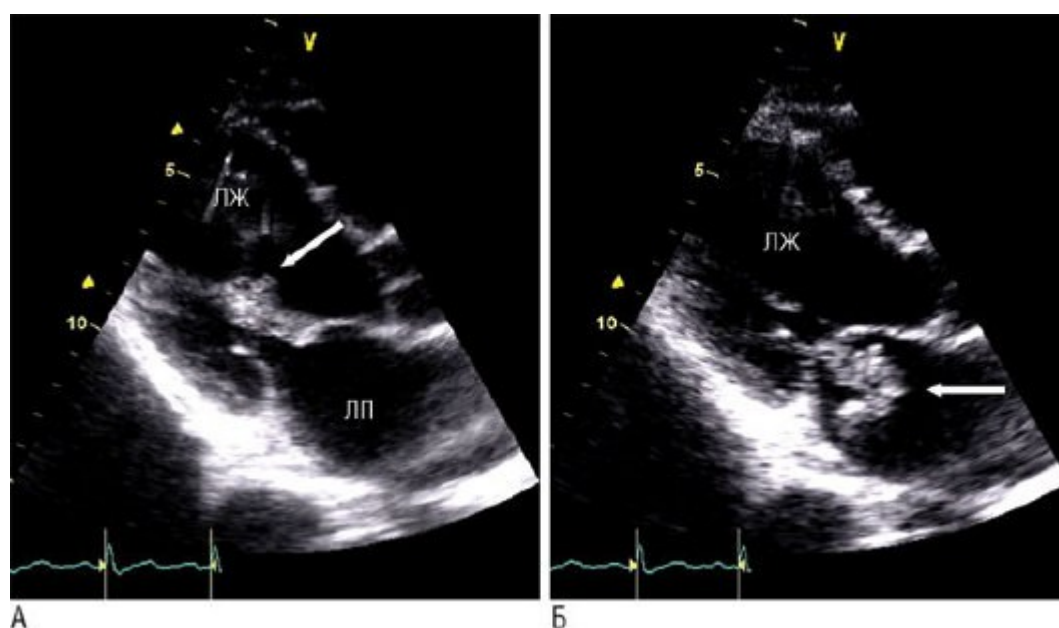


Рис. 22.5. Крупная подвижная вегетация на митральном клапане: во время диастолы вегетация располагается в ЛЖ (А); во время систолы вегетация пролабирует в ЛП. Отмечают тяжелую митральную регургитацию (Б).

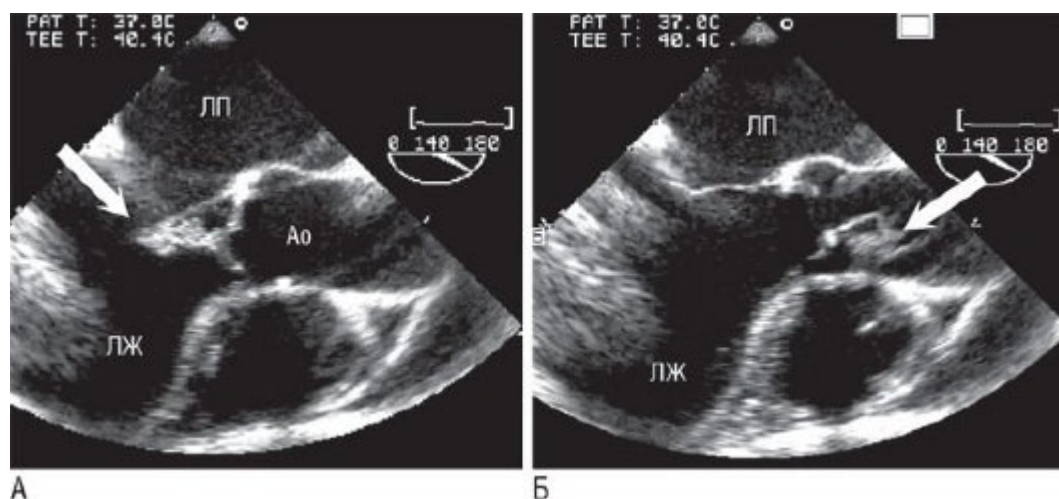


Рис. 22.6. Длинная подвижная вегетация (указана стрелкой), прикрепляющаяся к правой коронарной створке АК (транспицеводная эхокардиограмма): транспицеводная проекция по длинной оси АК во время диастолы с вегетацией, пролабирующей в выходной тракт ЛЖ (А); транспицеводная проекция по длинной оси АК (Б) во время систолы с вегетацией в корне аорты (Ао).

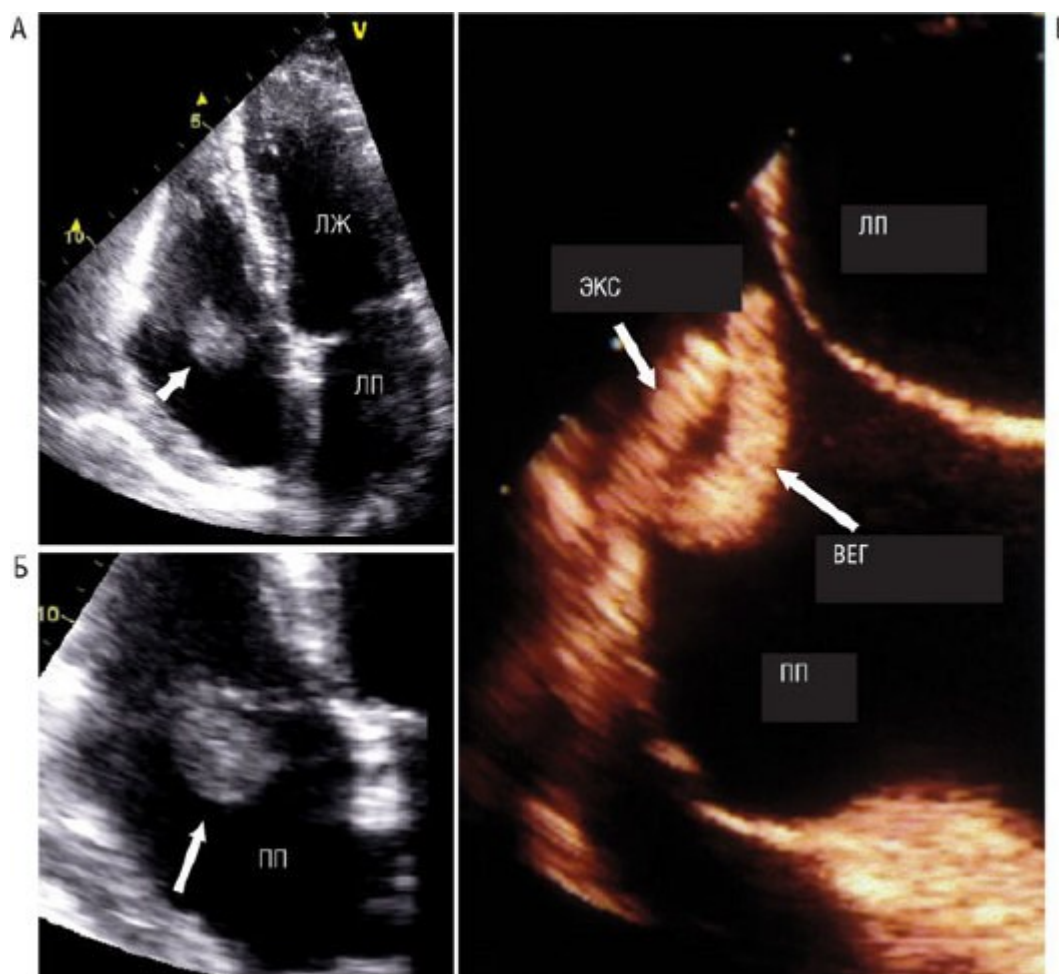


Рис. 22.7. Вегетация (указана стрелкой), прикрепленная к предсердной стороне трикуспидального клапана (А, Б) и электроду кардиостимулятора (В): оба пациента страдают стафилококковым инфекционным эндокардитом. ЭКС - электрод кардиостимулятора (транспицеводная эхокардиограмма).

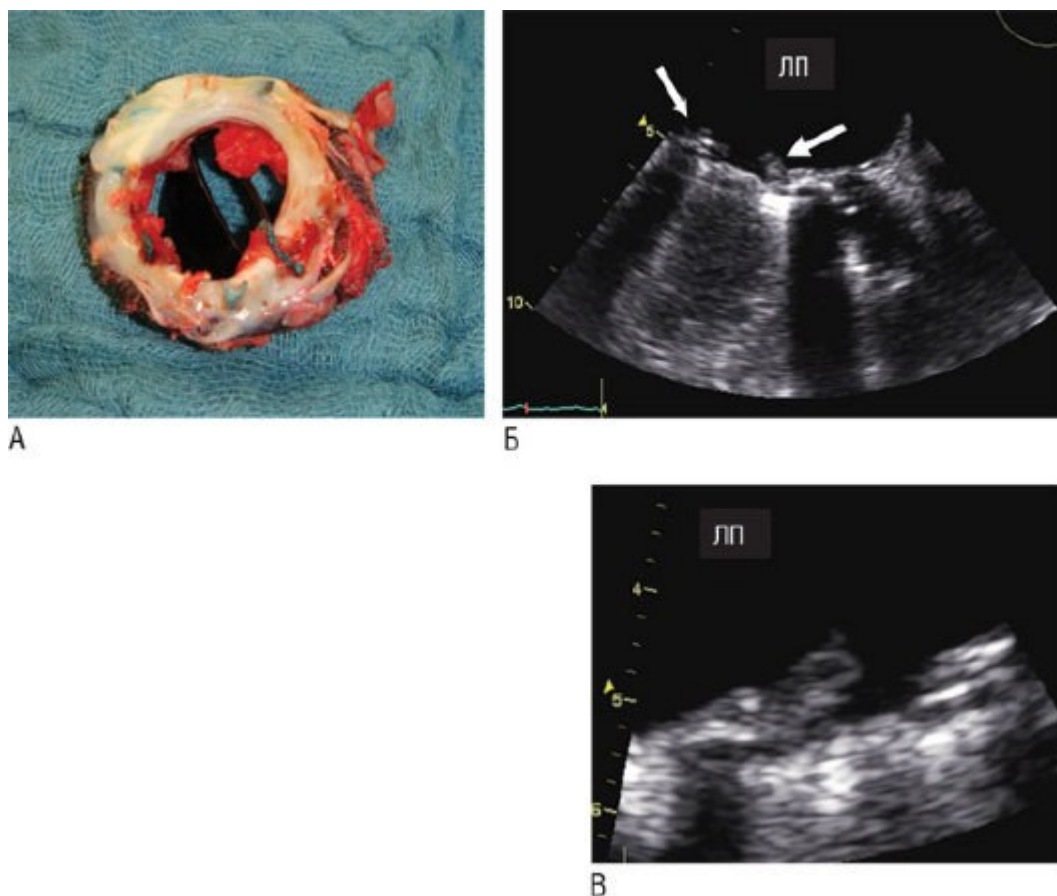


Рис. 22.8. Эндокардит протезов клапанов: удаленный двухстворчатый протез МК с крупными вегетациями при стафилококковой инфекции (А); на транспищеводной эхокардиограмме (Б, В) отчетливо видны вегетации (указаны стрелками).

Как правило, эндокардит приводит к формированию клапанной регургитации, которая может быть обусловлена несколькими механизмами: дефектами в ткани клапана, разрывом хорды и интерпозицией вегетаций между краями створок. Клапанную регургитацию, возникшую в результате эндокардита, обнаруживают очень часто. Как правило, она характеризуется тяжелой степенью и неблагоприятным течением. Могут присутствовать типичные ЭхоКГ-признаки острой тяжелой митральной или аортальной регургитации. Эндокардит может прогрессировать с инвазией в ткани и развитием центрального некроза, т.е. с формированием абсцесса. Это типично для эндокардита аортального и искусственных клапанов, а также для заболевания, вызванного агрессивными возбудителями, такими как стафилококки. При ЭхоКГ абсцессы представлены зонами патологического утолщения ткани в околослапанной зоне, иногда - с центральной эхопрозрачной областью и потоком в полость и из полости абсцесса (рис. 22.9, 22.10). Лучшей визуализации абсцессов достигают при транспищеводной ЭхоКГ [19]. Обнаружение абсцесса имеет большое значение, поскольку его формирование нередко свидетельствует о неэффективности антибактериальной терапии. Особой формой абсцесса считают псевдоаневризму МК (рис. 22.11) - локальное выпячивание створки МК или межклапанной фиброзной ткани, расположенной между АК и МК, часто - с перфорацией и регургитацией [6].

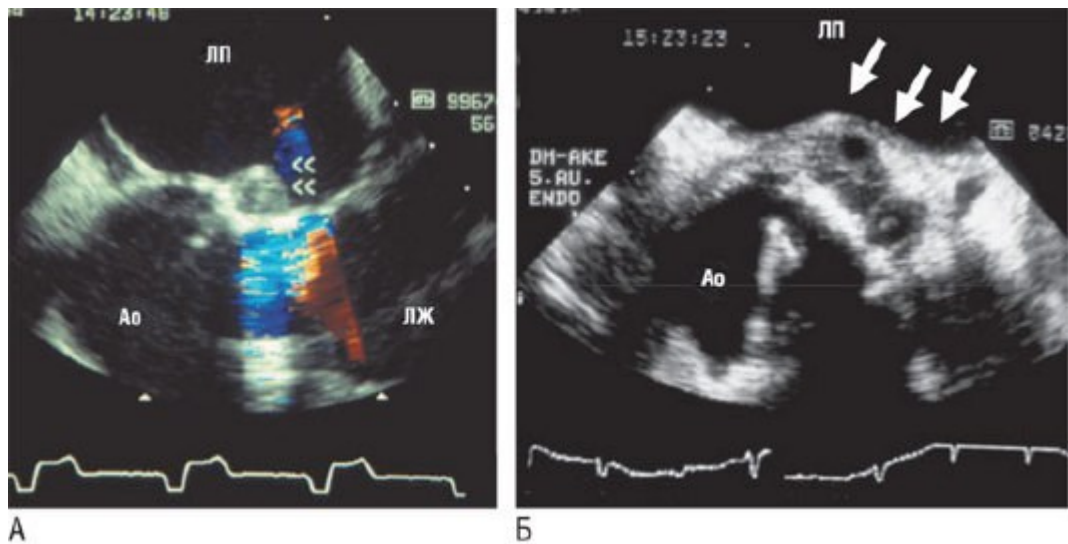


Рис. 22.9. Трансэзофагеальная эхокардиография: небольшой абсцесс (указан стрелками), прилегающий к восходящей аорте в области соединения с передней створкой МК, у пациента с эндокардитом МК и АК (А); крупный абсцесс (указан стрелками) в задней части восходящей аорты у пациента с инфицированием *Staphylococcus aureus* механического протеза АК (Б). Ao - восходящая аорта.

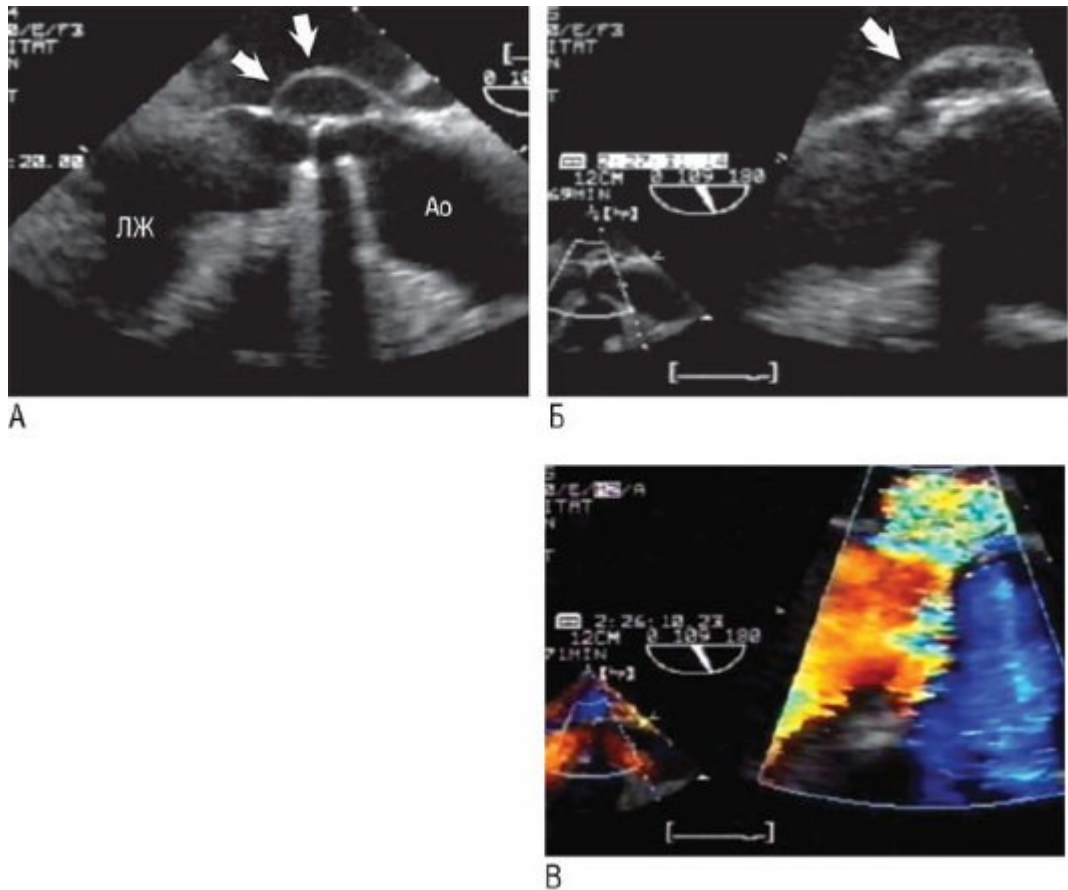


Рис. 22.10. Полость парааортального абсцесса у пациента с протезом АК (цветное доплеровское исследование): трансэзофагеальная проекция АК по длинной оси (стрелками указана полость абсцесса (А); точка входа (указана стрелкой) в полость абсцесса из выходного тракта ЛЖ (Б); во время систолы полость наполняется турбулентным потоком (В). Ao - восходящая аорта.

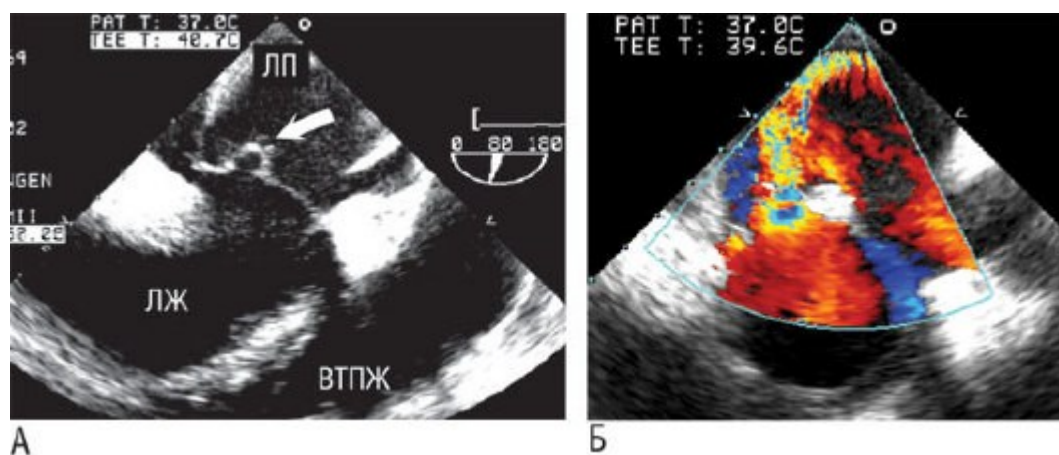


Рис. 22.11. Стрептококковый эндокардит: псевдоаневризма передней створки МК (А) и две небольшие вегетации (указаны стрелками); при цветном доплеровском исследовании обнаружена тяжелая митральная регургитация (Б). ВТПЖ - выходной тракт ПЖ.

Другие методы визуализации, такие как МРТ, мультidetекторная КТ или сцинтиграфия с лейкоцитами, меченными радиоактивными изотопами, в настоящее время уступают ЭхоКГ по точности диагностики ИЭ.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Широкое применение антибиотиков при симптомах системного воспаления (например, при лихорадке) без определения типа инфекционного поражения существенно снижает вероятность определения возбудителя. В одном крупном исследовании [11] около 23% пациентов получали антибактериальную терапию до выполнения посевов крови, и эндокардит у них не был диагностирован. Таким образом, часто клиническая картина, характерная для ИЭ, сочетается с отрицательными результатами посева крови. В такой ситуации при строгом применении критериев Дьюка нельзя достоверно диагностировать эндокардит. Именно поэтому ранее [23] было предложено соответствующим образом модифицировать систему критериев Дьюка. В настоящее время достигнуто единое мнение, что если на фоне симптомов системного воспаления присутствуют четкие ЭхоКГ-признаки вегетаций или абсцесса, то таких пациентов следует вести как больных острым ИЭ. Тем не менее ситуация осложняется, если существующие морфологические признаки недостаточно выражены (например, при дегенеративных изменениях клапанов, протезах клапанов или электродах кардиостимулятора без явных вегетаций) или если присутствуют остаточные изменения после ранее перенесенного эндокардита. В подобных случаях для принятия четкого решения нередко приходится наблюдать за течением заболевания и изменениями клапана.

ЭНДОКАРДИТ НА ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНАХ

ИЭ у пациентов с протезами клапанов подразделяют на ранний эндокардит искусственного клапана, который рассматривают в качестве нозокомиального заболевания, связанного с протезированием клапана и развивающегося в течение одного года после операции, и поздний (обычно приобретенный во внебольничных условиях) эндокардит протеза клапана. Риск его развития наиболее высок в первые недели и месяцы после оперативного вмешательства, а смертность на фоне возникновения раннего эндокардита искусственного клапана исключительно велика. Несмотря на то что отмечается увеличение абсолютного числа пациентов с протезами клапанов сердца, относительная частота развития эндокардита искусственных клапанов в последние годы уменьшилась, и в настоящее время частота позднего эндокардита протезированного клапана стабильно составляет 0,5% в год [24]. Ранний эндокардит искусственного клапана характеризуется преобладанием в качестве основного возбудителя *Staphylococcus epidermidis*, в то время как при позднем эндокардите возбудители сходны с таковыми при эндокардите нативных клапанов. Эндокардит искусственных клапанов протекает тяжелее, чем эндокардит нативных клапанов. Его диагностика затруднена, что связано с особенностями ЭхоКГ протезов клапанов. Практически во всех случаях требуется проведение повторной операции [25, 26]. При эндокардите протезированного клапана, вызванном стафилококками, смертность на фоне медикаментозного лечения достигает 75%, на фоне хирургического лечения - 25% [27]. При установке механического протеза очаг практически всегда локализуется в области шовного кольца последнего, приводя к возникновению параклапанных

протечек, образованию фистул и абсцессов. При установке биологических протезов бактерии могут колонизировать как кольцо, так и створки. Большую помощь в диагностике оказывает транспищеводная ЭхоКГ, поэтому ее проведение у таких пациентов считают обязательным.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ЛИЦ, ВВОДЯЩИХ НАРКОТИКИ ВНУТРИВЕННО

ИЭ у лиц, вводящих в/в вещества наркотического действия, характеризуется некоторыми особенностями. Инфекционное поражение часто носит смешанный характер, и более чем в 50% случаев вызвано, в том числе, *Staphylococcus aureus*. Как правило, обнаруживают поражение трикуспидального клапана, поскольку входными воротами инфекции служит венозная система. Большинство пациентов инфицированы ВИЧ, имеют иммунодефицитное состояние какой-либо другой этиологии, но в основной массе не страдают заболеваниями сердца. Прогноз при эндокардите трикуспидального клапана у лиц, зависимых от в/в вводимых наркотиков, на фоне проведения консервативного лечения относительно благоприятен. Тем не менее в связи с особенностями образа жизни подобных пациентов часто возникают рецидивы заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Если диагноз не вызывает сомнений или весьма вероятен, обязательно проведение антибактериальной терапии. При этом ЛС назначают сразу после забора достаточного числа проб крови для посева и вводят в/в (см. табл. 22.5). Если удастся выделить конкретного возбудителя, во всех случаях определяют его чувствительность к антибиотикам. Лечение ванкомицином и аминогликозидами можно корректировать в соответствии с концентрацией этих препаратов в крови. В табл. 22.8 представлены типичные режимы применения антибиотиков в различных клинических ситуациях, а также в зависимости от вида возбудителя. Продолжительность лечения определяют в соответствии с течением заболевания, но минимальным сроком обычно считают 4 нед в/в введения препаратов. Реакцию на лечение лучше всего оценивать по клиническим признакам, особенно по изменению характера лихорадки и динамике изменения концентрации С-реактивного белка в крови. Если пациент реагирует на лечение, то содержание С-реактивного белка и лейкоцитов должно быстро уменьшиться, но может оставаться слегка повышенным [1]. Для контроля эффективности лечения и диагностики осложнений следует проводить контрольные ЭхоКГ-исследования.

Таблица 22.8. Антибактериальная терапия при инфекционном эндокардите

I. Эндокардит нативного клапана, вызванный стрептококками, чувствительными к бензилпенициллину
Бензилпенициллин в дозе 3-6 млн ЕД в/в каждые 6 ч в течение 4 нед + гентамицин в/в в дозе 1 мг/кг каждые 8 ч в течение 2 нед
II. Эмпирическая терапия эндокардита нативного клапана с отрицательными посевами крови
Ванкомицин в/в в дозе 15 мг/кг каждые 12 ч в течение 4-6 нед + гентамицин в/в в дозе 1 мг/кг каждые 8 ч в течение 2 нед. В некоторых рекомендациях этот режим дополнен в/в введением ампициллина или амоксициллина
Эмпирическое лечение эндокардита искусственного клапана с отрицательными посевами крови: как в пункте I + рифампицин внутрь в дозе 300-450 мг каждые 8 ч в течение 4-6 нед
III. Стафилококковый эндокардит нативного клапана
При чувствительности к метициллину ^а : оксациллин в/в в дозе 2-3 г каждые 6 ч в течение 4 нед + гентамицин в/в в дозе 1 мг/кг каждые 8 ч в течение 3-5 дней

При устойчивости к метициллину ^а : ванкомицин в/в в дозе 15 мг/кг каждые 12 ч в течение 6 нед
IV. Стафилококковый протезный эндокардит
При чувствительности к метициллину ^а : оксациллин в/в в дозе 2-3 г каждые 6 ч в течение 6 нед + гентамицин в/в в дозе 1 мг/кг каждые 8 ч в течение 2 нед + рифампицин в/в в дозе 300 мг каждые 8 ч в течение 6 нед
При чувствительности к метициллину ^а : оксациллин в/в в дозе 15 мг/кг каждые 12 ч в течение 6 нед + гентамицин в/в в дозе 1 мг/кг каждые 8 ч в течение 6 нед + рифампицин в/в в дозе 300 мг каждые 8 ч в течение 6 нед

Примечание: * - при протезном эндокардите рекомендовано хирургическое лечение; ванкомицин можно заменить тейкопланином.

Изменено (с разрешения): Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology // Eur Heart J. - 2004. - N. 25. - P. 267-276. В особых клинических ситуациях можно применять дополнительные режимы.

ПОКАЗАНИЯ, СРОКИ ВЫПОЛНЕНИЯ И ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Традиционно ИЭ рассматривали как заболевание, поддающееся лечению антибактериальными препаратами, но которое при развитии осложнений требует хирургического лечения. Типичные осложнения - СН, возникающая в результате развития тяжелой острой регургитации или сепсиса, и эмболия большого круга кровообращения. В пользу этой точки зрения свидетельствует высокая распространенность стрептококкового эндокардита нативных клапанов с относительно затяжным подострым течением. Это стало основой для создания термина "*endocarditis lenta*" - "медленный эндокардит". Этот тип заболевания относительно хорошо реагирует на применение бензилпенициллина. К сожалению, врачу часто приходится сталкиваться с более агрессивными инфекциями, в частности, со стафилококковым эндокардитом. Зачастую болезнь поражает пациентов с иммунодефицитным состоянием или больных с имплантированными материалами (например, с протезами клапанов, электродами кардиостимуляторов, центральными венозными катетерами, устройствами венозного доступа и др.). Более того, в настоящее время приоритеты сместились в сторону предупреждения, а не лечения таких катастрофических осложнений, как эмболия и разрушение клапанов. Таким образом, сегодня в крупных центрах хирургическое лечение применяют раньше и намного чаще, чем прежде [28-32]. В табл. 22.9 приведены общепринятые показания к хирургическому лечению ИЭ. Несмотря на то что решение следует принимать индивидуально, общие показания к операции включают СН, вызванную дисфункцией клапана, высокий риск развития эмболии (крупные подвижные вегетации), абсцесс и сепсис, устойчивый к лечению. Эндокардит протезов клапанов обычно считают показанием к оперативному лечению, особенно при дисфункции протеза и в первый год после протезирования клапана. В некоторых случаях поздний протезный эндокардит поддается консервативному лечению. Наиболее трудно принять решение об операции в случаях, когда речь идет о предотвращении эмболии или ее рецидива. Согласно общепринятой точке зрения, существование крупных (более 10 мм) подвижных вегетаций угрожает смертельной эмболией, поэтому их следует как можно раньше удалять хирургическим путем [33-36]. Тактика лечения при обнаружении вегетаций меньшего размера в настоящее время служит предметом дискуссий. Особенно трудно принимать решение после возникновения эмболии артерий головного мозга. Данные нескольких ретроспективных исследований дают основания считать, что незамедлительное выполнение операции с применением искусственного кровообращения сопровождается существенным риском геморрагической трансформации эмболического инсульта с последующим нарастанием неврологических нарушений [37]. Именно поэтому рекомендуемый период между моментом возникновения эмболии в головном мозге и проведением вмешательства обычно составляет 2-3 нед. В последнее время появились свидетельства, поддерживающие тактику проведения операции в течение 72 ч после эмболического инсульта, если на КТ головного мозга нет признаков кровотечения [1, 38]. При принятии решения о проведении вмешательства всем пациентам с эндокардитом рекомендовано выполнять КТ головного мозга. Кроме того, при подозрении на

сопутствующую ИБС желательно провести коронарографию, которая, тем не менее, не должна стать причиной задержки выполнения операции по поводу эндокардита. При обнаружении подвижных вегетаций на АК от коронарографии следует воздержаться. У таких пациентов приемлемой альтернативой стала неинвазивная коронароангиография с помощью мультidetекторной КТ. При тяжелом повреждении или разрушении клапана его обычно протезируют. Объем операции расширяют при поражении окружающих тканей (например, при аортальном абсцессе). В некоторых случаях достаточно выполнения пластики клапана или вегетэктомии (удаление вегетаций с оставлением интактных створок) [38, 40, 41]. При протезировании клапана можно использовать протезы любого типа, хотя некоторые авторы сообщали о получении особенно хороших результатов при применении гомографтов [42].

Таблица 22.9. Показания к хирургическому лечению при инфекционном эндокардите

ХСН вследствие клапанной регургитации
Сепсис, не поддающийся консервативному лечению, неэффективная антибактериальная терапия (например, при сепсисе грибковой этиологии)
Крупные (максимальный диаметр более 10 мм) подвижные вегетации или повторные эпизоды эмболии
Эндокардитный абсцесс или другие признаки локальной инвазии в ткани (например, фистула)
Вовлечение в процесс клапанного протеза (особенно в течение 12 мес после протезирования клапана или при дисфункции протеза клапана) или другого инородного материала

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ранее была высказана гипотеза о том, что антикоагулянты или антиагреганты могут оказывать положительное действие, способствуя уменьшению роста вегетаций [43]. В настоящее время убедительные клинические доказательства их эффективности отсутствуют, а антикоагулянтная терапия может даже принести вред, что связано с возможностью развития геморрагических осложнений после эмболии артерий головного мозга. Таким образом, применение антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты на фоне ИЭ не рекомендовано, за исключением случаев существования серьезных независимых аргументов в пользу проведения подобного лечения (например, механический протез клапана) [44].

ПРОГНОЗ

Несмотря на антибактериальную терапию и хирургическое лечение, ИЭ считают трудноизлечимым заболеванием. По данным крупных исследований, смертность варьирует от 15 до 20% [5, 11]. Она наиболее высока при развитии стафилококкового или грибкового эндокардита, а также при эндокардите протеза клапана (особенно раннем). Это заболевание также характеризуется высокой частотой развития неврологических осложнений и разрушения клапана. Установлено, что около 30-50% больных эндокардитом в ранние сроки [5, 11] подвергаются операции на сердце, а у многих пациентов развиваются стойкие неврологические нарушения.

ПРОФИЛАКТИКА

Цель антибиотикопрофилактики - исключение развития или уменьшение степени бактериемии, возникающей при проведении некоторых процедур у пациентов с высоким риском развития ИЭ, путем введения одной-двух доз антибактериального препарата с соответствующими временными интервалами. В 2007 г. Американская ассоциация кардиологов выпустила новые прогрессивные понятные и простые рекомендации, существенно отличающиеся от более ранней версии, используемой в течение многих лет [8]. Одни из первых рекомендаций по антибиотикопрофилактике были выпущены во Франции в 2002 г. [45, 46]. Позднее подобные рекомендации были опубликованы Британским обществом антимикробной химиотерапии в 2006 г. [47]. Рекомендации Американской ассоциации кардиологов представлены ниже.

- Профилактика эндокардита рекомендована только у пациентов высокого риска. Следует отметить, что под высокой степенью риска понимают не только высокий риск развития

эндокардита, а скорее риск возникновения крайне тяжелого исхода в случае, если эндокардит разовьется в действительности. К этой группе пациентов относят лиц с:

- ♦ протезами клапана сердца;
- ♦ ИЭ в анамнезе;
- ♦ сложными врожденными пороками сердца;
- ♦ вальвулопатией после трансплантации сердца (табл. 22.10).

Таблица 22.10. Болезни сердца, ассоциированные с наибольшим риском неблагоприятного исхода эндокардита, при которых оправдано проведение профилактических мероприятий во время стоматологических процедур

Протез клапана сердца или протезный материал, использовавшийся при пластике клапана сердца
Предшествующий инфекционный эндокардит
Врожденный порок сердца
Некорректированный "синий" врожденный порок сердца (включая паллиативные шунты и кондуиты)
Сложный корректированный врожденный порок сердца с наличием протезного материала или искусственного устройства, установленного либо хирургическим путем, либо в результате катетерного вмешательства, в течение первых 6 мес после выполнения последнего*
Корректированный врожденный порок сердца с остаточными дефектами рядом или в области имплантации протезной заплаты или протезного устройства, что препятствует эндотелизации
Реципиенты сердца, у которых развилась вальвулопатия клапанов сердца

Примечание: * - эндотелизация протезного материала происходит в течение 6 мес после операции.

Изменено: Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group // Circulation. - 2007. - N. 116. - P. 1736-1754.

- Проведение профилактики эндокардита перед стоматологическими процедурами рекомендовано только в тех случаях, если предполагается выполнение манипуляций на деснах, в периапикальной области зубов или сопровождающихся перфорацией слизистой оболочки рта. Тем не менее в отношении снижения риска развития эндокардита большое значение придают мероприятиям по гигиене полости рта. Профилактика оправдана у пациентов, подвергающихся инвазивным манипуляциям на дыхательных путях, включая разрезы или биопсию (например, тонзиллэктомия или аденоидэктомия).
- Профилактика эндокардита не рекомендована перед такими процедурами, как манипуляции на ЖКТ или мочеполовой системе.

Основные причины пересмотра более ранних рекомендаций [48] и выпуска версии рекомендаций по профилактике ИЭ Американской ассоциации кардиологов (2007) перечислены ниже [8].

- ИЭ с более высокой вероятностью может развиваться вследствие bacterиeмии, обусловленной повседневной активностью (например, чистка зубов), нежели вызванной однократной стоматологической процедурой или манипуляцией на ЖКТ или мочеполовой системе.

- У лиц, подвергающихся стоматологическим процедурам или манипуляциям на ЖКТ или мочеполовой системе, профилактика может предотвращать лишь очень небольшое число случаев ИЭ, если вообще обладает таким свойством.
- Риск развития неблагоприятных явлений, связанных с применением антибиотиков, превышает пользу от их профилактического применения, если таковая имеется.
- Поддержание здоровья полости рта и гигиенические мероприятия могут снижать частоту развития бактериемии, обусловленной повседневной активностью. Это более важное мероприятие, направленное на снижение риска развития эндокардита, чем профилактическое применение антибиотиков при стоматологических процедурах.

За прошедшие годы рекомендации по профилактике эндокардита, выпущенные Американской ассоциацией кардиологов и другими национальными комитетами, стали излишне усложненными, что затрудняет их применение врачами и пациентами. Наконец, предшествующие руководства и рекомендации были основаны, главным образом, на мнениях экспертов, нескольких описательных исследованиях или исследованиях типа "случай-контроль". Не было проведено ни одного контролируемого рандомизированного испытания, которое оценивало бы концепцию предупреждения ИЭ с помощью профилактического введения антибактериальных препаратов перед стоматологическими процедурами или манипуляциями на ЖКТ и мочеполовой системе. Основываясь на современных критериях доказательной медицины, используемых при создании руководств, предшествующие рекомендации по профилактике эндокардита можно было бы отнести к классу IIb (т.е. соотношение пользы и эффективности в меньшей степени обосновано доказательствами и мнениями) с уровнем доказательности C (основано только на согласованном мнении экспертов, клинических случаях или стандартах лечения) [8].

Современные рекомендации Американской ассоциации кардиологов по химиотерапевтической профилактике ИЭ у взрослых приведены в табл. 22.11.

Таблица 22.11. Режимы профилактики эндокардита, рекомендованные для взрослых Американской ассоциацией кардиологов

Ситуация	Препарат	Однократная доза за 30-60 мин до процедуры
Стандартно, внутрь	Амоксициллин	2г
Не в состоянии принимать препараты внутрь	Амоксициллин, или цефазолин, или цефтриаксон	2г в/м или в/в 1 г в/м или в/в
Аллергическая реакция на бензилпенициллин или ампициллин - внутрь	Цефалексин ^{*†} , или клиндамицин, или азитромицин, или кларитромицин	2 г 600 мг 500 мг
Аллергическая реакция на пенициллины или ампициллин и невозможность приема препаратов внутрь	Цефазолин, или цефтриаксон [†] , или клиндамицин	1 г в/м или в/в 600 мг в/м или в/в

Примечания: * - или прием другого цефалоспорино I или II поколения в эквивалентной дозе; † - цефалоспорины не следует применять у людей с аллергическими реакциями, ангионевротическим отеком или крапивницей на применение пенициллинов или ампициллина в анамнезе.

Изменено: Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group // *Circulation*. - 2007. - N. 116. - P. 1736-1754.

Рекомендации Американской ассоциации кардиологов по профилактике ИЭ вызвали серьезную озабоченность среди врачей и, в частности, стоматологов. Недостаточно ясно, будут ли пациенты подвергаться большему риску развития эндокардита, если перестанут придерживаться ранее принятых правил предупреждения эндокардита, согласно которым профилактику проводили больным с промежуточным риском (например, при ПМК и митральной регургитации, при аортальной регургитации и др.) и при различных нестоматологических процедурах (например, при вмешательствах на ЖКТ и мочеполовой системе). Рекомендации по профилактике ИЭ Европейской кардиологической ассоциации в настоящее время подвергнуты пересмотру.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в области диагностики (например, трансэзофагеальная ЭхоКГ, ПЦР) и лечения (более раннее хирургическое лечение, новые и более эффективные антибактериальные препараты) ИЭ, число его жертв по-прежнему остается высоким. Широкий спектр клинических симптомов - от лихорадки неясной этиологии до инсульта и ХСН - подразумевает, что врач, впервые контактирующий с пациентом, может не быть кардиологом, поэтому настороженность в отношении диагностики этого заболевания должна охватывать все медицинское сообщество. Наиболее важный аспект диагностического процесса при обследовании пациентов с лихорадкой или инфекционным заболеванием неясной этиологии - проведение дифференциальной диагностики с ИЭ. Более того, в неясных случаях, возможно, более целесообразным было бы не начинать антибактериальную терапию до взятия образцов крови для посева.

Несмотря на то что в ближайшем будущем совершенствование диагностических визуализирующих методов и схем лечения, вероятно всего, не будет носить стремительный характер (например, 3D-ЭхоКГ или внутрисердечная визуализация для более оптимальной оценки состояния протезов), значительный прогресс в диагностике и идентификации возбудителей связывают с применением молекулярных методов (например, ПЦР). Кроме того, рекомендации по профилактике эндокардита в настоящее время подвергаются пересмотру. Можно надеяться, что их самая последняя версия еще больше упростит и улучшит качество профилактических мероприятий у пациентов с особо высоким риском развития осложнений и смерти в случае заболевания эндокардитом после проведения манипуляций, ассоциированных с бактериемией.

ИЭ продолжает оставаться заболеванием, при котором наибольшую пользу пациенту приносит мультидисциплинарный подход с интенсивным и тесным взаимодействием кардиологов, кардиохирургов и бактериологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1.Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 267-276.

2.Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363. - P. 139-149.

3.Mylonakis E., Calderwood S.B. Infective endocarditis in adults // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1318-1330.

4.Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group (erratum appears in // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116: e376-e377) // *Circulation*. -

2007. - Vol. 116. - P. 1736-1754.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 267-276.
2. van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient Characteristics // Arch. Intern. Med. - 1992. - Vol. 152. - P. 1863-188.
3. Nissen H., Nielsen P.F., Frederiksen M. et al. Native valve infective endocarditis in the general population. - P. 10-year survey of the clinical picture during the 1980s // Eur. Heart J. - 1992. - Vol. 13. - P. 872-877.
4. Delahaye F., Goulet V., Lacassan F. et al. Characteristics of infective endocarditis in France in A 1-year survey // Eur. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 394-401.
5. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. for the Association pour l' et la Prevention de l' Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 75-81.
6. Afridi I., Apostolodou M.A., Saad R.M. et al. Pseudoaneurysms of the mitral-aortic intervalvular fibrosa: Dynamic characterization using transesophageal echocardiographic and Doppler techniques // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 137-145.
7. Nonnast-Daniel B., Ehrlich J.H.H., Eisenbach GM, et al. Is renal involvement a prognostic parameter in patients with infective endocarditis? // Eur. Heart J. - 1984. - Vol. 5. - Suppl. c. -P. 93-96.
8. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group (erratum appears in // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. e376-377) // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 1736-1754.
9. Ballet M., Gevigney G., Gare J.P. et al. Infective endocarditis due to Streptococcus bovis. A report of 53 cases // Eur. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 1975-1980.
10. Klein RS, Recco RA, Catalano MT, et al. Association of Streptococcus bovis with carcinoma of the colon // N. Engl. J Med. - 1977. - Vol. 297. - P. 800-802.
11. Benetka O., Block M., Sangha O. et al. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20 (Suppl.). - P. 362.
12. Werner A.S., Cobbs C.G., Kaye D. et al. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis // JAMA. - 1967. - Vol. 202. - P. 199-203.
13. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart association - Executive Summary: Endorsed by the Infectious Disease Society of America // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 3167-3184.
14. Breitkopf C., Hammel D., Scheld H.H. et al. Impact of molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1415-1421.
15. Rice P.A., Madico G.E. Polymerase chain reaction to diagnose infective endocarditis. Will it replace blood cultures? // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1352-1354.
16. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings // Am. J. Med. - 1994. - Vol. 96. - P. 200-209.
17. Erbel R., Rohmann S., Drexler M. et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study // Eur. Heart J. - 1988. - Vol. 9. - P. 43-53.
18. Daniel W.G., Schröder E., Nonnast-Daniel B. et al. Conventional and transoesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis // Eur. Heart J. - 1987. - Vol. 8 (Suppl. J). - P. 287-292.

19. Daniel W.G., Mügge A., Martin R.P. et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 324. - P. 795-800.
20. Daniel W.G., Mügge A., Grote J. et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 71. - P. 210-215.
21. Werner G.S., Schulz R., Fuchs J.B. et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: Clinical features and prognosis compared with younger patients // *Am. J. Med.* - 1996. - Vol. 100. - P. 90-97.
22. Sochowski R.A., Chan K.L. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 21. - P. 216-221.
23. Habib G., Derumeaux G., Avierinos J.F. et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 2023-2029.
24. Piper C., Körfer R., Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis // *Heart.* - 2001. - Vol. 85. - P. 590-593.
25. Wang A., Athan E., Pappas P.A. et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P. 1354-1361.
26. Calderwood S.B., Swinski L.A., Waternaux C.M. et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis // *Circulation.* - 1985. - Vol. 72. - P. 31-37.
27. John M.D., Hibberd P.L., Karchmer A.W. et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death // *Clin. Infect. Dis.* - 1998. - Vol. 26. - P. 1302-1309.
28. Revilla A., Lopez, Vilacosta I. et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 65-71.
29. David T.E., Gavra G., Feindel C.M. et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 133. - P. 144-149.
30. Hill F.E., Herijgers P., Claus P. et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 196-203.
31. Slater M.S., Komanapalli C.B., Tripathy U. et al. Treatment of endocarditis: a decade of experience // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 83. - P. 2074-2080.
32. Tornos P., Iung B., Permanyer-Miralda G. et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey // *Heart.* - 2005. - Vol. 91. - P. 571-575.
33. Mügge A., Daniel W.G., Frank G. et al. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1989. - Vol. 14. - P. 631-638.
34. Sanfilippo A.J., Picard M.H., Newell J.B. et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: Prediction of risk for complications // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 18. - P. 1191-1199.
35. Thuny F., Disalvo G., Belliard O. et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 69-75.
36. Thuny F., Avierinos J.F., Tribouilloy C. et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicenter study // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 1155-1161.
37. Gillinov A.M., Shah R.V., Curtis W.E. et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit // *Ann. Thorac. Surg.* - 1996. - Vol. 61. - P. 1125-1130.
38. Parrino P.E., Kron I.L., Ross S.C. et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 67. - P. 59-64.
39. Feringa H.H.H., Shaw L.J., Poldermans D. et al. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 83. - P. 564-570.
40. Ruttman E., Legit C., Poelzl G. et al. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 130. - P. 765-771.

41. Zegdi R., Debiéche M., Latrémouille C. et al. Long-term results of mitral valve repair in active carditis // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 2532-2536.
42. Haydock D., Barratt-Boyes B., Macedo T. et al. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1992. - Vol. 103. - P. 130-139.
43. Kupferwasser L.I., Yeaman M.R., Shapiro S.M. et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2791-2797.
44. Chan K.L., Dumesnil J.G., Cujec B. et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 775-780.
45. Danchin N., Duval X., Leport C. Révision de la conférence de consensus de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse // *Med. Mal. Inf.* - 2002. - Vol. 32. - P. 562-595.
46. Danchin N., Duval X., Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002 // *Heart*. - 2005. - Vol. 91. - P. 715-718.
47. Gould F.K., Elliott T.S., Fowleraker J. et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2006. - Vol. 57. - P. 1035-1042.
48. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96. - P. 358-366.

ГЛАВА 23. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

John McMurray, Mark Petrie, Karl Swedberg, Michel Komajda, Stefan Anker и Roy Gardner

РЕЗЮМЕ

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности, сердечная недостаточность (СН) остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Частота этого синдрома, которым страдают главным образом пожилые, снижается, но распространенность его растет вследствие увеличения продолжительности жизни и усовершенствования методов терапевтического и хирургического лечения больных с низкой фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Современные рекомендации уделяют особое внимание сочетанию иАПФ и β -адреноблокаторов в качестве краеугольного камня терапии хронической СН (ХСН). Больным, у которых на этом фоне сохраняются симптомы ХСН, добавляют БРА или антагонисты альдостерона. Больным с ХСН, низкой ФВ ЛЖ и ожидаемой продолжительностью жизни 12 мес и более следует проводить ИКД. У больных с синусовым ритмом и продолжительностью комплекса QRS ≥ 120 мс выполнение РСТ способствует дополнительному снижению заболеваемости и смертности. Необходимые терапевтические и хирургические вмешательства нуждающимся больным должно предоставлять организованное междисциплинарное объединение, в центре внимания которого находятся потребности больных с ХСН и лиц, осуществляющих уход за ними. Помимо трансплантации сердца, любые другие хирургические вмешательства при СН сегодня занимают неопределенное место. К сожалению, тактика терапии, эффективная у больных с ХСН и низкой ФВ, не доказала свою эффективность в отношении пациентов с СН при сохраненной ФВ ЛЖ; их лечение сегодня остается эмпирическим. Аналогичная ситуация складывается и в отношении терапии больных с острой СН (ОСН), когда наиболее эффективными остаются диуретики, кислород и нитраты. Роль инотропных препаратов в этой ситуации до конца не определена.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность - синдром, развивающийся вследствие нарушения насосной функции сердца. Термин "синдром" означает совокупность симптомов, таким образом, СН не следует считать заболеванием. К сожалению, типичные жалобы при СН (одышка и быстрая утомляемость) и некоторые объективные признаки (отеки) довольно неспецифичны, что затрудняет диагностику данного патологического состояния. СН может возникать в результате нарушения структуры сердца или его механической функции, а также при нарушениях ритма и проводимости. В каждом

из этих случаев тактика лечения различна. Это обуславливает важность тщательного обследования пациентов, у которых можно подозревать СН.

Многие типичные клинические симптомы СН не являются следствием непосредственно патологии сердечной мышцы, а вызываются вторичной по отношению к миокарду дисфункцией других органов и тканей: почек, печени, костного мозга, мышц и т.д. Однако дисфункция удаленных от сердца тканей и органов не может быть обусловлена исключительно уменьшенным кровоснабжением, и принято считать, что в этом случае задействованы другие системные процессы (к примеру, нейрогуморальная активация). Патофизиология СН сложна и не до конца изучена, это же можно сказать и о патофизиологической основе лечения. Диагностика ХСН - непростая задача, и для ее выполнения рекомендован прагматический подход (табл. 23.1) [1]. Термины, используемые для описания разных типов СН, могут вводить в заблуждение. Термин "сердечная недостаточность" обычно используют для описания синдрома, выраженность которого классифицируют в соответствии с ограничением функциональной активности больного (классификация NYHA; табл. 23.2). По нашему мнению, в отношении больного, никогда не имевшего и не имеющего симптомов СН, лучше говорить о бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ (или о любой другой базовой сердечной патологии), а не о ранней стадии СН. Тем не менее недавно специалисты Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов приняли классификацию ХСН, включающую и асимптомных пациентов (см. табл. 23.2) [2]. Про больных, у которых СН регистрировали в течение некоторого времени, обычно говорят, что они страдают "хронической сердечной недостаточностью". Если симптомы СН нарастают, больного можно назвать "декомпенсированным". Это может произойти неожиданно, то есть остро, и обычно приводит к госпитализации - событию, имеющему большое прогностическое значение [3]. Возникшая впервые (*de novo*) СН может развиваться как остро (к примеру, вследствие острого ИМ), так и подостро или хронически (например, у больного, который уже имел бессимптомную дисфункцию сердца). В дальнейшем такая СН может разрешиться или сохраняться [1, 4]. "Застойная СН" - термин, который широко используют в США для описания острой или хронической СН с признаками застоя, то есть задержкой натрия и жидкости в организме. Застойные явления можно устранить диуретиками. Различные вышеуказанные термины могут с точностью описывать одного и того же больного в разное время - в зависимости от того, на какой стадии заболевания он находится.

Таблица 23.1. Диагностика сердечной недостаточности

СН - клинический синдром, при котором у больных возникают следующие симптомы и признаки	
Типичные внешние проявления СН:	
одышка в покое или при нагрузке, быстрая утомляемость, отеки лодыжек	
и	
Типичные симптомы СН, выявляемые при врачебном осмотре:	
тахикардия, учащенное дыхание, хрипы в легких, плевральный выпот, повышенное давление в яремных венах, периферические отеки, гепатомегалия	
и	
Объективные свидетельства нарушения структуры или функционирования сердца в состоянии покоя:	
кардиомегалия, III тон, сердечные шумы, патологическая кардиограмма, повышенная концентрация натрийуретических пептидов в плазме крови	

Таблица 23.2. Классификация хронической сердечной недостаточности по симптомам, связанным с толерантностью к физической нагрузке (Нью-Йоркская ассоциация сердца) или нарушением структуры сердца (Американский кардиологический колледж и Американская ассоциация кардиологов)

Функциональная классификация NYHA	Стадии ХСН по классификации ACC/AHA
--	--

Тяжесть заболевания, установленная на основании симптомов и физической активности	Стадия ХСН, определенная на основании структуры и повреждения сердечной мышцы
Класс I. Больной не испытывает ограничений в физической активности. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения симптомов (слабости, сердцебиения, одышки)	Стадия А. Высокий риск развития ХСН. Нет структурных или функциональных аномалий сердца, отсутствуют проявления СН
Класс II. Умеренное ограничение при выполнении физических нагрузок. Обычные физические нагрузки (например, быстрая ходьба) вызывают симптомы	Стадия В. Сформировавшееся нарушение структуры сердца, клинической картины СН нет
Класс III. Выраженное ограничение физических нагрузок. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, а небольшие нагрузки (например, одевание) приводят к развитию симптомов	Стадия С. Сформировавшееся нарушение структуры сердца и проявления ХСН
Класс IV. Симптомы ХСН присутствуют в покое. При минимальной нагрузке дискомфорт нарастает	Стадия D. Тяжелое поражение сердца и выраженные симптомы ХСН, сохраняющиеся на фоне оптимальной медикаментозной терапии

Изменено (с разрешения): Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart. J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В развитых странах, особенно в Европе, распространенность СН хорошо изучена (рис. 23.1) [5-14]. Приблизительно 2% взрослого населения страдает ХСН, среди людей старше 65 лет она встречается у 6-10% [5-15]. В Европе и Северной Америке риск возникновения СН составляет для 40-летних приблизительно 1:5 [16, 17]. В течение последних 20 лет заболеваемость СН оставалась стабильной или даже уменьшалась [18-20]. Вероятно, распространенность данной патологии растет в связи с увеличением выживаемости [20, 21]. Ежегодно из каждой 1000 взрослых, выписывающихся из больницы, двое пациентов имеют СН. Эта патология становится причиной приблизительно 5% всех медицинских и гериатрических госпитализаций и самой распространенной причиной таких госпитализаций у больных старше 65 лет [22-31]. Возраст госпитализированных (и умерших) больных, по-видимому, увеличивается. Это дает основания полагать, что профилактическое лечение, к примеру гипотензивными средствами, и вторичная профилактика после ИМ задерживают развитие СН [22-31]. Среди госпитализированных встречаются больные, у которых СН развилась впервые (*de novo*) вследствие заболевания сердца (обычно ИМ); больные, поступившие с декомпенсацией ранее не диагностированной сердечной дисфункции; и пациенты с декомпенсацией установленной ХСН. Следует признать, что показания для госпитализации при СН существенно различаются в разных странах. Часть госпитализаций при СН неизбежна и происходит вследствие прогрессирующего течения патологии, тогда как других можно было избежать (к примеру, если госпитализация стала результатом нарушения режима приема препаратов, несвоевременной диагностики и лечения ранней декомпенсации) [32]. Абсолютное количество госпитализаций в связи с ХСН по-прежнему растет, и СН все еще является огромным бременем для здравоохранения, дорого обходясь обществу. Однако после многих лет постоянного увеличения возрастные коэффициенты госпитализации по причине СН в Европе и Северной Америке стабилизировались или даже снизились (рис. 23.2). На проблемы, связанные с СН, приходится приблизительно 2% всех расходов здравоохранения [22-31, 33]. Затраты, связанные с госпитализациями, составляют основную часть этих расходов - около 70%. Даже на оказание первой помощи больному с СН требуется больше средств, чем, к примеру, больному со стенокардией (рис. 23.3), что отражает тяжесть симптомов и снижение качества

жизни у больных с СН [34]. Тот факт, что СН снижает качество жизни больше, чем какое-либо другое хроническое заболевание, подтверждается постоянно (рис. 23.4) [35].

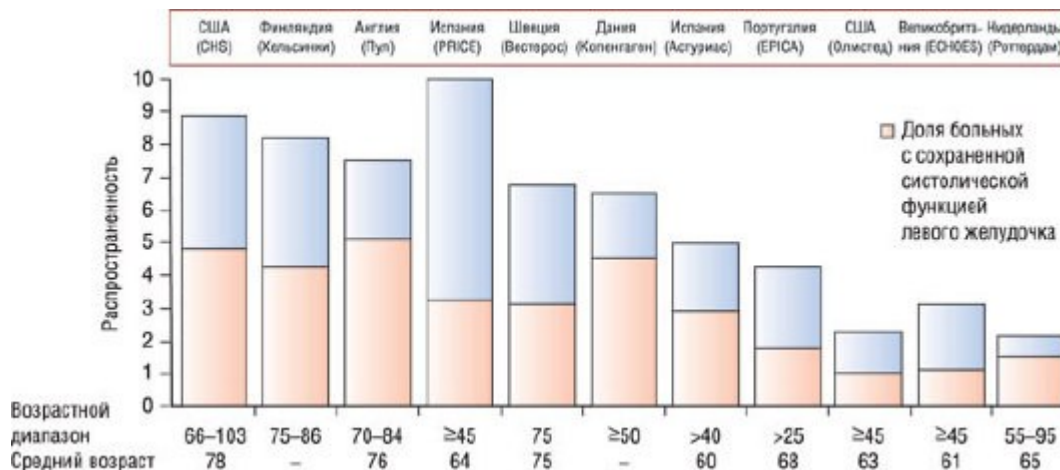


Рис. 23.1. Распространенность СН, по данным исследований с применением ЭхоКГ, охватывающих разные слои населения: доля субъектов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Изменено (с разрешения): McMurray J.J., Pfeffer M.A. Heart failure // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 1877-1889.

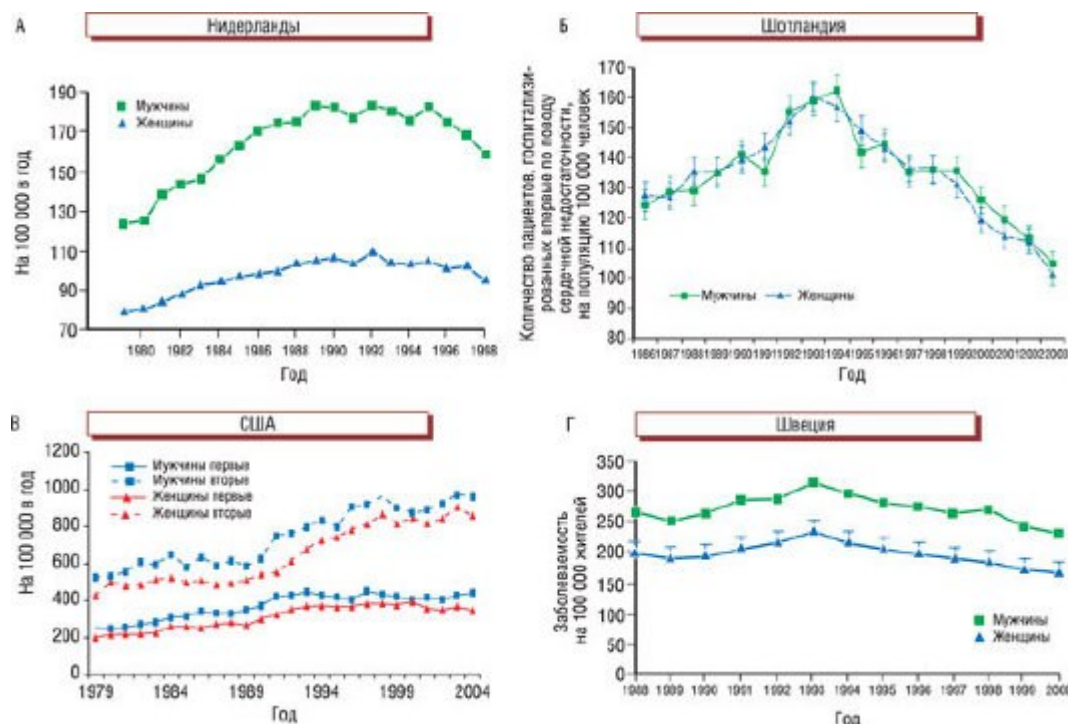


Рис. 23.2. Тенденции количества госпитализаций по поводу СН, демонстрирующие недавнюю стабилизацию или спад. А - количество выписанных мужчин и женщин в зависимости от возраста. Источник (с разрешения): Mosterd A., Reitsma J.B., Grobbee D.E. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? // Heart. - 2002. - Vol. 87. - P. 75-76. Б - количество выписанных больных после первой госпитализации по поводу СН, зависимость от возраста и пола пациентов. Источник (с разрешения): Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R. et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5,1 million people // Circulation. - 2009. - Vol. 119. - P. 515-523. В - количество госпитализаций (на 100 000 человек) в зависимости от возраста больных с СН в качестве основного или сопутствующего (от второго до седьмого) диагноза для мужчин и женщин. Синие квадраты - мужчины первые; заштрихованные точками синие квадраты - мужчины вторые; красные треугольники - женщины первые; заштрихованные точками красные треугольники - женщины вторые. Национальное исследование выписок из больниц 1979 - 2004. Изменено (с разрешения):

Fang J., Mensah G.A., Croft J.B. et al. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004 // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 428-434. Г - годовой уровень заболеваемости по возрасту для первой в жизни госпитализации по поводу СН в качестве основного диагноза. Источник (с разрешения): Schauffelberger M. et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 300-307.

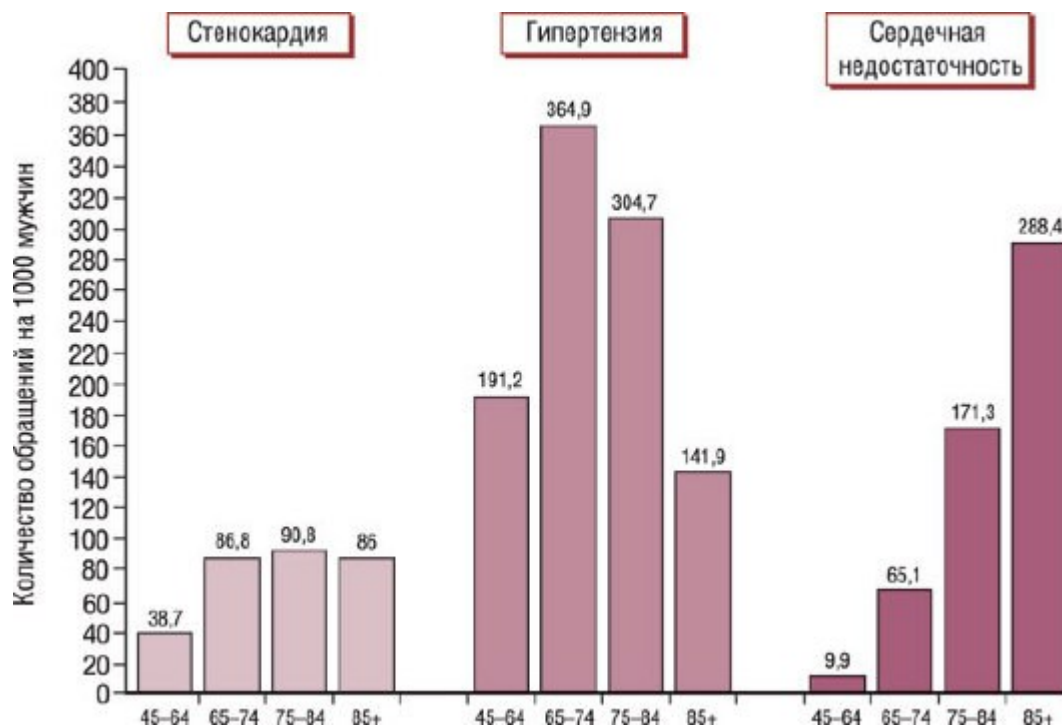


Рис. 23.3. Первичные обращения на популяцию 1000 больных с СН, стратифицированных по возрасту, со стенокардией и повышенным АД у мужчин. Источник (с разрешения): Murphy N.F., Simpson C.R., McAlister F.A. et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 1129-1136.

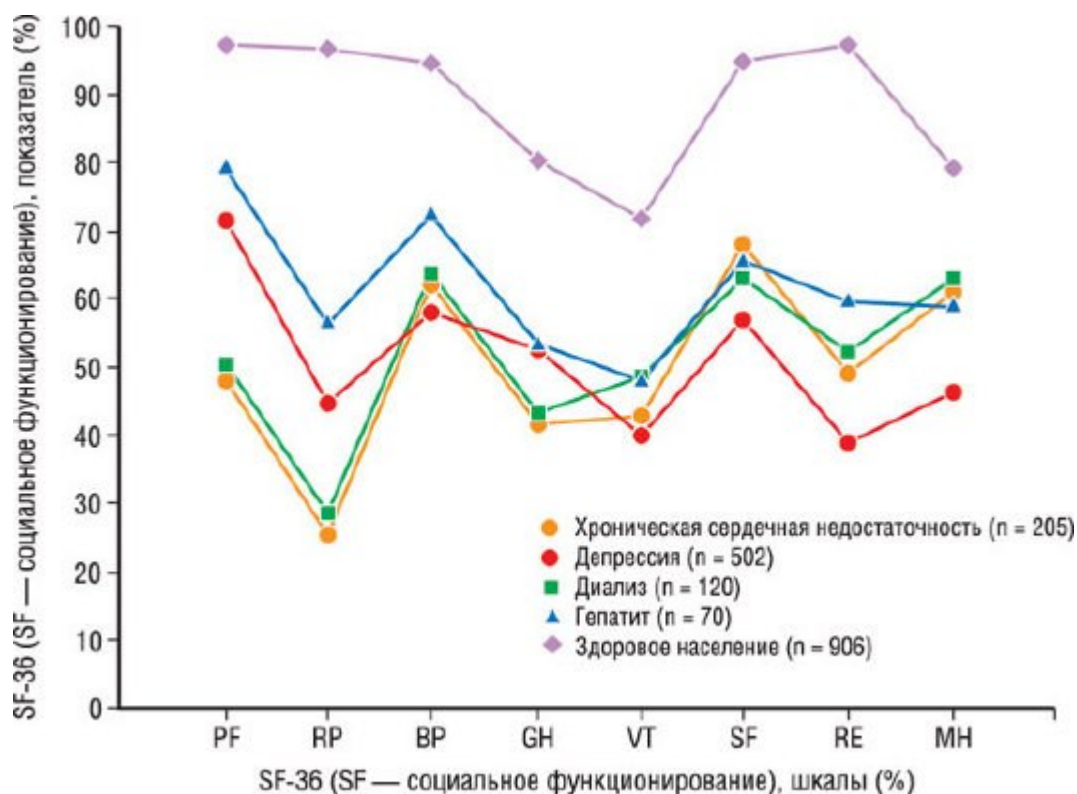


Рис. 23.4. Качество жизни больных с ХСН по сравнению с людьми, страдающими другими хроническими заболеваниями, и здоровыми лицами. Восемь шкал измерений SF-36 - физическое функционирование (PF), дискомфорт, возникающий вследствие физических ограничений (RP), телесная боль (BP), общее восприятие состояния здоровья (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), дискомфорт, вызванный эмоциональными проблемами (RE), и психическое здоровье (MH). Наименьший показатель соответствует худшему качеству жизни. Источник (с разрешения): Juenger J., Schellberg D., Kraemer S. et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables // Heart. - 2002. - Vol. 87. - P. 235-241.

СН нарушает трудоспособность и сокращает жизнь. Популяционные исследования показывают, что 30-40% больных умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60-70% - в течение 5 лет, главным образом, в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно (вероятно, вследствие ЖТ) [15, 17, 19, 36, 37]. Для взрослого человека, дожившего до 40 лет, риск возникновения СН составляет 1:5, а когда она проявится, вероятность смерти в течение первого года после постановки диагноза составляет 1:3. Среди больных, нуждающихся в госпитализации, смертность еще выше; она также гораздо выше, чем среди больных онкологическими заболеваниями (рис. 23.5). Несмотря на это, ряд недавних исследований свидетельствует о том, что прогноз больных с ХСН можно улучшить (рис. 23.6) [23-31, 38-43].

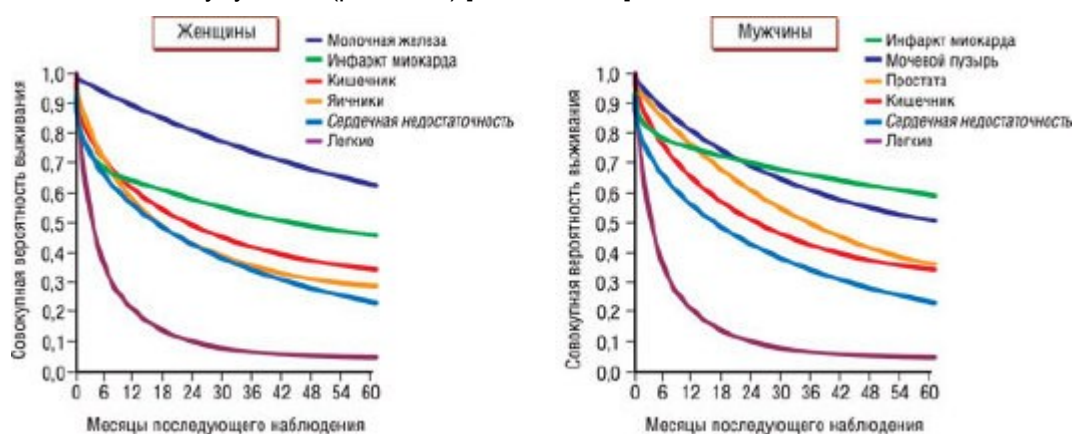


Рис. 23.5. 5-летняя выживаемость после первой госпитализации в больницы Шотландии в 1991 г. в связи с СН, ИМ и онкологической патологией в четырех наиболее типичных локализациях, специфичных для мужчин и женщин. Источник (с разрешения): Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure // Eur. J. Heart Fail. - 2001. - Vol. 3. - P. 315-322.

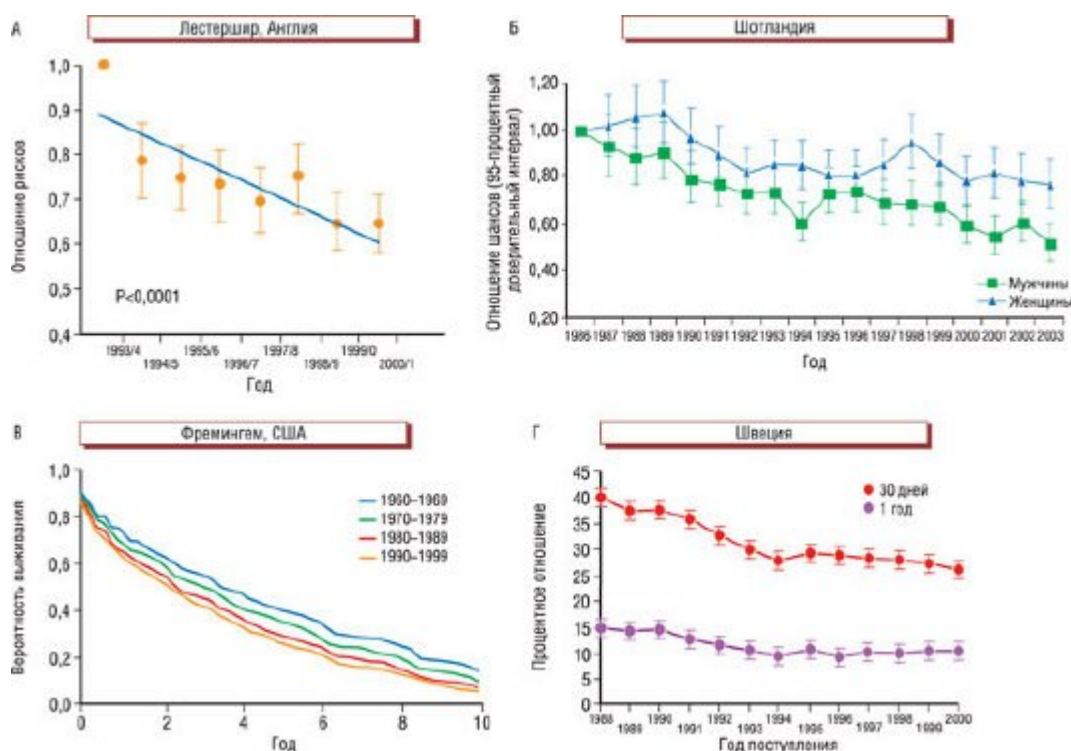


Рис. 23.6. Данные об улучшении выживаемости больных с СН в общей популяции. А - отношение рисков и 95% ДИ для летальности от всех причин у больных, впервые госпитализированных в связи с СН, в зависимости от года поступления (откорректировано по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям и социальной депривации). Отношение рисков для первого года исследования (1993/1994) принято за

1. Источник (с разрешения): Blackledge H.M., Tomlinson J., Squire I.B. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12,220 index admissions in Leicestershire 1993-2001 // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 615-620. Б - смертность в течение 30 дней в зависимости от пола больного и года поступления в стационар. Источник (с разрешения): Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R. et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5,1 million people // Circulation. - 2009. - Vol. 119. - P. 515-523. В - продолжительность жизни мужчин с момента появления ХСН в зависимости от возраста. Значения для возрастных групп (менее 55 лет, 55-64 года, 65-74 года, 75-84 года, 85 лет и старше). Показатели выживаемости представлены для мужчин в возрасте 65-74 лет. Среди женщин отмечаются подобные тенденции. Источник (с разрешения): Levy D. et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure // NEJM. - 2002. - Vol. 347. - P. 1397-1402. Г - фатальные события, произошедшие в течение 30 дней и 1 года среди женщин, впервые госпитализированных по поводу сердечной недостаточности. Источник (с разрешения): Schaufelberger M. et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 300-307.

При исследовании Европейской популяции с помощью ЭхоКГ была изучена функциональная способность ЛЖ (см. рис. 23.1) [44-54]. На основании этих исследований установлено, что приблизительно половина больных с симптомной СН имеют низкую ФВ ЛЖ [44]. Эпидемиология ХСН со сниженной ФВ ЛЖ отличается от эпидемиологии СН с сохраненной ФВ тем, что пациенты с сохраненной ФВ в среднем старше, чаще это женщины, у них больше сопутствующих заболеваний и лучшая выживаемость (рис. 23.7) [31-55]. Причины развития ХСН у больных с низкой и сохраненной ФВ также различаются [31-55].

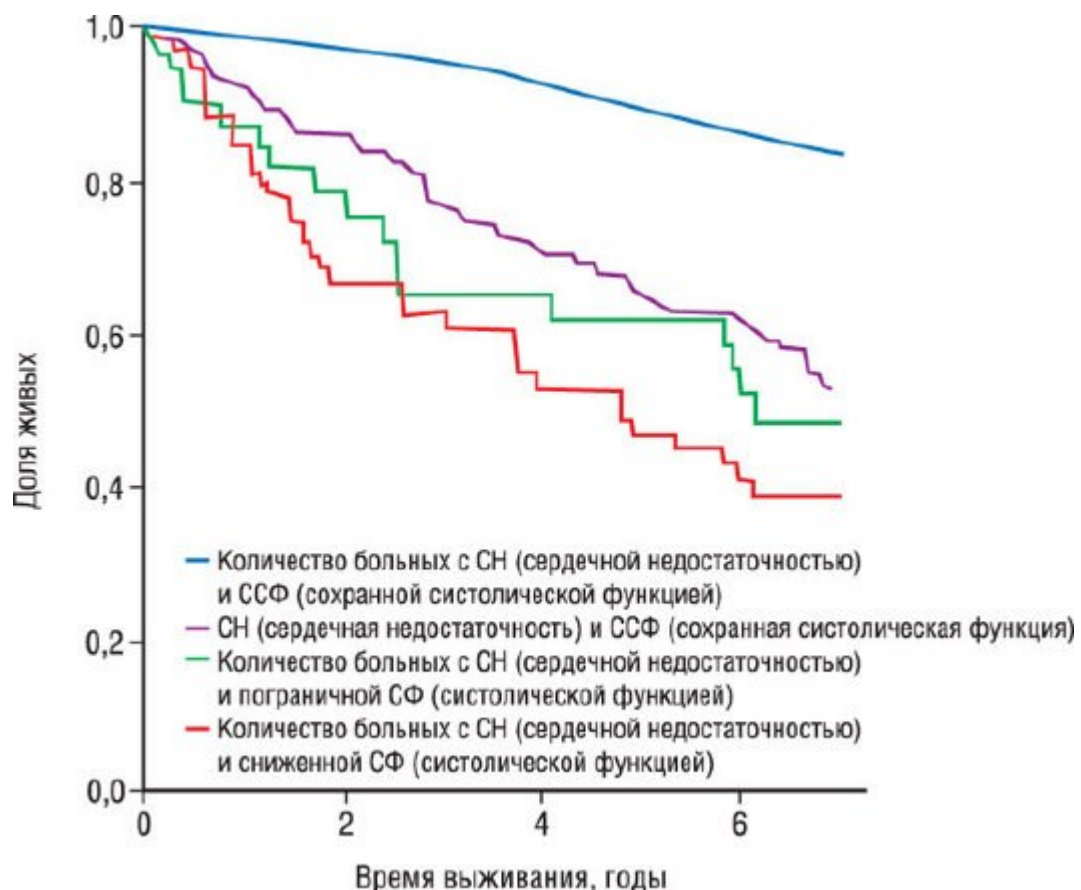


Рис. 23.7. Кривые выживаемости Каплана-Майера больных с СН, построенные на основании степени дисфункции ЛЖ, по данным Исследования сердечно-сосудистого здоровья. Источник (с разрешения): Gottdiener J.S., McClelland R.L., Marshall R. et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study // Ann. Intern. Med. - 2002. - Vol. 137. - P. 631-639.

Поскольку около половины пациентов с низкой ФВ ЛЖ не обнаруживают симптомов заболевания, были выдвинуты аргументы в пользу проведения скрининга для выявления бессимптомных случаев систолической дисфункции ЛЖ, однако к согласию по этому вопросу прийти не удалось [56, 57]. Распространенность диастолической дисфункции и соотношение среди таких больных с наличием симптомов ХСН и без них различаются, по данным последних исследований, и на текущий момент нельзя прийти к каким-либо заключениям по поводу эпидемиологии бессимптомной диастолической дисфункции [44-52, 54, 58].

ЭТИОЛОГИЯ

Как уже было упомянуто, любые нарушения структуры, функций, а также патология ритма и проводимости сердца могут привести к развитию СН (табл. 23.3). СН может быть также вызвана ишемическими, метаболическими, эндокринными, иммунными, воспалительными, инфекционными, генетическими и неопластическими процессами, аномалиями развития сердца и даже беременностью. Таким образом, существует множество причин СН, которые различаются в зависимости от места проживания больного и изменяются во времени. Пороки сердца ревматической этиологии остаются распространенной причиной СН во многих развивающихся странах, тогда как в развитых странах этот диагноз теперь встречается редко; здесь в настоящее время более распространены склеро-дегенеративные поражения клапанов у пожилых [42, 59-63] (см. главу 17). Нарушения структуры и функций клапанного аппарата могут привести к перегрузке миокарда объемом и давлением, что более подробно описано ниже. Заболевания эндокарда редко встречаются в Европе, но в некоторых частях Африки дело обстоит по-другому: там эндокардит может вызывать так называемую рестриктивную кардиомиопатию, как описано далее в этом разделе [59-63].

Таблица 23.3. Этиология сердечной недостаточности

Общепризнанной классификации причин СН не существует. Потенциальные причины можно

трактовать по-разному (к примеру, дилатационную кардиомиопатию можно трактовать как идиопатическую, наследственную, вызванную перенесенной вирусной инфекцией или являющуюся результатом чрезмерного употребления алкоголя)

Заболевания миокарда

- ИБС
- Артериальная гипертензия
- Иммунное/воспалительное поражение миокарда:
 - ☐ вирусный миокардит;
 - ☐ болезнь Шагаса
- Метаболическое/инфильтративное поражение миокарда:
 - ☐ недостаток тиамина;
 - ☐ гемохроматоз;
 - ☐ амилоидоз;
 - ☐ саркоидоз
- Нарушение функций эндокринных желез:
 - ☐ гипотиреоз;
 - ☐ феохромоцитома;
 - ☐ тиреотоксикоз
- Токсическое поражение миокарда:
 - ☐ алкогольная интоксикация;
 - ☐ прием цитостатических препаратов (к примеру, трастузумаба);
 - ☐ прием лекарств отрицательного инотропного действия (к примеру, блокаторов медленных кальциевых каналов)
- Идиопатическое поражение миокарда:
 - ☐ кардиомиопатия (дилатационная, гипертрофическая, облитерирующая, послеродовая)

Пороки сердца

- Стеноз/недостаточность МК
- Стеноз/недостаточность АК
- Стеноз/недостаточность ЛК
- Стеноз/недостаточность ТК

Заболевания перикарда

- Экссудативный перикардит
- Констриктивный перикардит

Поражение эндокарда

- Эндокардит Леффлера
- Эндомиокардиальный фиброз

Врожденные пороки сердца

- ДМЖП и др.

Генетические факторы

- Наследственная дилатационная кардиомиопатия и др.

Аритмии (бради- или тахи-) <ul style="list-style-type: none"> • Предсердная • Желудочковая
Нарушения проводимости <ul style="list-style-type: none"> • Дисфункция синусового узла • АВ-блокада II степени • АВ-блокада III степени
Увеличение сердечного выброса <ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Сепсис • Тиреотоксикоз • Болезнь Педжета • Артериовенозный шунт
Перегрузка миокарда объемом <ul style="list-style-type: none"> • ХПН • Ятрогения

Самая распространенная причина развития СН у жителей развитых стран - дисфункция миокарда, вызываемая главным образом ИМ и нарушением сокращения миокарда и изгнания крови; повышением АД, формирующим систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, или (часто) - сочетанием этих причин (см. главу 17). Эти заболевания становятся все более распространенными в некоторых странах развивающегося мира [63]. Неизвестно, вызывается ли систолическая дисфункция миокарда ИБС при отсутствии инфаркта. Обратное утверждение, то есть улучшает ли систолическую функцию миокарда лечение ишемии и состояния, известного как "гибернация" (хроническая недостаточность кровоснабжения миокарда, приводящая к угнетению сокращения волокон миокарда при сохранении их жизнеспособности), также вызывает в настоящее время огромный интерес. Этот вопрос изучают посредством исследования больных после реваскуляризации миокарда [64].

В Европе, Северной Америке и Австралии артериальная гипертензия когда-то была главной причиной ХСН. В настоящее время ИБС (а точнее ИМ) стала основной причиной СН, во многих развивающихся странах ситуация разворачивается в этом же направлении [63].

В то время как ИМ - гораздо более важный фактор индивидуального риска, чем артериальная гипертензия, риск неблагоприятного исхода, вызванный повышением АД, в пересчете на всю популяцию, возможно, более важен [65, 66]. Кроме того, при сочетании артериальной гипертензии и ИБС риск развития ХСН увеличивается [65, 66]. К моменту проявления СН предшествующее повышение АД может уже отсутствовать. Таким образом, возможна недооценка роли повышенного АД как причины СН. Артериальная гипертензия бывает причиной ХСН чаще у женщин, чем у мужчин.

"Идиопатическая" дилатационная кардиомиопатия также часто становится причиной систолической дисфункции миокарда, обуславливая 15-20% случаев ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Причины дилатации полостей сердца многочисленны, при этом все более важной представляется роль генетических факторов [67]. Общеизвестная причина - предшествующая вирусная инфекция, и, согласно недавним исследованиям, у большого количества таких пациентов при эндомикардиальной биопсии может выявляться остаточная вирусная инфекция. Имеет это лишь прогностическое значение или требует терапевтического вмешательства - пока не установлено. Недавнее или предшествующее употребление алкоголя наравне с воздействием других токсинов, включая химиотерапевтические средства, используемые при лечении рака (антрациклины и трастузумаб), также может вызвать дилатацию полостей сердца [69]. Это всегда следует учитывать, когда появляется больной с необъясненной дилатационной кардиомиопатией. Если не

провести ангиографию, чтобы исключить ИБС, можно также ошибочно заключить, что у пациента "идиопатическая" дилатационная кардиомиопатия. Болезнь Шагаса, вызываемая простейшим паразитом *Trypanosoma cruzi*, также может вызывать систолическую дисфункцию. Это заболевание редко встречается в Европе, но в Южной Америке такая патология - сравнительно распространенная причина ХСН, встречающаяся также в Центральной и Северной Америке [59, 61].

Неясно, следует рассматривать сахарный диабет как этиологический фактор или сопутствующее заболевание при ХСН. Не установлена его возможная роль в качестве причины систолической и диастолической дисфункции миокарда [70]. Среди больных сахарным диабетом распространенность ХСН более высока, чем в общей популяции. Диабет ускоряет развитие коронарного атеросклероза и часто связан с артериальной гипертензией. Однако неизвестно, является ли он непосредственной причиной специфической кардиомиопатии. Сахарный диабет ассоциируется с более высоким риском возникновения ХСН у больных с другими ее причинами, к примеру с острым ИМ. Полагают, что диабет способствует развитию фиброза и диастолической дисфункции миокарда. Наличие сахарного диабета ассоциируется с дисфункцией вегетативной нервной системы, нарушением функций почек, легких и эндотелия, а также с ухудшением качества жизни и прогноза при ХСН. И наоборот, наличие у больного СН повышает риск возникновения у него сахарного диабета [70].

Ожирение ассоциируется с развитием сахарного диабета, повышенным АД и ИБС, а также, по-видимому, является самостоятельным фактором риска возникновения ХСН [71].

ФП при ХСН - и этиологический фактор, и сопутствующее состояние, наличие которого может вызвать СН вследствие потери вклада систолы предсердий в сердечный выброс, а также снижения диастолического наполнения желудочков в результате тахикардии [72, 73]. Обычно у больных с органическим или функциональным заболеванием сердца СН манифестирует при появлении ФП именно в результате описанных выше явлений. ФП может приводить к дилатации полостей сердца, точный механизм которой неизвестен, хотя устойчивая тахикардия может сыграть свою роль (то есть ФП может вызывать аритмогенную кардиомиопатию) [74]. ХСН в свою очередь повышает риск развития ФП, и этот риск тем больше, чем тяжелее СН. По этой причине, если у больного обнаружены дилатация ЛЖ, систолическая дисфункция и ФП, трудно определить, что возникло первоначально.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Необходимо помнить, что СН не возникает изолированно. Она развивается на фоне основного заболевания сердца, обычно у пожилых людей, которые часто получают лечение многочисленными препаратами по поводу другой патологии. По этой причине при ХСН часто встречаются заболевания, связанные с основным поражением сердца или его причинами (например, стенокардия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХОБЛ) и возрастом (к примеру, остеоартрит). У больного могут быть и сопутствующие заболевания, возникающие вследствие ХСН (к примеру, аритмия) или ее лечения (такие, как подагра, вызванная приемом диуретических препаратов) [75]. У некоторых распространенных сопутствующих заболеваний существуют многочисленные причины (к примеру, дисфункция почек, см. раздел "Кардиоренальный синдром"), тогда как другие окончательно не объяснены (анемия, депрессия, нарушения дыхания, кахексия и др.) [75-80]. Наличие многочисленных сопутствующих заболеваний становится причиной появления у больных с ХСН противопоказаний к применению некоторых лекарственных средств. К примеру, больным с дисфункцией почек могут быть противопоказаны иАПФ. Взаимодействие некоторых ЛС может вызывать нежелательные эффекты, к примеру при совместном назначении НПВС и иАПФ. На фоне приема некоторых препаратов, таких как тиазолидиндионы (глитазоны), может развиваться декомпенсация ХСН [1, 70, 81-83]. Это особенно верно в отношении больных с дисфункцией почек, на что указывает широкое применение термина "кардиоренальный синдром" [84, 85], описывающего одновременно сердечную и почечную недостаточность.

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Этот синдром включает совокупность причин, приводящих к ухудшению клубочковой фильтрации у больных с поражением сердца. К ним относят последствия лечения ХСН (диуретическими средствами, иАПФ, БРА, антагонистами альдостерона) и других заболеваний (например, применение НПВС при артрите); сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз); уменьшение почечного кровотока и действие на почки нейрогуморальных медиаторов [84, 85]. Распространенность тяжелой дисфункции почек при ХСН часто недооценивают, потому что содержание креатинина в сыворотке крови может быть

нормальным вследствие снижения мышечной массы. Дисфункция почек может быть одной из причин высокой распространенности анемии у больных с СН. Концентрация в крови креатинина, мочевины (азот мочевины крови) и предполагаемый уровень клубочковой фильтрации - существенные независимые прогностические факторы, а ухудшение почечных функций во время нарастания ХСН (к примеру, увеличение концентрации креатинина на 0,3 мг/дл, или 27 мкмоль/л, и более) ассоциируется с более высокой заболеваемостью и смертностью [86].

АНЕМИЯ

Анемия - серьезное сопутствующее заболевание, которое может быть как причиной, так и, по-видимому, следствием ХСН [76, 87-89]. Анемия встречается часто (особенно на фоне выраженной СН) и ассоциируется с повышенным риском госпитализации и низкой выживаемостью. Причины не до конца известны и могут включать гемодилюцию, дисфункцию почек, плохое питание, воспаление, кровотечения вследствие приема антикоагулянтов, сниженный синтез эритропоэтина или недостаточный ответ на него.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС И КАХЕКСИЯ

У больных с ХСН часто возникает мышечная атрофия, в основном скелетной мускулатуры нижних конечностей ("атрофия бездействия") [77, 90, 91]. Потеря ткани у некоторых больных, особенно при тяжелой СН, может стать довольно выраженной и затрагивать мышечную, жировую и костную ткани. Такое состояние называют сердечной кахексией, три важнейшие причины которой - недостаточность питания (на фоне анорексии), потеря белка через мочевые пути или питательных веществ через пищеварительный тракт (мальабсорбция), а также нарушения метаболизма (включая дисбаланс анаболических и катаболических процессов и воспаление). Развитие кахексии - признак неблагоприятного прогноза [77, 90].

Важно, что именно сопутствующие заболевания, наряду с ключевыми патофизиологическими процессами при ХСН (ремоделированием ЛЖ, патологической активацией системных процессов, а также возрастом), становятся основными определяющими факторами неблагоприятного прогноза.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Наши знания о патофизиологии СН ограничены, при этом лучше всего изучена патофизиология систолической дисфункции ЛЖ. Пониманию этого процесса способствовало изучение ИМ (рис. 23.8) [92, 93]. После первоначального повреждения миоцитов СН может развиваться сразу же, за короткий срок (несколько дней или недель), за более длительный срок (несколько месяцев или лет) или не развиваться вообще. Установлены факторы, ведущие к развитию острой СН после ИМ (размер зоны инфаркта, сопутствующая артериальная гипертензия и т.д.) [66], хорошо изучены отсроченные во времени патофизиологические механизмы (к примеру, ремоделирование сердца). С другой стороны, естественное развитие бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ изучено хуже, равно как и механизмы, вызывающие ее прогрессирование до симптомной ХСН. Патофизиология симптомов ХСН хорошо известна, по крайней мере, у больных с систолической дисфункцией миокарда. Ясно одно: этот синдром характеризуется прогрессирующим нарастанием выраженности симптомов, ухудшением функционирования миокарда и других тканей (к примеру, скелетной мускулатуры, костного мозга) и органов (например, почек).

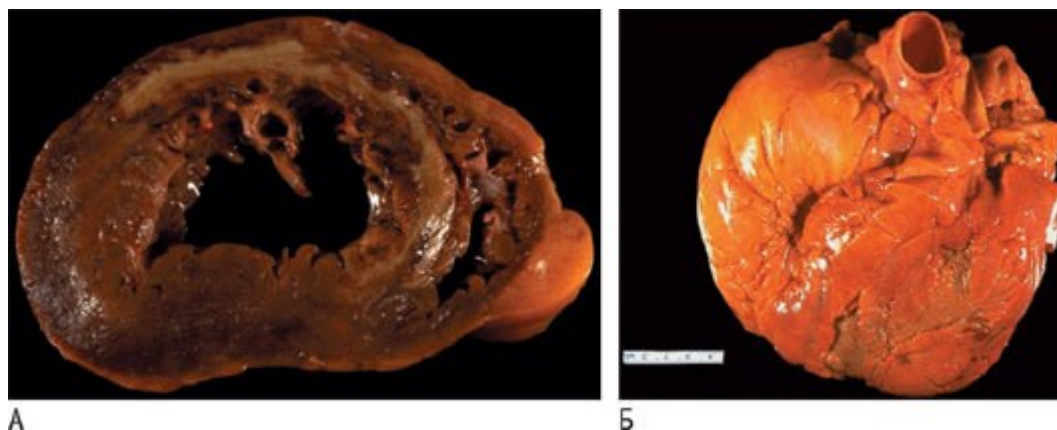


Рис. 23.8. Макроскопическая патологическая картина ИМ переднеперегородочной области ЛЖ с истончением стенки и эндокардиальным фиброзом у больного с гипертрофией ЛЖ,

развившейся по причине гипертензии (А), и сердце больного с идиопатической дилатационной кардиомиопатией с увеличением всех камер сердца (Б).

Прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ (и ХСН) вследствие ремоделирования желудочков (в результате потери миоцитов, дезадаптивных изменений сохранившихся миоцитов и внеклеточного матрикса) происходит, вероятно, двумя основными путями [92-97]. Первый - вследствие свершившихся сердечных событий (к примеру, ИМ) [98], а второй - в результате местных процессов (например, патологии аутокринных механизмов, молекулярной адаптации, включая апоптоз) и системных процессов (к примеру, патологической активации нейрогуморальных систем), которые инициализируются в результате нарушения систолической функции (рис. 23.9) [92-97]. Эти системные процессы, которые подробно рассмотрены в дальнейших разделах, оказывают вредное воздействие на функционирование легких, кровеносных сосудов, почек, костного мозга, мышц, печени и, возможно, других органов, а также способствуют формированию патофизиологических замкнутых кругов (рис. 23.10). Молекулярные, структурные и функциональные изменения сердца, системные процессы, электролитный дисбаланс приводят к электрической, а также механической дисфункции сердца. Кроме того, при ХСН изменяется метаболизм миокарда и, как полагают некоторые исследователи, развивается относительное энергетическое голодание [93, 99].

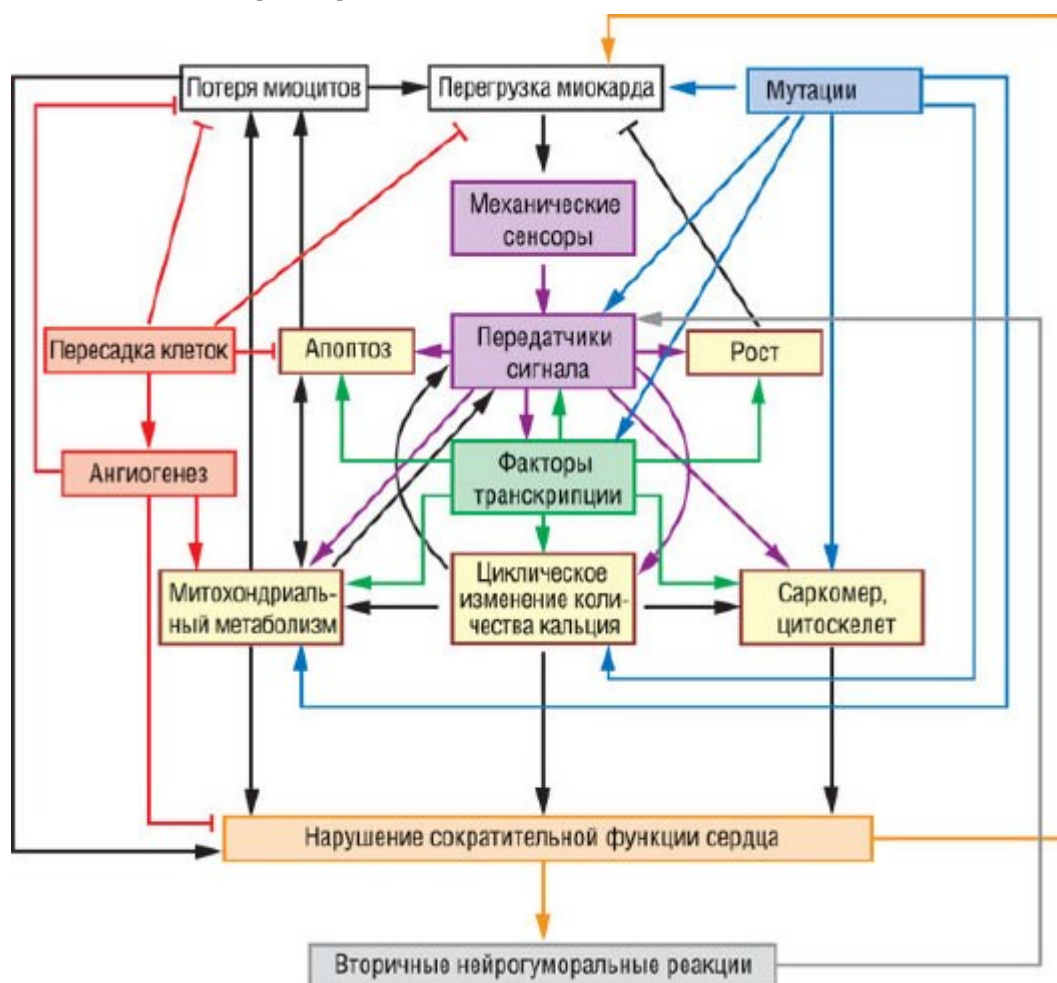


Рис. 23.9. Частичная схема патофизиологических путей формирования СН. Нарушение сократительной функции миокарда после гибели миоцитов вследствие ИМ или повышенной нагрузки на миокард, например при повышенном давлении (белый), активирует биомеханический стресс-зависимый сигнальный каскад (фиолетовый). Активация стресс-зависимого сигнального каскада ведет к изменению транскрипционных факторов, коактиваторов и корепрессоров экспрессии различных генов миокарда (зеленый), а также эффекторных механизмов, таких как циклическое изменение количества кальция, метаболизм миокарда, рост и апоптоз (желтый), что приводит к дисфункции желудочка (оранжевый) и вторичным нейрогуморальным реакциям (серый), таких как адренергический стимул и факторы интрамиокардиального роста. Наличие мутаций определенных генов, связанных с кардиомиопатией (синий), влияет на функции протеинов во многих из вышеописанных процессов, и считают, что активация подобного каскада

событий происходит, чтобы устранить полный миопатический фенотип. Терапию стволовыми клетками (красный) часто представляют как лечение, которое главным и исключительным образом работает путем замещения погибших миоцитов, что, возможно, улучшает работу желудочка с помощью комбинации механизмов, включающих ангиогенез, паракринные изменения для защиты миоцитов и усиливающиеся процессы самовосстановления реципиента. Источник (с разрешения): Benjamin I.J., Schneider M.D. Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age // J. Clin. Invest. - 2005. - Vol. 115. - P. 495-499.

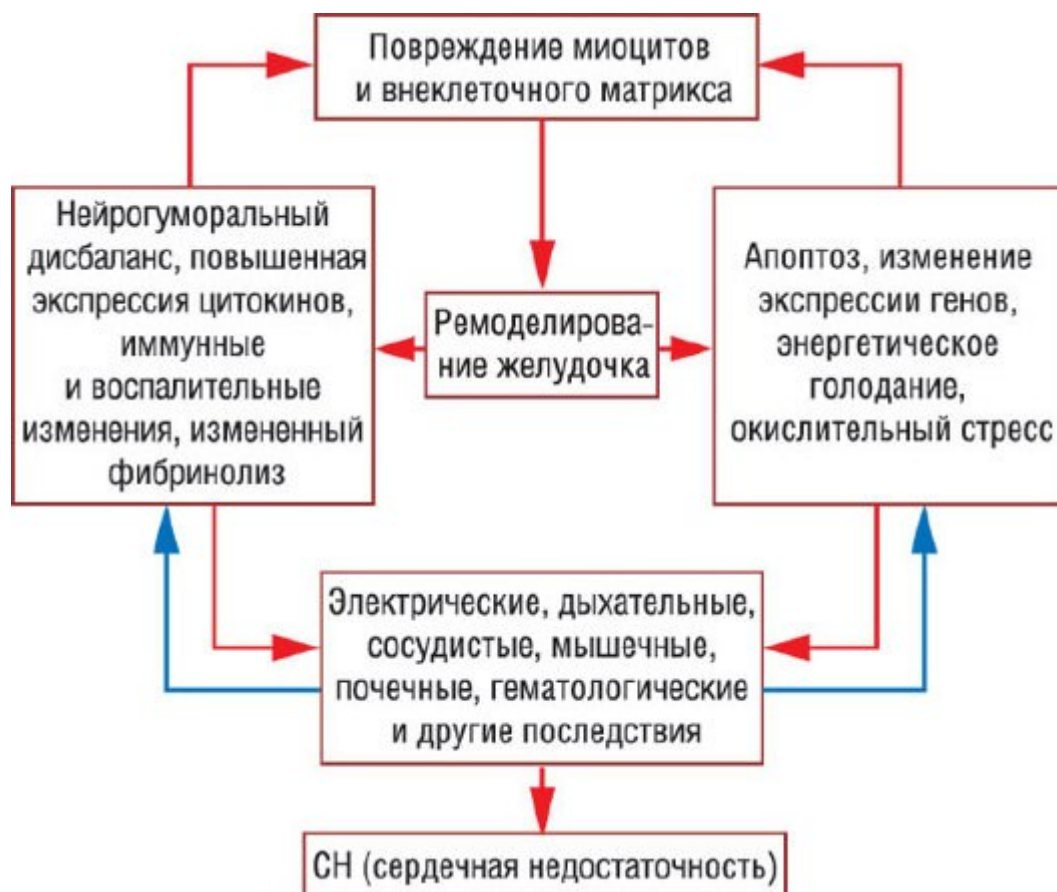


Рис. 23.10. Патофизиология СН с систолической дисфункцией ЛЖ. Повреждение миоцитов и внеклеточного матрикса ведет к изменениям размера, формы и функционирования ЛЖ и всего сердца (ремоделированию). Эти изменения в свою очередь ведут к электрической нестабильности миокарда, системным процессам, приводящим к нарушению структуры и функций других органов и тканей, и дальнейшему повреждению миокарда. Эти порочные круги, наряду с интеркуррентной патологией, такой как ИМ, способствуют дальнейшему развитию СН. Изменено (с разрешения): McMurray J.J., Pfeffer M.A. Heart failure // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 1877-1889.

Необходимо помнить, что сохраненное функционирование предсердий, скоординированное сокращение ЛЖ, отсутствие диссинхронии миокарда играют решающую роль в формировании ударного объема [93, 100, 101]. Нарушение этих ключевых показателей часто происходит на фоне изменений проводимости, возникающих как следствие фиброза миокарда.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Термин "кардиомиопатия" используют для описания заболевания миокарда, при котором обнаруживают структурную и функциональную аномалию сердечной мышцы, но отсутствуют ИБС (поэтому следует избегать термина "ишемическая кардиомиопатия"), повышенное АД, пороки клапанов и врожденные пороки сердца. Потеря миоцитов (диффузная или локальная) ведет к заместительному фиброзу миокарда, гипертрофии оставшихся миоцитов и постепенной дилатации пораженной камеры сердца [67, 93, 102-104] вследствие влияния молекулярных и клеточных изменений, которые освещены более подробно в следующих разделах. Возникающую в результате анатомическую и патофизиологическую картину врачи идентифицируют как дилатационную кардиомиопатию. Подобный фенотип может быть и результатом некоторых

наследственных кардиомиопатий. Встречаются и другие кардиомиопатические фенотипы (рис. 23.11).



Рис. 23.11. Краткое изложение предлагаемой системы классификации кардиомиопатий. АКМП - аритмогенная кардиомиопатия ПЖ; ДКМП - дилатационная кардиомиопатия; ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия; РКМП - рестриктивная кардиомиопатия. Источник (с разрешения): Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 270-276.

СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА

Систолическая и диастолическая дисфункция - термины, которые описывают неспособность желудочка нормально сокращаться или расслабляться соответственно. В реальности эти две формы нарушения функций желудочков обычно сосуществуют. Систолическая дисфункция - результат нарушения сокращения саркомеров вследствие глобального или регионального снижения сократимости или чрезмерно увеличенного сопротивления периферических сосудов. Первоначально увеличение преднагрузки обеспечивает краткосрочную компенсацию снижения сократимости или увеличения периферического сопротивления (включением механизма Франка-Старлинга). Однако долгосрочная компенсация обычно связана с гипертрофией миокарда - результатом формирования новых саркомеров, увеличивающих ширину (концентрически) или длину (эксцентрически) миоцитов [93, 105-110]. Ремоделирование приводит к снижению сокращения саркомеров, что в итоге способствует уменьшению ФВ ЛЖ и увеличению КСО крови.

В норме быстрому наполнению полостей сердца способствует активное энергозависимое расслабление желудочка [93, 105-110]. Заболевания миокарда могут влиять на этот процесс. Расслабление желудочка зависит от массы миокарда, содержания коллагена в миокарде и воздействия внешних факторов (например, состояния перикарда) [93, 105-110]. Признак диастолической дисфункции - повышение КДД ЛЖ в отсутствие систолической дисфункции [93, 105-110].

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И СДАВЛЕНИЕ СЕРДЦА ВСЛЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИКАРДА

Инфильтративные процессы в миокарде могут быть причиной формирования рестриктивной кардиомиопатии (рис. 23.12; см. главу 17) [111, 112], основным следствием которой бывает недостаточное наполнение желудочков при нормальном или уменьшенном диастолическом объеме (диастолическая дисфункция, описанная ранее). Повышение ригидности миокарда вызывает стремительный рост давления в желудочке при очень незначительном увеличении объема. Рестриктивная кардиомиопатия может затрагивать один или оба желудочка. На ранних стадиях заболевания систолическая функция обычно сохраняется, при этом толщина стенки желудочка нормальная или возрастает. Частые симптомы - повышение давления в яремных венах, периферические отеки и асцит. При сдавлении сердца вследствие заболеваний перикарда (например, при выпотном или констриктивном перикардите) также страдает заполнение желудочков, что вызывает аналогичную клиническую картину, но обычно плохо диагностируется. Наличие в анамнезе предшествующего туберкулеза, лучевой терапии, кардиоторакальной операции и тому подобного должно вызывать клиническую настороженность в отношении перикардита. В этих случаях показаны специальные исследования, включая КТ и катетеризацию полостей сердца с измерением давления в них [113, 114].

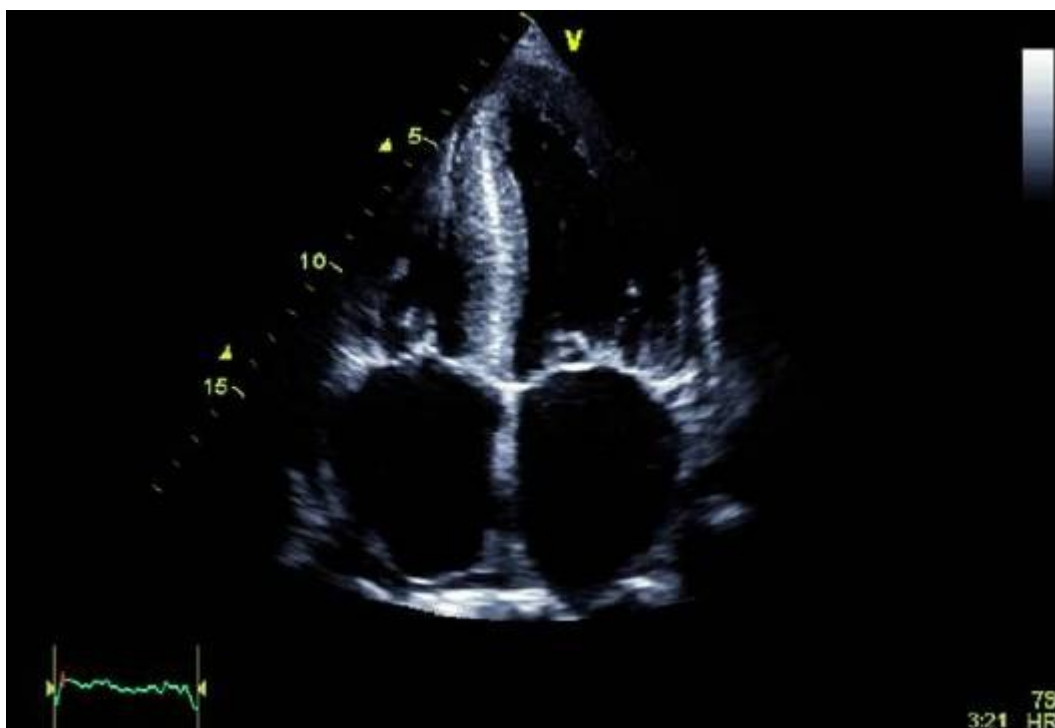


Рис. 23.12. Трансторакальная эхокардиограмма больного амилоидозом сердца, четырехкамерная позиция.

ПЕРЕГРУЗКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ДАВЛЕНИЕМ И ОБЪЕМОМ

Повышенное АД и стеноз устья аорты вызывают стойкое усиление напряжения стенки миокарда во время систолы, которое ведет к концентрической гипертрофии ЛЖ вследствие гипертрофии миоцитов и избыточного роста внеклеточного матрикса [115].

Митральная и аортальная регургитация, напротив, приводит к перегрузке ЛЖ объемом. Результатом становится дилатация его полости, отчасти обусловленная удлинением миоцитов [116, 117].

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ И ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

С патофизиологических позиций такое подразделение СН бесполезно и напоминает о вышедших из употребления терминах: ретроградная и антероградная СН. Термин "правожелудочковая СН" используют для описания больных, у которых обнаруживают преимущественные признаки застоя по большому кругу кровообращения: повышение давления в яремных венах, гепатомегалию и периферические отеки (рис. 23.13), так как эти явления отражают недостаточность ПЖ. На самом деле все эти признаки присутствуют также у больных с нарушением структуры и функций ЛЖ. Термин "легочно-сердечная недостаточность" дублируется термином "легочное сердце" и используется для описания больных, у которых изолированная недостаточность правой половины сердца возникла в результате первичного заболевания легких.



Рис. 23.13. А - повышение давления в яремных венах отражает рост давления в ПП у больных с СН. Это также возможно при заболеваниях перикарда, стенозе ТК, тромбозе верхней полой вены, сниженной эластичности ПЖ и гиперволемии. Б- отеки стоп с возникновением ямки при надавливании у больного с СН. Это явление также возникает при гипоальбуминемии, нефротическом синдроме, хронической венозной недостаточности и микседеме.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ СЕРДЕЧНЫМ ВЫБРОСОМ

Более полезная патофизиологическая классификация различает СН с высоким и низким сердечным выбросом, хотя первая редко встречается в клинической практике западных стран. Нормальный сердечный индекс составляет 2,2-3,5 л/мин на 1 м². У больных с СН и низким сердечным выбросом ударный объем при нагрузке не повышается в достаточной степени или недостаточен даже в состоянии покоя. Такая форма СН бывает результатом систолической дисфункции ЛЖ. СН с высоким сердечным выбросом формируется при сохранной насосной функции сердца, при этом другие факторы определяют недостаток кислорода относительно потребностей тканей. Обычно это либо их повышенная потребность в кислороде (к примеру, в результате гипертиреоза или беременности), либо нарушения транспортной функции крови (например, анемия). Развитие СН с высоким сердечным выбросом также может быть вызвано наличием артериовенозного шунта.

РЕАКЦИЯ СЕРДЦА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА И УМЕНЬШЕНИЕ УДАРНОГО ОБЪЕМА

МЕХАНИЗМ ФРАНКА-СТАРЛИНГА

Закон Франка-Старлинга описывает механизм, который способствует поддержанию ударного объема при остром поражении миокарда и может также играть компенсаторную роль при ХСН, хотя последнее маловероятно [118]. Нейрогуморальная активация (внешний механизм) и закон Франка-Старлинга - адаптивные явления, включающиеся в течение нескольких минут после

повреждения миокарда. Поражение кардиомиоцитов приводит к резкому снижению объема крови, выбрасываемого ЛЖ (ударный объем), и последующему увеличению его КДО (и давления). С помощью механизма Франка-Старлинга чрезмерное растяжение полости ЛЖ повышает силу сокращения кардиомиоцитов, помогая таким образом восстановить ударный объем. Этот механизм также называют законом гетерометрической ауторегуляции. В хронической ситуации задержка натрия, жидкости и сужение вен представляют собой последовательные попытки организма использовать механизм Франка-Старлинга путем увеличения наполнения ЛЖ вследствие возрастания преднагрузки.

Такие адаптивные процессы, однако, могут привести к повышению давления в системе ЛА, что способствует возникновению одышки у больных с СН. Ригидность стенок артерий большого круга кровообращения (сужение резистивных сосудов), возникающая в результате задержки натрия и жидкости, усиливает постнагрузку на ЛЖ, что способствует прогрессированию его недостаточности (закон гомеометрической регуляции).

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ

Сердце пытается компенсировать увеличение преднагрузки (возникшей вследствие увеличенного объема внеклеточной жидкости и венозного притока) и постнагрузки (вследствие системного сужения артериол) различными способами. Один из них состоит в развитии гипертрофии желудочка с целью удержания систолического напряжения стенки в нормальных пределах [92-97, 119, 120]. Длительная перегрузка давлением, как правило, приводит к концентрической гипертрофии миокарда, тогда как перегрузка объемом обычно приводит к дилатации желудочка [92-97, 119, 120]. Обе формы ремоделирования различаются на молекулярном уровне. Перегрузка давлением ассоциируется с параллельной репликацией миофибрилл и утолщением отдельных миоцитов. Перегрузка объемом приводит к последовательной репликации саркомеров и удлинению миоцитов. Разные типы гемодинамической перегрузки активируют различные сигнальные пути.

Результатом ремоделирования миокарда становится относительно незначительное изменение размеров, формы, функций и толщины стенок желудочка. Однако такая компенсаторная адаптация способна, по-видимому, поддерживать насосную функцию на должном уровне в течение ограниченного времени, а при продолжительном воздействии повышенной нагрузки развивается ХСН. Дилатация желудочка может привести к растяжению кольца МК и вызвать его недостаточность (рис. 23.14), что дополнительно увеличивает нагрузку на ЛЖ; это пример другого "порочного круга", ведущего к прогрессированию СН.



Рис. 23.14. Цветовое доплеровское исследование больного с регургитацией на МК, развившейся в результате дилатации ЛЖ; апикальная четырехкамерная позиция.

Первоначальное увеличение длины саркомеров, вызванное напряжением миокардиоцита, обеспечивает оптимальное перекрытие между миофиламентами [92-97, 119, 121]. Результатом продолжающейся гемодинамической перегрузки становится снижение сократимости миокарда. У пациентов с легкой формой заболевания это проявляется уменьшением скорости сокращения миокарда или уменьшением силы изометрического сокращения. На более поздних стадиях изометрическое усилие снижается прогрессивно, уменьшаются ФВ и минутный объем сердца, что сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке [92-97, 119, 121].

Мы можем лишь кратко остановиться на молекулярных механизмах, стоящих за этими изменениями, поскольку их понимание по-прежнему ограничено (см. рис. 23.9). Это потеря миоцитов за счет некроза и апоптоза, нарушение отношений "возбуждение-сокращение", изменения в составе внеклеточного матрикса [119, 120]. Потеря миоцитов в результате некроза - процесс, который происходит при ИМ, дилатационной кардиомиопатии или миокардите, в последних случаях он носит диффузный характер. Апоптоз, или запрограммированная смерть клетки, возникает в результате запуска генетической программы, ведущей к деградации ядерной ДНК (см. рис. 23.9) [92-97, 119-122]. В недавних исследованиях в миокарде больных с СН описаны апоптотические клетки. Некоторые вещества, такие как ангиотензин II, активные формы кислорода, оксид азота (NO) и провоспалительные цитокины, могут в эксперименте вызывать апоптоз кардиомиоцитов. Однако его роль при ХСН достоверно неизвестна [122]. Изменения внеклеточного матрикса проявляются увеличением содержания коллагена. Наряду с этим может быть повышена его деградация, а также синтез и активность ферментов, контролирующих эти процессы [93, 95]. Изменение содержания коллагена может способствовать нарушению систолического сокращения, но еще большее значение оно имеет для уменьшения эластичности желудочка и нарушения его наполнения.

СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Организм человека сложным образом реагирует на гемодинамические изменения, возникающие при СН. По-видимому, нейрогуморальные системы вовлекаются на разных стадиях ее развития в различной степени. Предполагают, что их первоначальная активация происходит подобно реакции на кровотечение или иное событие, угрожающее кровоснабжению органов [93, 123, 124]. Длительная активация нейрогуморальных систем, происходящая при ХСН, не только избыточна, но и имеет пагубные последствия (см. рис. 23.10). Более того, на этапе дальнейшего прогрессирования СН гемодинамические нарушения могут перестать играть роль пусковых механизмов нейрогуморальной активации, и может сформироваться ряд других самоподдерживающихся патофизиологических порочных кругов.

Преобладающие эффекты активации нейрогуморальных систем при ХСН - возникновение вазоконстрикции, задержка натрия, жидкости и аномальный рост клеток. Существует два исключения: натрийуретические пептиды [93, 125] (выделяемые главным образом миокардом предсердий и желудочков, рис. 23.15) и адреномедуллин (образующийся главным образом в стенках кровеносных сосудов) [126].

The diagram illustrates the physiological effects of natriuretic peptides (ANP and BNP) on the cardiovascular and endocrine systems. It shows the following components and pathways:

- Central Nervous System (Центральная нервная система):** Contains receptors for natriuretic peptides (A and B). It is influenced by the Arginine Vasopressin (Аргинин вазопрессин) pathway.
- Brain (Mozgovoy natriureticheskiy peptid):** Produces Brain Natriuretic Peptide (Мозговой натрийуретический пептид).
- Heart (Predserdnyy natriureticheskiy peptid):** Produces Atrial Natriuretic Peptide (Предсердный натрийуретический пептид).
- Adrenal Glands (Альдостерон):** Produce Aldosterone (Альдостерон) from the adrenal cortex.
- Kidneys (Pochki):** Produce Urodilatin (Уродилатин) and are involved in glomerular filtration rate (Уровень клубочковой фильтрации), sodium excretion (Секреция натрия с мочой), urine volume (Объем мочи), and renin production (Ренин).
- Peripheral Vascular System (Периферическая сосудистая сеть):** Experiences vasodilation (Вазодилатация) and increased permeability (Проницаемость) leading to hemoconcentration (гематокрит).
- Other Effects:** Includes decreased sympathetic nervous system activity (↓ Активность симпатической нервной системы), decreased neuroendocrine function (↓ Нейроэндокринная функция), decreased arginine vasopressin (↓ Аргинин вазопрессин), decreased corticotropin (↓ Кортикотропин), decreased salt appetite (↓ Солевой аппетит), decreased water intake (↓ Потребление воды), and increased venous return (↑ Венозный возврат).

The diagram shows that natriuretic peptides (ANP and BNP) have a wide range of effects, including vasodilation, increased permeability, and increased urine volume, which ultimately lead to a decrease in blood volume and pressure. The diagram also shows that natriuretic peptides (ANP and BNP) have a direct effect on the heart, leading to an increase in venous return and a decrease in heart rate.

системы ведет к перераспределению регионального кровотока и изменению структуры сосудов [129].

Точная причина повышения симпатической активности при ХСН неизвестна. Это может быть уменьшение стимуляции барорецепторов сонных артерий и аорты в результате снижения АД и ударного объема (подобно механизму, включающемуся при кровотечении). Еще один предполагаемый фактор - структурные и функциональные аномалии афферентных рецепторов. Активировать симпатическую нервную систему и усиливать ее эффекты могут и другие нейрогуморальные системы.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

Повышенная активность РААС оказывает опасное воздействие на сердечно-сосудистую систему, другие органы и ткани, а также ухудшает прогноз при ХСН [93, 123, 124, 132-134]. Содержание компонентов этой системы в плазме крови, как правило, повышено у больных с СН, а маркером чрезмерной активации РААС служит низкая концентрация натрия в крови [134]. Возрастание секреции ренина вызывается уменьшением растяжения клубочковой афферентной артериолы и пониженным поступлением хлорида в плотное пятно (*macula densa*). Хотя симпатическая нервная система также стимулирует секрецию ренина, эти системы регулируются независимо. Одна из загадок ХСН состоит в том, что перегрузка натрием и объемом, характерная для этого синдрома, не подавляет секрецию ренина, как это происходит в обычных условиях.

Повышение секреции ренина ведет к дополнительному образованию ангиотензина II, который, как считают, обладает большим количеством негативных эффектов при ХСН (однако его действие на афферентную клубочковую артерию способствует сохранению клубочковой фильтрации). Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, задержку соли и жидкости - как непосредственно, так и посредством усиления секреции альдостерона. Более того, ангиотензин II вызывает клеточную гипертрофию и фиброз миокарда, что может способствовать не поддающемуся адаптации ремоделированию и прогрессирующему нарушению функций сердца. Ангиотензин II может вызывать активацию симпатической нервной системы, тромбообразование, увеличивать синтез вазопрессина.

При ХСН также повышено содержание альдостерона в плазме крови. На секрецию этого гормона оказывают влияние ангиотензин и другие вещества, такие как калий и кортикотропин. Альдостерон - независимый компонент РААС [135]. Он вызывает задержку натрия, жидкости и, что более важно, - потерю калия. Снижение содержания калия, наряду с дисфункцией автономной нервной системы и фиброзом миокарда (в формировании данных состояний, как считают, альдостерон также принимает участие), увеличивает риск возникновения желудочковых нарушений ритма.

Недавно обнаружены свидетельства того, что и сам ренин, действуя через специфический рецептор ренина/проренина, вызывает неблагоприятные эффекты при ХСН [136].

ВАЗОПРЕССИН

Вазопрессин (так же известный как антидиуретический гормон) - нейрогипофизарный пептид, участвующий в регуляции реабсорбции воды, осмоляльности, объема крови, АД, сокращения и пролиферации клеток, а также секреции адренокортикотропного гормона [137, 138]. Вазопрессин связывается с тремя различными специфическими рецепторами, сопряженными с G-белком, это V₁ (или V_{1A}) - васкулярный, V₂ - почечный, V₃ (или V_{1B}) - гипофизарный подтипы. У всех подтипов различны фармакологические профили и внутриклеточные вторичные мессенджеры. Вазопрессин не только уменьшает выделение воды почками, но и служит одним из мощнейших известных сосудосуживающих веществ. Он также стимулирует агрегацию тромбоцитов, высвобождение факторов свертывания крови и клеточную пролиферацию.

Повышение содержания вазопрессина в крови часто встречается у больных ХСН, что, по-видимому, обусловлено изменением осмотического давления (однако в нормальных условиях основным физиологическим стимулом для его секреции бывает повышенная осмоляльность сыворотки).

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Натрийуретический пептид типа А (предсердный; ANP) и натрийуретический пептид типа В (мозговой; BNP) выделяются в ответ на растяжение стенок предсердий и желудочков, и, как предполагает их название, служат для поддержания гомеостаза натрия, усиливая выделение натрия и воды почками (см. рис. 23.15) [93, 125, 139-142]. Эти пептиды оказывают сосудорасширяющее действие, особенно в отношении вен, подавляют РААС и, возможно,

симпатическую нервную систему. Есть свидетельства того, что они подавляют секрецию и биологическое действие вазопрессина и эндотелина-1. Считают, что натрийуретические пептиды играют при ХСН защитную роль, противодействуя нейрогуморальным системам, вызывающим вазоконстрикцию и задержку натрия в организме.

При ХСН содержание в плазме крови ANP и BNP значительно увеличивается вследствие повышения синтеза и секреции этих гормонов. Как у здоровых лиц, так и у больных с СН BNP главным образом выделяется миокардом желудочков. Секреция ANP, напротив, осуществляется у здоровых в основном миокардом предсердий, а у больных с ХСН - миокардом предсердий и желудочков. По этой причине создается впечатление, что BNP - единственный натрийуретический пептид, специфичный для миоцитов желудочков. Про-BNP, предшественник BNP, активируется протеазой с последующим формированием биологически активной формы - BNP, а также N-концевого про-BNP.

Содержание BNP в крови у здоровых людей различается в зависимости от пола и возраста [141]: у женщин оно более высокое, чем у мужчин; пожилой возраст и снижение почечных функций ассоциируются с ростом содержания BNP в плазме крови.

Синтез натрийуретического пептида типа С, которому первоначально приписывали эндотелиальное происхождение, также может увеличиваться при ХСН. Недавно также были описаны натрийуретический пептид типа D [дендроаспис (*Dendroaspis*)] и почечный специфический пептид (уродилатин), однако происхождение и действие каждого из них у человека еще не исследованы окончательно [142].

Помимо того, что натрийуретические пептиды типов А и В и производные от них вещества имеют важные физиологические последствия, они могут использоваться в качестве диагностических маркеров СН и давать прогностическую информацию.

РЕЛАКСИН

Релаксин - связанный с беременностью гормон сосудорасширяющего действия, который, как было показано, улучшает гемодинамические показатели при СН [145, 146].

АДРЕНОМЕДУЛЛИН, АПЕЛИН И УРОКОРТИН

Эти три недавно описанных нейрогуморальных фактора обладают сосудорасширяющим, инотропным и другими свойствами [126, 143, 144]. Необычность апелина состоит в том, что при СН его концентрация в крови и тканях снижается [143]. На данный момент патофизиологическое значение этих факторов (если оно существует) при СН неизвестно, как и их терапевтический потенциал [126, 143, 144].

ЭНДОТЕЛИЙ, ОКСИД АЗОТА И ЭНДОТЕЛИН-1

Основной продукт эндотелия - оксид азота (NO) играет центральную роль в сосудистом гомеостазе. Эндотелиальная дисфункция, для которой характерны снижение синтеза и активности NO, - результат старения, а также ряда хронических заболеваний, таких как ХСН, гиперхолестеринемия, атеросклероз [147]. У больных с СН ослаблена эндотелий-зависимая дилатация венечных и периферических сосудов. Это способствует нарушению реактивной гиперемии в различных сосудистых регионах, кровоснабжения тканей и, возможно, снижению мышечной функции [148]. Рассматривали возможность того, что оксид азота - ключевой регулятор легочной функции, и вызываемая нагрузкой одышка связана с нарушением легочной вазодилатации, возникающей в результате сниженного (по сравнению со здоровыми людьми) образования NO. Эндотелиальная дисфункция при ХСН может отчасти быть результатом оксидативного стресса.

Хотя недостаток NO ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, увеличение его образования, вызываемое индуцибельной изоформой NO-синтазы (iNOS), также может быть пагубным [148]. Считают, что повышенная активность индуцибельной изоформы NO-синтазы ведет к избыточному образованию свободных радикалов и подавлению сократимости миокарда [93]. Повышенное образование NO-синтазы может возникать в результате действия провоспалительных цитокинов.

Эндотелины - еще один важный продукт эндотелия, а эндотелин-1 - один из самых мощных сосудосуживающих пептидов [149]. Он также является митогеном и обладает свойствами, аналогичными таковым у ангиотензина II и вазопрессина. Содержание эндотелина-1 в крови при ХСН увеличивается, возможно, вследствие повышенной секреции в кровеносных сосудах и

пораженном миокарде. Значение этого явления до конца не изучено, поскольку назначение специфических антагонистов не способствовало улучшению прогноза больных с СН.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС, КСАНТИНОКСИДАЗА И МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

Свободные радикалы кислорода при ХСН вызывают потенциально опасные эффекты [93, 150, 151]. Они инактивируют NO, подавляют сократимость миокарда и вызывают апоптоз [93, 152]. Один источник супероксидного анион-радикала - НАДФ-Н-оксидаза, которая активируется ангиотензином II и альдостероном [93, 153]. Ксантинооксидаза - другой источник свободных кислородных радикалов при СН, в нормальных условиях она участвует в последнем этапе расщепления пурина до мочевого кислоты. Гиперурикемия, которую обнаруживают у больных с СН, может отражать нарушение окислительного метаболизма и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [152]. Оксидативный стресс может быть частью общего воспалительного синдрома, который характерен, по крайней мере, для части больных с СН. Однако значение оксидативного стресса точно не установлено, потому что специфические антагонисты (оксипуринол^Р и витамин E) не улучшали клиническое состояние и прогноз больных с ХСН [155, 156].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Воспаление может способствовать прогрессированию ХСН, хотя его роль не была подтверждена так же, как в отношении нейрогуморальной активации, то есть демонстрацией улучшения прогноза больных на фоне терапии блокирующими агентами [93, 157]. Несколько провоспалительных цитокинов были подробно изучены. Различные типы клеток выделяют цитокины, чтобы либо изменить свои собственные функции (аутокринное действие) или функции прилегающих клеток (паракринное действие). Некоторые цитокины так же действуют как циркулирующие гормоны (то есть оказывают эндокринное действие). Фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин-1 и интерлейкин-6 считают основными провоспалительными цитокинами, которые участвуют в прогрессировании ХСН, но причины этого неясны. Провоспалительные цитокины могут выделяться мононуклеарами, периферическими тканями, находящимися в состоянии гипоксии, а также самим миокардом. Катехоламины способны усиливать синтез цитокинов миокардом, это одна из возможных связей между нейрогуморальной активностью и воспалением. Также было предположено, что отек стенки кишечника может привести к транслокации бактериального эндотоксина или липополисахарида из полости кишки, что вызывает синтез провоспалительных цитокинов [157, 158].

Концентрация фактора некроза опухолей α в плазме крови и количество рецепторов фактора некроза опухолей увеличиваются у некоторых больных с ХСН, особенно при тяжелой форме заболевания, и служат независимыми маркерами неблагоприятного прогноза. Хотя фактор некроза опухолей α оказывает несколько потенциально неблагоприятных эффектов, которые могут способствовать прогрессированию СН, применение его антагонистов не показало положительного эффекта у больных с данным синдромом [159, 160].

ДИАГНОСТИКА

Именно симптомы и объективные признаки свидетельствуют о наличии заболевания сердца. Тем не менее ни жалобы больного, ни объективные признаки, которые обычно признают свидетельствующими о ХСН, нельзя считать специфичными для данного синдрома. По этой причине для подтверждения СН необходимы объективные тесты, верифицирующие связь симптомов и физикальных данных с нарушением функций сердца, а не с другой причиной (см. раздел "Стандартные исследования") [1, 2].

ЖАЛОБЫ

Быстрая утомляемость - ключевой симптом, о котором сообщают больные с СН. Ее происхождение не окончательно ясно, но может быть связано со снижением минутного объема сердца и нарушениями в скелетной мускулатуре (см. раздел "Патофизиология" на выше). Быстрая утомляемость является неспецифическим признаком, широко встречаясь в популяции, а также при многих заболеваниях, не связанных с поражением сердца.

Диспноэ (одышка) - второй основной симптом СН. Диспноэ обычно впервые проявляется при физической нагрузке, при этом выраженность нагрузки, вызывающей одышку, отражает тяжесть ХСН, а также может отражать динамику болезни. Хотя одышка более специфична, чем быстрая утомляемость, она все же может быть вызвана и другими нарушениями, такими как дыхательная недостаточность, ожирение, анемия, которые часто встречаются у пожилых людей и могут сосуществовать с СН. Старение само по себе ассоциируется с нарушением толерантности к

физической нагрузке. Происхождение одышки при СН объясняется многими факторами. Это и повышение давления в ЛА, и снижение податливости легких, и респираторная дисфункция, и усиленная активность дыхательного центра, и усиленное сопротивление дыхательных путей, аномальные химические и механические мышечные рефлексy [161-166], и даже снижение содержания гемоглобина в крови. Примечательно, что между выраженностью одышки и функционированием ЛЖ в покое существует слабая корреляционная связь [161-166].

Ортопноэ - одышка, которая появляется в горизонтальном положении и уменьшается, когда больной садится или ложится на несколько подушек. Иногда пациент совсем не может лежать из-за одышки и вынужден проводить ночь в сидячем положении. Ортопноэ развивается в результате притока к сердцу венозной крови, которая накапливается в нижних конечностях в вертикальном положении, когда пораженное сердце не способно справиться с возрастающим количеством крови при принятии горизонтального положения. В этих случаях может развиваться отек легких.

Ночная пароксизмальная одышка (сердечная астма) характеризуется острыми эпизодами удушья, которые обычно происходят в положении лежа ночью. Она имеет те же причины, что и ортопноэ. Ночная пароксизмальная одышка может проявляться в виде кашля или свистящего дыхания, потому что повышенное давление в бронхиальных артериях (и в результате увеличения их диаметра) наряду с интерстициальным легочным отеком ведут к усилению бронхиального сопротивления. Такое состояние необходимо дифференцировать с бронхиальной астмой.

И ортопноэ, и сердечная астма довольно специфичны для СН, но обычно возникают у больных, не получающих лечения, и при выраженной СН, редко встречаясь при СН средней и умеренной степени на фоне диуретической терапии [161-166]. О возникновении вышеуказанных симптомов больные должны сообщать своему врачу или медсестре, так как сердечная астма - показание к интенсивной терапии.

Церебральные симптомы, такие как спутанность сознания, дезориентация, нарушения сна или настроения, способны возникать при выраженной ХСН, особенно при гипонатриемии. Эти симптомы могут быть первыми проявлениями СН у пожилых. Иногда нарушения сна связаны с такими нарушениями дыхания, как центральное или обструктивное апноэ и дыхание Чейна-Стокса, которые встречаются при тяжелой СН (о них могут сообщить родственники больного) [167].

Тошнота и другие нарушения функций ЖКТ возникают в случае выраженного застоя крови в печени или ЖКТ. Тошнота может быть вызвана также приемом сердечных гликозидов. Застой в печени и растяжение ее капсулы могут вызывать ощущение боли в правом верхнем квадранте живота.

Олигурия появляется у больных с тяжелой СН при снижении кровоснабжения почек и задержке натрия и воды.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Авторы предпочитают использовать функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (см. табл. 23.2) [168]. Несмотря на субъективность и вариабельность результатов, она используется во всем мире, а также, что более важно, в качестве критерия включения в крупные клинические исследования ХСН.

С целью оценки функционального состояния больного и контроля течения СН можно определять толерантность пациента к физической нагрузке: измерять расстояние, которое он способен пройти по горизонтальной плоскости, или количество ступеней, на которые он может подняться; оценить возможность выполнения бытовых нагрузок (умывание, уборка дома, посещение магазина и т.д.). Между симптомами и выраженностью дисфункции сердца существует слабая связь, поэтому умеренные симптомы не всегда сочетаются с легкой степенью сердечной дисфункции или хорошим прогнозом. По этой же причине больные с различными показателями ФВ ЛЖ могут иметь схожие функциональные ограничения, а лечение диуретиками значительно уменьшает симптомы, не оказывая какого-либо воздействия на показатели функционирования сердца [169].

Классификацию Киллипа (Killip) можно использовать для оценки тяжести острой СН, к примеру при ИМ [170].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Оценку качества жизни используют для определения влияния СН на благополучие пациента более полно, чем путем простой оценки специфических симптомов или функциональных ограничений. Можно учитывать различные параметры качества жизни, включая показатели физической, социальной, сексуальной и профессиональной активности, наряду с настроением, эмоциями и психическим здоровьем. Предложено несколько различных анкет и визуальных тестов. Один из

наиболее широко используемых инструментов оценки качества жизни - Миннесотский опросник "Жизнь с сердечной недостаточностью" (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire). Он состоит из 21 вопроса, ответ на каждый дают по 5-балльной системе [171]. В последнее время все чаще используют Анкету кардиомиопатии Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) [172]. Чаще качество жизни оценивают в клинических испытаниях, чем в клинической практике.

ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ

Клиническое обследование, включающее осмотр пациента, пальпацию и аускультацию сердца, имеет большое значение в выявлении лиц с СН. К сожалению, перкуссию сердца и легких выполняют редко, хотя эти простые методы исследования могут обеспечить точную оценку размеров сердца и состояния легких [165, 166, 173].

ОБЩЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Больные с СН умеренной выраженности в покое могут не отличаться от здоровых людей. При тяжелой СН иногда обнаруживают выраженное увеличение числа дыхательных движений (иногда даже при разговоре), а также периферические отеки, кахексию и цианоз.

Систолическое АД при ХСН может быть понижено вследствие систолической дисфункции ЛЖ, чаще - у тяжелых больных и на фоне терапии. Иногда АД может быть повышено, особенно если артериальная гипертензия стала причиной СН, а также если систолическая функция сохранена. АД может значительно увеличиваться при остром отеке легких. Необходимо различать низкое АД (артериальную гипотензию), которая может не быть опасной, и недостаточное кровоснабжение жизненно важных органов (то есть когда присутствуют головокружение, спутанность сознания, дисфункция почек или ишемия миокарда), которое имеет большое клиническое значение и требует внимания.

Синусовая тахикардия неспецифична, возникает при повышении активности симпатической нервной системы и может отсутствовать при нарушениях проводимости или если больной получает терапию β -адреноблокаторами. У некоторых больных может развиваться тахикардия в результате ФП (или другой наджелудочковой аритмии) или (реже) желудочковой тахикардии.

Периферическая вазоконстрикция с похолоданием, цианозом и бледностью конечностей также бывает вызвана повышенной симпатической активностью.

Периферические отеки - ключевое проявление ХСН, но является неспецифическим и может отсутствовать у больных, получающих диуретики (см. рис. 23.13). Возникновение симптома связано с повышением объема внеклеточной жидкости, сопровождающимся увеличением массы тела. Отеки обычно бывают двусторонними, симметричными, безболезненными, при надавливании пальцем в месте отека остается ямка. Отеки у ходячих больных первоначально появляются в области нижних конечностей: на стопах и лодыжках. У лежащих больных отеки располагаются в области крестца или мошонки. Отеки до середины голени могут отражать задержку внеклеточной жидкости объемом 2 л и более. Длительные отеки ног способны сочетаться с уплотнением и пигментацией кожи. При отсутствии лечения отек может генерализоваться (анасарка), при этом выявляют гепатомегалию, асцит и гидроторакс (плевральный выпот). На этой стадии обычно обнаруживают значительное расширение яремных вен (см. рис. 23.13 и раздел "Кардиологические признаки"). Анасарка часто сопровождается резистентностью к мочегонной терапии. Больных следует предупреждать о том, чтобы они внимательно следили за изменением массы тела, которое сопровождается опуханием лодыжек и (особенно) усилением одышки. Важно ежедневно контролировать массу тела, чтобы своевременно выявить задержку натрия и жидкости в организме и начать лечение. Усиление диуретической терапии может нивелировать явления декомпенсации в этой ситуации.

Гепатомегалия - важный признак у больных с ХСН. Осмотр следует проводить, когда пациент лежит удобно, и его голова покоится на подушке. Печень обычно мягкая, за исключением случаев длительной СН, и может пульсировать во время систолы вследствие регургитации крови при недостаточности ТК. Надавливание на правый верхний квадрант живота в течение периода от 30 с до 1 мин может выявить печеночно-яремный рефлюкс, то есть увеличение расширения шейных вен, которое сохраняется во время надавливания и после него (о расширении шейных вен см. "Кардиологические признаки").

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Расширение яремных вен, выявляемое при осмотре шеи, может свидетельствовать о повышенном давлении в ПП и косвенно (при отсутствии патологии ТК и клапана ЛА) в ЛП (см. рис. 23.13). Повышение давления в яремных венах имеет неблагоприятное прогностическое значение [165,

166, 173-177]. Уровень давления в яремных венах, оцененный путем физического осмотра, слабо коррелирует с инвазивными измерениями давления в ПП, и воспроизводимость результатов низка.

III тон сердца можно услышать при наличии у больного дилатации и систолической дисфункции ЛЖ, но мнения разных исследователей в отношении этого признака расходятся. III тон сердца чаще встречаются при тяжелой СН, он ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [165, 166, 173, 175].

Систолический шум вследствие относительной недостаточности митрального или трикуспидального клапана появляется, если левый или правый желудочек заметно дилатирован, что ведет к расширению митрального или трикуспидального кольца. Систолический шум трикуспидальной недостаточности усиливается после вдоха (признак Карвальо). Регургитация при недостаточности МК может возрастать при нагрузке.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ

Хрипы в легких (крепитация) - результат трансудации жидкости из внутрисосудистого пространства в альвеолы. Наличие хрипов в нижних отделах свидетельствует о застое в легких, но этот признак имеет низкую прогностическую ценность и высокую вариабельность [165, 166, 173]. Происхождение хрипов трудно оценить у курильщиков, которые могут также страдать хроническим заболеванием легких, и у пациентов с повышенным риском заболевания легких вследствие каких-либо других причин. При остром отеке легких крупнопузырчатые хрипы могут сопровождаться отхаркиванием пенистой розовой мокроты с примесью крови. Больные с длительной ХСН могут быть резистентными к развитию отека легких, который способен у них развиться только при очень высоком давлении в ЛП. У больных с СН можно выявить плевральный выпот; обычно он бывает двусторонним и сопровождается выраженной одышкой.

Наличие нескольких из упомянутых выше симптомов и признаков, особенно на фоне анамнеза заболевания сердца, свидетельствует о ХСН. Низкая специфичность большинства признаков (и значительная вариабельность их выявления разными исследователями), недостаток навыков врачей при клиническом осмотре, а также субъективизм клинической оценки при диагностике ХСН требуют объективной оценки функций сердца. Это важно и для выявления причины СН, то есть и для этиологической терапии.

СТАНДАРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА

Одним из основных исследований у пациента с подозрением на СН служит ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя - первоочередной диагностический тест в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) (рис. 23.16) [1]. ЭКГ дает диагностическую и прогностическую информацию, которая способствует подбору терапии. При СН данные ЭКГ часто изменены; нормальная ЭКГ практически исключает систолическую дисфункцию ЛЖ [1, 177]. У больных с СН могут выявляться следующие изменения данных ЭКГ: аномальные зубцы Q (рис. 23.17), БЛНПГ (рис. 23.18) и другие нарушения проводимости, гипертрофия ЛП или ЛЖ (рис. 23.19). Предсердная или желудочковая аритмия может отражать этиологию или быть фактором, усугубляющим ХСН. Полная БЛНПГ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [178, 179] у больных с систолической дисфункцией ЛЖ и выявляет пациентов, которым показана РСТ. При ФП показано назначение антикоагулянтов.

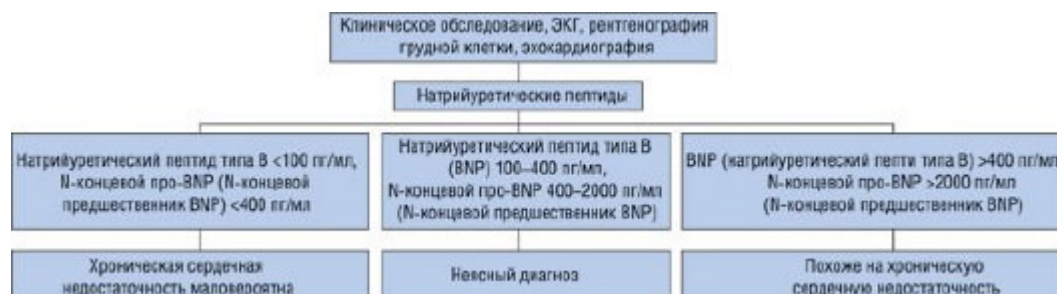


Рис. 23.16. Диагностика ХСН с помощью определения содержания в плазме крови натрийуретических пептидов у нелеченных больных с симптомами, указывающими на наличие СН. Изменено (с разрешения): Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and



Рис. 23.17. ЭКГ в 12 отведениях, представляющая установленный трансмуральный ИМ нижней стенки: инверсия зубцов Q и T, наблюдаемая в отведениях II, III и aVF.



Рис. 23.18. ЭКГ в 12 отведениях, представляющая БЛНПГ.



Рис. 23.19. ЭКГ в 12 отведениях, представляющая гипертрофию ЛЖ.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

В качестве первоочередного исследования рекомендуют выполнять рентгенографию грудной клетки (см. рис. 23.16). С ее помощью можно выявить некардиологическую причину симптомов у больного. Рентгенография дает информацию о размере и форме сердечной тени и состоянии сосудистой системы легких [180]. Однако диагностическая ценность этой информации ограничена [181]. Отсутствие кардиомегалии (рис. 23.20) не исключает патологии клапана или систолической дисфункции ЛЖ (размер сердца у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ чаще бывает нормальным, как и при острой СН). Рентгенография грудной клетки редко позволяет установить причины увеличения сердца (рис. 23.20). Связь между показателями центральной гемодинамики и данными рентгенографии грудной клетки очень слабая: у некоторых больных с тяжелой ХСН может не быть легочного венозного застоя или отека (рис. 23.20), несмотря на высокое давление в легочных капиллярах [182].



Рис. 23.20. Рентгенография грудной клетки. А - у больного с систолической дисфункцией ЛЖ, демонстрирующая выраженную кардиомегалию. Б - у больного с острым отеком легких. Есть признаки "отека легких в форме крыльев летучей мыши", венозного застоя в верхней доле, а также жидкости в горизонтальной щели.

КЛИНИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ КРОВИ

В рекомендациях Европейского общества кардиологов для стандартной диагностики при подозрении на СН перечислены следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, исследование содержания в крови электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина, ферментов печени [1]. Определение концентрации в крови маркеров повреждения миокарда, таких как тропонин Т или I, проводят в острых случаях для исключения ИМ, хотя некоторое повышение количества тропонина обнаруживают приблизительно у трети пациентов, госпитализированных с диагнозом "острая СН", что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [183, 184]. Другие исследования, включая анализы на содержание мочевой кислоты, С-реактивного белка и тиреотропина в сыворотке крови, не считают обязательными. При наблюдении в динамике на фоне терапии показано повторное исследование содержания мочевины, креатинина и калия.

Нарушение содержания электролитов в крови нехарактерно для больных с легкой и умеренной ХСН даже в отсутствие терапии.

Гипонатриемия встречается при тяжелой ХСН. Основными причинами ее развития считают нарушение экскреции свободной воды, диетическое ограничение натрия и диуретическую терапию (особенно тиазидными или петлевыми диуретиками). Гипонатриемия может отражать повышенные концентрации в плазме вазопрессина и чрезвычайную активацию РААС [134, 137]. При гипонатриемии эффективна терапия антагонистами вазопрессина [185].

Концентрация калия в крови у больных с ХСН обычно не изменена; она способна снижаться вследствие применения петлевых диуретиков. Содержание калия в крови может увеличиваться у больных с терминальной ХСН при снижении скорости клубочковой фильтрации, особенно при сопутствующем заболевании почек и на фоне лечения ингибиторами РААС (особенно при

комбинации иАПФ, БРА или спиронолактона) [185]. Нефротоксичные препараты, такие как НПВС, также могут способствовать гиперкалиемии.

Повышение содержания в сыворотке крови креатинина и мочевины на фоне терапии часто встречается при тяжелой ХСН. Установлено несколько причин повышения содержания в крови креатинина и мочевины:

- снижение скорости клубочковой фильтрации при тяжелой СН;
- чрезмерное лечение диуретиками отдельно или в комбинации с ингибиторами РААС (к примеру, комбинация иАПФ, БРА или спиронолактона);
- старение;
- первичное заболевание почек, включая стеноз почечной артерии.

У части больных, особенно при уменьшении мышечной массы, скорость клубочковой фильтрации может быть снижена, несмотря на нормальные показатели мочевины и креатинина крови.

Нарушение функций почек, особенно прогрессирующее, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ХСН. Как это ни парадоксально, ЛС, улучшающие прогноз, особенно ингибиторы РААС, могут вызывать некоторое (обычно умеренное) ухудшение функций почек.

При ХСН часто отмечают *увеличение содержания в крови маркеров повреждения печени*: АСТ, АЛТ и билирубина. Эти изменения могут быть вызваны сниженным печеночным кровотоком, а также застоем в печени, они прогностически неблагоприятны [187, 188].

Анемия может быть как причиной возникновения, так и следствием ХСН. Она часто встречается у больных с тяжелой СН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Общий анализ мочи необходим для выявления протеинурии или глюкозурии - признаков заболевания почек или сахарного диабета соответственно.

При подозрении на гипер- или гипотиреоз показано *исследование функций щитовидной железы*.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

В последние годы преимущественно в отделениях скорой помощи в качестве инструмента диагностики СН широко используют определение содержания натрийуретических пептидов в плазме крови (рис. 23.21) [189]. Оценить содержание BNP и N-концевого про-BNP в плазме крови можно и в коммерческих клиниках. В клинической практике определение плазменных концентраций вышеуказанных пептидов используют в качестве тестов "на исключение": нормальная концентрация любого из пептидов у нелеченных пациентов означает крайне низкую степень вероятности СН у данного больного [189]. Повышенное содержание в плазме BNP и N-концевого про-BNP свидетельствует о том, что больной нуждается в дополнительном обследовании, включая ЭхоКГ. Таким образом, оценка плазменных концентраций натрийуретических пептидов позволяет экономично и эффективно использовать ЭхоКГ. Необходимо помнить, что предшествующее лечение может способствовать снижению концентрации натрийуретических пептидов до нормального уровня.

У женщин концентрация натрийуретических пептидов в плазме выше, кроме того, она увеличивается с возрастом; "нормальные" значения могут также различаться в зависимости от методики исследования [189]. Содержание натрийуретических пептидов в плазме крови, помимо ХСН, повышается и при других состояниях: ХПН, эмболии сосудов легких, гипертрофии ЛЖ, острой ишемии миокарда и при повышенном АД, но снижаются при ожирении. Поскольку различные кардиальные и некардиальные нарушения ведут к умеренному увеличению концентрации натрийуретических пептидов в плазме, существует "серая зона", объясняющая, почему натрийуретические пептиды используют как тест "на исключение", а не "на подтверждение" СН.

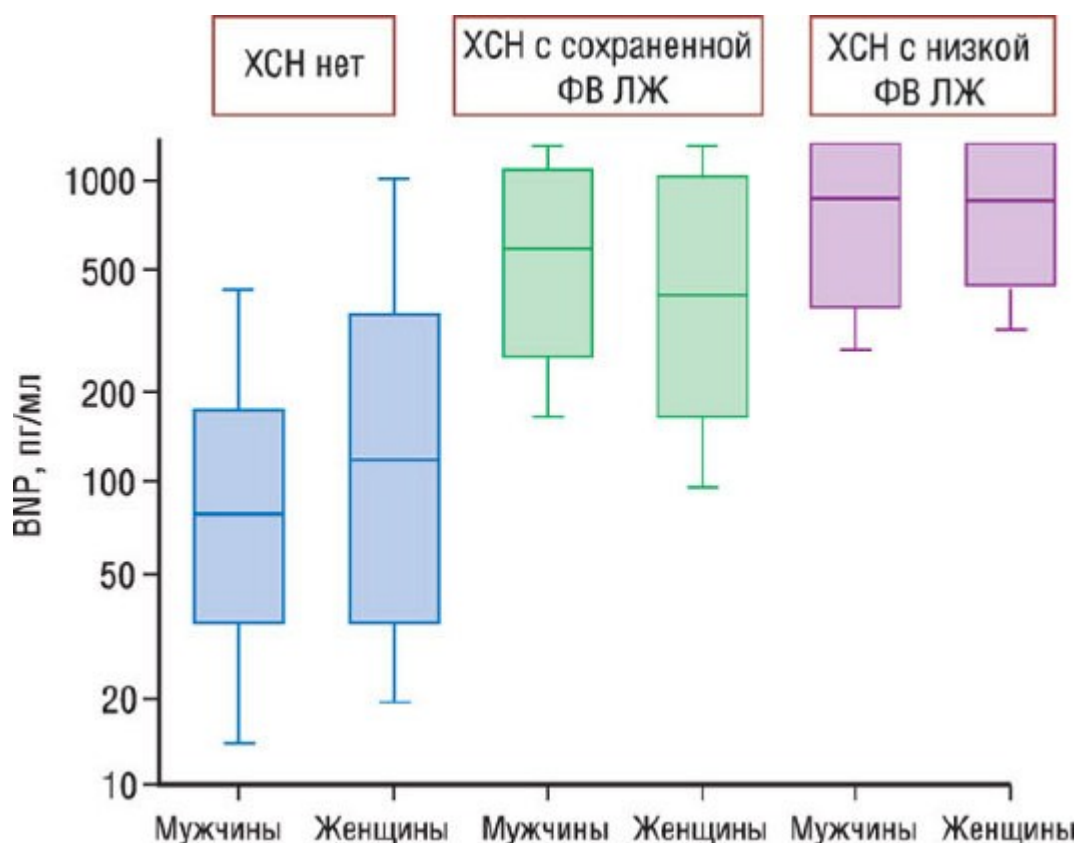


Рис. 23.21. Средние значения натрийуретического пептида В-типа, определенные у мужчин и женщин старше 70 лет с диспноэ на фоне отсутствия СН, и у больных с установленным окончательным диагнозом "сердечная недостаточность", разделенных на пациентов с систолической и диастолической ХСН. Источник (с разрешения): Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 2010-2017.

При ХСН с сохраненной ФВ содержание BNP в плазме крови значительно ниже, чем у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, хотя и выше, чем у лиц без СН (см. рис. 23.21) [127]. Связь повышения содержания натрийуретических пептидов плазмы с гипертрофией ЛЖ слабая [190]. У больных с нарушением расслабления миокарда и симптомами ХСН слабой выраженности, а также у больных, не имеющих клинической симптоматики, может быть нормальное содержание натрийуретических пептидов. Таким образом, низкие цифры натрийуретических пептидов в плазме крови не исключают СН с сохраненной ФВ, в то время как при более тяжелой диастолической дисфункции содержание натрийуретических пептидов может быть повышено [106, 127].

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ

В рекомендациях Европейского общества кардиологов трансторакальная доплеровская ЭхоКГ признана наиболее информативным исследованием у больных с подозрением на СН. ЭхоКГ - широкодоступный, быстрый, неинвазивный и безопасный способ, дающий обширную информацию о размерах камер сердца, толщине их стенок и показателях систолической и диастолической функций. Несмотря на ценность ЭхоКГ, в Европе сердечные функции оценивают приблизительно у 50% пациентов, обследуемых по подозрению на СН [191, 192]. Распространение переносных аппаратов для ЭхоКГ, наряду с возможностью удаленного анализа эхокардиограмм, улучшит эту ситуацию.

ФВ ЛЖ - ключевой параметр систолической функции, используемый для включения пациентов почти во все крупные клинические исследования. Систолическую функцию считают сниженной при ФВ ЛЖ < 0,40 и сохраненной, если ФВ ЛЖ > 0,50. Таким образом, остается "серая зона" в диапазоне 0,40-0,50. Однако ФВ ЛЖ - не самый точный метод оценки систолической функции, зависящий не только от состояния миокарда, но и от условий нагрузки на сердце.

Для определения ФВ ЛЖ наиболее часто применяют модифицированный метод Симпсона с использованием апикального суммирования 2D-изображений (рис. 23.22) [193]. Однако точность измерения ФВ ЛЖ этим способом зависит от возможности визуализации. Другие методы оценки

сократительной функции миокарда менее точны, особенно при региональной гипокинезии или акинезии. Тем не менее их используют, включая оценку фракции укорочения, индекса сферичности и индекса движения стенок ЛЖ.

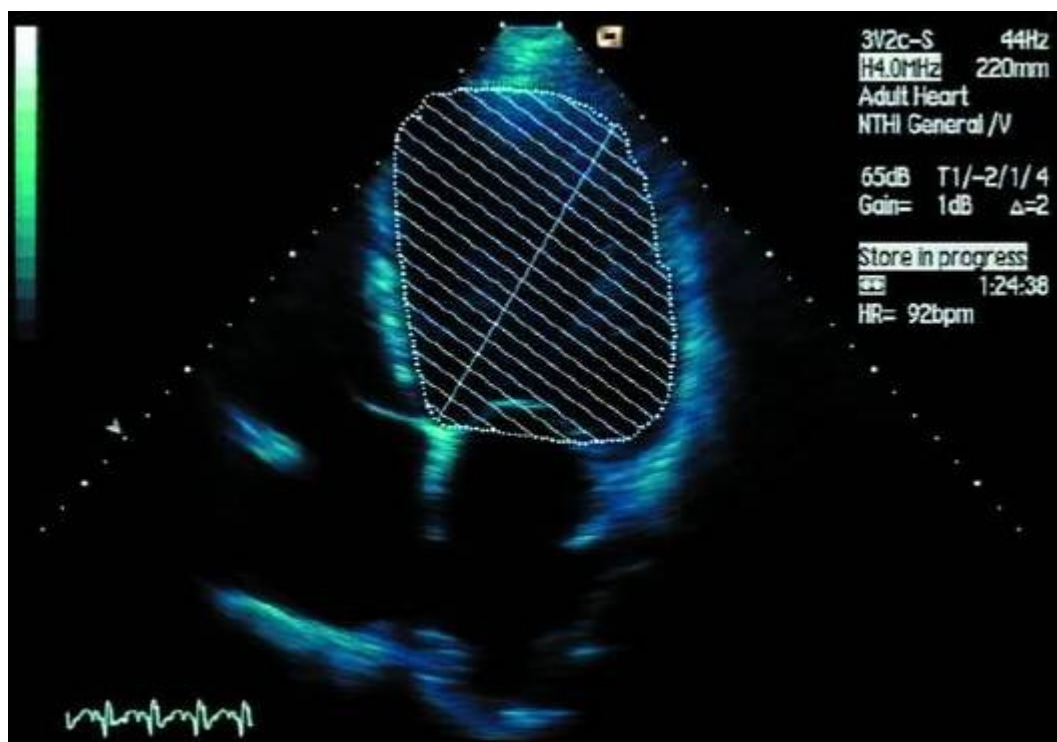


Рис. 23.22. Определение фракции выброса с использованием метода Симпсона. Представлено изображение, полученное в апикальной четырехкамерной позиции в конце диастолы. У данного больного - дилатационная кардиомиопатия с диаметром ЛЖ в конце диастолы 9,7 см.

Идентификация диастолической дисфункции сложнее и требует доказательства нарушения релаксации ЛЖ (рис. 23.23), определения растяжимости или ригидности в диастолу. По-прежнему идут споры о том, какие параметры использовать в рутинной практике [106, 194].

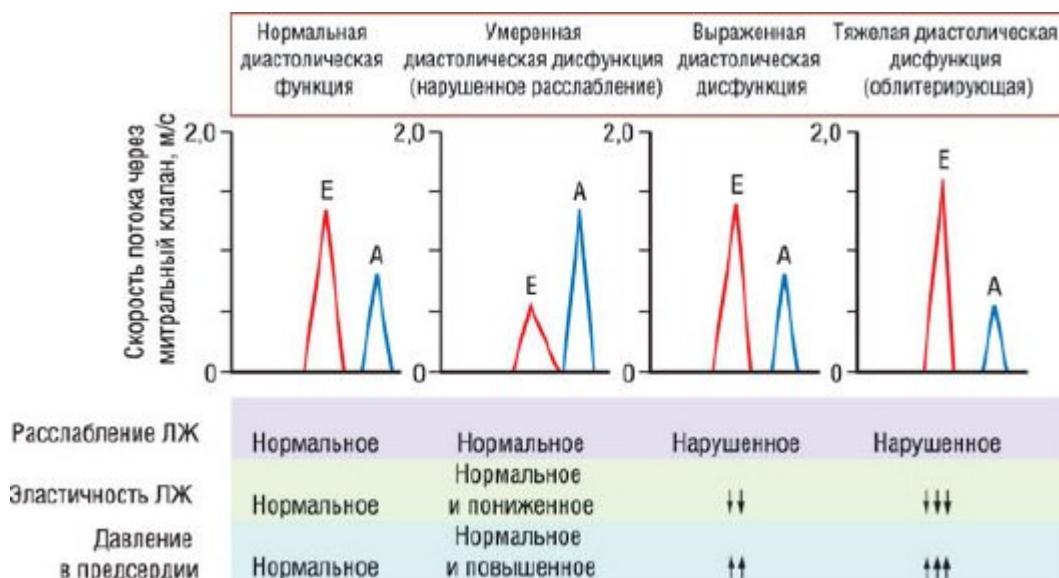


Рис. 23.23. Изображение диастолического наполнения ЛЖ и нарушенного расслабления. Умеренная диастолическая дисфункция вызвана аномально медленным расслаблением ЛЖ, сниженной скоростью раннего наполнения (волна E), увеличением скорости сокращения предсердия (волна A) и соотношением E/A ниже обычного. При прогрессировании заболевания сердца, когда повышено давление ЛП, скорость волны E и соотношение E/A такие же, как у здоровых лиц (псевдонормальный тип наполнения желудочков). При тяжелом поражении миокарда эластичность стенок желудочка резко

уменьшается (называется рестриктивным типом наполнения, потому что изначально был описан у пациентов с рестриктивной кардиомиопатией). Источник (с разрешения): Aurigemma G.P., Gaasch W.H. Diastolic Heart Failure // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1097-1105.

Обнаружение морфологических изменений, таких как дилатация ЛП или гипертрофия ЛЖ, а также ненормальные параметры диастолической функции ЛЖ весьма полезны для определения того, является ли диастолическая дисфункция клинически значимой. Нарушение диастолической функции миокарда имеет как диагностическое, так и прогностическое значение [106, 195].

Важно понимать, что термины "СН с сохраненной ФВ" и "СН в результате диастолической дисфункции" ("диастолическая СН") описывают пересекающиеся, но не идентичные состояния.

С помощью доплерографии можно оценить функционирование клапанного аппарата: недостаточность МК (см. рис. 23.14), систолическое давление в ЛА (на основании скорости трикуспидальной регургитации). Допплеровская ЭхоКГ позволяет оценить изменения сердечной структуры и функций на фоне терапии.

Значение новых ультразвуковых методик, например 3D-ЭхоКГ, оценивают в клинических испытаниях.

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Стресс-ЭхоКГ с добутамином или физической нагрузкой (см. главу 4) используют для выявления ишемии миокарда в качестве причины сердечной дисфункции и оценки жизнеспособности миокарда при наличии выраженной гипокинезии или акинезии. Ее можно применять для выявления "оглушения" и гибернации миокарда [196].

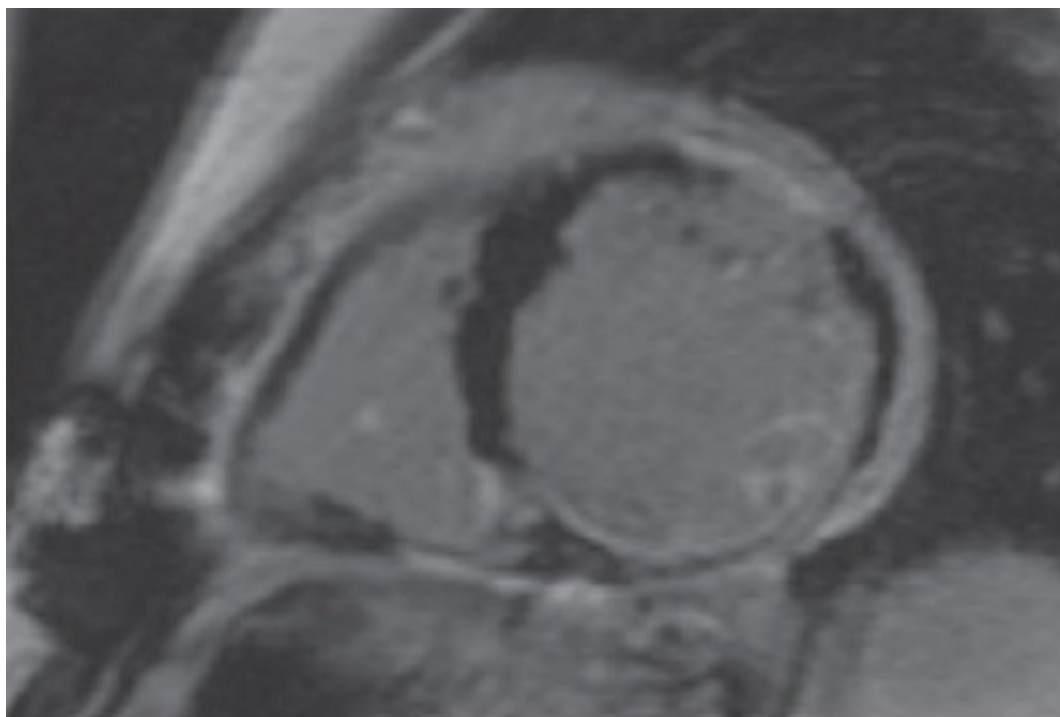
ПРОЧИЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕРДЦА

РАДИОНУКЛИДНАЯ ВЕНТРИКУЛОГРАФИЯ

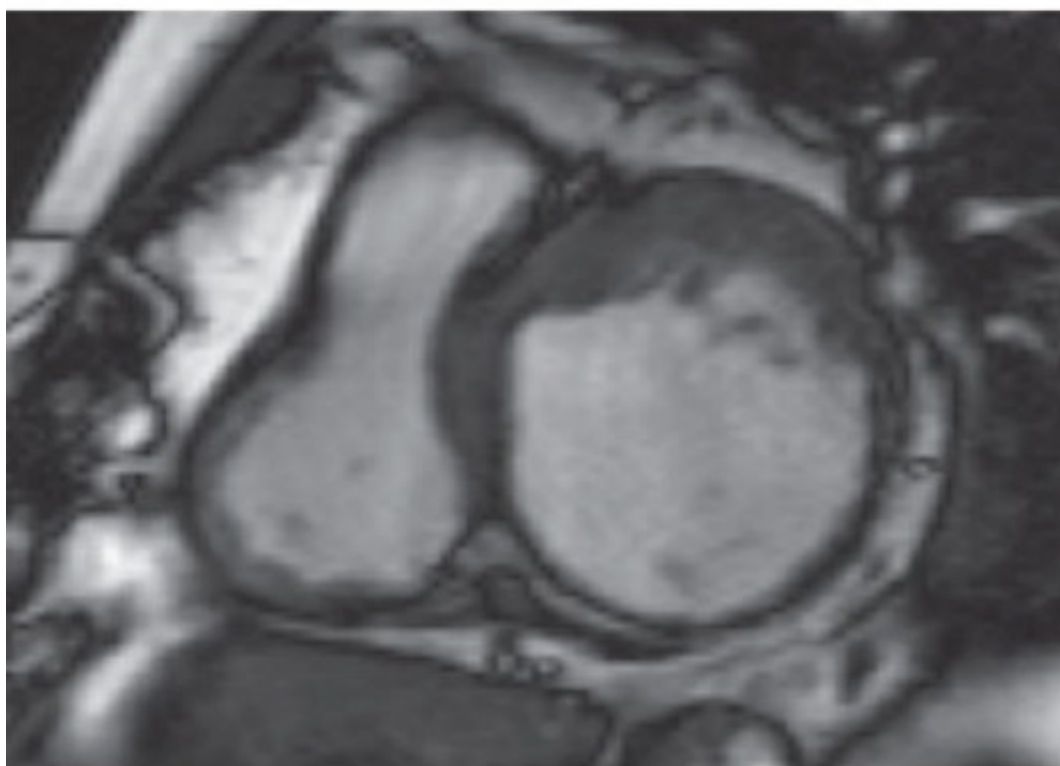
Этот метод позволяет определить объемы левого и правого желудочков и ФВ, но не является широкодоступным. Он не дает информации о функционировании клапанов, но более точно, чем ЭхоКГ, определяет функции ПЖ. Воспроизводимость этого метода также лучше.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 5)

Выполнение МРТ способствует более полному и воспроизводимому анализу строения и функций сердца, включая объемы камер и массу миокарда, общую и региональную сократимость [197]. При использовании контрастных веществ, таких как гадолиний, МРТ предоставляет информацию о кровоснабжении миокарда в покое (рис. 23.24) и после фармакологического вмешательства, служа "золотым стандартом" оценки объема камер сердца, массы миокарда и движения его стенок. По данным МРТ можно косвенно судить об этиологии специфических кардиомиопатий (к примеру, аритмогенной кардиомиопатии ПЖ) и специфических заболеваний сердечной мышцы. Однако это процедура дорога и не так широко доступна, как ЭхоКГ. Кроме того, МРТ невозможна, если у пациента установлен металлический имплантат, включая кардиостимулятор, а также больные довольно часто отказываются от этого исследования вследствие клаустрофобии и других факторов.



A



Б

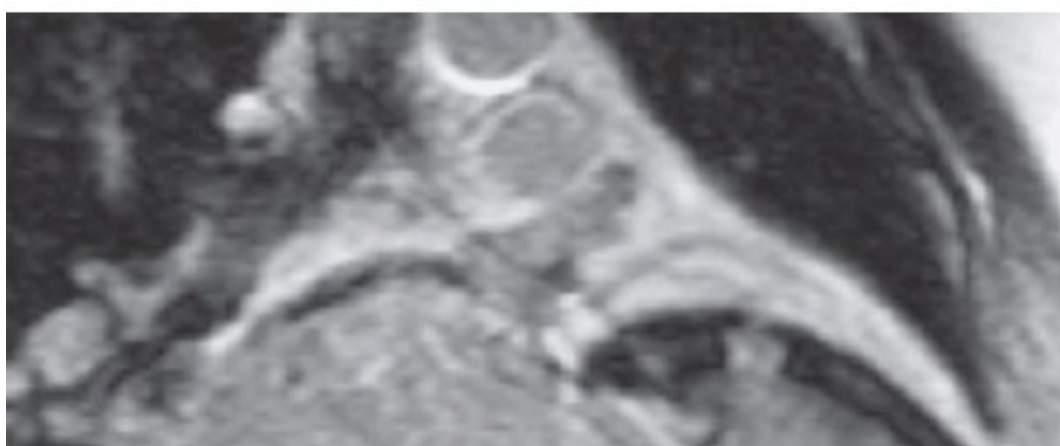


Рис. 23.24. А - контрастная магнитно-резонансная томограмма: обширный ИМ нижней стенки ЛЖ. Также присутствует инфаркт небольшой области передней стенки ЛЖ. Б - неконтрастное неподвижное изображение сердца в конце диастолы, демонстрирующее выраженное истончение нижней стенки ЛЖ и совпадающее с областью инфаркта. Выраженная дилатация желудочка и систолическая дисфункция. В - вертикальный вид по длинной оси у того же больного, демонстрирующий как обширный нижний инфаркт, так и меньший апикальный передний ИМ. Материал предоставлен Dr Patrick Mark, Western Infirmary, Glasgow.

ДРУГИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НАГРУЗОЧНАЯ ПРОБА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 25)

Тесты с физической нагрузкой на бегущей дорожке (тредмиле) или велоэргометре применяют для определения толерантности к физической нагрузке, их проводят в соответствии с последними рекомендациями [198]. Толерантность к физической нагрузке часто определяют с одновременным исследованием газообмена. Рекомендуют использовать ступенчатое увеличение мощности нагрузки. Определение пикового потребления кислорода и анаэробного порога отражает способность пациента к выполнению физической нагрузки, однако связь последней с величиной ФВ ЛЖ достаточно слаба. Оценку пикового потребления кислорода используют для определения прогноза и отбора больных на трансплантацию сердца. Пиковое потребление кислорода более 14 мл/кг в минуту ассоциируется с относительно благоприятным прогнозом, улучшение которого после трансплантации сердца маловероятно. Больные с пиковым потреблением кислорода <14 мл/кг в минуту имеют лучшую выживаемость в случае трансплантации сердца, а не медикаментозного лечения. Последнее значение служит одним из критериев, используемых для включения больных в лист ожидания трансплантации сердца [195]. Следует отметить, что исследования выживаемости больных, по результатам которых было определено именно это пороговое значение пикового потребления кислорода, проводили до появления современных методов лечения СН, таких как β -адреноблокаторы и РСТ.

ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Исследование функций легких показано больным, происхождение диспноэ у которых остается неясным, чтобы определить, вызвано оно сердечными или легочными причинами, или и теми, и другими. ХСН сама по себе ассоциируется с такими нарушениями функций легких [200], как снижение жизненной емкости легких, уменьшение их диффузионной способности в покое и при нагрузке, нарушение податливости легких и увеличение сопротивления дыхательных путей.

ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА

Катетеризация ЛА не является стандартной процедурой и применяется в чрезвычайных ситуациях, когда больной с ХСН не реагирует на терапию [201]. В ходе процедуры можно наблюдать изменения гемодинамики, вызванные медицинским вмешательством. Катетеризация ЛА показана больным с заболеваниями клапанов сердца, которым необходима хирургическая коррекция порока клапана, и пациентам, обследуемым перед трансплантацией сердца.

Коронарография показана больным с ХСН и стенокардией или признаками ишемии миокарда, если реваскуляризация миокарда возможна. Однако роль реваскуляризации миокарда при лечении СН, включая больных с гибернацией миокарда, еще предстоит определить [64, 202].

Коронарография также может быть показана больным с острой СН и развитием кардиогенного шока при отсутствии ответа на терапию.

Многие также полагают, что коронарография показана как диагностический тест больным с СН и систолической дисфункцией ЛЖ неизвестной этиологии.

Эндомиокардиальная биопсия левого или правого желудочка показана только при подозрении на специфический миокардит или специфическое заболевание миокарда и больным после трансплантации сердца для выявления отторжения трансплантата [203].

В целом инвазивные процедуры больным с СН показаны редко. Они не нужны для установления диагноза "сердечная недостаточность", но могут быть полезны в некоторых случаях для установления этиологии и наблюдения за состоянием больных.

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ

Амбулаторный ЭКГ-контроль необходим больным с различными нарушениями ритма и проводимости, при наличии сердцебиений, обмороков и для мониторинга частоты желудочкового ритма у больных с мерцательной аритмией.

Бессимптомная ранняя ЖЭС и нестойкая ЖТ часто встречаются при ХСН, но не ассоциируются с повышенным риском внезапной смерти.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Ниже представлен алгоритм диагностических мероприятий у больного с подозрением на СН (табл. 23.4).

Таблица 23.4. Пошаговый подход к диагностике сердечной недостаточности

Шаг 1. Уточнение наличия сердечной недостаточности
Оценка признаков и симптомов СН
Сбор анамнеза заболевания сердца
Выполнение первоочередных исследований: ЭКГ, рентгенографии легких, определение содержания BNP или N-концевого про-BNP в плазме крови
Объективная оценка дисфункции миокарда: выполнение доплеровской эхокардиографии
Выполнение ангиографии, МРТ
Шаг 2. Оценка клинического состояния
Оценка давности клинических проявлений: острая впервые возникшая/декомпенсированная/хроническая СН
Недостаточность правых или левых камер сердца
Оценка сопутствующих заболеваний
Оценка возраста и тяжести состояния
Шаг 3. Уточнение этиологии сердечной недостаточности
Оценка необходимости выполнения дополнительных диагностических исследований (например, коронарография, показатели центральной гемодинамики и т.д.)
Шаг 4. Выявление факторов, усугубляющих сердечную недостаточность
Анемия
Инфекционное поражение (в частности, легочной ткани)
Тахикардия (мерцательная аритмия)
Брадикардия

Эмболия сосудов легких
Гипертонический криз
Острая ишемия миокарда
Несоблюдение предписаний (диетических рекомендаций и/или режима приема препаратов)
Нарушения функций щитовидной железы
Прием ЛС (НПВС, ингибиторов ЦОГ ₂ , глитазонов, антиаритмических препаратов класса I, глюкокортикоидов, трициклических антидепрессантов)
Патология клапанов сердца
Острая ишемия миокарда
Шаг 5. Оценка прогноза
Оценка клинических факторов (к примеру, возраста, пола)
Оценка биологических факторов (например, АД, ФВ)
Оценка активности нейрогуморальных систем и цитокинов
Оценка электрической стабильности миокарда (к примеру, наличие или отсутствие БНПГ, аритмии)
Оценка структурных характеристик миокарда
Определение толерантности к физической нагрузке
Оценка показателей центральной гемодинамики
Оценка генетических факторов
Оценка сопутствующей патологии (например, наличие или отсутствие сахарного диабета)
Шаг 6. Наблюдение и лечение больного

ШАГ 1. УТОЧНЕНИЕ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Для этого необходимы наличие признаков и симптомов в покое или при нагрузке, указывающих на СН, а также объективные свидетельства нарушения строения и функций сердца, полученные предпочтительно с помощью ЭхоКГ. В выполнении этого исследования нет необходимости у больных с нормальной концентрацией натрийуретических пептидов в плазме крови, ранее не получавших лечение; у таких пациентов следует исключать другую причину их симптомов или признаков (см. рис. 23.16). В первую очередь проводят ЭКГ, рентгенографию грудной клетки и анализы крови. Оценка функции внешнего дыхания и нагрузочная проба помогут в случае сомнений по поводу диагноза.

Особую трудность может представлять диагностика ХСН с сохраненной ФВ, и в этом случае необходимо исключить другие возможные причины симптомов. СН с сохраненной ФВ ЛЖ может сосуществовать с другими сопутствующими заболеваниями, к примеру хронической легочной недостаточностью и анемией (рис. 23.25 и 23.26).

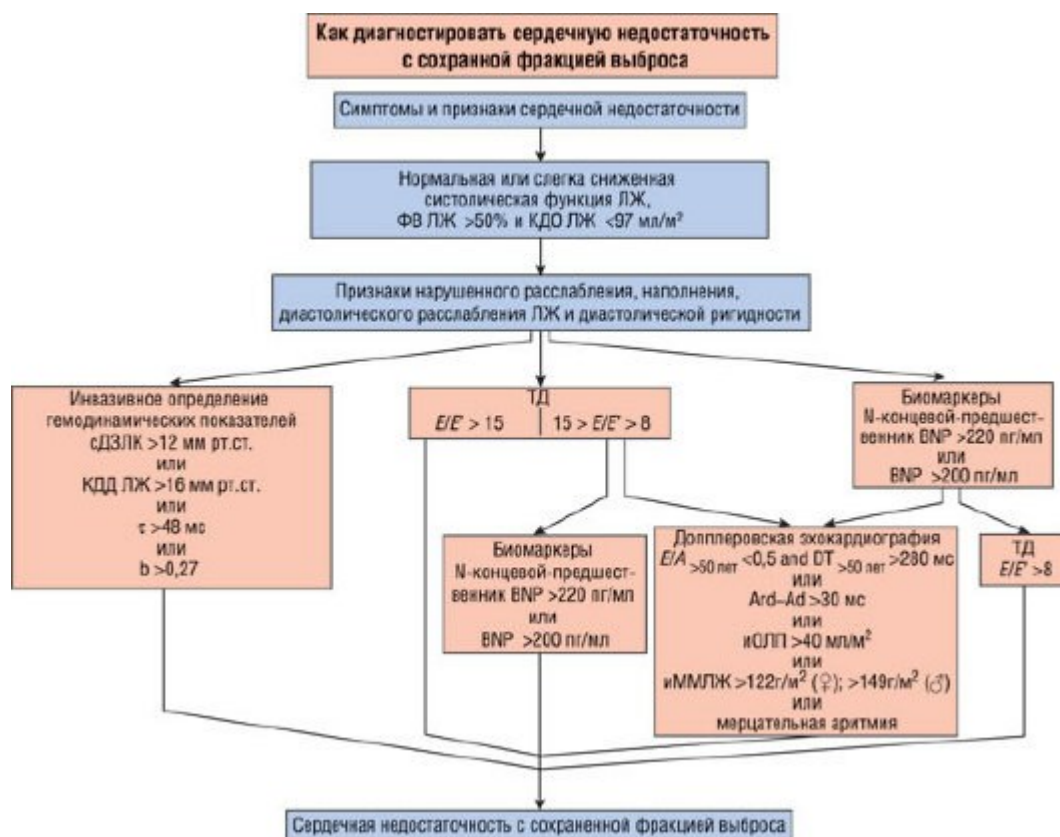


Рис. 23.25. Диагностический алгоритм "Как диагностировать СН с сохраненной ФВ" у пациента с подозрением на СН и сохраненной ФВ. сДЗЛК - среднее давление заклинивания легочных капилляров; t - константа времени расслабления ЛЖ; b - константа ригидности ЛЖ; ТД - тканевая доплерография; E - скорость начального потока на МК; E' - начальная скорость удлинения по результатам тканевой доплерографии; NT-proBNP - N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид; BNP - мозговой натрийуретический пептид; E/A - соотношение начальной (E) и конечной (A) скоростей потока на МК; DT - время замедления; иММЛЖ - индекс массы миокарда ЛЖ; иОЛП - индекс объема ЛП; Ard - длительность обратного потока в легочных венах в систолу предсердий; Ad - длительность предсердной волны МК. Источник (с разрешения): Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.

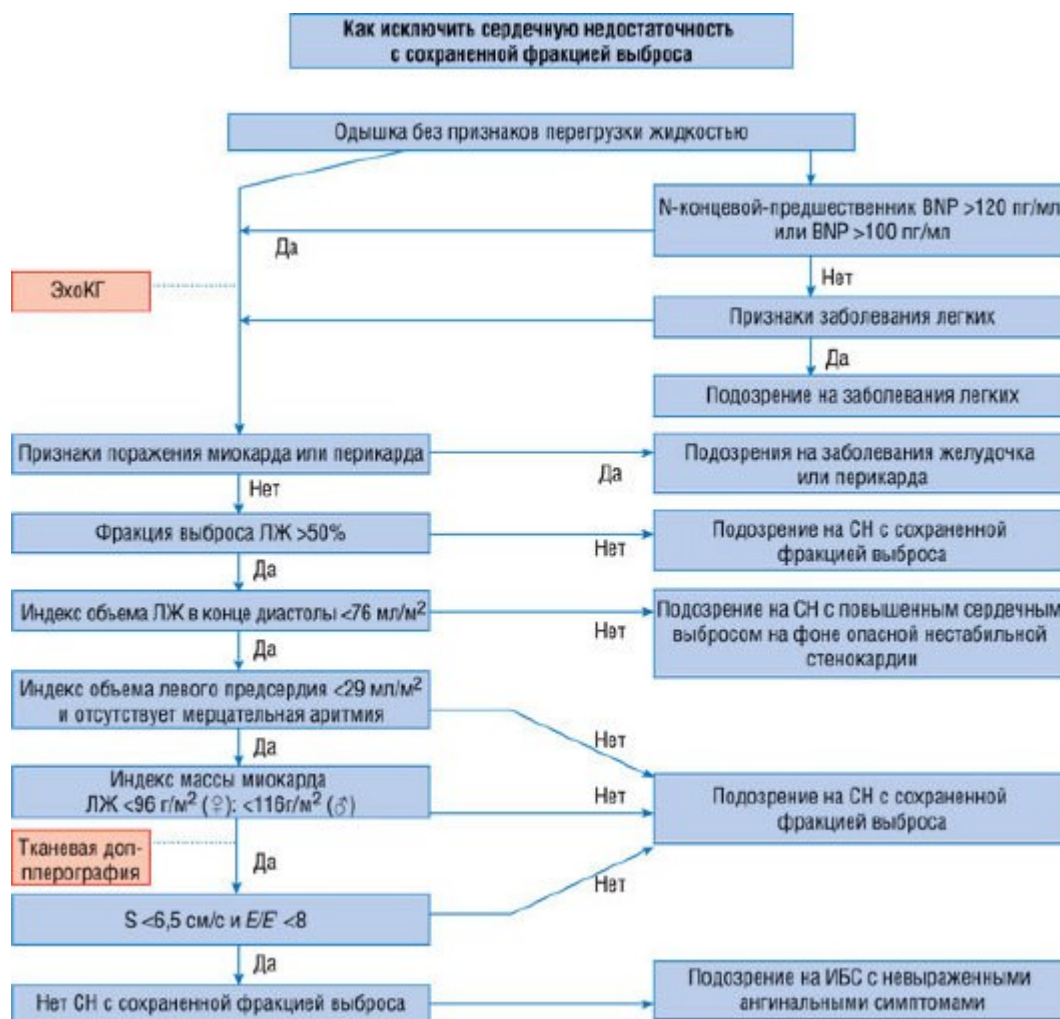


Рис. 23.26. Диагностический алгоритм "Как исключить СН с сохраненной ФВ у больных с одышкой и без признаков перегрузки объемом". S - пиковая систолическая скорость сокращения миокарда по результатам тканевой доплерографии. Источник (с разрешения): Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.

ШАГ 2. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Данный этап включает следующие моменты.

- Оценка клинического профиля: у пациента может быть острая впервые возникшая СН (к примеру, после ИМ, острой или подострой декомпенсации ХСН) или острая либо подострая СН после ранее бессимптомной сердечной дисфункции. Больной может жаловаться на одышку или быструю утомляемость (либо на то и другое) и иметь слабо выраженные клинические проявления. В других случаях такие жалобы могут сопровождаться наличием периферических отеков или требовать интенсивной терапии в связи с отеком легких. Больные с сохраненной ФВ ЛЖ старше, среди них чаще встречаются женщины, более распространена артериальная гипертензия, но менее вероятно наличие III тона сердца [106]. Для оценки тяжести симптомов используют классификации Киллипа (Killip) и NYHA - в острых и хронических случаях соответственно. При острой впервые выявленной СН, связанной с гемодинамической катастрофой (разрыв папиллярной мышцы МК или МЖП), АД может быть значительно снижено (рис. 23.27).

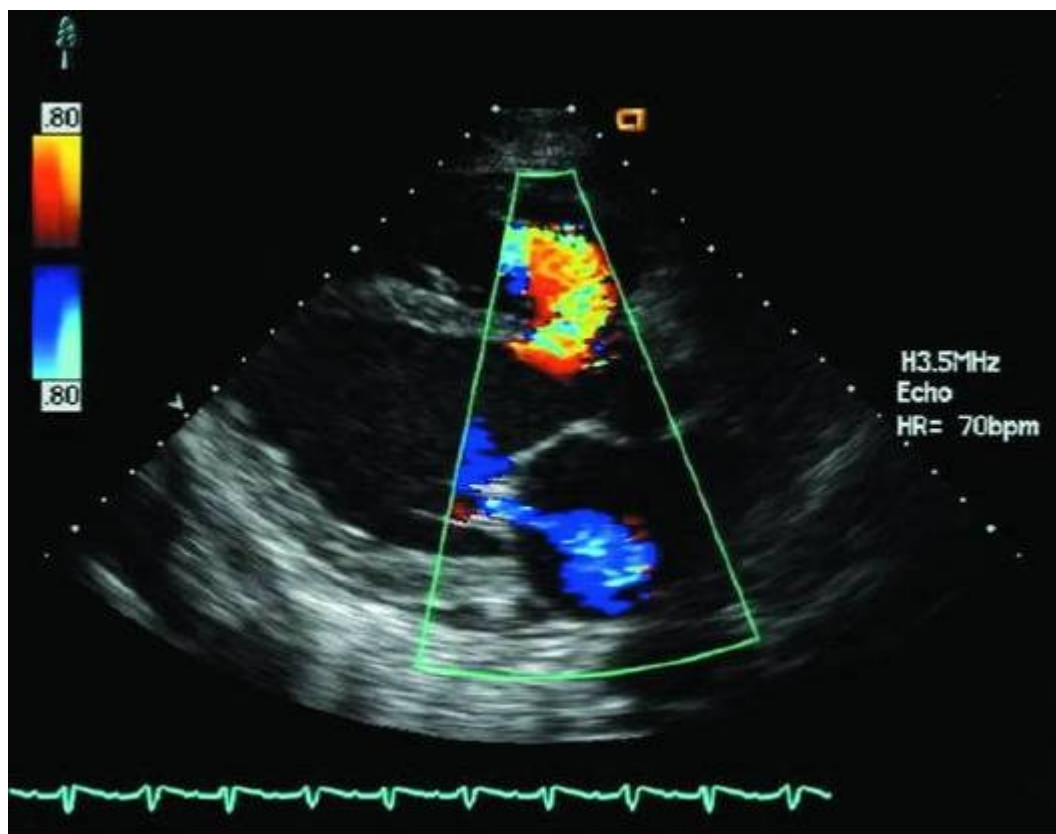


Рис. 23.27. Изображение регургитации на МК и разрыва МЖП после ИМ, полученное при помощи тканевой доплерографии.

- При тяжелой СН рекомендована другая система классификации. Она основана на оценке наличия/отсутствия признаков застоя и адекватного/недостаточного кровоснабжения тканей. Выделяют четыре клинических ситуации: кожа у больного "сухая-теплая" (dry-warm), "влажная-теплая" (wet-warm), "сухая-холодная" (dry-cold) и "влажная-холодная" (wet-cold) [1, 204]. Более высокий риск неблагоприятного исхода у "влажных" больных с недостаточным или нормальным кровоснабжением, чем у "сухих".
- Необходимо выявить сопутствующие заболевания (например, нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет и ХПН), способные осложнить ведение больных и повлиять на прогноз. С возрастом доля пациентов, имеющих многочисленные заболевания, увеличивается. По результатам Европейского исследования СН (Euro Heart Failure Survey), у 9% больных с ХСН ранее было диагностировано острое, а у 10% - преходящее нарушение мозгового кровообращения, у 27% - сахарный диабет, у 12% - деменция, у 17% - дисфункция почек, а у 32% - заболевания легких [191].

ШАГ 3. УТОЧНЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ИБС и артериальная гипертензия - самые распространенные причины развития СН в западных странах, вклад этих заболеваний в ее возникновение увеличивается и в развивающихся странах. По результатам исследования Euro Heart Failure Survey, ИБС была самой распространенной причиной СН: у 40% больных был диагностирован ИМ, у 51% - стенокардия, у 53% - артериальная гипертензия [191]. Насколько обширное обследование требуется для выявления основного заболевания сердца - определяют индивидуально, с учетом особенностей больного (возраст, тяжесть СН и сопутствующих заболеваний) и потенциальной обратимости сердечной дисфункции (к примеру, патология клапана сердца и обратимая ишемия).

ШАГ 4. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, УСУГУБЛЯЮЩИХ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Декомпенсация ХСН часто ассоциируется с сопутствующими факторами, оказывающими следующее действие:

- усиливают катаболизм - гипертиреоз, лихорадка, инфекции (для предотвращения последних рекомендуют предлагать больным с ХСН вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции) [1];
- уменьшают минутный объем сердца (выраженная тахикардия или брадикардия);
- влияют на транспорт кислорода (анемия) или кислородный обмен (легочная инфекция);
- вызывают внезапную гемодинамическую перегрузку (эмболия сосудов легких или гипертонический криз) или перегрузку жидкостью (чрезмерное потребление поваренной соли, несоблюдение диеты или режима медикаментозной терапии);
- обуславливают возникновение эпизодов ишемии (см. табл. 23.4).

Загрязнение воздуха и сезонный перепад температур могут увеличивать риск декомпенсации и госпитализации больных с ХСН [200, 201].

Особенно опасным может быть приступ мерцательной аритмии, потому что в этой ситуации увеличение частоты сокращения желудочков приводит к сокращению времени их диастолического наполнения и возрастанию риска ишемии; одновременно уменьшается вклад сокращения предсердий в заполнение желудочков [205, 206].

ШАГ 5. ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

Оценка прогноза при ХСН по-прежнему представляет собой важную проблему. Количество клинических, этиологических, сопутствующих, биологических, гемодинамических, структурных, функциональных и нейрогуморальных изменений, каждое из которых ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, велико и указывает на то, что простого метода оценки риска смерти или повторной госпитализации у больных с данным синдромом не существует (табл. 23.5) [209, 210]. Большинство исследований проводили у больных с систолической дисфункцией, поэтому о факторах, определяющих прогноз пациентов с сохраненной систолической функцией, известно немного.

Таблица 23.5. Прогностические маркеры

Клинические факторы
Возраст, этническая принадлежность, функциональный класс ХСН
Признаки застоя, повышение давления в яремных венах, III тон сердца, низкое систолическое АД
Сахарный диабет, дисфункция почек, депрессия
Ишемическая этиология СН
Показатели биохимического анализа крови
Содержание натрия в сыворотке крови
Содержание креатинина в сыворотке крови/клиренс креатинина
Содержание гемоглобина в крови
Активность нейрогормонов и цитокинов
Ренина плазмы
Ангиотензина II
Альдостерона

Галектина-3
Норадреналина
Эндотелина-1
Адреномедуллина/про-адреномедуллина
Натрийуретического пептида типа В/Н-концевого про-BNP
Фактора некроза опухолей α
Вазопрессина
Критерии электрической стабильности миокарда
Ширина комплекса QRS
Гипертрофия ЛЖ
Мерцательная аритмия
Желудочковая аритмия
Вариабельность сердечного ритма
Структурные характеристики миокарда
Размеры ЛЖ и фракция укорочения
Рентгенографическое определение кардиоторакального индекса (норма $<0,55$)
Индекс движения стенок*
ФВ ЛЖ (норма $>0,40$)
Рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ
Показатели функций ПЖ*
Митральная регургитация
Давление в ЛА
Результаты тестов с физической нагрузкой/изменения показателей гемодинамики в покое и при нагрузке
Кардиореспираторный тест - максимальное потребление кислорода (норма >20 мл/кг в минуту [†])
Тест с 6-минутной ходьбой (норма >600 м) [†]

Сердечный индекс (норма $>2,5$ л/мин на 1 м^2)
КДД ЛЖ/ДЗЛА (норма <12 мм рт.ст.)

Примечания. * - могут использоваться различные параметры и классификации, поэтому невозможно указать нормальные значения и среднее отклонение от нормы. † - функциональная способность значительно различается в зависимости от предшествующей физической формы, возраста и пола; указанные значения служат ориентировочными для людей старше 65 лет.

Кроме того, при острой и хронической СН оценку прогноза проводят по-разному. При острой СН оценивают смертность в период госпитализации и смертность (или повторную госпитализацию) в течение 3-6 мес. При ХСН для оценки прогноза рассматривают долгосрочную выживаемость (более 1 года) и количество повторных госпитализаций.

Факторы, предрасполагающие к общей летальности или смертности вследствие недостаточности сократительной функции сердца, необязательно связаны с повышением риска внезапной смерти.

Еще одна проблема состоит в том, что трудно экстраполировать оценку риска, основанную на небольшом количестве отобранных больных, получающих традиционное лечение (включая низкую частоту назначения иАПФ и β -адреноблокаторов) на общую популяцию больных с ХСН.

Изменяющаяся тактика лечения ХСН также затрудняет разработку простого прогностического алгоритма. β -Адреноблокаторы, например, оказывают более существенное влияние на ремоделирование миокарда, чем на толерантность к физической нагрузке, поэтому роль этих независимых предикторов может различаться у больных в зависимости от присутствия в схеме терапии этой группы препаратов.

Значимость различных прогностических факторов может меняться со временем: выраженность активации нейрогуморальных систем различна в разные периоды заболевания. Относительный вклад возросшего количества нейрогуморальных факторов в прогноз может варьировать, а о связи долгосрочного прогноза с динамикой концентрации в плазме биохимических маркеров на фоне лечения известно совсем мало [211, 212].

Некоторые параметры могут потерять свою прогностическую ценность при более сложном статистическом анализе.

Отдельные маркеры прогноза имеют ценность лишь в определенных условиях. Так, резкое снижение толерантности к физической нагрузке и уменьшение поглощения кислорода имеют значение при тяжелой СН, но не у больных с легкой или умеренной СН. Эти критерии используют для отбора больных на трансплантацию сердца. Необратимость высокой легочной гипертензии - признак неблагоприятного прогноза после пересадки сердца или имплантации искусственного ЛЖ [199].

ШАГ 6. НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

Правильно установленный диагноз - обязательная предпосылка для оптимального лечения [1]. Однако назначение диуретических препаратов может потребоваться до завершения обследования. Дальнейшее лечение СН зависит от специфики основного заболевания сердца (протезирование клапана показано при стенозе устья аорты), функционального статуса (назначение антагонистов альдостерона необходимо больным с ХСН III-IV ФК), сопутствующих заболеваний (использование варфарина у больных с мерцательной аритмией) и результатов исследований (выполнение РСТ больным с широким комплексом QRS). Терапию следует назначать с учетом противопоказаний для лечения (необходимо с осторожностью применять иАПФ при стенозе устья аорты, β -адреноблокаторы - при АВ-блокаде, спиронолактон - при дисфункции почек и т.п.).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения при ХСН состоят в том, чтобы облегчить симптомы, избежать повторной госпитализации и предотвратить преждевременную смерть.

Лечение, исследование, год публикации	N	Тяжесть СН	Смертность в первый год у больных, принимающих плацебо/контрольной группы	Предшествующее лечение**	Добавления к терапии	Длительность исследования, годы	Первичная конечная точка	ОСР, %**	Предотвращение событий на 1000 больных, получавших лечение††		
									Смерть	Госп-ци	Смерть или

										я по СН	гос- п- ция по СН
Ингибиторы АПФ											
CONSENSUS, 1987	253	Конечная стадия	52	Спиро	Эналаприл 20 мг 2 раза в день	0,54 [†]	Смерть	40	146	-	-
SOLVD-T, 1991	2569	Легкая - тяжелая	15,7	-	Эналаприл 20 мг 2 раза в день	3,5	Смерть	16	45	96	108
β-Адреноблокаторы											
CIBIS-2, 1999	2647	Умеренная - тяжелая	13,2	иАПФ	Бисопролол 10 мг 1 раз в день	1,3 [†]	Смерть	34	55	56	-
MERIT-HF, 1999	3991	Легкая - тяжелая	11,0	иАПФ	Метопролол 200 мг 1 раз в день	1,0 [†]	Смерть	34	36	46	63
COPERNICUS, 2001	2289	Тяжелая	19,7	иАПФ	Карведилол 25 мг 2 раза в день	0,87 [†]	Смерть	35	55	65	81
SENIORS, 2005	2128	Легкая - тяжелая	8,5	иАПФ + Спиро	Небиволол 10 мг 1 раз в день	1,75	Смерть или госпитализация по поводу СН	14	23	0	0
БРА											
Val-HeFT, 2001	5010	Легкая - тяжелая	8,0	иАПФ	Валсартан 160 мг 2 раза в день	1,9	Сердечно-сосудистая смерть или заболеваемость	13	0	35	33 ^{††}
CHARM-Alternative, 2003	2028	Легкая - тяжелая	12,6	ББ	Кандесартан 32 мг 1 раз в день	2,8	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу	23	30	31	60

							СН				
CHARM-Added 2003	25 48	Умеренная - тяжелая	10,6	иАПФ + ББ	Кандесартан 32 мг 1 раз в день	3,4	Сердечно-сосудистая смерть или госп-ция по поводу СН	15	28	47	39
Блокада действия альдостерона											
RALES, 1999	16 63	Тяжелая	25	иАПФ	Спиринолактон 25-50 мг 1 раз в день	2,0 [†]	Смерть	30	113	95	-
Гидралазин/изосорбида динитрат											
V-HeFT-1, 1986	45 9	Легкая - тяжелая	26,4	-	Гидралазин 75 мг 4 раза в день. ИСДН 40 мг 4 раза в день	2,3	Смерть	34	52	0	-
A-HeFT, 2004	10 50	Умеренная - тяжелая	9,0	иАПФ + ББ + спиро	Гидралазин 75 мг 3 раза в день. ИСДН 40 мг 3 раза в день	0,83 [†]	Комбинированный показатель	-	40	80	-
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты											
GISSI-HF, 2008	69 75	Легкая - тяжелая	9,0	иАПФ + ББ + спиро	Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты 1 г 1 раз в день	3,9	Смерть. Смерть или сердечно-сосудистая госп-ция	9 8	18	0	-
Сердечные гликозиды											
DIG, 1997	68 00	Легкая - тяжелая	11,0	иАПФ	Дигоксин	3,1	Смерть	0	0	79	73
Физические упражнения											

HF-ACTION, 2009	2331	Легкая - тяжелая	6,0	иАПФ + ББ + спиро	Физическое упражнение	2,5	Смерть или сердечно-сосудистая госп-ция	11	0	-	-
РСТ											
COMPANION, 2004	925	Умеренная - тяжелая	19,0	иАПФ + ББ + спиро	РСТ	1,35 [†]	Смерть или любая госп-ция	19	38	-	87
CARE-HF, 2005	813	Умеренная - тяжелая	12,6	иАПФ + ББ + спиро	РСТ	2,45	Смерть или сердечно-сосудистая госп-ция	37	97	151	184
РСТ-Д											
COMPANION, 2004	903	Умеренная - тяжелая	19,0	иАПФ + ББ + спиро	РСТ-ИКД	1,35 [†]	Смерть или любая госп-ция	20	74	-	114
ИКД											
SCD-HeFT, 2005	1676	Легкая - тяжелая	7,0	иАПФ + ББ	ИКД	3,8	Смерть	23	-	-	-
ВЖС											
REMATCH, 2001	129	Конечная стадия	75	иАПФ + спиро	Искусственный ЛЖ	1,8	Смерть	48	282	-	-

Примечания. * За исключением активно-контролируемых исследований (больные с сохраненной и низкой фракцией ЛЖ были включены в исследования CONSENSUS и SENIORS). ** Более чем у трети больных иАПФ + ББ означает, что иАПФ применяется почти у всех пациентов, а β-адреноблокатор у большинства. Большинство пациентов также принимали диуретики, а многие - дигоксин (за исключением исследования DIG). Спинолактон применяли в базовой дозе у 5% больных в исследовании Val-HeFT, 8% - MERIT-HF, 17% - CHARM-Added, 19% - SCD-HeFT, 20% - COPERNICUS, 24% - CHARM Alternative. *** Относительное снижение риска в первичной конечной точке. Госпитализация по ХСН, пациенты, госпитализированные хотя бы 1 раз в связи с ухудшающейся ХСН; некоторые пациенты были госпитализированы несколько раз. [†] Рано прекращено для оценки пользы. ^{††} Индивидуальные исследования не могли быть проведены, чтобы оценить воздействие лечения на эти исходы. ^{†††} Первичная конечная точка, которая также включала лечение СН лекарствами в/в в течение 4 ч или более без госпитализации и реанимации после остановки сердца (и то, и другое добавило незначительные цифры).

Обозначения: ББ - β -адреноблокатор; РСТ-Д - устройство РСТ с дефибриллятором; СС - сердечно-сосудистый; госп-ция - госпитализация; ИСДН - изосорбида динитрат; оп. - опубликовано; спиро - спиронолактон; ВЖС - вспомогательная желудочковая система.

Исследования. A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) - Исследование СН у афро-американцев; CARE HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) - Сердечная ресинхронизация при ХСН; COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) - Исследование по применению карведилола у больных с тяжелой ХСН; CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) - Исследование по применению бисопролола у больных с ХСН; COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) - Сравнение медикаментозного лечения, кардиостимуляции и дефибрилляции при ХСН; CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) - Скандинавское исследование по применению эналаприла у больных с тяжелой СН; DIG (Digitalis Investigation Group) - Исследование по применению дигоксина; GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico - Heart Failure) - Итальянская группа по изучению выживших после ИМ с СН; HF-ACTION (Heart Failure- A Controlled Trial Investigating Outcomes Exercise TraiNing) - Контролируемое исследование влияния физических упражнений на исходы; MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure) - Исследование по применению формы метопролола замедленного высвобождения в лечении больных с ХСН; RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) - Исследование эффективности применения спиронолактона (альдактона*) в комплексном лечении больных с тяжелой ХСН; REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) - Рандомизированное исследование использования механических вспомогательных систем для лечения ХСН; SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) - Исследование влияния небиволола на исходы и повторную госпитализацию у пожилых больных с ХСН; SOLVD-T (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment) - Исследование по применению эналаприла в лечении больных с дисфункцией ЛЖ и клинически выраженной ХСН; V-HeFT (Vasodilator Heart Failure Trial) - Исследование применения сосудорасширяющих средств при ХСН; Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) - Исследование применения валсартана при СН.

Изменено (с разрешения): McMurray J.J., Pfeffer M.A. Heart failure // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 1877-1889.

ДИУРЕТИКИ

Механизм действия

Диуретики действуют путем блокирования реабсорбции натрия на определенных участках почечных канальцев, усиливая выведение натрия и воды с мочой.

Клиническая польза

Хотя по данным крупных исследований не доказано, что диуретики снижают смертность и заболеваемость, они показаны почти всем больным с симптомной СН для облегчения диспноэ и признаков задержки натрия и воды ("застоя"), то есть периферических отеков и отека легких [213, 214]. Никакое другое лечение не облегчает симптомов и признаков перегрузки натрием и жидкостью так быстро и эффективно. Если больному однажды потребовался диуретик, то лечение, как правило, необходимо в течение всей оставшейся жизни, хотя доза и тип препарата могут различаться.

Практическое применение

Основной принцип лечения мочегонными препаратами состоит в том, чтобы назначить минимальную дозу диуретика, необходимую для поддержания состояния без отека ("сухая масса") [213]. Чрезмерное применение диуретических препаратов может привести к электролитному дисбалансу, такому как гипонатриемия, гипокалиемия (с риском развития дигиталисной интоксикации), гиперурикемия (с риском возникновения подагры) и уремия. Риск развития дисфункции почек повышается на фоне применения НПВС. Гиповолемия, вызванная диуретиками, может привести к симптоматической артериальной гипотензии и преренальной почечной недостаточности. Ограничение потребления натрия с пищей может способствовать снижению, но не устранению потребности в мочегонных. Дозирование диуретика должно быть гибким, с периодами увеличения дозы при признаках задержки жидкости (при усилении симптомов ХСН, увеличении массы тела, отеков) и ее уменьшении при развитии гиповолемии (к примеру, вследствие повышенной потери электролитов при гастроэнтерите, сниженного потребления жидкости либо того и другого).

Некоторым пациентам с невыраженными симптомами СН (II ФК по NYHA) может быть достаточно тиазидного диуретика. При наличии отеков или сопутствующей дисфункции почек обычно

требуется петлевой диуретик, такой как фуросемид. Этот препарат быстро, по сравнению с более длительным и более мягким эффектом тиазидного диуретика, вызывает обильный, но относительно кратковременный диурез. Время приема петлевого диуретика можно откорректировать в соответствии с социальной активностью больного: отложить или даже пропустить его прием, если пациенту необходимо уехать или заняться деятельностью, которой может помешать действие препарата. При ХСН эффекты петлевого диуретика могут быть уменьшены из-за усиленной реабсорбции натрия в дистальном канальце. Эту проблему можно решить, используя комбинацию петлевого диуретика с тиазидным, который действует синергетически с петлевым диуретиком, блокируя реабсорбцию натрия в других сегментах нефрона [215]. Эта комбинация требует более частого контроля состава электролитов и функций почек для выявления гипонатриемии, гипокалиемии и прerenальной уремии.

При резистентности к действию диуретиков, принимаемых внутрь, может потребоваться в/в введение петлевого диуретика в форме болюсной инъекции или длительной инфузии [216]. Неясно, почему вырабатывается резистентность, но важными считают такие факторы, как нарушенное всасывание диуретиков вследствие отека кишечника, артериальная гипотензия, сниженный почечный кровоток и адаптивные изменения нефрона. В случаях тяжелой резистентной перегрузки объемом можно назначить ультрафильтрацию крови [217].

Больным с ХСН III-IV ФК следует назначать антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон, который увеличивает экскрецию натрия, но не калия [218]. Пациентам, получающим комбинацию диуретических препаратов, требуется регулярный контроль биохимического анализа крови и клинического статуса. Применение калийсберегающего диуретика или антагониста альдостерона наряду с иАПФ или БРА (лечение всеми тремя не рекомендовано) требует особого внимания и контроля гиперкалиемии [219].

Диуретики высокоэффективны для облегчения симптомов и признаков ХСН, но одного их назначения при СН недостаточно. Для замедления патофизиологического прогрессирования, поддержания стабильности клинического состояния, снижения риска госпитализации и преждевременной смерти необходимо добавление других препаратов.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Механизм действия

Эти препараты блокируют АПФ - фермент, превращающий инертный декапептид ангиотензин I в активный октапептид ангиотензин II. Считают, что увеличение количества ангиотензина II оказывает неисчислимы вредные воздействия, описанные ранее, стимулируя рецепторы ангиотензина II 1-го типа. иАПФ снижают расщепление брадикинина (поскольку АПФ одновременно обладает функциями его разрушения, будучи кининазой II). Повышение концентрации брадикинина в тканях имеет такие полезные последствия, как вазодилатация, подавление ремоделирования, антитромботическое действие, хотя их значение не до конца ясно. Накопление брадикинина отвечает за два побочных эффекта приема иАПФ: кашель и ангионевротический отек.

Клиническая польза

Лечение иАПФ рекомендовано всем больным с систолической дисфункцией независимо от выраженности или этиологии симптомов. иАПФ не заменяют терапию мочегонными средствами, но уменьшают гипокалиемию, вызванную их применением. При сочетанном применении иАПФ, диуретиков и дигоксина уменьшается размер ЛЖ, улучшается его систолическая функция, уменьшается выраженность симптомов, количество госпитализаций, улучшается выживаемость больных (рис. 23.29, см. табл. 23.6) [220, 221]. При этом снижается риск развития ИМ и, возможно, мерцательной аритмии [222].

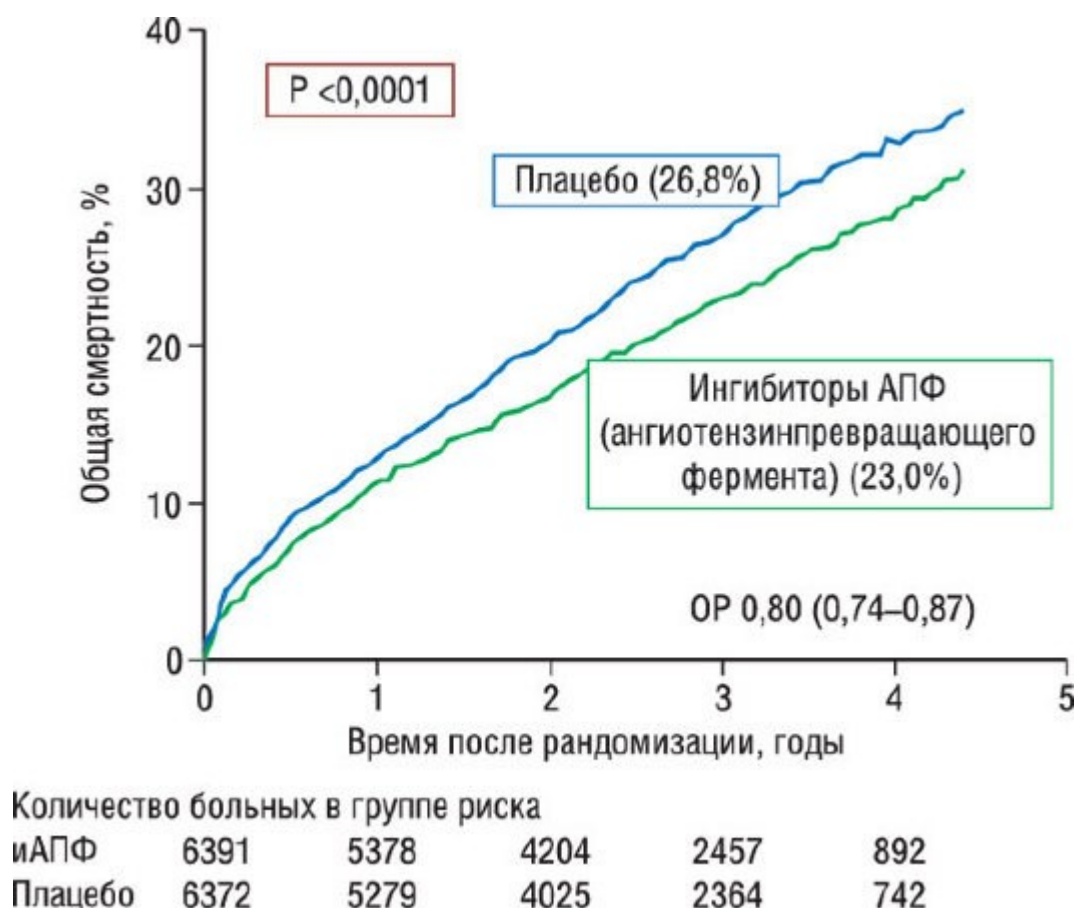


Рис. 23.29. Метаанализ долгосрочных (продолжительность >1 года) плацебо-контролируемых исследований (>1000 пациентов) иАПФ у больных с ХСН или дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ. Источник (с разрешения): Flather M.D., Yusuf, Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 1575-1581.

Практическое применение

Больному с ХСН иАПФ следует назначать как можно раньше [219]. Противопоказания включают артериальную гипотензию, сопровождающуюся клиническими симптомами, выраженный стеноз устья аорты и двусторонний стеноз почечных артерий. Последний часто ассоциируется с увеличением содержания в крови мочевины и креатинина из-за снижения кровоснабжения почек в результате уменьшения синтеза ангиотензина. Терапию иАПФ следует начинать с низких доз (табл. 23.7) и постепенно увеличивать до целевой дозы; эффективность доказана клиническими испытаниями (табл. 23.8). После каждого увеличения дозы необходимо оценивать АД, а также выполнять биохимический анализ крови. Артериальная гипотензия, гиперкалиемия, уремия встречаются редко, и, как правило, их можно устранить снижением дозы диуретика (при отсутствии отеков) или сопутствующих гипотензивных либо нефротоксичных лекарств (к примеру, нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов или НПВС). Сухой кашель возникает приблизительно у 15% больных, получающих лечение иАПФ, и, если он причиняет беспокойство, рекомендована их замена на БРА [223]. В редких случаях развития ангионевротического отека прием иАПФ следует прекратить и больше не использовать эти препараты; можно осторожно заменить иАПФ на БРА.

Таблица 23.7. Дозы лекарственных средств, применяемых для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью

Наименование препарата	Начальная доза, мг	Целевая доза, мг
иАПФ		
Каптоприл	6,25, 3 раза в день	50-100, 3 раза в день

Эналаприл	2,5, 2 раза в день	10-20, 2 раза в день
Лизиноприл	2,5-5,0, 1 раз в день	20-35, 1 раз в день
Рамиприл	2,5, OD	5, 2 раза в день
Трандолаприл	0,5, 1 раз в день	4, 1 раз в день
БРА		
Кандесартан	4 или 8, 1 раз в день	32, 1 раз в день
Валсартан	40, 2 раза в день	160, 2 раза в день
Антагонисты рецепторов альдостерона		
Эплеренон ^P	25, 1 раз в день	50, 1 раз в день
Спиронолактон	25, 1 раз в день	25-50, 1 раз в день
β-Адреноблокаторы		
Бисопролол	1,25, 1 раз в день	10, 1 раз в день
Карведилол	3,125, 2 раза в день	25-50, 2 раза в день
Метопролол	12,2/25, 1 раз в день	200, 1 раз в день
Небиволол	1,25, 1 раз в день	10, 1 раз в день

Изменено (с разрешения): Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.

Таблица 23.8. Практическое руководство по использованию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при хронической сердечной недостаточности на фоне систолической дисфункции левого желудочка

Для чего иАПФ назначают больным с ХСН?

По результатам двух крупных рандомизированных исследований (CONSENSUS I и SOLVD-T) и метаанализа менее крупных исследований показано, что прием иАПФ способствовал улучшению выживаемости больных, снижению количества госпитализаций, а также уменьшению выраженности симптомов ХСН и улучшению качества жизни больных с любой тяжестью сердечной недостаточности. Другие крупные рандомизированные исследования с участием больных с систолической дисфункцией после перенесенного ИМ (SAVE, AIRE, TRACE) показали, что назначение иАПФ способствовало улучшению выживаемости. По результатам исследования ATLAS с участием больных с ХСН, смертность и частота госпитализаций снижались в группе больных, получавших более высокие дозы иАПФ по сравнению с больными, получавшими низкие дозы этих препаратов. Продemonстрировано, что прием иАПФ способствовал предотвращению развития ХСН, сопровождающейся клиническими симптомами, у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ.

Каким больным и когда следует назначать иАПФ?

Показания.

- Практически все больные с ХСН.
- Назначение обязательно (наряду с β -адреноблокаторами) больным с ХСН II-IV ФК; начинать лечение необходимо как можно раньше. иАПФ показаны также пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (I ФК ХСН).

Противопоказания.

- *Ангионевротический отек в анамнезе.*
- *Выраженный стеноз аортального клапана.*
- *Двусторонний стеноз почечной артерии.*

Применять с осторожностью (нужна помощь специалиста).

- Значительная гиперкалиемия ($>5,0$ ммоль/л).
- Существенная дисфункция почек (содержание креатинина в сыворотке крови >221 мкмоль/л, или $>2,5$ мг/дл).
- Симптомная или выраженная бессимптомная артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.).

При назначении иАПФ необходимо осторожно применять следующие препараты.

- Калийсодержащие препараты/калийсберегающие диуретики (амилорид и триамтерен; остерегайтесь комбинации препаратов с фуросемидом).
- Антагонисты альдостерона (спиронолактон и эплеренон^Р).
- БРА.
- НПВС*.
- Заменители соли с низким содержанием натрия хлорида и высоким содержанием калия

Наименования и дозы иАПФ

Препарат	Начальная доза, мг	Целевая доза, мг
Каптоприл	6,25, 3 раза в день	50, 3 раза в день
Эналаприл	2,5, 2 раза в день	10-20, 2 раза в день
Лизиноприл	2,5-5,0, 1 раз в день	20-35, 1 раз в день
Рамиприл	2,5, 1 раз в день	5, 2 раза в день или 10 1 раз в день
Трандолаприл	0,5, 1 раз в день	4, 1 раз в день

Способ применения

Начинать терапию необходимо с низких доз (см. выше).

Увеличивать дозы следует с интервалом *не менее 2 нед.*

Необходимо стремиться к достижению целевой дозы препарата (см. выше), а если это невозможно - к наибольшей переносимой дозе.

Необходимо помнить, что прием *даже небольшой дозы* иАПФ лучше, чем его полное отсутствие.

Необходимо контролировать АД и показатели биохимического анализа крови (содержание мочевины/креатинина, калия).

Необходимо выполнить биохимический анализ крови через 1-2 нед после начала лечения и через

1-2 нед после последнего титрования дозы.

Когда необходимо прекратить титрование дозы препарата, уменьшить дозу или прекратить лечение - см. "Решение проблем".

Медицинская сестра, специализирующаяся по ХСН, может провести разъяснительную беседу с больным, осуществить последующее амбулаторное наблюдение (лично или по телефону), титрование доз препарата, контроль биохимического анализа крови

Рекомендации больному

Необходимо рассказать больному об ожидаемых положительных эффектах иАПФ (см. "Для чего иАПФ назначают больным с ХСН?").

Лечение назначают, чтобы уменьшить выраженность симптомов, предотвратить развитие декомпенсации ХСН, ведущее к госпитализации, и улучшить выживаемость.

Уменьшение выраженности симптомов ХСН происходит постепенно, в течение нескольких недель или месяцев после начала лечения.

Больной должен сообщать о появлении неблагоприятных эффектов, возникших на фоне приема иАПФ: головокружения, симптомной артериальной гипотензии, кашля (см. "Решение проблем").

Посоветуйте больному избегать приема НПВС*, отпускаемых без рецепта врача и купленных самостоятельно, и заменителей соли с высоким содержанием калия (см. "Решение проблем")

Решение проблем

Бессимптомное низкое АД.

- *Обычно нет необходимости в изменении лечения.*

Артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими симптомами.

- При появлении у больного головокружения, неясности и/или спутанности сознания и низкого АД нужно пересмотреть необходимость продолжения приема нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов** и других сосудорасширяющих препаратов.

- Если у больного нет признаков задержки жидкости, необходимо рассмотреть возможность снижения дозы диуретика.

- *Если эти меры не решают проблему, обратитесь за советом к кардиологу-специалисту по СН.*

Кашель.

- Кашель часто встречается у больных с ХСН, многие из которых имеют заболевание легких, связанное с курением.

- Кашель может быть симптомом отека легких, который необходимо исключить, когда кашель появляется впервые или его интенсивность резко нарастает.

- Кашель, вызванный приемом иАПФ, редко приводит к необходимости отмены препарата.

- Если все же кашель очень беспокоит (к примеру, не дает больному спать), и можно подтвердить, что он вызван приемом иАПФ (то есть кашель исчезает после отмены иАПФ и возобновляется после повторного его назначения), следует заменить иАПФ на БРА (табл. 23.9).

Ухудшение функций почек.

- После начала лечения иАПФ следует ожидать некоторого повышения содержания мочевины, креатинина и калия в крови; если увеличение незначительное и бессимптомное, никаких мер не требуется.

- Допустимо увеличение содержания креатинина до 50% выше исходного уровня, или до 266 мкмоль/л.

- Допустимо увеличение концентрации калия до 5,4 ммоль/л.

- Если количество мочевины, креатинина или калия все же повышается в большей степени, следует подумать об отмене сопутствующих нефротоксичных ЛС (к примеру, НПВС*), калийсберегающих препаратов (триамтерен, амилорид, спиронолактон или эплеренон^{Р***}), калийсодержащих продуктов, а при отсутствии признаков застоя - о снижении дозы диуретика.

- Если, несмотря на корректировку терапии, сохраняется более высокая концентрация креатинина или калия, чем описанные выше, следует уменьшить дозу иАПФ в 2 раза и проконтролировать показатели биохимического анализа крови через 1-2 нед; если сохраняются прежние отклонения, следует обратиться за советом к кардиологу-специалисту по СН.
- Если содержание калия в крови достигает 5,5 ммоль/л и выше, или содержание креатинина повышается более чем на 100%, или выше 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), следует прекратить прием иАПФ и обратиться за советом к кардиологу-специалисту по СН.
- Необходимо часто регулярно контролировать показатели биохимического анализа крови, пока содержание калия и креатинина в крови не стабилизируется

Примечания. NB! Отмена иАПФ необходима в очень редких случаях. После отмены лечения возможно клиническое ухудшение, поэтому в идеале за советом к кардиологу-специалисту по СН следует обратиться при появлении проблем, до прекращения терапии иАПФ. * Избегайте, если в этом нет необходимости. ** Следует прекратить прием блокаторов медленных кальциевых каналов, если в них нет абсолютной необходимости (к примеру, при стенокардии или повышенном АД). *** Неясно, является ли безопасным и эффективным применение иАПФ вместе с БРА и спиронолактоном (а также β -адреноблокатором), а комбинированное применение всех трех ингибиторов РААС не рекомендовано.

Исследования. AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) - Исследование применения рамиприла у больных, перенесших ИМ; ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) - Сравнительное исследование высоких и обычных доз лизиноприла в лечении больных с ХСН; CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) - Скандинавское исследование эффектов применения эналаприла у больных с тяжелой СН; SOLVD-T (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment) - Исследование применения эналаприла для лечения больных с дисфункцией ЛЖ и клинически выраженной ХСН; SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) - Исследование применения каптоприла у больных с дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ; TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) - Исследование применения трандолаприла у больных после перенесенного ИМ.

Изменено (с разрешения): McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice // Eur. J. Heart Fail. - 2005. - Vol. 7. - P. 710-721.

Таблица 23.9. Практическое руководство по применению блокаторов рецепторов к ангиотензину при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне систолической дисфункции левого желудочка

Для чего БРА назначаются больным с ХСН?

По результатам двух крупных рандомизированных исследований (Val-HeFT и CHARM) показано, что *при добавлении* БРА валсартана и кандесартана к *стандартному лечению, включающему* иАПФ, снижается количество госпитализаций, уменьшается выраженность ХСН и улучшается качество жизни больных при ХСН любой степени тяжести. По данным двух составных частей исследования CHARM с участием больных с низкой ФВ ЛЖ (CHARM Alternative и CHARM-Added) также показано, что прием кандесартана способствует снижению смертности от любых причин. Было продемонстрировано, что на фоне приема кандесартана снижается риск смерти или госпитализации по поводу ХСН, уменьшается выраженность ХСН у больных с *непереносимостью* иАПФ (CHARM Alternative). Эти данные подкреплены результатами других рандомизированных исследований с участием больных с систолической дисфункцией ЛЖ, ХСН или и тем, и другим, осложняющими течение ИМ (VALIANT), в котором прием валсартана был так же эффективен, как и иАПФ каптоприл в отношении снижения смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости

Каким пациентам и когда следует назначать БРА?

Показания.

- Потенциально - все больные с ХСН.
- Обязательно нужно назначать (наряду с β -адреноблокаторами) больным с ХСН II-IV ФК с

непереносимостью иАПФ.

- Можно применять дополнительно после окончания титрования иАПФ и β-блокатора больным с ХСН II-IV ФК*.

Противопоказания.

- Двусторонний стеноз почечной артерии.
- Выраженный стеноз аортального клапана.

Применять с осторожностью или нужна помощь специалиста в следующих случаях.

- Концентрация калия в крови >5,0 ммоль/л.
- Существенная дисфункция почек (количество креатинина >221 мкмоль/л, или >2,5 мг/дл).
- Симптомная или тяжелая бессимптомная артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.).

Необходимо остерегаться взаимодействия со следующими ЛС.

- Калийсберегающие диуретики (амилорид и триамтерен - остерегайтесь комбинации препаратов с фуросемидом).
- Антагонисты альдостерона (спиронолактон и эплеренон^Р), иАПФ.
- НПВС**.
- Заменители соли с низким содержанием хлорида натрия и высоким содержанием калия

Какой БРА и в какой дозе?

Наименование препарата	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
Кандесартан	4 или 8, 1 раз в день	32, 1 раз в день
Валсартан	40, 2 раза в день	160, 2 раза в день

Как использовать?

Терапию БРА начинают с низкой дозы (см. выше).

Увеличивать дозу с интервалом *более* чем 2 нед

Необходимо стремиться к достижению целевой дозы препарата (см. выше), если это невозможно - к наибольшей переносимой дозе.

Следует помнить, что прием даже *небольшой дозы* БРА лучше, чем его отсутствие.

Необходимо контролировать АД и биохимический анализ крови (мочевина, остаточный азот, креатинин, калий).

Следует выполнить биохимический анализ крови через 1-2 нед после начала лечения и через 1-2 нед после каждого титрования дозы.

Когда необходимо прекратить титрование дозы БРА, уменьшить дозу или прекратить лечение препаратом - см. "Решение проблем".

Медицинская сестра, специализирующаяся на ХСН, может осуществить обучение пациента, последующее амбулаторное наблюдение (лично или по телефону), титрование доз препарата, контроль биохимического анализа крови

Рекомендации пациенту

Необходимо рассказать больному об ожидаемых положительных эффектах терапии БРА (см. "Для чего БРА назначаются больным с СН?").

Лечение назначают, чтобы уменьшить выраженность симптомов, предотвратить развитие декомпенсации ХСН, ведущее к госпитализации, и улучшить выживаемость.

Симптомы нивелируются постепенно - в течение нескольких недель или даже месяцев после

<p>начала лечения.</p> <p>Сообщите пациентам о возможных неблагоприятных эффектах: головокружении, артериальной гипотензии, сопровождающейся клиническими симптомами, - см. "Решение проблем".</p> <p>Посоветуйте больным избегать приема НПВС*, отпускаемых без рецепта врача и купленных самостоятельно, а также употребления в пищу заменителей соли с высоким содержанием калия - см. "Решение проблем"</p>
<p>Решение проблем</p>
<p>Бессимптомное низкое АД.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Обычно нет необходимости в изменении лечения.</i> <p>Артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими симптомами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • При появлении у больного головокружения, неясности и/или спутанности сознания и низкого АД нужно пересмотреть необходимость продолжения приема нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов** и других сосудорасширяющих препаратов. • Если у больного нет признаков задержки жидкости, необходимо рассмотреть возможность снижения дозы диуретического средства. • <i>Если эти меры не решают проблему, обратитесь за советом к кардиологу-специалисту по СН.</i>
<p>Ухудшение функций почек.</p> <ul style="list-style-type: none"> • После начала лечения иАПФ следует ожидать некоторого повышения содержания мочевины, креатинина и калия в крови; если увеличение незначительное и бессимптомное, никаких мер не требуется. • Допустимо увеличение количества креатинина до 50% выше исходного уровня и не более 266 мкмоль/л. • Допустимо увеличение концентрации калия до <5,4 ммоль/л. • Если цифры мочевины, креатинина или калия все же повышаются значительно, следует подумать об отмене сопутствующих нефротоксичных ЛС (к примеру, НПВС*), препаратов, задерживающих калий (триамтерен, амилорид, спиронолактон или эплеренон^{Р***}), калийсодержащих продуктов, а при отсутствии признаков застоя - о снижении дозы диуретика. • Если, несмотря на корректировку терапии, сохраняются более высокие цифры креатинина или калия, чем описанные выше, следует уменьшить дозу БРА в 2 раза и проконтролировать показатели биохимического анализа крови через 1-2 нед; если реакция будет неудовлетворительной, следует обратиться за советом к кардиологу-специалисту по СН. • Если содержание калия в крови достигает 5,5 ммоль/л и выше, или содержание креатинина повышается более чем на 100%, или выше 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), следует прекратить прием БРА и обратиться за советом к кардиологу-специалисту по СН. Необходимо контролировать показатели биохимического анализа крови до тех пор, пока содержание калия и креатинина в крови не стабилизируется

Примечания. NB! Прекращение приема БРА необходимо в очень редких случаях. После отмены лечения вероятно клиническое ухудшение - в идеале за советом к кардиологу-специалисту по СН следует обратиться до прекращения лечения. * Неясно, является ли безопасным и эффективным одновременное применение БРА вместе с иАПФ и спиронолактоном (а также β-адреноблокатором), а применение всех ингибиторов РААС вместе не рекомендовано. ** Избегайте, если это неважно. *** Следует прекратить использование блокаторов кальциевых каналов, если в них нет абсолютной необходимости (к примеру, при стенокардии или повышенном АД).

Исследования. CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) - Исследование применения БРА кандесартана у больных с ХСН, в том числе с сохраненной систолической функцией ЛЖ; Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) - Исследование

применения валсартана у больных с ХСН; VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) - Исследование применения валсартана у больных с перенесенным ИМ.

Изменено (с разрешения): McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice // Eur. J. Heart Fail. - 2005. - Vol. 7. - P. 710-721.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II

Механизм действия

БРА блокируют связывание ангиотензина II с его рецептором 1-го типа, а не его синтез. Этот механизм действия БРА особенно важен, так как ангиотензин II образуется не только под действием АПФ, но и с помощью других ферментов, таких как химаза. БРА не ингибируют кининазу II и распад брадикинина, поэтому не вызывают кашель или ангионевротический отек.

Клиническая польза

Польза БРА была подтверждена клиническими испытаниями (см. табл. 23.7). При их использовании в качестве единственного блокирующего агента РААС, дополнительно к диуретику и дигоксину, эти препараты обладают такими же положительными эффектами, что и иАПФ, и могут заменять эту группу ЛС, если на фоне терапии иАПФ возникает кашель или ангионевротический отек [223, 224]. Терапия БРА в клинически эффективных дозах так же часто, как и прием иАПФ, вызывает артериальную гипотензию, дисфункцию почек и гиперкалиемию. Как и в случае с иАПФ, достигать целевых доз БРА рекомендуют постепенно.

Использование БРА в сочетании с иАПФ и β -адреноблокатором способствует увеличению ФВ ЛЖ, уменьшению симптомов ХСН и снижению риска госпитализации по поводу ее декомпенсации, а также риска смерти от ССЗ (см. табл. 23.6) [225-228]. Помимо этого, добавление антагониста альдостерона к иАПФ также способствует улучшению прогноза у больных с выраженной (III-IV ФК) ХСН (см. "Антагонисты альдостерона (клиническая польза)"). Однако сегодня эффективность и безопасность комбинации четырех групп препаратов (иАПФ, β -адреноблокаторов, БРА и антагониста альдостерона) у одного больного не доказана. Следовательно, к иАПФ и β -адреноблокатору у таких больных следует добавлять либо БРА, либо антагонист альдостерона, но не препараты обеих групп одновременно.

Начинать терапию БРА, так же как и иАПФ, следует с небольших доз, постепенно увеличивая их (см. табл. 23.9). Побочные эффекты схожи с таковыми у иАПФ, за исключением кашля и ангионевротического отека, которые встречаются при назначении этой группы препаратов крайне редко (не более 1% случаев). Одновременное применение нескольких ингибиторов РААС требует тщательного контроля, особенно у больных с высоким риском почечной недостаточности, артериальной гипотензии или гиперкалиемии (у пациентов 75 лет и старше, при систолическом давлении <100 мм рт.ст., сопутствующем сахарном диабете или исходном повреждении почек) [219, 230, 231].

Терапия иАПФ (или БРА), β -адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, при ее переносимости, бывает пожизненной.

β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Механизм действия

β -Адреноблокаторы противодействуют многим неблагоприятным эффектам гиперактивности симпатической нервной системы, описанным ранее (см. раздел "Патофизиология").

Клиническая польза

Длительная терапия β -адреноблокаторами совместно с иАПФ, диуретиками и дигоксином способствует улучшению функций ЛЖ, уменьшению выраженности ХСН, сокращению количества госпитализаций и значительному улучшению выживаемости (рис. 23.30, см. табл. 23.6). β -Адреноблокаторы рекомендованы всем больным с симптомной систолической дисфункцией, независимо от ее этиологии и тяжести. Комбинация β -адреноблокатора и иАПФ - краеугольный камень лечения больных с СН, сопровождающейся клиническими симптомами (см. рис. 23.28) [232-239].

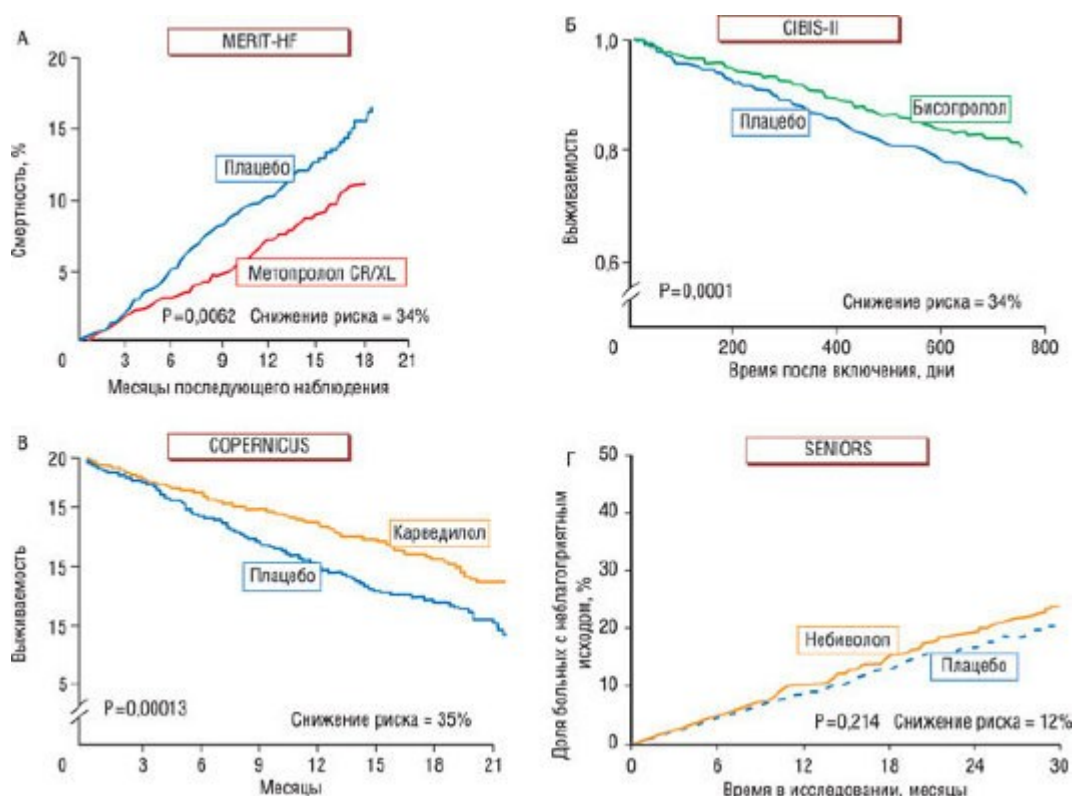


Рис. 23.30. Кривые Каплана-Майера, по результатам трех крупных исследований выживаемости на фоне лечения β -адреноблокаторами. А - исследование применения метопролола замедленного высвобождения в лечении больных с ХСН (MERIT-HF). Б - исследование применения бисопролола у больных с ХСН (CIBIS-II). В - исследование применения карведилола у больных с тяжелой СН (COPERNICUS). Г - исследование воздействия небиволола на прогноз и количество повторных госпитализаций у пожилых пациентов с СН (SENIORS). Источники (с разрешения): MERIT-HF Study Group Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 2001-2007; CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 9-13; Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1651-1658.

Практическое применение

Основные противопоказания для использования β -адреноблокаторов при ХСН таковы:

наличие бронхиальной астмы (важно помнить, что одышка, вызванная повышенным кровенаполнением легочных сосудов, может быть ошибочно расценена как заболевание дыхательных путей);

наличие АВ-блокады II и III степени [219].

Назначение β -адреноблокаторов во время эпизода острой декомпенсации СН следует отложить, пока состояние больного не стабилизируется. Рекомендуют проявлять осторожность у больных с ЧСС <60 в минуту или систолическим АД <100 мм рт.ст. Следует использовать β -адреноблокаторы, эффективность которых доказана крупными рандомизированными исследованиями (см. табл. 23.7).

β -Адреноблокаторы, как и иАПФ, необходимо вводить в терапию ХСН как можно раньше, начиная с низких доз (см. табл. 23.7), постепенно увеличивая их до целевого уровня ("тише едешь - дальше будешь"). После каждого увеличения дозы необходимо провести осмотр для исключения артериальной гипотензии и выраженной брадикардии. Эти побочные эффекты редки. Артериальную гипотензию можно корректировать снижением дозы других препаратов, понижающих давление, к примеру нитратов и блокаторов медленных кальциевых каналов (табл. 23.10). Брадикардия чаще возникает у больных, принимающих дигоксин, ивабрадин или амиодарон, поэтому нужно пересмотреть необходимость одновременного использования этих препаратов, если возникает выраженная брадикардия. На фоне начала лечения β -адреноблокаторами или во время повышения их дозы выраженность симптомов ХСН способна

увеличиться. Это можно устранить временным увеличением дозы диуретика, не прекращая терапию β-адреноблокаторами.

Таблица 23.10. Практическое руководство по использованию β-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, развившейся вследствие систолической дисфункции левого желудочка

Для чего β-адреноблокаторы назначают больным с СН?
<p>По результатам нескольких крупных рандомизированных исследований (USCP, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS) показано, что прием некоторых β-адреноблокаторов при добавлении к стандартной терапии (диуретики, дигоксин и иАПФ) способствует улучшению выживаемости, снижению количества госпитализаций, уменьшению выраженности ХСН и повышению качества жизни у больных со стабильной легкой и умеренной ХСН, а также у некоторых больных с тяжелой ХСН. В исследовании SENIORS, которое существенно отличалось по организации от вышеупомянутых исследований (участвовали больные старшего возраста, некоторые имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ, срок наблюдения был более длительным), небиволол оказал несколько меньший эффект, хотя прямое сравнение этих исследований провести трудно. По данным исследования BEST, снижения общей смертности больных с ХСН на фоне приема β-адреноблокатора не показано, но все же продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности. Исследование COMET показало, что карведилол значительно более эффективен, чем низкая доза метопролола тартрата** короткого действия (метопролола сукцинат* замедленного действия) использовали с положительным результатом в исследовании MERIT-HF)</p>
Каким больным и когда следует назначать β-адреноблокаторы?
<p>Показания.</p> <ul style="list-style-type: none">• Потенциально все пациенты со <i>стабильной</i> легкой и умеренной ХСН. Больных с тяжелой СН перед назначением β-адреноблокаторов необходимо проконсультировать у кардиолога-специалиста по СН.• Обязательны к применению (наряду с иАПФ) при <i>стабильной</i> СН II-III ФК. Терапию β-адреноблокаторами необходимо начинать по возможности раньше. <p>Противопоказания.</p> <ul style="list-style-type: none">• Бронхиальная астма.• АВ-блокада II или III степени. <p>Применять с осторожностью или необходима консультация кардиолога-специалиста по СН в следующих случаях.</p> <ul style="list-style-type: none">• Больные с тяжелой ХСН (ФК IV).• Текущий или недавний (<4 нед) эпизод декомпенсации ХСН, к примеру госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.• Нарушения проводимости или брадикардия (ЧСС <60 в минуту).• Сохраняющиеся (нарастающие) признаки задержки жидкости, артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.), повышенное давление в яремных венах, асцит, выраженные периферические отеки. <p>Необходимо остерегаться взаимодействия β-адреноблокаторов и следующих лекарственных средств.</p> <ul style="list-style-type: none">• Верапамил/дилтиазем (следует прекратить прием этих препаратов)**.• Дигоксин, амиодарон
Область применения
<p>Больные с ХСН в стабильном клиническом состоянии; больных с ХСН IV ФК необходимо направить на консультацию к специалисту по ХСН.</p> <p>Не рекомендуют назначать больным, госпитализированным в связи с декомпенсацией ХСН.</p>

Прочие исключения - см. "Применять с осторожностью или консультировать у кардиолога-специалиста по СН"		
Какой β-адреноблокатор и в какой дозе?		
Наименование препарата	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
Бисопролол	1,25, 1 раз в день	10, 1 раз в день
Карведилол	3,125, 2 раза в день	12,5-25, 1 раз в день
Метопролол	25-50, 2 раза в день	200, 1 раз в день*
Небиволол	1,25, 1 раз в день	10, 1 раз в день
Как использовать?		
<p>Начинать терапию β-адреноблокаторами необходимо с низкой дозы (см. выше).</p> <p>Дозу препарата увеличивать с интервалом <i>не менее</i> чем 2 нед.</p> <p>Стремиться к целевой дозе (см. выше), если это невозможно - к наибольшей переносимой дозе.</p> <p>Помните: лучше <i>небольшая</i> доза β-адреноблокатора, чем его полное отсутствие.</p> <p>Контролируйте ЧСС, АД, клиническое состояние (симптомы, признаки застоя, масса тела).</p> <p>Необходимо контролировать показатели биохимического анализа крови через 1-2 нед после начала лечения и через 1-2 нед после предшествующего титрования дозы.</p> <p>Когда необходимо прекратить титрование дозы, уменьшить дозу, прекратить лечение - см. "Решение проблем".</p> <p>Медицинская сестра, специализирующаяся по СН, может осуществить обучение больного, последующее амбулаторное наблюдение (лично или по телефону), титрование доз препарата, контроль биохимического анализа крови</p>		
Рекомендации пациенту		
<p>Необходимо рассказать больному об ожидаемых положительных эффектах терапии β-адреноблокаторами (см. "Для чего β-блокаторы назначают больным с СН?").</p> <p>Лечение назначают, чтобы уменьшить выраженность симптомов, предотвратить развитие декомпенсации ХСН, ведущее к госпитализации, и улучшить выживаемость.</p> <p>Симптомы нивелируются медленно - в течение 3-6 мес или дольше.</p> <p>Может произойти <i>временное</i> ухудшение во время начала лечения или сразу после повышения дозы; в долгосрочном периоде β-адреноблокаторы улучшают клиническое состояние и качество жизни больного.</p> <p>Посоветуйте пациенту сообщать об ухудшениях (см. "Решение проблем") и объясните, что ухудшение (быстрая утомляемость, одышка) обычно легко исправляется корректировкой доз других лекарств; больным нужно порекомендовать не прекращать терапию β-адреноблокаторами без консультации с лечащим врачом.</p> <p>Для раннего выявления декомпенсации ХСН и своевременного начала лечения пациенты должны ежедневно взвешиваться (после пробуждения, до одевания, после посещения туалета, перед едой), следует увеличивать дозу диуретика в случае стойкого увеличения массы тела (>2 дней) более чем на 1,5-2,0 кг***</p>		
Решение проблем		
Симптомы декомпенсации ХСН (к примеру, усиление одышки, появление быстрой утомляемости,		

отеков, увеличение массы тела).

- При нарастании признаков застоя жидкости увеличивайте дозу диуретика и/или уменьшите наполовину дозу β-адреноблокатора (если увеличение дозы диуретика не помогает).
- В случае появления у больного выраженной утомляемости (и/или брадикардии - см. ниже) уменьшите наполовину дозу β-адреноблокатора (требуется редко).
- Следует проконтролировать состояние пациента через 1-2 нед; если улучшения нет, необходимо обратиться за советом к специалисту по СН.
- При серьезном ухудшении уменьшите наполовину дозу β-адреноблокатора или прекратите лечение препаратом этой группы (требуется редко); обратитесь за советом к кардиологу-специалисту по СН.

Брадикардия.

- При уменьшении ЧСС <50 в минуту и появлении симптомов декомпенсации ХСН следует наполовину уменьшить дозу β-адреноблокатора или, при выраженном ухудшении, отменить β-адреноблокатор (требуется редко).
- Оцените необходимость продолжения приема больным других лекарств, замедляющих ЧСС, к примеру дигоксина, амиодарона, дилтиазема/верапамила**.
- Необходим контроль данных ЭКГ для исключения развития блокады.
- Обратитесь за советом к кардиологу-специалисту по СН

Бессимптомное низкое АД.

- *Обычно не требует изменения лечения.*

Артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими симптомами.

- При появлении головокружения, неясности и/или спутанности сознания и снижении АД пересмотрите необходимость продолжения приема нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов** и других сосудорасширяющих препаратов.
- Если нет признаков и симптомов застоя, рассмотрите возможность снижения дозы диуретика или иАПФ.
- Если эти меры не решают проблему, обратитесь за советом к кардиологу-специалисту по СН

Примечания. NB! β-Адреноблокаторы не следует отменять резко, если только это не является абсолютной необходимостью (существует риск "ответного" усиления ишемии/ИМ и аритмий). В идеале следует проконсультироваться с кардиологом-специалистом по СН перед прекращением лечения. * Метопролола тартрат* не следует использовать вместо метопролола сукцината* или другого β-адреноблокатора, рекомендованного для лечения больных ХСН. ** Блокаторы медленных кальциевых каналов следует отменить, если только они не являются абсолютно необходимыми, а дилтиазем и верапамил противопоказаны при систолической ХСН. *** Это рекомендация для всех больных с СН.

Исследования. BEST (Beta-Blocker Evaluation Survival Trial) - Исследование по применению β-адреноблокаторов в лечении пациентов с ХСН; CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) - Исследование по применению бисопролола у больных с ХСН; COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) - Сравнительное исследование по применению карведилола и метопролола у больных после ИМ; COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) - Исследование по применению карведилола у больных с тяжелой СН; MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure) - Исследование по применению формы метопролола замедленного высвобождения в лечении больных с ХСН; SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) - Исследование влияния приема небиволола на риск неблагоприятного исхода и повторной госпитализации пожилых больных с СН;

USCP (US Carvedilol heart failure Program) - Американская программа по применению карведилола у больных с ХСН.

Изменено (с разрешения): McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice // Eur. J. Heart Fail. - 2005. - Vol. 7. - P. 710-721.

β-Адреноблокаторы при ХСН назначают пожизненно. Уменьшение дозы или временное прекращение их приема возможно при острой декомпенсации, если у больного есть признаки сниженного кровоснабжения органов или рефрактерность к диуретической терапии.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Механизм действия

Препараты этой группы блокируют нежелательные действия альдостерона, описанные ранее, и действуют как калийсберегающие диуретики.

Клиническая польза

Добавление антагониста альдостерона спиронолактона (см. табл. 23.6) к иАПФ, диуретикам и дигоксину у больных со сниженной ФВ ЛЖ и тяжелой ХСН способствует уменьшению выраженности ХСН, снижению количества госпитализаций и улучшению выживаемости (рис. 23.31) [218]. Терапия эплереноном^Р, селективным антагонистом альдостерона, снижает смертность и заболеваемость при добавлении к иАПФ и β-адреноблокатору у больных со сниженной ФВ ЛЖ и сахарным диабетом после перенесенного ИМ (см. табл. 23.7). Антагонисты альдостерона у пациентов с ХСН III-IV ФК необходимо применять в добавление к терапии диуретиком, иАПФ (или БРА) и β-адреноблокатором. Польза антагонистов альдостерона для больных с ХСН II ФК исследуется и в настоящий момент неясна. Эффект комбинации иАПФ, БРА и антагониста альдостерона окончательно не исследован. Одновременное применение этих препаратов *не рекомендовано*.

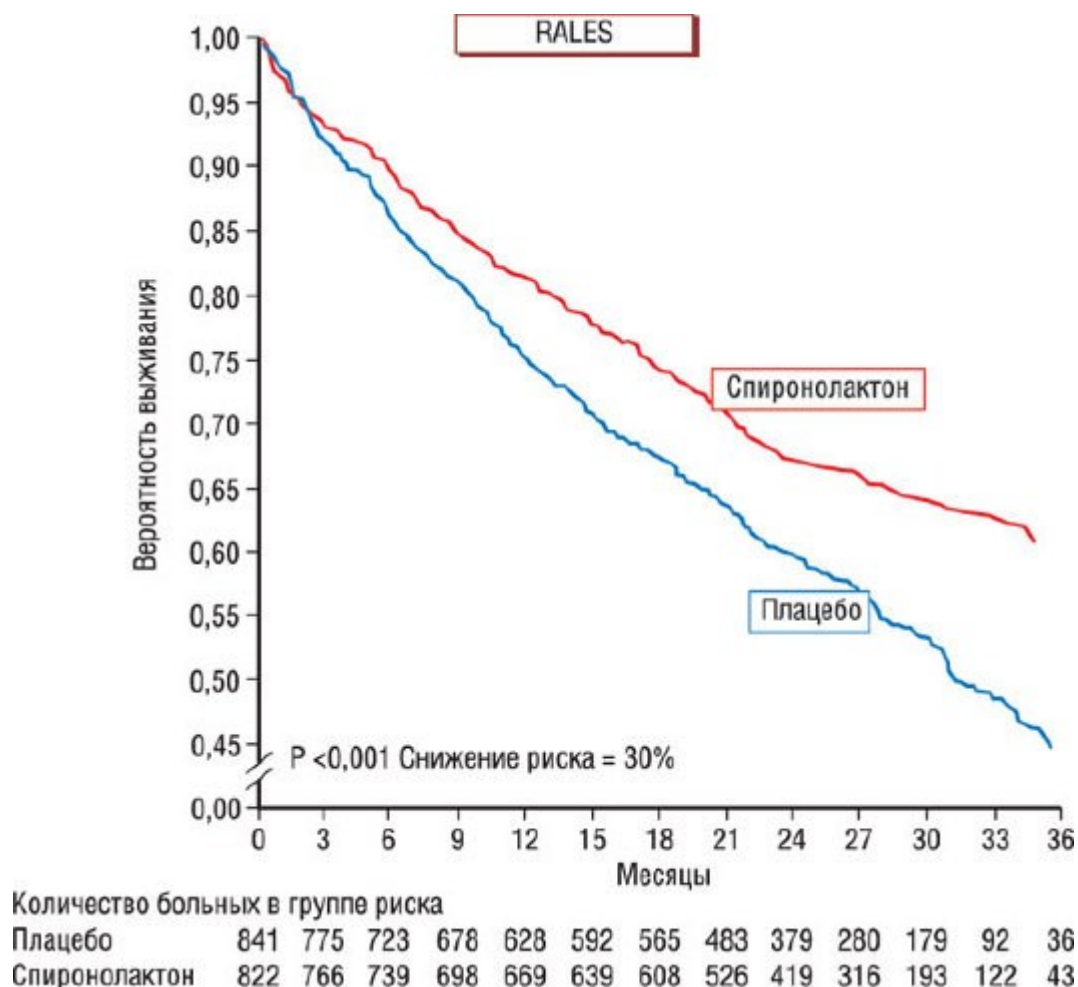


Рис. 23.31. Эффекты спиронолактона у больных с тяжелой СН: результаты RALES (Рандомизированного исследования применения альдактона[▲]). Снижение риска 0,70; 95% ДИ 0,62-0,80; $p < 0,001$. Источник (с разрешения): Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect

of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 709-717.

Лечение антагонистом альдостерона следует начинать с малой дозы (см. табл. 23.7), тщательно контролируя содержание электролитов в сыворотке крови и функции почек (табл. 23.11).

Гиперкалиемия и уремия - неблагоприятные эффекты терапии антагонистами альдостерона, вызывающие наибольшее опасение (как и в случае с иАПФ и БРА). Антагонисты альдостерона назначают при нарушении функций почек, концентрации калия в сыворотке крови >5 ммоль/л и креатинина >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл). Необходимость регулярного контроля этих показателей связана с высокой частотой развития тяжелой гиперкалиемии. Спиронолактон может оказывать антиандрогенное действие, в частности вызывать болезненную гинекомастию у мужчин. В этих случаях назначают эплеренон^Р, поскольку он не блокирует рецепторы андрогена [240].

Таблица 23.11. Практическое руководство по использованию спиронолактона при сердечной недостаточности, развившейся вследствие систолической дисфункции левого желудочка

Для чего антагонисты альдостерона назначают больным СН?

В исследовании RALES показано, что применение низких доз спиронолактона при добавлении к стандартной терапии (диуретик, дигоксин, иАПФ и иногда β -адреноблокатор) способствует увеличению выживаемости, снижению количества госпитализаций, связанных с ХСН, уменьшению выраженности ее симптомов у больных с СН III-IV ФК. Эти данные подкрепляются результатами других рандомизированных исследований с участием больных с систолической дисфункцией ЛЖ и СН (или сахарным диабетом), осложняющимися ИМ (EPHESUS). В исследовании EPHESUS назначение другого антагониста альдостерона, эплеренона^Р, способствовало увеличению выживаемости и сокращению количества госпитализаций по поводу ССЗ

Каким больным и когда следует назначать антагонисты альдостерона?

Показания.

- Потенциально все больные с ХСН III-IV ФК (по NYHA).
 - Применяют во "вторую очередь" после назначения иАПФ и β -адреноблокаторов* больным с ХСН III-IV ФК; в пользу положительного клинического эффекта у больных СН I-II ФК нет данных.
- Применять с осторожностью или консультироваться у специалиста по СН в следующих случаях.

- Гиперкалиемия ($>5,0$ ммоль/л)**.
- Нарушение функций почек (креатинин >221 мкмоль/л, или $>2,5$ мг/дл)**.

Необходимо особое внимание при назначении следующих препаратов.

- Препараты калия и калийсберегающие диуретики [амилорид и триамтерен (остерегайтесь комбинации препаратов с фуросемидом)].

БРА, иАПФ, НПВС***.

- Заменители соли с низким содержанием натрия хлорида и высоким содержанием калия

Дозы антагонистов альдостерона**

Наименование препарата	Начальная доза, мг	Целевая доза, мг
Спиронолактон	25, 1 раз в день или через день	25-50, 1 раз в день
Эплеренон ^Р	25, 1 раз в день	50, 1 раз в день

Как использовать?

Терапию антагонистами альдостерона необходимо начинать с низких доз (см. выше).

Необходимо контролировать показатели биохимического анализа крови через 1, 4, 8 и 12 нед

<p>после назначения препарата; через 6, 9 и 12 мес и каждые полгода впоследствии.</p> <p>Если содержание калия в крови поднимается выше 5,5 ммоль/л, креатинина - до 221 мкмоль/л (2,5 мг /дл), необходимо уменьшить дозу антагониста альдостерона до 25 мг через день и внимательно следить за показателями биохимического анализа крови.</p> <p>Если содержание калия в крови превысило 6,0 ммоль/л, креатинина - 310 мкмоль/л (3,5 мг /дл), немедленно отмените спиронолактон и обратитесь за советом к специалисту по СН.</p> <p>Медицинская сестра, специализирующаяся по СН, может осуществить обучение пациента, последующее амбулаторное наблюдение (лично или по телефону), титрование доз препарата, контроль биохимического анализа крови</p>
<p>Рекомендации пациенту</p>
<p>Необходимо описать больному ожидаемые положительные эффекты терапии антагонистами альдостерона (см. "Для чего антагонисты альдостерона назначают больным СН?").</p> <p>Лечение назначают, чтобы уменьшить выраженность симптомов, предотвратить развитие декомпенсации СН, ведущее к госпитализации, и улучшить выживаемость.</p> <p>Симптомы уменьшаются в течение нескольких недель или нескольких месяцев после начала лечения.</p> <p>Желательно избегать приема НПВС*** и заменителей соли с высоким содержанием калия.</p> <p>В случае возникновения у больного диареи или рвоты следует прекратить прием спиронолактона и обратиться к специалисту по СН</p>
<p>Решение проблем</p>
<p>Ухудшение почечных функций/гиперкалиемия - см. "Как использовать?"</p> <p>Основное опасение вызывает появление у больного гиперкалиемии (>6,0 ммоль/л). В исследовании RALES этот побочный эффект развивался редко, однако в клинической практике с ним сталкиваются часто. Следует помнить, что высокое нормальное содержание калия в крови желательно у пациентов с ХСН, особенно у тех, кто принимает дигоксин.</p> <p>Важно избегать назначения других калийсберегающих препаратов (к примеру, калийсберегающих диуретиков, таких как амилорид и триамтерен) и нефротоксичных препаратов (например, НПВС***).</p> <p>Риск развития гиперкалиемии и нарушения функций почек при назначении антагониста альдостерона больным, уже принимающим иАПФ и БРА, выше, чем при добавлении альдостерона только к иАПФ или БРА, даваемым по отдельности; в этом случае обязательно строгое и внимательное наблюдение за больными*</p>
<p>В некоторых заменителях соли с низким содержанием натрия хлорида содержание калия очень высоко.</p> <p>У мужчин, принимающих спиронолактон, может развиваться болезненная гинекомастия (эти проблемы возникают гораздо реже в случае приема эплеренона^P)</p>

Примечания. *Неясно, является ли безопасным и эффективным одновременное применение спиронолактона с иАПФ и БРА (а также β-адреноблокатором), и не рекомендовано совместное применение всех трех ингибиторов РААС. ** Крайне важно соблюдать меры предосторожности и правила титрования доз антагонистов альдостерона в свете последних данных о серьезной гиперкалиемии на фоне приема спиронолактона в обычной клинической практике в Онтарио, Канада. *** Избегайте, если в этом нет необходимости.

Исследования. EPHESUS (Epleronone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) - Изучение эффективности и влияния на выживаемость эплеренона^P у больных с СН после ИМ; RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) - Рандомизированное исследование применения альдактона^{*} у больных с ХСН.

Изменено (с разрешения): McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice // Eur. J. Heart Fail. - 2005. - Vol. 7. - P. 710-721.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ (ДИГОКСИН)

Механизм действия

Сердечные гликозиды ингибируют Na^+, K^+ -АТФазу клеточной мембраны, увеличивая содержание кальция внутри кардиомиоцитов и повышая сократительную способность сердца. Считают, что дигоксин увеличивает активность парасимпатической и снижает эффекты симпатической нервной системы, а также ингибирует секрецию ренина [241].

Клиническая польза

Только в одном крупном рандомизированном исследовании с плацебо-контролем изучали влияние приема дигоксина (по сравнению с его отменой) на смертность и заболеваемость больных с ХСН и сохраненным синусовым ритмом [241, 242]. В этом исследовании назначение дигоксина, в добавление к диуретику и иАПФ, не привело к снижению смертности, но способствовало сокращению риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (см. табл. 23.6). Больным с ХСН, имеющим синусовый ритм, дигоксин рекомендуют только в тех случаях, когда выраженность СН остается на прежнем уровне, несмотря на лечение комбинацией не менее трех препаратов следующих групп: диуретики, иАПФ, β -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона. При мерцательной аритмии дигоксин применяют, если прием β -адреноблокатора не контролирует частоту желудочкового ритма (в идеале <80 в минуту в покое и $<110-120$ - при нагрузке; см. главу 29), и добавлять его для контроля ритма можно на любом этапе применения β -адреноблокаторов.

Следует избегать назначения дигоксина больным со II-III степенью АВ-блокады и синдромом преждевременного возбуждения желудочков; его следует применять с осторожностью у пациентов с синдромом слабости синусового узла. До назначения дигоксина необходимо устранить гипокалиемию. Больным с синусовым ритмом при стабильном клиническом состоянии нагрузочную дозу дигоксина обычно не назначают. Взрослым с нормальными функциями почек обычно показана ежедневная поддерживающая доза дигоксина 0,25 мг внутрь 1 раз в день. Пожилым людям и пациентам с ХПН может быть достаточно 0,125 или 0,0625 мг. Если эффект от дигоксина нужен немедленно, можно назначить 10-15 мкг на 1 кг сухой массы тела, разделив на 3 приема с перерывом 6 ч. Поддерживающая доза должна составлять треть ударной дозы. Меньшие поддерживающие дозы (к примеру, четверть ударной дозы, но не более 62,5 мкг/день) следует назначать пожилым, а также больным со сниженными функциями почек и пациентам с недостаточной массой тела. Концентрацию дигоксина в сыворотке крови рекомендуют регулярно контролировать. Его стабильное содержание в крови достигается через 7-10 дней после начала лечения; для исследования кровь забирают самое меньшее через 6 ч (в идеале - через 8-24 ч) после последнего приема препарата. Терапевтический диапазон, рекомендуемый в настоящее время, составляет 0,6-1,2 нг/мл (приблизительно 0,77-1,54 нмоль/л) [1, 2, 243].

Дигоксин может вызывать анорексию, тошноту, СА- и АВ-блокаду, аритмии, спутанность сознания и нарушения зрения (включая ксантопсию), особенно при повышении концентрации в сыворотке крови $>2,0$ нг/мл. Гипокалиемию потенцирует неблагоприятные эффекты сердечных гликозидов. Амиодарон, верапамил и дилтиазем способствуют увеличению концентрации дигоксина в сыворотке крови.

КОМБИНАЦИЯ ГИДРАЛАЗИНА И ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА

Механизм действия

Гидралазин служит мощным сосудорасширяющим средством прямого действия. Механизм его действия связывают с угнетением образования супероксида, который нейтрализует NO и вызывает толерантность к нитроглицерату. Нитраты расширяют и вены, и артерии, уменьшая таким образом преднагрузку и постнагрузку на сердце, стимулируя синтез NO и увеличивая содержание цГМФ в гладких мышцах сосудистой стенки. Ни одно сосудорасширяющее средство прямого действия не показало положительного эффекта в отношении заболеваемости и смертности при СН.

Клиническая польза

Установлено, что использование этой комбинации препаратов способствует улучшению систолической функции у больных с ХСН II-IV ФК и (возможно) снижению смертности по сравнению с плацебо. Непосредственное сравнение показало, что иАПФ в гораздо большей

степени повышают выживаемость больных, чем вазодилататоры (см. табл. 23.6) [244, 245]. Тем не менее в результате крупных рандомизированных контролируемых исследований показано, что на терапию комбинацией гидралазина и изосорбида динитрата лучше реагируют афро-американцы, у которых добавление этих препаратов к иАПФ, β -адреноблокаторам и спиронолактону привело к дополнительному снижению смертности, количества госпитализаций по поводу ХСН и улучшению качества жизни [246]. В исследовании применяли фиксированную комбинацию 37,5 мг гидралазина и 20 мг изосорбида динитрата; первоначально назначали 1 таблетку препарата, и при хорошей переносимости добавляли еще 1 таблетку через 12 ч. Затем назначали 1 таблетку 3 раза в день в течение 3-5 дней, после чего дозу увеличивали до целевой, составляющей 2 таблетки 3 раза в день. Таким образом, суточная доза составляла 225 мг гидралазина и 120 мг изосорбида динитрата. Учитывая критерии включения в данное исследование, неясно, является ли эта комбинация сосудорасширяющих средств эффективным дополнением для общей популяции больных.

Практическое применение

Помимо дополнительной терапии ХСН у афро-американцев, основным показанием для комбинации гидралазина и изосорбида динитрата становится непереносимость иАПФ и БРА. Другой зоной применения этой комбинации препаратов могут быть пациенты, сохраняющие симптомы на фоне использования проверенных методов лечения. Лимитирующие дозу эффекты гидралазина и изосорбида динитрата - головная боль и головокружение. Редкий побочный эффект высоких доз гидралазина, особенно у пациентов с медленным катаболизмом этого препарата, - волчаночноподобный синдром.

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Недавние исследования показали, что прием 1 г омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в день (850-852 мг эйкозапентаеновой кислоты^Р и докозагексаеновой кислоты^Р в виде этиловых эфиров в соотношении 1:1,2) привело к небольшому снижению заболеваемости и смертности от ССЗ у больных с ХСН (см. табл. 23.6) [247]. Точный механизм действия такого лечения неясен, но эти препараты могут оказывать противовоспалительный и электрофизиологический эффекты, снижая риск возникновения аритмий.

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОХОДИВШИЕ ИСПЫТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Важно отметить, что перечисленные выше препараты служат единственными фармакологическими веществами, польза которых для больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ доказана. Многие другие ЛС были протестированы в крупных рандомизированных исследованиях и показали нейтральный (к примеру, амлодипин) [248] или неясный (к примеру, блокаторы α -адреноцепторов бозентан и этанерцепт) [249-252] эффект в отношении смертности и заболеваемости. Кроме того, применение некоторых препаратов было ассоциировано с повышением смертности, вследствие чего одни из них были изъяты из продажи, а назначения других следует избегать при СН (к примеру, дронедазон^Р, милринон^Р, флосеквинан^Р, веснаринон^Р и моксонидин) [253-257].

ДРУГИЕ ВИДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Существует ряд препаратов, эффективность назначения которых доказана у больных с ССЗ, но они не были специально исследованы у больных с ХСН (например, антиагреганты у пациентов с ИБС, см. главу 16); или их польза при СН не доказана, как у статинов [258, 259]. У больных с тяжелой систолической СН ишемической этиологии назначение статинов не привело к снижению сердечно-сосудистой и общей летальности, случаев развития ИМ или инсульта, но было ассоциировано с уменьшением количества госпитализаций, связанных с ССЗ. Непрямые антикоагулянты, такие как варфарин, показаны пациентам с мерцательной аритмией при условии, что отсутствуют противопоказания к их применению (см. главы 11 и 29). Варфарин можно назначать больным с ХСН, перенесшим тромбоэмболию, или при выявлении внутрисердечных тромбов, визуализированных при ЭхоКГ. В случае назначения варфарина необходимо учитывать многочисленные взаимодействия этого препарата с другими ЛС, включая статины и амиодарон (см. главу 11). Профилактика тромбоза глубоких вен с помощью низкомолекулярных гепаринов (см. главу 37) показана больным с ХСН, находящимся на строгом постельном режиме, к примеру во время госпитализации. Следует помнить, что применение препаратов гепарина может вызвать гиперкалиемию, поэтому у больных с ХПН его дозу необходимо уменьшать.

Всем пациентам с ХСН рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, поскольку развитие инфекционного заболевания может спровоцировать декомпенсацию СН [1].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО ПРИМЕНЯТЬ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У больных с ХСН, особенно выраженной, часто нарушены функции почек и печени, поэтому любое лекарство, которое метаболизируется почками или печенью, может накапливаться в организме [75, 83-85, 187, 188]. Риск нежелательных лекарственных взаимодействий повышается еще и вследствие большого количества сопутствующих заболеваний у больных с ХСН, в связи с чем они вынужденно получают большое количество ЛС.

При СН следует избегать назначения большинства антиаритмических средств, включая дронедарон[®] [257] (исключение составляют амиодарон и дофетилид[®]), большинства блокаторов медленных кальциевых каналов (за исключением амлодипина), глюкокортикоидов, НПВС, ингибиторов ЦОГ-2 и многих антипсихотических и антигистаминных средств. Тиазолидинионы следует применять с осторожностью (вследствие риска задержки жидкости) [70, 81-83, 260]. Применение метформина обычно не рекомендовано в связи с повышенным риском лактат-ацидоза [70]. Некоторые заменители поваренной соли содержат значительное количество калия, их нужно использовать с осторожностью. Некоторые пищевые продукты (к примеру, грейпфрут и клюквенный сок) и добавки (такие, как зверобой) могут взаимодействовать с ЛС, особенно с варфарином и дигоксином [1, 2].

ОРГАНИЗАЦИЯ УХОДА

Несколько исследований показали, что организованный многопрофильный уход за больным под контролем медицинской сестры может улучшить прогноз больных с СН, в частности, посредством сокращения повторных госпитализаций [261-263]. Необходимо знакомить пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход, с основной информацией о ХСН и ее лечении, подчеркивая важность соблюдения указаний врача; обучать умению распознавать начинающуюся декомпенсацию на ранней стадии (нарастание одышки, увеличение массы тела, отеков), своевременно принимать необходимые меры, оптимизировать фармакологическое лечение (табл. 23.12). Лечение на дому может быть более эффективным, чем в клинике, хотя нужны исследования для непосредственного сравнения этих видов вмешательств. Даже наблюдение за больным посредством телефонных контактов может быть эффективным. Новые технологии, делающие возможным телемониторинг физиологических показателей в домашних условиях (к примеру, ЧСС и их ритма, АД, температуры тела, интенсивности дыхания, массы тела, содержания воды в организме) и вживленные в организм больного устройства, которые собирают подобные данные, испытываются как вспомогательные средства для мониторингирования состояния больных на расстоянии [264, 265].

Таблица 23.12. Обучение пациентов необходимым навыкам образа жизни и контроля своего состояния

Темы для обучения	Необходимые навыки
Определение и этиология ХСН	Понимание причин развития и происхождения симптомов ХСН
Симптомы и признаки ХСН	Отслеживание и распознавание признаков и симптомов ХСН
	Ежедневное взвешивание, ведение дневника изменения массы тела
	В каких случаях следует обращаться к лечащему врачу
	Навыки увеличения или уменьшения дозы диуретиков в необходимых случаях, если это рекомендовано
Фармакологическое лечение	Понимание показаний, принципов дозирования и ожидаемых эффектов ЛС
	Знание распространенных побочных эффектов каждого лекарства, принимаемого больным

Модификация факторов риска	Понимание важности прекращения курения
	Контроль АД больными с артериальной гипертензией
	Контроль гликемии у больных сахарным диабетом
	Необходимость избегать ожирения
Рекомендации по питанию	Ограничение потребления поваренной соли с пищей
	Необходимость избегать чрезмерного потребления жидкости
	Умеренное потребление алкоголя
	Питание должно быть сбалансированным
Рекомендации по физической нагрузке	Поддержание умеренной физической активности
	Понимание пользы физических упражнений
	Выполнение регулярных физических упражнений
Сексуальная активность	Относиться спокойно к занятиям сексом и обсуждать возникшие проблемы с медицинскими работниками
	Понимание специфических сексуальных проблем и путей их решения
Иммунизация	Понимание необходимости вакцинации против инфекций, таких как грипп и пневмококковая инфекция
Нарушения сна и дыхания	Понимание необходимости профилактики в виде снижения массы тела для лиц, страдающих ожирением, прекращения курения и воздержания от алкоголя
	Изучение вариантов лечения, если таковые имеются
Соблюдение указаний врача	Понимание важности выполнения рекомендаций и поддержания мотивации к выполнению плана лечения
Психосоциальные аспекты	Понимание, что депрессивные симптомы и когнитивные нарушения часто встречаются у больных с СН, понимание важности социальной поддержки
Прогноз	Осознание важных прогностических факторов и мер по снижению риска неблагоприятного исхода
	Обращение за психосоциальной помощью, если необходимо

Изменено (с разрешения): Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in

collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.

ОБУЧЕНИЕ

Очень важно обучение больного, его семьи и лиц, осуществляющих уход (см. табл. 23.12) [1, 2, 266]. Выявление ранних признаков декомпенсации ХСН обеспечивает своевременное начало терапии, основанное на обращении к врачу и выполнении всех его рекомендаций.

Полезные материалы, ориентированные на больного и лиц, осуществляющих уход, можно получить в Ассоциации специалистов по СН Европейского общества кардиологов на нескольких языках (в настоящее время - на английском, французском, немецком и испанском) и в Американском обществе специалистов по СН, а также в других организациях (см. раздел "On-line источники информации").

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ПРИЕМУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При необходимости больного следует обучить, как индивидуально корректировать дозу диуретика (см. раздел "Диуретики"). Дозу необходимо увеличить (или ввести дополнительный диуретик), если появляются признаки задержки жидкости (симптомы застоя), или уменьшить при наличии гиповолемии (типично: усиленная жажда с потерей массы тела или головокружением при переходе в вертикальное положение, особенно в жаркую погоду или во время болезни, приводящей к снижению потреблению жидкости или потере натрия или воды). При выраженной гиповолемии дозы иАПФ и спиронолактона необходимо уменьшить.

Больным необходимо подробно разъяснить ожидаемые эффекты ЛС, как положительные, так и неблагоприятные (к примеру, возможную связь кашля с иАПФ). Полезно информировать пациентов о том, что состояние на фоне применения лекарств улучшается медленно, после недель или месяцев лечения. Также важно объяснить необходимость постепенного увеличения доз иАПФ, БРА и β -адреноблокаторов до желаемой дозы, достижение которой может потребовать недель и месяцев. Больных следует проинформировать о том, что они не должны использовать НПВС без консультации с врачом, а также с осторожностью относиться к препаратам, основанным на травах, и другим непатентованным ЛС.

СОБЛЮДЕНИЕ УКАЗАНИЙ ВРАЧА

Обучение и консультирование больного, лица, осуществляющего уход, и родственников способствуют соблюдению указаний врача, что повышает эффективность терапии [267]. Для выполнения рекомендаций в отношении приема лекарств могут быть полезны емкости для распределения лекарств ("органайзеры").

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Недавнее исследование "Сердечная недостаточность и контролируемое испытание по исследованию результатов физической тренировки" (HF-ACTION) показало, что программа индивидуальных регулярных упражнений на свежем воздухе безопасна, улучшает функциональную способность и качество жизни, а также способствует снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций, связанных с ХСН [268, 269]. Режим тренировок был достаточно интенсивным (табл. 23.13), и многие пациенты не достигли целевых уровней физической нагрузки, особенно на амбулаторном этапе.

Таблица 23.13. Программа физических упражнений исследования HF-ACTION

Этап тренировки	Место	Неделя*	Занятий в неделю	Длительность аэробной нагрузки, мин	Интенсивность (восстановление ЧСС, %)	Вид упражнения
Первый, под наблюдением	Клиника	1-2-я	3	15-30	60	Прогулка или велосипед
Под наблюдением	Клиника	3-6-я	3	30-35	70	Прогулка или велосипед

То же	Клиника/дом	7-12-я	3/2	30-35	70	Прогулка или велосипед
Поддержание	Дом	13-я и до конца лечения	5	40	60-70	Прогулка или велосипед

Примечание: * - указанные недельные периоды являются целевыми и могут различаться у отдельных больных.

Источник (с разрешения): Whellan D.J., O'Connor C.M., Lee K.L. et al; HF-ACTION Trial Investigators. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale // Am. Heart J. - 2007. - Vol. 153. - P. 201-211.

ДИЕТА, УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

Больным с ХСН рекомендовано избегать продуктов с высоким содержанием поваренной соли, поскольку считают, что таким образом можно снизить потребность в терапии диуретиками. Однако результаты клинических исследований не подтверждают это предположение [1]. Чрезмерное потребление хлорида натрия может провоцировать развитие декомпенсации. Некоторые заменители соли содержат большое количество калия, что может привести к гиперкалиемии.

Ограничение потребления жидкости показано только во время эпизодов декомпенсации с нарастанием периферических отеков или гипонатриемией. В этих случаях ежедневное потребление жидкости должно быть ограничено 1,5-2 л, чтобы помочь удалению излишнего объема внеклеточной жидкости и избежать гипонатриемии.

Пациентам с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) рекомендовано снижение избыточной массы тела, что способствует облегчению нагрузки на сердце и снижению АД. Недостаточное питание часто встречается при тяжелой ХСН, и развитие сердечной кахексии - прогностически неблагоприятный признак [77, 90, 91]. Иногда уменьшение потребления пищи обусловлено ощущением тошноты (которая может быть связана с применением дигоксина или застоем крови в печени и селезенке) и вздутием живота (к примеру, вследствие асцита). В этих случаях эффективен частый прием небольших объемов жидкости и пищи с высоким содержанием белка и калорий. У больных с тяжелой декомпенсированной СН затруднение приема пищи может быть обусловлено одышкой.

Алкоголь в небольшом количестве (до 10-20 г/день, или 1-2 стандартных бокала вина) не считают вредным при ХСН, но чрезмерное его употребление может способствовать развитию кардиомиопатии и мерцательной аритмии у больных, имеющих к этому склонность. Больным с подозрением на алкогольную кардиомиопатию рекомендуют воздержание от алкоголя.

КУРЕНИЕ

Курение вызывает сужение периферических сосудов, что пагубно при ХСН [1, 2]. Безопасность бупропиона^Р и варениклина при ХСН не установлена, а никотинозаместительная терапия безопасна.

СЕКСУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Нет необходимости ограничивать сексуальную активность при компенсированной ХСН, хотя диспноэ может быть лимитирующим фактором [1, 2]. Для профилактики боли в груди и одышки, вызванных сексуальной активностью, можно применять нитраты под язык. Мужчинам с эректильной дисфункцией может быть полезно лечение ингибитором цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил). Следует помнить, что препараты этой группы нельзя применять в течение 24 ч после приема нитрата, а прием последних нельзя возобновлять в течение последующих 24 ч [270].

ВОЖДЕНИЕ ТРАНСПОРТНОГО СРЕДСТВА

Пациенты с ХСН могут продолжать водить автомобиль при отсутствии выраженной одышки, быстрой утомляемости или других симптомов, ограничивающих дееспособность [1, 2]. Больным, недавно перенесшим обморок, операцию на сердце, коронарографию или имплантацию кардиостимулятора, запрещают водить автомобиль, по крайней мере, временно, согласно

местным правилам. Пациенты, имеющие профессиональную или коммерческую лицензию, могут подчиняться дополнительным правилам.

ПУТЕШЕСТВИЯ И ПЕРЕЛЕТЫ

Маловероятно, что короткие перелеты могут вызывать проблемы у больных с компенсированной ХСН [1, 2]. В кабине обычно поддерживается давление, обеспечивающее уровень кислорода не ниже эквивалентного 1800 метрам над уровнем моря, что должно хорошо переноситься пациентами, не страдающими тяжелыми легочными заболеваниями или легочной гипертензией. Длительные полеты могут вызывать отек конечностей и обезвоживание, а также предрасполагают к венозному тромбозу. Если больной желает отправиться в страны с теплым климатом или с высоким риском желудочно-кишечных заболеваний, то с ним необходимо обсудить корректировку дозы диуретика и других медикаментов. Пациенты с ХСН должны иметь при себе список медикаментов и контактные телефоны своего лечащего врача.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УЧЕТОМ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СТЕНОКАРДИЯ

β -Адреноблокаторы показаны больным со стенокардией и СН. Нитраты облегчают стенокардию, но их ценность как самостоятельного ЛС для лечения ХСН не подтверждена. При СН следует избегать назначения блокаторов медленных кальциевых каналов, так как препараты этой группы оказывают отрицательное инотропное действие и вызывают периферические отеки. Только амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость больных с ХСН [248]. Триметазин^Р, ранолазин^Р и никорандил разрешены в некоторых странах, но их безопасность при ХСН не установлена. Ивабрадин - ингибитор I_f каналов в синусно-предсердном узле, снижает ЧСС и служит эффективным антиангинальным средством. Его действие оценивали у пациентов с ИБС и ФВ <40%, у многих из которых была ХСН, и большинство которых получали лечение иАПФ или БРА и β -адреноблокатором. В исследовании BEAUTIFUL (Оценка уровня заболеваемости/смертности при приеме ингибитора I_f каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью и дисфункцией ЛЖ) ивабрадин не способствовал снижению сердечно-сосудистой смертности, частоты ИМ или госпитализаций в связи с СН. Однако неблагоприятных эффектов также не было выявлено [271]. ЧТА венечных артерий и АКШ способствуют уменьшению выраженности стенокардии у больных с СН.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Недавнее исследование "ФП и ХСН" (AF-CHF) показало отсутствие преимущества восстановления синусового ритма по сравнению с контролем желудочкового ритма (вместе с профилактикой тромбозмболии) у большинства больных с ХСН. Исключения касаются пациентов, у которых впервые выявленная ФП вызывает ишемию миокарда, артериальную гипотензию или отек легких, а фармакологического контроля ритма не получается достичь быстро; этим больным может быть показана электрическая кардиоверсия. В обычных условиях для контроля желудочкового ритма следует использовать β -адреноблокаторы - изолированно или в комбинации с дигоксином. После начала лечения за больным следует тщательно наблюдать, так как фоновая дисфункция синусового узла может повысить риск развития брадикардии. Больным, не поддающимся лечению, может потребоваться абляция АВ-узла и имплантация кардиостимулятора. В настоящее время повышен интерес к катетерной радиочастотной абляции аритмогенных зон для лечения ФП у больных с ХСН, однако этот подход остается экспериментальным [273]. Пациентам с ХСН и мерцательной аритмией необходима профилактика тромбозмболии варфарином.

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ АРИТМИЯ

ЖТ, вызывающая обморок, нестабильность гемодинамических показателей или развитие ФЖ, - показание для ИКД с целью предотвращения внезапной смерти. Амiodарон используют для подавления часто повторяющихся аритмий и уменьшения количества "срабатываний" ИКД. Помимо этого, снижению риска аритмий способствует стандартная терапия ХСН, включающая иАПФ либо БРА, β -адреноблокатор и антагонист альдостерона, а также коррекцию электролитного дисбаланса, уменьшение ишемии миокарда, отмену проаритмогенных ЛС и т.п. В отдельных случаях может быть полезна катетерная абляция аритмогенных зон [274].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ОБРАТИМАЯ ОБСТРУКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Бронхиальная астма - противопоказание для применения β -адреноблокаторов, но большинство больных с ХОБЛ хорошо переносят препараты этой группы. Застой в легких может имитировать ХОБЛ. Систематическое применение глюкокортикоидов внутрь может вызвать задержку натрия и воды, а также обусловить развитие декомпенсации ХСН, тогда как ингаляционную терапию больные переносят лучше [200].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Лечение β -адреноблокаторами не противопоказано больным сахарным диабетом с ХСН. Тиазолидинионы вызывают задержку натрия и воды и могут привести к декомпенсации ХСН [70, 81, 260]. Метформин способен вызывать лактат-ацидоз [70]. В результате ни одно из этих ЛС не рекомендуют назначать больным с тяжелой ХСН.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Амиодарон может приводить как к гипотиреозу, так и к гипертиреозу, при этом гипертиреоз трудно диагностировать [275].

ПОДАГРА

Гиперурикемия и подагра часто встречаются у больных с ХСН и отчасти бывают вызваны диуретиками. Терапия аллопуринолом может предотвратить возникновение подагры. Острые приступы лучше лечить колхицином или внутрисуставным введением глюкокортикоидов, чем НПВС, ингибиторами ЦОГ-2 или глюкокортикоидами для приема внутрь.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

У большинства пациентов с ХСН уровень клубочковой фильтрации понижен [83-86]. иАПФ, БРА и антагонисты альдостерона часто вызывают незначительное снижение клубочковой фильтрации и рост содержания мочевины и креатинина в крови, что не должно приводить к прекращению лечения этими препаратами (см. табл. 23.8, 23.9 и 23.11). Значительное повышение содержания мочевины и креатинина в крови должно наводить на мысль о наличии у больного стеноза почечной артерии. Дисфункция почек может быть спровоцирована потерей натрия и жидкости, что приводит к относительной гиповолемии (например, вследствие чрезмерного диуреза, диареи и рвоты) или артериальной гипотензии [83-86]. Нефротоксичные средства, такие как НПВС, и некоторые антибиотики, например триметоприм, становятся распространенной причиной развития дисфункции почек у больных с ХСН [83-86].

АДЕНОМА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При заболеваниях предстательной железы терапия ингибиторами 5- α -редуктазы более предпочтительна, чем антагонистами α -адренорецепторов, назначение которых способствует артериальной гипотензии, задержке соли и воды [276]. У больных с ухудшающимися почечными функциями следует исключать опухоль простаты.

АНЕМИЯ

Нормоцитная нормохромная анемия часто встречается при ХСН, отчасти вследствие широкой распространенности дисфункции почек. Определенную роль могут также играть плохое питание и кровопотеря. Роль препаратов железа и веществ, стимулирующих эритропоэз, при лечении анемии у больных с ХСН исследуются, и в настоящее время они не могут служить рекомендуемым лечением [76, 87-89, 277].

ДЕПРЕССИЯ

Депрессия распространена у больных с СН, возможно, вследствие нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы и других нейрохимических путей, а также в результате социальной изоляции и вынужденного приспособления к хроническому заболеванию. Депрессия ведет к ухудшению функционального состояния больного, неаккуратному соблюдению предписаний врача и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [78, 278]. В этом случае эффективны и психосоциальные вмешательства, и фармакологическое лечение. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина хорошо переносятся больными, тогда как назначения трициклических антидепрессантов следует избегать вследствие их антихолинергического действия и способности вызывать аритмию.

РАК

Многие противоопухолевые средства, в частности антрациклины, циклофосфамиды, трастузумаб и радиотерапия, направленная на область средостения, могут способствовать повреждению миокарда и развитию ХСН [69, 279]. Констрикция сердца может быть результатом предшествующей радиотерапии, а злокачественное поражение перикарда способно привести к тампонаде сердца.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА И ХИРУРГИЯ

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЯТОРА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Около половины больных с ХСН умирают внезапно, главным образом из-за развития желудочковых аритмий. У больных с СН легкой степени относительный риск внезапной смерти выше, чем риск смерти от нарастающей СН. Больные с тяжелой ХСН чаще погибают от прогрессирующей недостаточности насосной функции сердца. До настоящего времени положительный эффект приема антиаритмических препаратов в отношении выживаемости при ХСН не доказан. ИКД (рис. 23.32) приводит к снижению риска смерти у больных после ИМ (см. главу 30) и улучшению выживаемости пациентов с ХСН II-III ФК с систолической дисфункцией как ишемической, так и не ишемической этиологии, получающих лечение препаратами в оптимальной комбинации (рис. 23.33) [280-282]. В настоящее время всех больных с ХСН II-III ФК с ФВ ЛЖ 35% и меньше без других заболеваний, ограничивающих качество жизни и ожидаемую продолжительность жизни до 1 года и менее, можно рассматривать как кандидатов для ИКД (см. рис. 23.28). Большинство данных свидетельствует о большей пользе имплантации ИКД больным с ХСН ишемической этиологии [274, 280, 281, 283] (табл. 23.14).

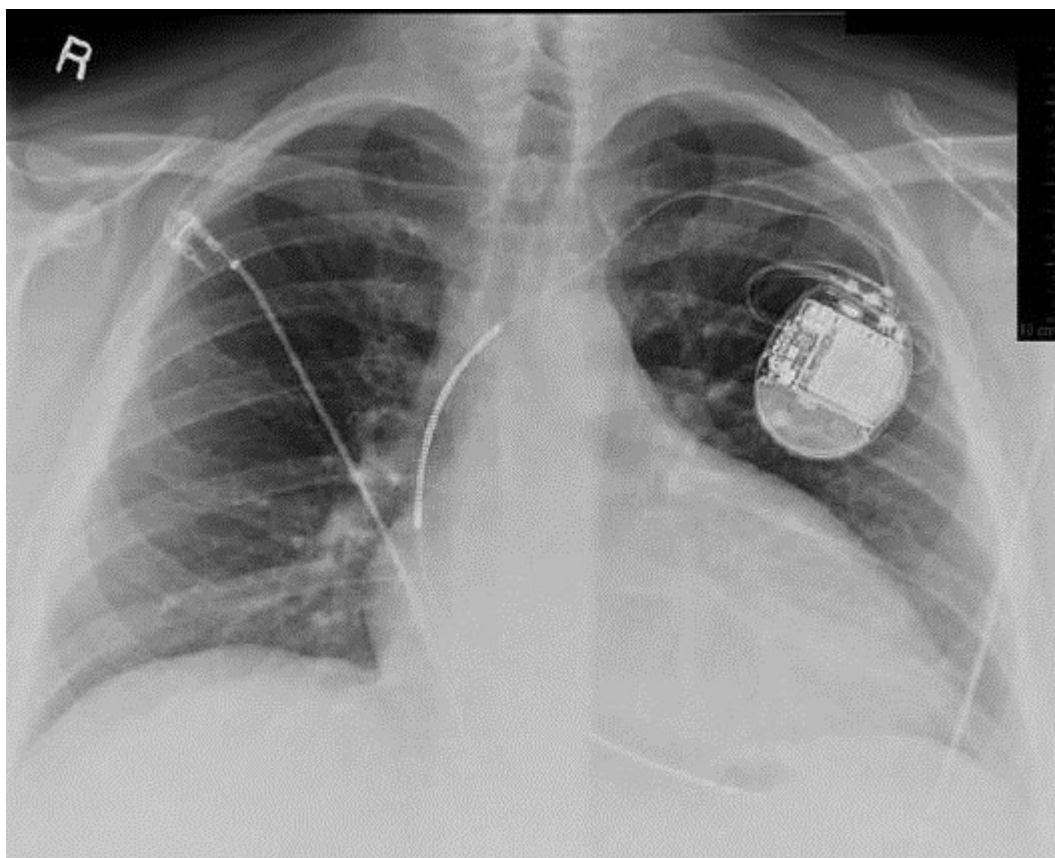


Рис. 23.32. Рентгенограмма грудной клетки, демонстрирующая ИКД in situ.

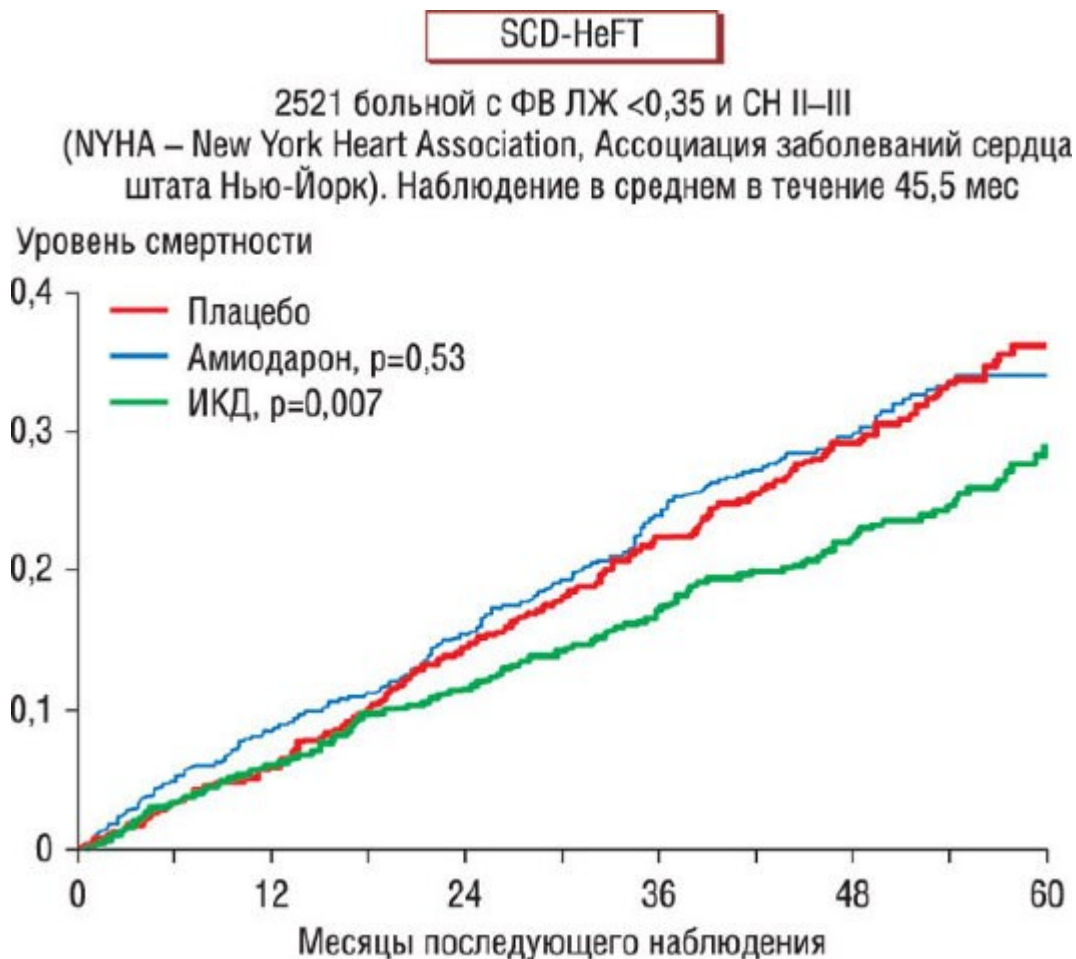


Рис. 23.33. Исследование причин внезапной смерти больных с СН (SCD-HeFT). Эффект ИКД в сравнении с приемом амиодарона и плацебо. Источник (с разрешения): Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 225-237.

Таблица 23.14. Рекомендации класса I по имплантации кардиовертера-дефибриллятора и выполнению ресинхронизирующей сердечной терапии больным с систолической дисфункцией левого желудочка

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора	
Предшествующая остановка сердца.	Класс I, уровень А.
ХСН ишемической этиологии по прошествии более 40 дней после ИМ.	Класс I, уровень А.
ХСН неишемической этиологии	Класс I, уровень В
Ресинхронизирующая сердечная терапия	
ХСН ФК II-IV и $QRS > 120$ мс.	Класс I, уровень А.
С целью уменьшения выраженности симптомов ХСН и снижения количества госпитализаций.	Класс I, уровень А.
С целью улучшения прогноза	Класс I, уровень А

Изменено (с разрешения): Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Четвертая или третья часть больных с ХСН имеют существенное удлинение продолжительности комплекса QRS, что служит маркером замедленной электрической активации ЛЖ, вызывающей асинхронное, менее эффективное сокращение сердца и (часто) митральную регургитацию [276]. Нередко выявляют межжелудочковую диссинхронию и замедление АВ-проводения. Недавнее исследование показало, что у 10% больных ежегодно происходит существенное расширение комплекса QRS, что требует регулярного контроля данных ЭКГ [283]. РСТ с атриовентрикулярной или многосторонней кардиостимуляцией обеспечивает синхронизацию и улучшение сократимости сердца. У больных с тяжелой ХСН выполнение РСТ улучшает насосную функцию сердца, уменьшает митральную регургитацию, выраженность ХСН и повышает толерантность к физической нагрузке. По результатам двух крупных исследований выполнение РСТ способствовало снижению летальности и частоты госпитализаций у больных с тяжелой СН на 35% (см. табл. 23.6). Другие исследователи сообщают о сокращении относительного риска общей смертности на 36% (а абсолютного риска - на 10%) (рис. 23.34) на фоне РСТ [284, 285]. РСТ способствует улучшению качества жизни. Спорным остается оптимальный метод отбора больных, у которых РСТ должна быть эффективна. До сегодняшнего дня пациентов отбирали на основании продолжительности комплекса QRS >120 мс, что проявляется БЛНПГ (см. табл. 23.14). Хотя тканевая доплерография рекомендована для отбора пациентов, у которых ожидается эффект от РСТ, это не окончательно доказано [286, 287]. Неясно, помогает ли РСТ больным с БЛНПГ, мерцательной аритмией, СН легкой степени или асинхронией без заметного удлинения комплекса QRS [288, 289]. Нет согласия и в вопросе о том, когда использовать просто ресинхронизирующие устройства (рис. 23.35), а когда с функцией дефибриллятора (рис. 23.36).

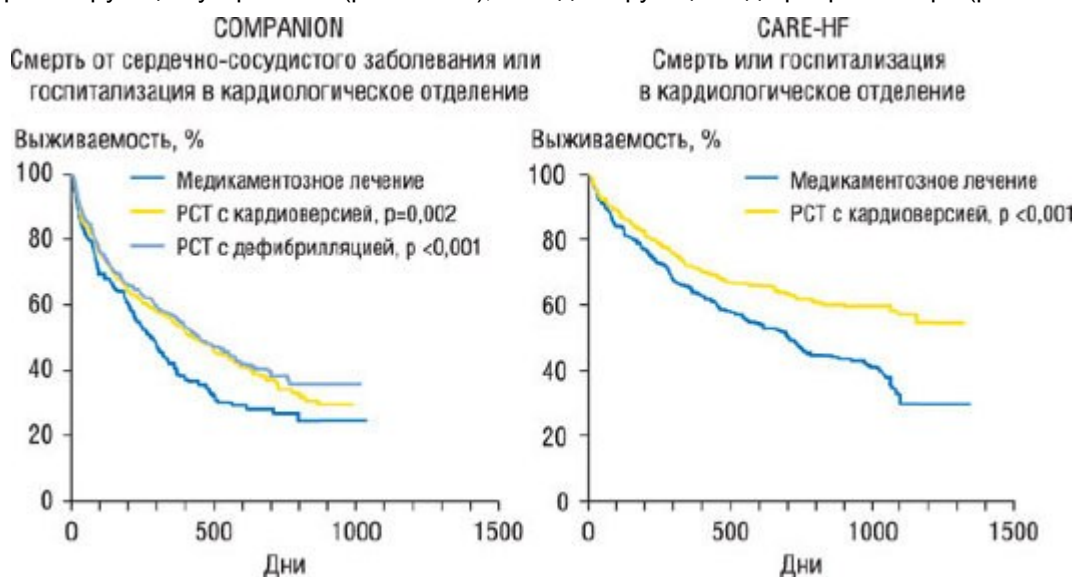


Рис. 23.34. Выполнение ресинхронизирующей терапии у больных с тяжелой СН: два крупных исследования. Источники (с разрешения): Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 2140-2150; Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 1539-1549.

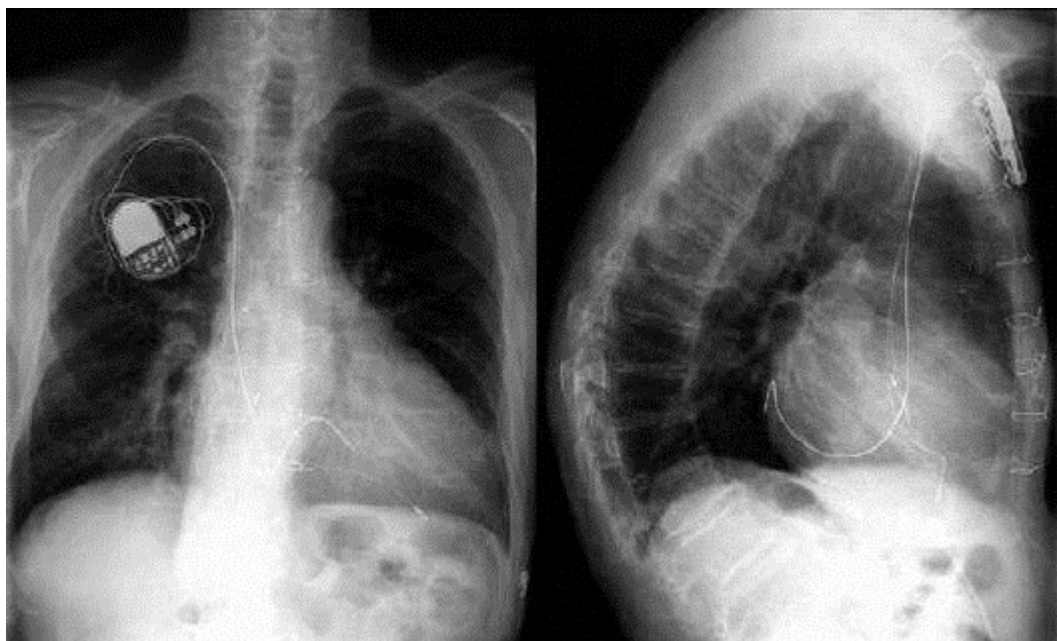
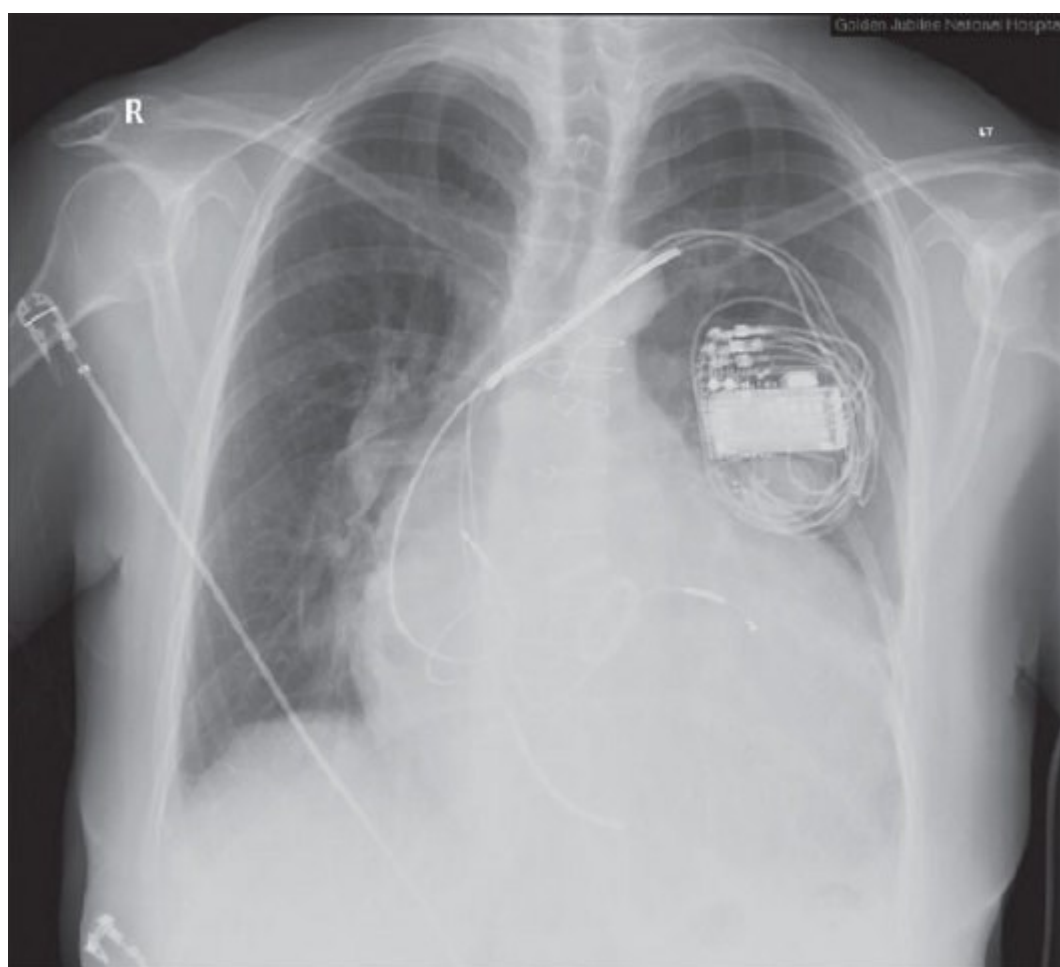
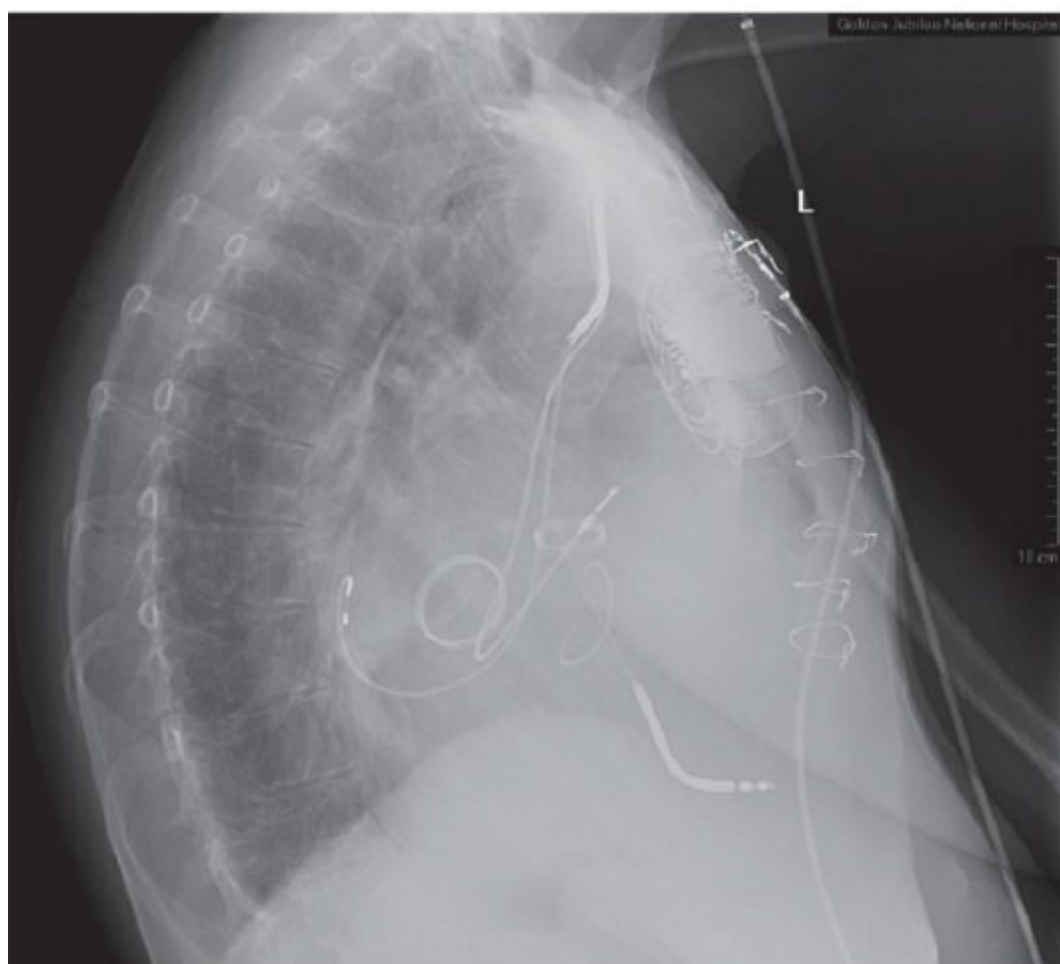


Рис. 23.35. Устройство для ресинхронизирующей сердечной терапии с кардиоверсией *in situ*, водители ритма правого и левого желудочков.



A



B

Рис. 23.36. Устройство для ресинхронизирующей сердечной терапии с дефибрилляцией in situ. А - прямая проекция; Б - боковая проекция.

Также неясно, как следует "оптимизировать" устройства РСТ [290].

Применение нейрогуморальных ингибиторов у больных с легкой и умеренной СН и РСТ у больных с тяжелой ХСН привело к постепенному улучшению выживаемости больных в последние два десятилетия (рис. 23.37 и 23.38).

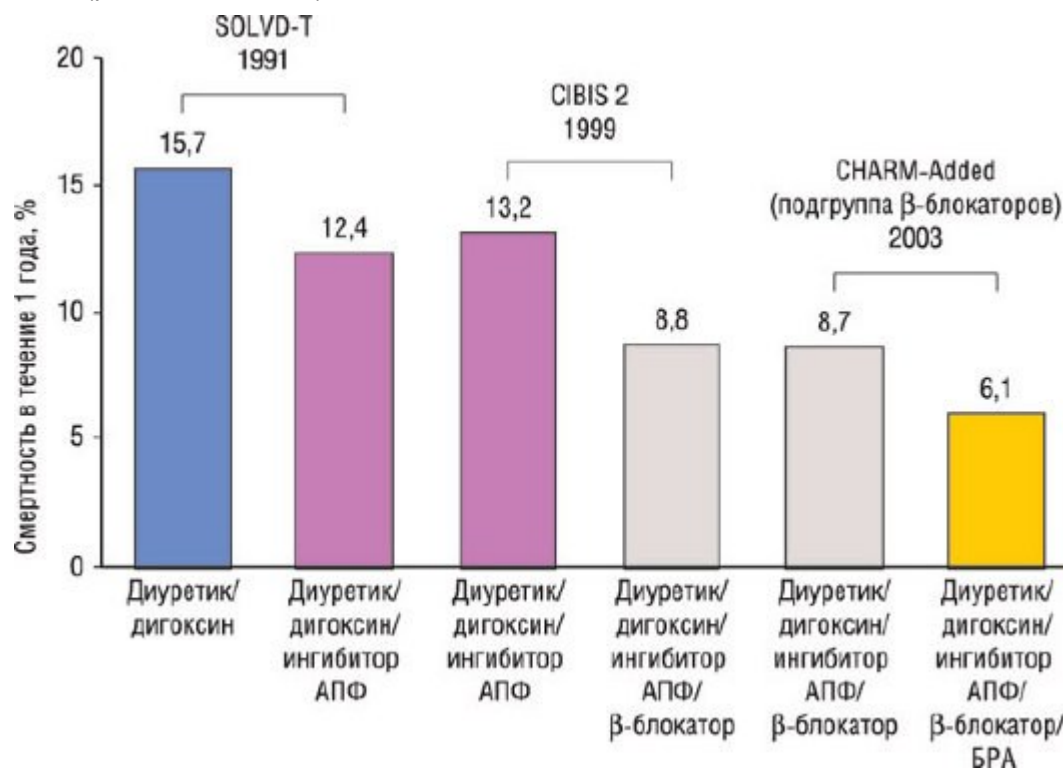


Рис. 23.37. Кумулятивная польза от одновременного назначения нескольких ЛС больным с легкой и умеренной СН .

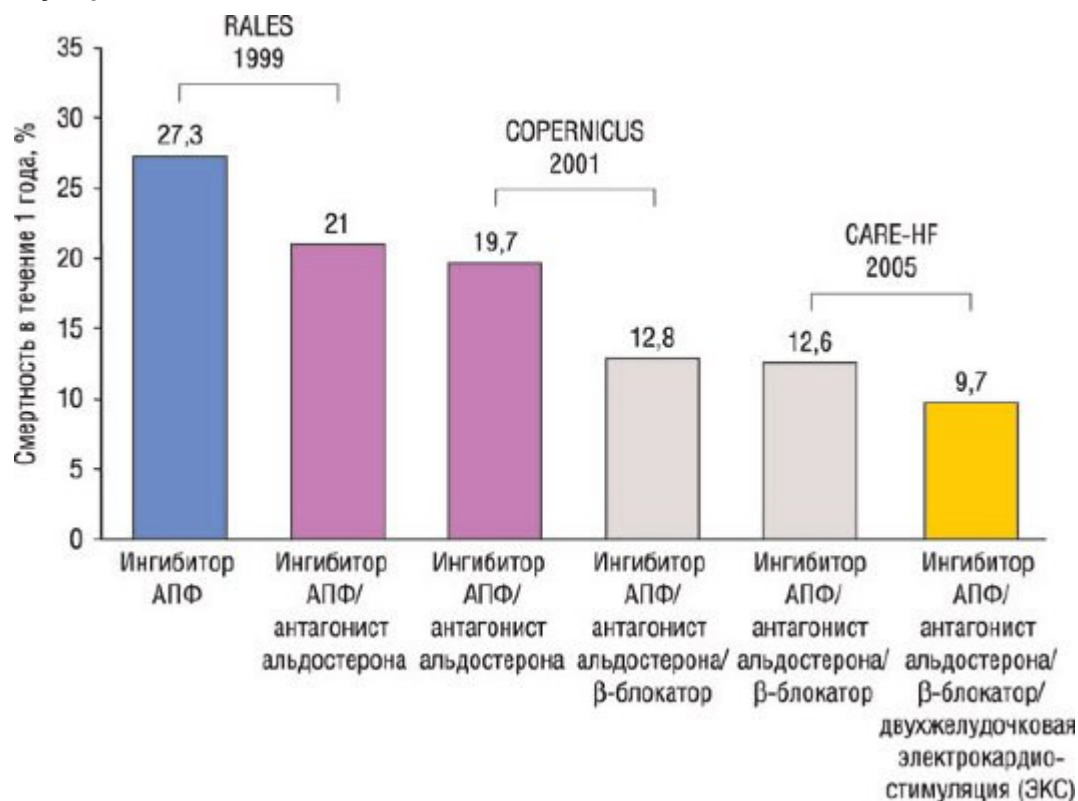


Рис. 23.38. Кумулятивная польза от одновременного назначения нескольких ЛС (и выполнения РСТ) больным с тяжелой СН.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Крупных клинических исследований хирургических подходов к лечению больных с ХСН проведено мало, и, за исключением трансплантации сердца (возможно, также имплантации искусственного ЛЖ), отсутствуют общепринятые показания к хирургическому лечению таких больных [199, 291]. Самое крупное из исследований на сегодняшний день не продемонстрировало пользы хирургической реконструкции желудочков сердца [292]. По этой причине частота хирургических вмешательств варьирует в разных центрах и зависит от опыта и умения местных хирургов. При оценке необходимости хирургического вмешательства у больного с ХСН требуются квалифицированный подход, подробный анализ гемодинамических показателей и функционального состояния больного, важно тесное взаимодействие экспертов в этих областях. В хирургических центрах часто используют коллективный опыт для принятия индивидуальных решений о показаниях к операции и выборе проводимых процедур. "Признанные" оперативные вмешательства у больных с ХСН включают АКШ, пластику клапанов сердца, операции по ремоделированию ЛЖ (включая аневризмэктомию), имплантацию искусственного ЛЖ и трансплантацию сердца. "Экспериментальные" подходы включают имплантацию устройств, сдерживающих дальнейшее прогрессирование дилатации желудочков, и интрамиокардиальную трансплантацию стволовых клеток.

ЧРЕСКОЖНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОПЛАСТИКА И АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

ЧТА венечных артерий и АКШ (см. главу 17) показаны больным со стенокардией или обратимой ишемией миокарда, способствующей возникновению ХСН. Степень ишемии и жизнеспособности миокарда у больных со сниженной ФВ ЛЖ можно оценить с помощью стресс-ЭхоКГ с добутамином (см. главу 4), МРТ (см. главу 5) или ПЭТ сердца (см. главу 7). Неясно, помогает ли АКШ пациентам с ишемической болезнью без стенокардии; тем не менее предполагают, что улучшение коронарного кровотока в зоне жизнеспособного, но не сокращающегося (гибернирующего, "спящего") миокарда может способствовать улучшению функций желудочков и прогноза. В крупном исследовании при сравнении клинической эффективности хирургического (АКШ и/или хирургическая реконструкция желудочков) и медикаментозного лечения больных с ХСН преимуществ оперативного лечения не установлено [64].

ИСКУССТВЕННЫЙ ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

В крупном рандомизированном исследовании больных с ХСН в терминальной стадии, у которых трансплантация сердца не могла улучшить прогноз, было показано, что длительное применение искусственного ЛЖ привело к улучшению выживаемости (см. табл. 23.6) [291]. Однако в течение последующих 2 лет все пациенты, как с искусственным ЛЖ, так и получающие медикаментозное лечение, умерли. Частые осложнения имплантации искусственного ЛЖ - инфекционные процессы и тромбозы. Кроме того, искусственные ЛЖ - дорогостоящие устройства, и на их обслуживание затрачивается много средств [293]. В некоторых центрах такие устройства применяют в качестве "моста к трансплантации" и как окончательную процедуру [294, 295]. Все чаще используются искусственные ЛЖ краткосрочного применения в качестве "моста к решению" при ведении больных с острой СН, у которых невозможно добиться стабилизации клинического состояния с помощью применения инотропных препаратов и внутриаортальной баллонной контрпульсации. Таких больных можно держать на "краткосрочном" искусственном ЛЖ до трансплантации сердца, имплантировать искусственный ЛЖ длительного применения или иногда (к примеру, больных миокардитом) переводить на медикаментозное лечение. Подходы к применению искусственного ЛЖ значительно варьируют в разных странах и отдельных центрах в каждой стране, а их конструкция постоянно улучшается, что требует проведения дальнейших контролируемых исследований.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Трансплантация сердца (см. главу 18) остается основным хирургическим вмешательством у больных с ХСН. Большинство пациентов, перенесших трансплантацию сердца в современную эпоху, - больные с тяжелой СН, развившейся недавно ("остро") [199, 296], а также некоторые амбулаторные больные с тяжелой дисфункцией сердца. Традиционные показания для трансплантации сердца разработаны до эпохи β -адреноблокаторов, спиронолактона, ИКД и РСТ, поэтому необходима разработка современных критериев отбора.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В большинство контролируемых исследований, предоставивших данные об эффективности препаратов, используемых для лечения СН, включали больных с низкой ФВ ЛЖ (см. табл. 23.6), и сегодня лечение больных с ХСН на фоне сохраненной ФВ ЛЖ является в основном эмпирическим. Терапию фоновой патологии, наличие которой способствует развитию ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, такой как повышенное АД, ишемия миокарда и сахарный диабет, проводят по обычным правилам [297]. У больных с ФП необходимо контролировать частоту ритма желудочков с помощью назначения β -адреноблокаторов или блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамила и дилтиазема) или восстанавливать синусовый ритм (см. главу 29). Диуретики используют для устранения задержки натрия и жидкости в соответствии с теми же принципами, что и при СН с низкой ФВ ЛЖ. По данным двух небольших исследований больных с синусовым ритмом, показано, что применение верапамила уменьшает симптомы ХСН и повышает толерантность к нагрузке у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Это, вероятно, обусловлено снижением ЧСС, увеличением времени диастолического наполнения ЛЖ и улучшением расслабления миокарда [298]. Улучшения клинического состояния, качества жизни или заболеваемости/смертности больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне терапии иАПФ и БРА не показано [299-301].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ

ХСН также может возникать в результате стеноза или недостаточности сердечных клапанов. Цель лечения порока сердца состоит в предотвращении возникновения СН путем хирургического восстановления или замещения пораженного клапана (см. главу 21). Развитие ХСН - неблагоприятный прогностический признак, требующий срочного замещения клапана (к примеру, стеноз аорты), но иногда указывающий на то, что замещение клапана уже невозможно (например, при тяжелой легочной гипертензии).

СТЕНОЗ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

У больных со снижением ФВ ЛЖ оценка состояния клапана аорты при его стенозе может представлять трудность. Во-первых, сердечный выброс часто недостаточен для формирования градиента даже через значительно суженный клапан, во-вторых - обызвествленный или дегенеративно измененный клапан может казаться стенозированным, потому что он не открывается в должной степени из-за очень низкого сердечного выброса. Область клапана у этих больных необходимо скрупулезно исследовать для оценки выраженности его стеноза. Стресс-ЭхоКГ может прогнозировать операционный риск для больного и возможность восстановления ЛЖ после протезирования клапана. Следует помнить о возможности обратимого снижения систолической функции ЛЖ вследствие сопутствующей ишемии миокарда. В настоящее время исследуют показания для транскатетерного протезирования при стенозе клапана аорты.

МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

Иногда бывает трудно определить, первична или вторична недостаточность МК у больного с СН и дилатацией ЛЖ, однако анамнез порока сердца или ревматической атаки может указывать на первичное поражение клапана. Оперативное лечение обычно приводит к улучшению, но у некоторых больных дисфункция ЛЖ выражена настолько, что существенной пользы от коррекции порока клапана не достигают (к примеру, у больного с длительной митральной регургитацией III-IV степени). Тем не менее пластика клапана или аннулопластика эффективна у некоторых тщательно отобранных пациентов с относительной митральной недостаточностью на фоне избыточной дилатации ЛЖ. Пластика клапана предпочтительнее его протезирования. Как и при стенозе аорты, хирургическое лечение в значительной степени является эмпирическим, и необходимы рандомизированные клинические исследования для установления научно-обоснованных принципов ведения больных.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Больных с СН и здоровыми венечными артериями необходимо обследовать на наличие обратимых причин ХСН. Нелеченная артериальная гипертензия теперь не является обычной причиной развития дилатационной кардиомиопатии в развитых странах, но когда-то она была главным фактором возникновения этой патологии в Европе и США и до сих пор остается им во многих частях света. Инфильтративные кардиомиопатии (к примеру, при гемохроматозе, амилоидозе, саркоидозе) требуют специфического лечения. У пациентов из эндемичных областей необходимо рассмотреть возможность болезни Шагаса и вероятные наследственные причины (см. главу 18). В большинстве случаев дилатационная кардиомиопатия бывает "идиопатической"

(то есть выявить причину не удастся), и этих пациентов следует лечить так же, как больных с ишемической ХСН [67, 102-104].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Причины ХСН у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией - тяжелая диастолическая дисфункция, обструкция пути оттока из ЛЖ (МЖП или передней створкой МК), недостаточность МК или систолическая дисфункция. Принципы ведения больных с гипертрофической кардиомиопатией отличаются от таковых у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, что освещено в главе 18 [67, 102-104].

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОТЕК ЛЕГКИХ

Больные с острой сердечной недостаточностью (ОСН) - пациенты, у которых СН возникла впервые вследствие острого кардиологического события (обычно ИМ), а также у которых впервые возникает декомпенсация ранее бессимптомной и невыявленной сердечной дисфункции. Чаще острая декомпенсация случается у больных с предшествующей ХСН, течение которой ухудшается вследствие естественного прогрессирования, интеркуррентного кардиологического (к примеру, аритмия) или некардиологического (такого, как пневмония) события либо по причине, которой можно было избежать (например, несоблюдение предписанного лечения или применение препаратов, ухудшающих функции почек). Хотя обратимый фактор, ускоряющий появление декомпенсации ХСН, не всегда выявляется, его поиск - важный аспект терапии ОСН (см. табл. 23.4).

Для острой СН отсутствуют контролируемые исследования, демонстрирующие эффективность терапии. Большинству больных с ОСН нужна госпитализация, особенно если развился отек легких. Основные задачи лечения - облегчение симптомов, самым важным из которых бывает одышка, и поддержка или восстановление кровоснабжения жизненно важных органов [1, 2, 303]. В/в введение петлевого диуретика, а у больных с гипоксемией - ингаляция кислорода служат ключевыми моментами лечения. Ингаляция кислорода приводит к уменьшению симптомов, но не ассоциировано со снижением смертности [302]. В/в введение нитратов эффективно у больных с АД 100 мм рт.ст. и выше (рис. 23.39). В/в введение несиритида^Р (человеческого натрийуретического пептида типа В), доступное в некоторых странах, способствует снижению давления заклинивания легочных капилляров и является более эффективным, чем в/в введение глицерилтринитрата^Р, но влияние такой терапии исследовано не до конца. Левосимендан оказывает как сосудорасширяющее, так и инотропное действие. В/в введение опиатов эффективно у тревожных больных и пациентов с болевым синдромом (см. рис. 23.39). Для больных с ХСН и резистентностью к мочегонной терапии ультрафильтрация становится терапией выбора, проводимой в специализированных центрах [304].

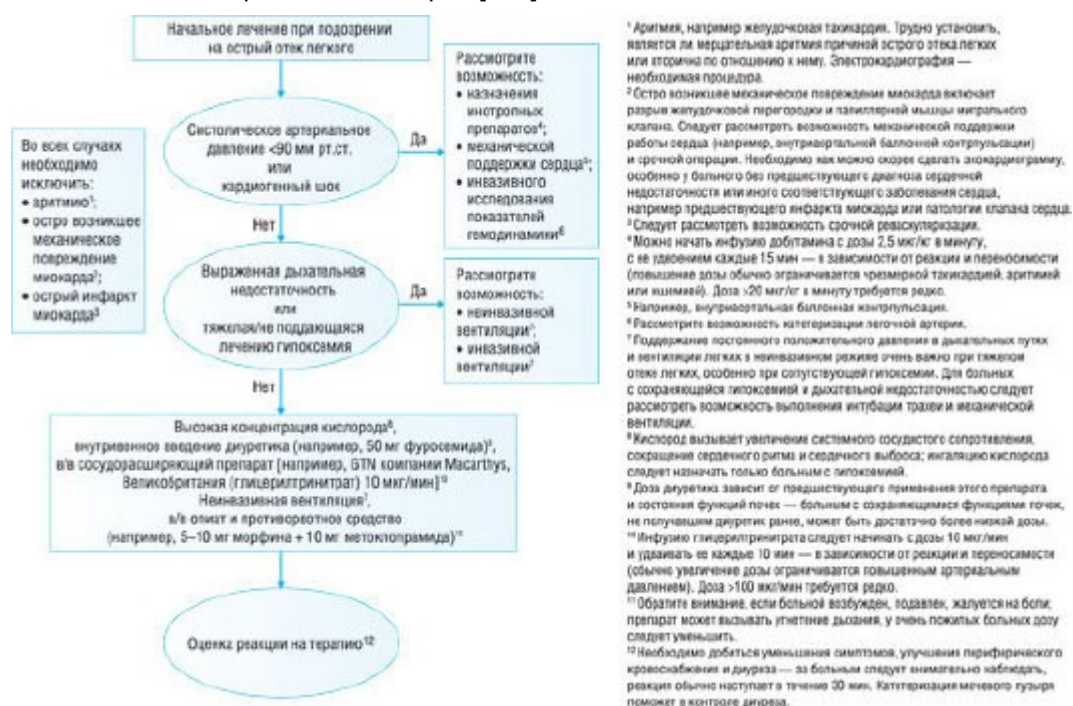


Рис. 23.39. Алгоритм лечения при подозрении на острый отек легкого.

В отношении больных с выраженной артериальной гипотензией или иными признаками сниженного кровоснабжения органов следует подумать о назначении инотропного препарата, такого как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы (к примеру, милринон^Р) или левосимендан, хотя результаты исследований этих препаратов не показали снижения смертности или количества повторных госпитализаций в связи с ХСН [1]. Инотропные препараты следует использовать по возможности в самых низких клинически эффективных дозах, в течение короткого периода времени, в условиях тщательного кардиологического наблюдения. Допамин в низких дозах можно назначать для улучшения функций почек, хотя данные в поддержку этого мнения ограничены [305].

У больных с ХСН в терминальной стадии следует рассматривать возможность применения механической поддержки, например с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации. Возможна также краткосрочная имплантация искусственного ЛЖ для поддержки циркуляции крови и функций жизненно важных органов до тех пор, пока либо не восстановится функционирование собственного сердца, либо не будет выполнено оперативное вмешательство, трансплантация сердца или имплантация искусственного ЛЖ на длительное время [291-295].

При выписке необходимо принять все меры для снижения риска повторной госпитализации. Должна быть определена эффективная схема приема ЛС, достигнута стабильность клинического состояния и биохимических показателей. Соблюдение режима медикаментозной терапии и стабильность состояния снижают риск повторных госпитализаций. После стабилизации клинического состояния пациенту еще до выписки следует по показаниям начать терапию иАПФ или БРА, β-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона [306, 307]. Следует организовать последующее амбулаторное наблюдение таким образом, чтобы на поликлиническом этапе доза препаратов увеличивалась в зависимости от переносимости до необходимой целевой дозы [308].

АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Основа успешной терапии и ведения больного с ХСН состоит в тщательном отслеживании клинических симптомов и массы тела пациента, что требует опроса не только больного, но и членов его семьи, которые могут быть лучше осведомлены об изменениях состояния пациента, чем он сам. Особый уход необходим тем больным с тяжелой ХСН, у которых бывают частые госпитализации. Телефонный опрос о состоянии, изменении симптомов и массы тела больных может способствовать раннему выявлению декомпенсации и обеспечить возможность коррекции терапии до того, как возникнет необходимость в госпитализации [261, 264]. Стоимость таких программ может быть высока, тем не менее некоторые исследователи показали, что такой подход оправдывает затраты [309]. Поскольку ведение больных с ХСН требует большого опыта и высокой квалификации специалистов, были созданы специализированные программы и клиники СН, ориентированные на больных данной категории.

ПАЛЛИАТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Хотя течение болезни прогнозировать трудно, часто бывает очевидным, что больной достиг терминальной стадии ХСН, которая обычно сопровождается ХПН [310-312]. В этих обстоятельствах необходимы навыки паллиативного ухода. Существуют специальные веб-сайты с информацией о паллиативном уходе за больными с ХСН (см. раздел "On-line источники информации"). Такие ЛС, как парентеральные опиаты (и противорвотные средства) и бензодиазепины, могут быть эффективны для облегчения диспноэ, тревоги, болей, возникающих вследствие асцита, застоя печени, отека нижних конечностей. На этом этапе болезни можно обсудить возможность отказа больного от традиционного лечения, деактивацию ИКД, чтобы избежать нежелательных и неприятных электрических разрядов, а также "отказ от реанимации", если пациент и другие лица, занимающиеся уходом за больным, согласны, что в данном случае наиболее уместна симптоматическая терапия. Некоторые больные на этом этапе могут предпочесть пребывание в хосписе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят доктора Дэвида Кастаньо (Davide Castagno) за его ценный вклад в написание этой главы.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В последние два десятилетия продемонстрировано почти невероятное снижение уровня заболеваемости и (особенно) смертности у больных с ХСН и низкой ФВ. Это было достигнуто благодаря применению нескольких ЛС (из многочисленных тестируемых медикаментов) и двух механических устройств. Такие виды лечения (применение иАПФ, β -адреноблокаторов, БРА, антагонистов альдостерона, ИКД и РСТ) изменили естественное течение ХСН и создали новые проблемы, поставив новые задачи. Это положение хорошо иллюстрирует пример с появлением синдрома "кардиоренальной анемии" у выживших пожилых больных с тяжелой СН. В настоящее время у этих пациентов исследуют новые виды лечения, нацеленные на терапию дисфункции почек (антагонисты аденозина) и анемии, возникшей на фоне хронического заболевания почек (препараты, стимулирующие эритропоэз). Настоящее время - эпоха устройств, поэтому активно ведутся исследования, связанные с применением ресинхронизирующих устройств, обладающих различными функциями, обсуждаются вопросы более широкого их применения (у пациентов с легкой ХСН или узкими комплексами QRS). В то время как перспективы новых видов лечения всегда заманчивы, мы можем добиться лучших результатов, применяя уже существующие эффективные методы терапии, которые только выигрывают от усовершенствования информационных технологий и, возможно, от использования биохимических маркеров, таких как натрийуретические пептиды. Приоритетной остается оценка роли мониторинга (биохимического или технологического) для раннего выявления признаков декомпенсации (и ее предотвращения), наряду с разработкой доступных и эффективных вспомогательных систем искусственного ЛЖ. Транскатетерное протезирование клапанов и выполнение радиочастотной катетерной абляции способствуют улучшению прогноза у больных со стенозом клапана аорты и ФП.

Очевидно, что успехи лечения ХСН с низкой ФВ привели к росту популяции пожилых больных с СН, находящихся на ее терминальной стадии, и, позволив этим больным жить лучше, мы должны помочь им достойно уйти из жизни. Нам понадобится приумножение навыков и ресурсов служб паллиативного ухода для лечения этой новой популяции.

Поиск эффективного лечения больных с СН и сохраненной ФВ оказался весьма трудным, и в настоящее время только спиронолактон тестируют в крупномасштабном исследовании. Исследование эффектов диуретиков и нитратов было невозможным при острой СН, хотя в настоящее время в крупном исследовании оценивают эффективность применения неситритада^Р у этих больных. Несмотря на впечатляющее восстановление функций миокарда, которое наблюдают у пациентов, получающих полноразмерную терапию антагонистами нейрогуморальных систем (и у больных с имплантированным искусственным ЛЖ), терапия ХСН не универсальна. Мечта о замещении рубцовой ткани новыми миоцитами по-прежнему подталкивает исследования в области клеточных технологий; однако если терапевтический прорыв и произойдет, то, вероятно, это будет нескоро. Повторить терапевтические триумфы последних двух десятилетий в следующие 20 лет - необычайно сложная, но достойная задача, и, возможно, нам удастся ее решить.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Необходимую информацию для пациентов и ухаживающего за больными персонала можно получить в различных организациях, в том числе указанных ниже.

На нескольких языках на сайте Европейской ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов: http://www.heartfailurematters.org/English_Lang/Pages/index.aspx.

Общество сердечной недостаточности в Америке: http://www.hfsa.org/hf_modules.asp.

Американская ассоциация кардиологов: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1486>.

Национальный центр системы "золотых стандартов" (Англия): <http://www.goldstandardsframework.nhs.uk/index.php>.

Шотландское товарищество по паллиативному уходу за больными: <http://www.palliativecarescotland.org.uk/publications/HF%20final%20document.pdf>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Arnold J.M., Liu P., Demers C. et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management // Can. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 22. - P. 23-45. Erratum in: Can. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 22. - P. 271.

- Arnold J.M., Howlett J.G., Dorian P. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers // *Can. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 23. - P. 21-45.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2148-2159.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.
- Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 154-1235.
- Jessup M., Brozena S. Heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 2007-2018.
- Krum H., Jelinek M.V., Stewart S. et al. Guidelines for the prevention, detection and management of people with chronic heart failure in Australia 2006 // *Med. J. Aust.* - 2006. - Vol. 185. - P. 549-557.
- Liew C.C., Dzau V.J. Molecular genetics and genomics of heart failure // *Nat. Rev. Genet.* - 2004. - Vol. 5. - P. 811-825.
- Maisel A., Mueller C., Adams K.Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 824-839.
- Malcom J., Arnold O., Howlett J.G. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure - 2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies // *Can. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 24. - P. 21-40.
- McAlister F.A., Ezekowitz J., Hooton N. et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P. 2502-2514.
- McMurray J.J., Pfeffer M.A. Heart failure // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365. - P. 1877-1889.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 1137-1146.
- Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.
- Stewart S., McAlister F.A., McMurray J.J. Heart failure management programs reduce readmissions and prolong survival // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 165. - P. 1311; author reply P. 1311-1312.
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2099-2140.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2388-2442.
- Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with

the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 154-235.

Solomon S.D., Dobson J., Pocock S. et al. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 1482-1487.

Fonarow G.C. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure // *Am. Heart J.* - 2008. - Vol. 155. - P. 200-207.

Gardin J.M., Siscovick D., Anton Culver H. et al. Sex, age and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly: The Cardiovascular Health Study // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91. - P. 1739-1748.

Kupari M., Lindroos M., Livanainen A.M. et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study // *J. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 241. - P. 387-394.

Morgan S., Smith H., Simpson I. et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey // *BMJ*. - 1999. - Vol. 318. - P. 368-372.

Hedberg P., Lonnberg I., Jonasson T. et al. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women: a population-based study // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 676-683.

Nielsen O.W., Hilden J., Larsen C.T. et al. Cross sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk // *Heart*. - 2001. - Vol. 86. - P. 172-178.

Cortina A., Reguero J., Segovia E. et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain) // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 87. - P. 1417-1419.

Ceia F., Fonseca C., Mota T. et al. Prevalence of chronic heart failure in South Western Europe: EPICA study // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2002. - Vol. 4. - P. 531-539.

Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C.Jr. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289. - P. 194-202.

Mosterd A., Hoes A.W., Bruyne M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; the Rotterdam Study // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 447-455.

Anguita Sánchez M., Crespo Leiro M.G., de Teresa Galván E. et al. PRICE Study Investigators. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2008. - Vol. 61. - P. 1041-1049.

Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 22. - P. 6-13.

Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 3068-3072.

Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1614-1619.

Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 1397-1402.

Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292. - P. 344-350.

Curtis L.H., Whellan D.J., Hammill B.G. et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003 // *Arch. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 168. - P. 418-424.

Stewart S., MacIntyre K., Capewell S. et al. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 49-53.

Stewart S., MacIntyre K., MacLeod M.M. et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 209-217.

Schaufelberger M., Swedberg K., Koster M. et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000 // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 300-307.

Mosterd A., Reitsma J.B., Grobbee D.E. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in The Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? // *Heart*. - 2002. - Vol. 87. - P. 75-76.

Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 877-885.

Blackledge H.M., Tomlinson J., Squire I.B. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001 // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 615-620.

Lee D.S., Mamdani M.M., Austin P.C. et al. Trends in heart failure outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000 // *Am. J. Med.* - 2004. - Vol. 116. - P. 581-589.

Baker D.W., Einstadter D., Thomas C. et al. Mortality trends for 23 505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997 // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 146. - P. 258-264.

Fang J., Mensah G.A., Croft J.B. et al. Heart failure-related Hospitalization in the U.S., 1979 to 2004 // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 428-434.

Guijarro R., San Román C.M., Perelló J.I. et al. Efficiency Group of the Internal Medicine Services of Andalusia; Strategic Plan of the SADEMI (Andalusia Society of Internal Medicine). A study of hospital discharges for venous thromboembolism in the south of Spain. An analysis of 19,170 cases from a regional database from 1998 to 2001 // *Eur. J. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 16. - P. 279-286.

Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart*. - 2007. - Vol. 93. - P. 1137-1146.

Stewart S., Horowitz J.D. Detecting early clinical deterioration in chronic heart failure patients post-acute hospitalisation - a critical component of multidisciplinary, home-based intervention? // *Eur. J. Heart Fail.* - 2002. - Vol. 4. - P. 345-351.

Stewart S., Jenkins A., Buchan S. et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2002. - Vol. 4. - P. 361-371.

Murphy N.F., Simpson C.R., McAlister F.A. et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of heart failure in Scotland // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 1129-1136.

Hobbs F.D., Kenkre J.E., Roalfe A.K. et al. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 1867-1876.

Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J. et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study // *Heart*. - 2000. - Vol. 83. - P. 505-510.

Loehr L.R., Rosamond W.D., Chang P.P. et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study) // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P. 1016-1022.

MacIntyre K., Capewell S., Stewart S. et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalised between 1986 and 1995 // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1126-1131.

Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2001. - Vol. 3. - P. 315-322.

Jhund P.S., MacIntyre K., Simpson C.R. et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119. - P. 515-523.

Ko D.T., Alter D.A., Austin P.C. et al. Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study // *Am. Heart J.* - 2008. - Vol. 155. - P. 324-331.

Miyagishima K., Hiramitsu S., Kimura H. et al. Long term prognosis of chronic heart failure // *Circulation*. - 2009. - Vol. 73. - P. 92-99.

Mehta P.A., Dubrey S.W., McIntyre H.F. et al. Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 1108-1116.

Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 317-327.

Thomas M.D., Fox K.F., Coats A.J. et al. The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic function // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2004. - Vol. 6. - P. 125-136.

Senni M., Redfield M.M. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 1277-1282.

Banerjee P., Banerjee T., Khand A. et al. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 138-141.

Gottdiener J.S., McClelland R.L., Marshall R. et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study // Ann. Intern. Med. - 2002. - Vol. 137. - P. 631-639.

Lenzen M.J., Scholte op Reimer W.J., Boersma E. et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 1214-1220.

Fischer M., Baessler A., Hense H.W. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 320-328.

Pedersen F., Raymond I., Mehlsen J. et al. Prevalence of diastolic dysfunction as a possible cause of dyspnea in the elderly // Am. J. Med. - 2005. - Vol. 118. - P. 25-31.

Badano L.P., Albanese M.C., Biaggio P. et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2004. - Vol. 17. - P. 253-261.

Abhayaratna W.P., Smith W.T., Becker N.G. et al. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study // Med. J. Aust. - 2006. - Vol. 184. - P. 151-154.

Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community // JAMA. - 2006. - Vol. 296. - P. 2209-2216.

Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 2456-2467.

Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J. et al. The epidemiology of 'asymptomatic' left ventricular systolic dysfunction: implications for screening // Ann. Intern. Med. - 2003. - Vol. 138. - P. 907-916.

McDonagh T.A., McDonald K., Maisel A.S. Screening for asymptomatic left ventricular dysfunction using B-type natriuretic Peptide // Congest. Heart Fail. - 2008. - Vol. 14. - Suppl. 1. - P. 5-8.

Pedersen F., Raymond I., Madsen L.H. et al. Echocardiographic indices of left ventricular diastolic dysfunction in 647 individuals with preserved left ventricular systolic function // Eur. J. Heart Fail. - 2004. - Vol. 6. - P. 439-447.

Mendez G.F., Cowie M.R. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature // Int. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 80. - P. 213-219.

Agarwal A.K., Venugopalan P., Bono D. Prevalence and aetiology of heart failure in an Arab population // Eur. J. Heart Fail. - 2001. - Vol. 3. - P. 301-305.

Bocchi E., Guimarães G., Tarasoutshi F. et al. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America // Heart. - 2000. - Vol. 95. - P. 181-189.

Marijon E., Ou P., Celermajers D.S. et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 357. - P. 470-476.

Stewart S., Wilkinson D., Hansen C. et al. A predominance of heart failure in the Heart of Soweto Study cohort: emerging challenges for urban African communities // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 2360-2367.

Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E. et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. // N. Engl. J. Med. - 2009 Apr. 23. - Vol. 360. - P. 1705-1717.

Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure // JAMA. - 1996. - Vol. 275. - P. 1557-1562.

Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group // JAMA. - 1997. - Vol. 278. - P. 212-216.

Lehnart S.E., Ackerman M.J., Benson D.W.Jr. et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis,

phenotyping, molecular mechanisms and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 2325-2345.

Kueth F., Sigusch H.H., Hilbig K. et al. Detection of viral genome in the myocardium: lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153. - P. 850-858.

Broder H., Gottlieb R.A., Lepor N.E. Chemotherapy and cardiotoxicity // *Rev. Cardiovasc. Med.* - 2008. - Vol. 9. - P. 75-83.

MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1224-1240.

Murphy N.F., MacIntyre K., Stewart S. et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study) // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 96-106.

Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // *Am. J. Med.* - 2002. - Vol. 113. - P. 359-364.

Jeong Y.H., Choi K.J., Song J.M. et al. Diagnostic approach and treatment strategy in tachycardia-induced cardiomyopathy // *Clin. Cardiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 172-178.

Shinbane J.S., Wood M.A., Jensen D.N. et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 709-715.

Braunstein J.B., Anderson G.F., Gerstenblith G. et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1226-1233.

Tang Y.D., Katz S.D. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes // *Heart Fail. Rev.* - 2008. - Vol. 13. - P. 387-392.

Pocock S.J., McMurray J.J., Dobson J. et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2641-2650.

Macchia A., Monte S., Pellegrini F. et al. Depression worsens outcomes in elderly patients with heart failure: an analysis of 48,117 patients in a community setting // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 714-721.

Mookadam F., Calvin A.D., Somers V.K. Prevalence and management of central sleep apnea in heart failure patients // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2008. - Vol. 5. - P. 233-237.

Petrie C.J., Mark P.B., Weir R.A. Broken pump or leaky filter? Renal dysfunction in heart failure a contemporary review // *Int. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 128. - P. 154-165.

Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P. 1129-1136.

Hudson M., Rahme E., Richard H. et al. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? // *Arthritis Rheum.* - 2007. - Vol. 57. - P. 516-523.

Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 138. - P. 917-924.

Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited" // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 11-17.

Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1527-1539.

Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Card. Fail.* - 2007. - Vol. 13. - P. 599-608.

Levy W.C. Anemia in heart failure: marker or mediator of adverse prognosis? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 577-578.

Murphy N.F., McDonald K. Treatment of anaemia in chronic heart failure - optimal approach still unclear // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2185-2187.

- Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 818-827.
- Anker S.D., Negassa A., Coats A.J. et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 1077-1083.
- Von Haehling S., Lainscak M., Springer J. et al. Cardiac cachexia: A systematic overview // *Pharmacol. Ther.* - 2009. - Vol. 121. - P. 227-252.
- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodelling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 569-582.
- Mudd J.O., Kass D.A. Tackling heart failure in the twenty first century // *Nature.* - 2008. - Vol. 451. - P. 919-927.
- Divakaran V., Mann D.L. The emerging role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure // *Circ. Res.* - 2008. - Vol. 103. - P. 1072-1083.
- Levick S.P., Brower G.L. Regulation of matrix metalloproteinases is at the heart of myocardial remodeling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2008. - Vol. 295. - P. 1375-1376.
- Latini R., Masson S., Staszewsky L. et al. Neurohormonal modulation in heart failure of ischemic etiology: correlates with left ventricular remodeling // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2006. - Vol. 3. - P. 157-163.
- Mudd J.O., Kass D.A. Reversing chronic remodeling in heart failure // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2007. - Vol. 5. - P. 585-598.
- Abrahamsson P., Dobson J., Granger C.B. et al. for the CHARM Investigators. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure // *Heart J.* - 2009. - Vol. 30. - P. 338-345.
- Neubauer S. The failing heart - an engine out of fuel // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356. - P. 1140-1151.
- Bleasdale R.A., Frenneaux M.P. Cardiac resynchronisation therapy: when the drugs don't work // *Heart.* - 2004. - Vol. 90. - P. 2-4.
- Ashrafian H., Williams L., Frenneaux M.P. The pathophysiology of heart failure: a tale of two old paradigms revisited // *Clin. Med.* - 2008. - Vol. 8. - P. 192-197.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 270-276.
- Deo R., MacRae C.A. The genetics of cardiomyopathies: what clinicians should know // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2007. - Vol. 4. - P. 229-235.
- Malcom J., Arnold O., Howlett J.G. et al. Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure - 2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies // *Can. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 24. - P. 21-40.
- Kitzman D.W. Diastolic dysfunction: one piece of the heart failure with normal ejection fraction puzzle // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 2044-2046.
- Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.
- Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 888-895.
- Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J. et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 1982-1990.
- Cohen-Solal A., Logeart D., Tartere J.M. "Diastolic" heart failure, overlooked systolic dysfunction, altered ventriculo-arterial coupling or limitation of cardiac reserve? // *Int. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 128. - P. 299-303.
- Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 1953-1959.

Kushwaha S.S., Fallon J.T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336. - P. 267-276.

Eshaghian S., Kaul S., Shah P.K. Cardiac amyloidosis: new insights into diagnosis and management // *Rev. Cardiovasc. Med.* - 2007. - Vol. 8. - P. 189-199.

Kim J.S., Kim H.H., Yoon Y. Imaging of pericardial diseases // *Clin. Radiol.* - 2007. - Vol. 62. - P. 626-631.

Goldstein J.A. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis, and restrictive cardiomyopathy // *Curr. Probl. Cardiol.* - 2004. - Vol. 29. - P. 503-567.

Zile M.R., Gaasch W.H. Heart failure in aortic stenosis - improving diagnosis and treatment // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1735-1736.

Borer J.S., Truter S.L., Gupta A. et al. Heart failure in aortic regurgitation: the role of primary fibrosis and its cellular and molecular pathophysiology // *Adv. Cardiol.* - 2004. - Vol. 41. - P. 16-24.

Mehra M.R., Gheorghiade M., Bonow R.O. Mitral regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? // *Curr. Cardiol. Rep.* - 2004. - Vol. 6. - P. 96-99.

Weil J., Eschenhagen T., Hirt S. et al. Preserved Frank-Starling mechanism in human end stage heart failure // *Cardiovasc. Res.* - 1998. - Vol. 37. - P. 541-548.

Sandler H., Dodge H.T. Left ventricular tension and stress in man // *Circ. Res.* - 1963. - Vol. 13. - P. 91.

Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J. et al. Controversies in ventricular remodelling // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 356-367.

Spann J.F., Buccino R.A., Sonnenblick E.H. et al. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure // *Circ. Res.* - 1967. - Vol. 21. - P. 341-354.

Nishida K., Yamaguchi Otsu K. et al. Crosstalk between autophagy and apoptosis in heart disease. *Circ Res* 2008. - Vol. 103. - P. 343-351.

Francis G.S., Cohn J.N. Heart failure: mechanisms of cardiac and vascular dysfunction and the rationale for pharmacologic intervention // *FASEB J.* - 1990. - Vol. 4. - P. 3068-3075.

Harris P. Biology of cardiac failure // *Eur. Heart J.* - 1982. - Vol. 3. - Suppl. D. - P. 5-10.

De Sa D.D., Chen H.H. The role of natriuretic peptides in heart failure // *Curr. Cardiol. Rep.* - 2008. - Vol. 10. - P. 182-189.

Bunton D.C., Petrie M.C., Hillier C. et al. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? // *Pharmacol. Ther.* - 2004. - Vol. 103. - P. 179-201.

Hogg K., McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2005. - Vol. 47. - P. 357-366.

Braunwald E., Harrison D.C., Chidsey C.A. The heart as an endocrine organ // *Am. J. Med.* - 1964. - Vol. 36. - P. 1-4.

Francis G.S., Cohn J.N. The autonomic nervous system in congestive heart failure // *Annu. Rev. Med.* - 1986. - Vol. 37. - P. 235-247.

Tsutamoto T., Nishiyama K., Sakai H. et al. Transcardiac increase in norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 1208-1214.

Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - Vol. 311. - P. 819-823.

Unger T., Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2004. - Vol. 5. - Suppl. 1. - P. 7-10.

Epelman S., Tang W.H., Chen S.Y. et al. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 750-754.

Levine T.B., Cohn J.N., Vrobel T., Franciosa J.A. High renin in heart failure: a manifestation of hyponatremia // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* - 1979. - Vol. 92. - P. 203-207.

Pitt B. Aldosterone blockade in patients with chronic heart failure // *Cardiol. Clin.* - 2008. - Vol. 26. - P. 15-21.

Batenburg W.W., Jan Danser A.H. The (pro)renin receptor: a new addition to the renin-angiotensin system? // *Eur. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 585. - P. 320-324.

Goldsmith S.R., Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 46. - P. 1785-1791.

Finley J.J. 4th, Konstam M.A., Udelson J.E. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 410-421.

Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 2357-2368.

Richards A.M. Natriuretic peptides: update on Peptide release, bioactivity and clinical use // Hypertension. - 2007. - Vol. 50. - P. 25-30.

Lee C.Y., Burnett J.C. Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications // Heart Fail. Rev. - 2007. - Vol. 12. - P. 131-142.

Akashi Y.J., Springer J., Lainscak M. et al. Atrial natriuretic peptide and related peptides // Clin. Chem. Lab. Med. - 2007. - Vol. 45. - P. 1259-1267.

Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure // Eur. J. Heart. Fail. - 2008. - Vol. 10. - P. 725-732.

Tang W.H., Francis G.S. Exploring new drugs for heart failure: the case of urocortin // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2561-2562.

Fisher C., MacLean M., Morecroft I. et al. Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 292-295.

Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M. et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study // Lancet. - 2009. - Vol. 373. - P. 1429-1439.

Drexler H., Hayoz D., Munzel T. et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure // Am. J. Cardiol. - 1992. - Vol. 69. - P. 1596-601.

Hambrecht R., Adams V., Gielen S. et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 33. - P. 174-179.

Cowburn P.J., Cleland J.G. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1772-1784.

McMurray J., Chopra M., Abdullah I. et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // Eur. Heart J. - 1993. - Vol. 14. - P. 1493-1498.

Grieve D.J., Shah A.M. Oxidative stress in heart failure. More than just damage // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 2161-2163.

Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 3073-3078.

Berry C., Hamilton C.A., Brosnan M.J. et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 2206-2212.

Doehner W., Springer J., Landmesser U. et al. Uric acid in chronic heart failure - current pathophysiological concepts // Eur. J. Heart. Fail. - 2008. - Vol. 10. - P. 1269-1270.

Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 2301-2309.

Keith M.E., Jeejeebhoy K.N., Langer A. et al. A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure // Am. J. Clin. Nutr. - 2001. - Vol. 73. - P. 219-224.

Heymans S., Hirsch E., Anker S. et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A Scientific Statement From the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Failure. - 2009. - Vol. 11. - P. 119-129.

Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 930-933.

Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1594-1602.

Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Anti- Φ HO Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti- Φ HO Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 3133-3140.

Mancini D.M. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1995. - Vol. 37. - P. 347.

Piepoli M., Ponikowski P., Clark A.L. A neural link to explain the 'muscle hypothesis' of exercise intolerance in chronic heart failure // *Am. Heart J.* - 1999. - Vol. 137. - P. 1050-1056.

Geltman E.M. Mild heart failure: diagnosis and treatment // *Am. Heart J.* - 1989. - Vol. 118. - P. 1277.

Clark A.L. Origin of symptoms in chronic heart failure // *Heart*. - 2006. - Vol. 92. - P. 12-16.

Davie A.P., Francis C.M., Caruana L. et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? // *Q. J. Med.* - 1997. - Vol. 90. - P. 335-339.

Madhok V., Falk G., Rogers A. et al. The accuracy of symptoms, signs and diagnostic tests in the diagnosis of left ventricular dysfunction in primary care: a diagnostic accuracy systematic review // *BMC Fam. Pract.* - 2008. - Vol. 9. - P. 56.

Anselm A.H., Gauthier N., Beanlands R.S. et al. Sleep apnea in chronic heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2008. - Vol. 23. - P. 121-126.

Criteria Committee, New-York Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for Diagnosis, 6th edn. - Boston: Little Brown & Co., 1964. - P. 114.

Marantz P.R., Tobin J.N., Wassertheil-Smoller S. et al. The relationship by clinical criteria // *Circulation*. - 1988. - Vol. 77. - P. 607-612.

Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J. et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification // *JAMA*. - 2003. - Vol. 290. - P. 2174-2181.

Rector T.S., Cohn J.N. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 124. - P. 1017-1025.

Spertus J.A., Jones P.G., Kim J. et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res.* - 2008. - Vol. 17. - P. 291-298.

Spiteri M.A., Cook D.G., Clarke S.W. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest // *Lancet*. - 1988. - Vol. 1. - P. 873-875.

Butman S.M., Ewy G.A., Standen J.R. et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 22. - P. 968-974.

Lok C.E., Morgan C.D., Ranganathan N. The accuracy and interobserver agreement in detecting the "gallop sounds" by cardiac auscultation // *Chest*. - 1998. - Vol. 114. - P. 1283-1288.

Drazner M.H., Rame J.E., Stevenson L.W., Dries D.L. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 574-581.

Rihal C.S., Davis K.B., Kennedy J.W. et al. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 75. - P. 220-223.

Clark A.L., Goode K., Cleland J.G. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 696-702.

Hawkins N.M., Wang D., McMurray J.J. et al. CHARM Investigators and Committees. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme // *Eur. J. Heart Fail.* - 2007. - Vol. 9. - P. 510-517.

Gillespie N.D., McNeill G., Pringle T. et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea // *BMJ*. - 1997. - Vol. 314. - P. 936-940.

Petrie M.C., McMurray J.J.V. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray // *Eur. J. Heart Fail.* - 2003. - Vol. 5. - P. 117-119.

Chakko S., Woska D., Martinez H. et al. Clinical, radiographic and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care // *Am. J. Med.* - 1991. - Vol. 90. - P. 353-359.

Peacock W.F. 4th, De Marco T., Fonarow G.C. et al. ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2117-2126.

Tang W.H., Francis G.S., Morrow D.A. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 99-109.

Gheorghiade M., Konstam M.A., Burnett J.C. Jr. et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P. 1332-1343.

Juurink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. et al. Rates of hyperkalaemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 543-551.

Allen L.A., Felker G.M., Pocock S. et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // *Eur. J. Heart Fail.* - 2009. - Vol. 11. - P. 170-177.

Felker G.M., Allen L.A., Pocock S.J. et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 40-47.

Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 824-839.

Vajan R.S., Benjamin E.J., Larson M.G. et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 1252-1259.

Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The Euro Heart Failure Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: patient characteristics and diagnosis // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 442-463.

Remme W.J., McMurray J.J., Hobbs F.D. et al. SHAPE Study Group. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1739-1752.

Otterstad J.E., Froeland G., Sutton S.T.M. et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function // *Eur. Heart J.* - 1997. - Vol. 18. - P. 507-513.

Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2009. - Vol. 22. - P. 107-133.

Whalley G.A., Gamble G.D., Dini F.L. et al. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) Collaborators. Individual patient meta-analyses of restrictive diastolic filling pattern and mortality in patients post acute myocardial infarction and in patients with chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 122. - P. 207-215.

Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement - Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. Heart J.* - 2009. - Vol. 30. - P. 278-289.

Assomull R.G., Pennell D.J., Prasad S.K. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 985-992.

Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli M.F., Corrà U. et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2006. - Vol. 13. - P. 300-311.

Gardner R.S., McDonagh T.A., MacDonald M. et al. Who needs a heart transplant? // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 770-772.

Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology // *Eur. J. Heart Fail.* - 2009. - Vol. 11. - P. 130-139.

Binanay C., Califf R.M., Hasselblad V. et al. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial // *JAMA.* - 2005. - Vol. 294. - P. 1625-1633.

Cleland J.C., Pennell D.J., Ray S.G. et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 14-21.

Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 3076-3093.

Nohria A., Tsang S.W., Fang J.C. et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1797-1804.

Pope C.A.3rd, Renlund D.G., Kfoury A.G. et al. Relation of heart failure hospitalization to exposure to fine particulate air pollution // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 102. - P. 1230-1234.

Stewart S., McMurray J.J. Chilling findings: the need for winter vigilance in heart failure // *J. Card. Fail.* - 2006. - Vol. 12. - P. 120-121.

Olsson L.G., Swedberg K., Ducharme A. et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1997-2004.

Rivero-Ayerza M., Scholte Op Reimer W., Lenzen M. et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1618-1624.

Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 1424-1433.

Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 65-75.

Latini R., Masson S., Anand I. et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 292-299.

Masson S., Latini R., Anand I.S.; on behalf of the Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 997-1003.

Goebel J.A., Van Bakel A.B. Rational use of diuretics in acute decompensated heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2008. - Vol. 5. - P. 153-162.

Faris R., Flather M., Purcell H. et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 82. - P. 149-158.

Rosenberg J., Gustafsson F., Galatius S. et al. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2005. - Vol. 19. - P. 301-306.

Iyengar S., Abraham W.T. Diuretic resistance in heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2006. - Vol. 3. - P. 41-45.

Costanzo M.R. Ultrafiltration in the management of heart failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2008. - Vol. 14. - P. 524-530.

Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 709-717.

McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice // *Eur. J. Heart Fail.* - 2005. - Vol. 7. - P. 710-721.

Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 316. - P. 1429-1435.

Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325. - P. 293-302.

Flather M.D., Yusuf S., Køber L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 1575-1581.

Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 772-776.

Maggioni A.P., Anand I., Gottlieb S.O. et al. Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1414-1421.

Cohn J.N., Tognoni G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1667-1675.

McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 767-771.

McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 1056-1064.

McKelvie R.S., Rouleau J.L., White M. et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1727-1734.

Weir R.A., McMurray J.J., Puu M. et al. CHARM Investigators. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 157-163.

Desai A.S., Swedberg K., McMurray J.J. et al. CHARM Program Investigators. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1959-1966.

Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 543-551.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 9-13.

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 2001-2007.

Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group // *JAMA.* - 2000. - Vol. 283. - P. 1295-1302.

Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 1349-1355.

Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 1651-1658.

Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2194-2199.

Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 215-225.

Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 7-13.

Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1309-1321.

Hood W.B.Jr., Dans A.L., Guyatt G.H. et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis // *J. Card. Fail.* - 2004. - Vol. 10. - P. 155-164.

The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336. - P. 525-533.

Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure // *JAMA.* - 2003. - Vol. 289. - P. 871-878.

Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S. et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study // *N. Engl. J. Med.* - 1986. - Vol. 314. - P. 1547-1552.

Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325. - P. 303-310.

Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C. et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 2049-2057.

Gissi-Hf Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2008. - Vol. 372. - P. 1223-1230.

Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 1107-1114.

Dorszewski A., Göhmann E., Dorszewski B. et al. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study // *J. Card. Fail.* - 1997. - Vol. 3. - P. 91-96.

Einhorn P.T., Davis B.R., Massie B.M. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153. - P. 42-53.

Packer M., McMurray J., Massie B.M. et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study // *J. Card. Fail.* - 2005. - Vol. 11. - P. 12-20.

Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1594-1602.

Cohn J.N., Goldstein S.O., Greenberg B.H. et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 1810-1816.

Cohn J.N., Pfeffer M.A., Rouleau J. et al. MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2003. - Vol. 5. - P. 659-667.

Van Veldhuisen D.J., Poole-Wilson P.A. The underreporting of results and possible mechanisms of "negative" drug trials in patients with chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 80. - P. 19-27.

Packer M., Carver J.R., Rodeheffe R.J. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325. - P. 1468-1475.

Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2678-2687.

- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 2248-2261.
- Gissi-Hf Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2008. - Vol. 372. - P. 1231-1239.
- Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet.* - 2009; Jun. 5. [Epub ahead of print.].
- Sochalski J., Jaarsma T., Krumholz H.M. et al. What works in chronic care management: the case of heart failure // *Health Aff. (Millwood).* - 2009. - Vol. 28. - P. 179-189.
- Jaarsma T., van der Wal M.H., Lesman-Leegte I. et al. Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH) Investigators. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH) // *Arch. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 168. - P. 316-324.
- Hauptman P.J., Rich M.W., Heidenreich P.A. et al. Heart Failure Society of America. The heart failure clinic: a consensus statement of the Heart Failure Society of America // *J. Card. Fail.* - 2008. - Vol. 14. - P. 801-815.
- Clark R.A., Inglis S.C., McAlister F.A. et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* - 2007. - Vol. 334. - P. 942.
- Bourge R.C., Abraham W.T., Adamson P.B. et al. COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1073-1079.
- Edwardson S.R. Patient education in heart failure // *Heart Lung.* - 2007. - Vol. 36. - P. 244-252.
- Granger B.B., Swedberg K., Ekman I. et al. CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 2005-2011.
- O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial // *JAMA.* - 2009. - Vol. 301. - P. 1439-1450.
- Flynn K.E., Piña I.L., Whellan D.J. et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial // *JAMA.* - 2009. - Vol. 301. - P. 1451-1459.
- Guazzi M. Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2008. - Vol. 5. - P. 110-114.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2008. - Vol. 372. - P. 807-816.
- Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2667-2677.
- Khan M.N., Jaïs P., Cummings J. et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1778-1785.
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006. - Vol. 8. - P. 746-837.
- Newman C.M., Price A., Davies D.W. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy // *Heart.* - 1998. - Vol. 79. - P. 121-127.
- Riegger G.A., Haeske W., Kraus C. et al. Contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system to development of tolerance and fluid retention in chronic congestive heart failure during prazosin treatment // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 59. - P. 906-910.

Van Veldhuisen D.J., McMurray J.J.; RED-HF Executive Committee. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomised outcome trial // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2007. - Vol. 9. - P. 110-112.

O'Connor C.M., Jiang W., Kuchibhatla M. et al. Antidepressant use, depression, and survival in patients with heart failure // *Arch. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 168. - P. 2232-2237.

Cardinale D., Colombo A., Cipolla C.M. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* - 2008. - Vol. 10. - P. 486-495.

Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 877-883.

Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 225-237.

Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2151-2158.

Clark A.L., Goode K., Cleland J.G. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 696-702.

Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2140-2150.

Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1539-1549.

Hawkins N.M., Petrie M.C., Burgess M.I. et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 53. - P. 1944-1959.

Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L. et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 2608-2616.

Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. et al. REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in symptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1834-1843.

Beshai J.F., Grimm R.A., Nagueh S.F. et al. RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 461-471.

Stanton T., Hawkins N.M., Hogg K.J. et al. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2458-2472.

Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1435-1443.

Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E. et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 1705-1717.

Hernandez A.F., Shea A.M., Milano C.A. et al. Long-term outcomes and costs of ventricular assist devices among Medicare beneficiaries //

JAMA. - 2008. - Vol. 300. - P. 2398-2406.

Lietz K., Miller L.W. Destination therapy: current results and future promise // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 20. - P. 225-233.

Hiestand B.C. Circulatory assist devices in heart failure patients // *Heart Fail. Clin.* - 2009. - Vol. 5. - P. 55-62.

Hunt S.A., Haddad F. The changing face of heart transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 587-598.

- Shah S.J., Gheorghiade M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities // JAMA. - 2008. - Vol. 300. - P. 431-433.
- Hogg K., McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure") // Heart Fail. Rev. - 2006. - Vol. 11. - P. 141-146.
- Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 777-781.
- Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 2338-2345.
- Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 2456-2467.
- Gray A., Goodacre S., Newby D.E. et al. 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 142-151.
- Ezekowitz J.A., Hernandez A.F., Starling R.C. et al. Standardizing care for acute decompensated heart failure in a large megatrial: The approach for the Acute Studies of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Subjects with Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) // Am. Heart J. - 2009. - Vol. 157. - P. 219-228.
- Wertman B.M., Gura V., Schwarz E.R. Ultrafiltration for the management of acute decompensated heart failure // J. Card. Fail. - 2008. - Vol. 14. - P. 754-759.
- Elkayam U., Ng T.M., Hatamizadeh P. et al. Renal Vasodilatory Action of Dopamine in Patients With Heart Failure: Magnitude of Effect and Site of Action // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 200-205.
- Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // Am. Heart J. - 2007. - Vol. 153. - P. 82.e1-e11.
- Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 102. - P. 1524-1529.
- Phillips C.O., Wright S.M., Kern D.E. et al. Comprehensive discharge planning with post discharge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis // JAMA. - 2004. - Vol. 291. - P. 1358-1367.
- Stewart S., Blue L., Walker A. et al. An economic analysis of specialist heart failure nurse management in the UK; can we afford not to implement it? // Eur. Heart. - 2002. - Vol. 23. - P. 1369-1378.
- Stewart S., McMurray J.J. Palliative care for heart failure // BMJ. - 2002. - Vol. 325. - P. 915-916.
- Allen L.A., Yager J.E., Funk M.J. et al. Discordance between patient-predicted and model-predicted life expectancy among ambulatory patients with heart failure // JAMA. - 2008. - Vol. 299. - P. 2533-2542.
- Jaarsma T., Beattie J.M., Ryder M. et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. - 2009. - Vol. 11. - P. 433-443.

ГЛАВА 24. ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Nazzareno Galiè и Alessandra Manes

РЕЗЮМЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) - гемодинамическое и патофизиологическое состояние, встречающееся при разнообразных заболеваниях, которые можно разделить на 6 клинических групп со специфическими гистологическими, клиническими чертами и подходами к лечению. Несмотря на сопоставимые цифры давления в ЛА у пациентов различных клинических групп, механизмы развития ЛГ, диагностический подход, прогноз и терапия значительно различаются между собой.

К I клинической группе ЛГ относится первичная легочная гипертензия (ПЛГ). Она включает в себя редкие состояния, которые имеют схожую клиническую и гемодинамическую картину и, более того,

практически идентичные патологические изменения микроциркуляторного русла легких. К этой группе ЛГ относят идиопатическую и семейную формы, ПЛГ, ассоциированную с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца с системно-легочным шунтированием крови, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией. Для выявления и характеристики различных групп ЛГ предложен последовательный диагностический алгоритм. В рекомендациях по ведению пациентов представлен алгоритм лечения, созданный на основе доказанной эффективности трех классов ЛС (простагоиды, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа) у пациентов с ПЛГ. Также обсуждаются особенности диагностики и лечения каждого типа ПЛГ. При неэффективности медикаментозной терапии показана трансплантация легких.

Ко II группе относят ЛГ, вызванную поражением левых камер сердца. Тактика ведения таких пациентов направлена на лечение основного заболевания. Убедительные данные об эффективности специфической терапии ЛГ при этой патологии отсутствуют.

Клиническая группа III представлена пациентами с ЛГ на фоне патологии дыхательной системы. Применение специфической терапии ПЛГ не рекомендуется, учитывая минимальную клиническую эффективность, а также тот факт, что она может приводить к ухудшению легочного газообмена.

К IV группе отнесена хроническая тромбоэмболическая ЛГ, причиной которой служит хроническая ТЭЛА. Основным методом лечения пациентов этой группы является эндовакцинация.

Смешанную патологию и редкие заболевания считают причиной ЛГ у пациентов V клинической группы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ЛГ - гемодинамическое и патофизиологическое состояние, при котором среднее давление в ЛА, измеренное во время катетеризации правых камер сердца, ≥ 25 мм рт.ст. в покое [1]. В настоящее время в литературе отсутствуют убедительные данные о возможности постановки диагноза ЛГ на основании результатов пробы с физической нагрузкой. По этой причине пределы нормативных значений среднего давления в ЛА при физической нагрузке не приводятся.

Гемодинамическая классификация ЛГ приводится в табл. 24.1. Даны различные гемодинамические определения ЛГ в зависимости от значений давления заклинивания в ЛА (ДЗЛА), легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС), сердечного выброса. Прекапиллярная ЛГ включает в себя клинические группы I, III, IV и V, в то время как посткапиллярная ЛГ только клиническую группу II (табл. 24.2).

Таблица 24.1. Гемодинамические типы легочной гипертензии

Определение	Характеристика	Клиническая группа*
Прекапилляр-ная ЛГ	Среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. Сердечный выброс - норма или снижен* [†]	I, III, IV, V
Посткапилляр-ная ЛГ	Среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст. Сердечный выброс - норма или снижен* [†]	II
пассивная	ТПГД < 12 мм рт.ст.	
активная	ТПГД > 12 мм рт.ст.	

Примечания. ТПГД - транспульмональный градиент давления, формула: среднее давление в ЛА - среднее ДЗЛА.

* - согласно табл. 24.2; [†] - высокий сердечный выброс может встречаться при заболеваниях, сопровождающихся гиперкинетическим состоянием, таких как системно-легочные шунты, анемия, гипертиреоз и т.д.

Таблица 24.2. Пересмотренная классификация шести клинических групп легочной гипертензии (Dana Point, 2008)

1. Первичная ЛГ (ПЛГ)
1.1. Идиопатическая ПЛГ
1.2. Наследственная
1.2.1. Мутация гена рецептора типа 2 к протеину костного морфогенеза
1.2.2. Мутация гена активинподобной киназы-1 (с и без наследственной геморрагической телеангиэктазии)
1.2.3. Неизвестные мутации
1.3. Вызванная медикаментозными и токсическими воздействиями
1.4. ПЛГ, ассоциированная с:
1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. Портальной гипертензией
1.4.4. Врожденными пороками сердца
1.4.5. Шистосомозом
1.4.6. Хронической гемолитической анемией
1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных
2. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
3. ЛГ, обусловленная поражением левых камер сердца
3.1. Систолическая дисфункция ЛЖ
3.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ
3.3. Поражение клапанного аппарата левых отделов сердца
4. ЛГ, обусловленная патологией дыхательной системы и/или гипоксемией
4.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
4.2. Интерстициальные заболевания легких
4.3. Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами
4.4. Нарушения дыхания во время сна

4.5. Альвеолярная гиповентиляция
4.6. Высокогорная ЛГ
4.7. Пороки развития дыхательной системы
5. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
6. ЛГ, обусловленная неясными многофакторными механизмами
6.1. Заболевания крови: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
6.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, нерофиброматоз, васкулиты
6.3. Обменные заболевания: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
6.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, ХПН у больных, находящихся на гемодиализе

Последняя пересмотренная клиническая классификация ЛГ представлена в табл. 24.2 [2]. Клинические состояния, ассоциированные с ЛГ, разделены на шесть групп в соответствии со схожими патогенетическими, патофизиологическими характеристиками, а также терапевтическими подходами к лечению. Несмотря на схожие цифры давления в ЛА и ОЛСС у пациентов из различных клинических групп, механизмы развития ЛГ, лежащие в основе заболевания, подходы к диагностике и лечению, а также прогноз совершенно различны. Особенности каждой клинической группы рассмотрены в специальных разделах, где особое внимание уделяется клинической группе I (ПЛГ), где ЛГ представляется ведущим патофизиологическим механизмом.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Различные патофизиологические особенности [3, 4] определяют разнообразие клинических групп ЛГ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА I (И I?)

В основе патогенеза лежит поражение преимущественно дистальных мелких сосудов ЛА (<500 нм) с развитием гипертрофии медиальной оболочки сосуда (рис. 24.1, А), фиброза интимы (концентрического, эксцентрического) (рис. 24.1, Б), утолщения адвентиции (рис. 24.1, В). Образуются умеренные периваскулярные воспалительные инфильтраты, комплексные повреждения [плексиформные изменения (рис. 24.1, Г), дилатация сосудов] и участки тромбозов. Легочные вены, как правило, остаются интактными.

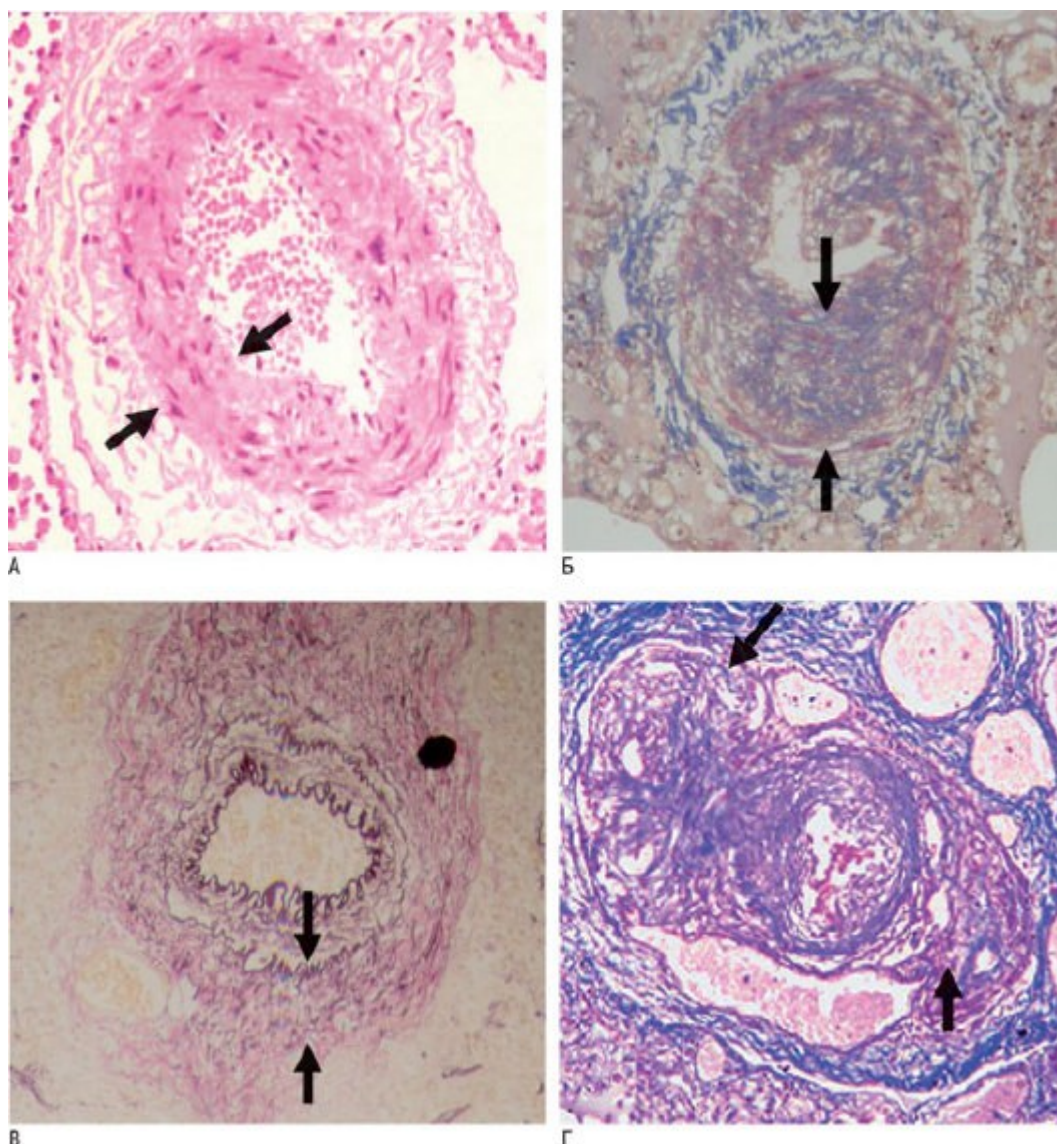


Рис. 24.1. Гистологические признаки, характерные для первичной легочной гипертензии. Артериопатия интраацинарных легочных сосудов. А - гипертрофия меди: увеличение площади ее поперечного сечения (между стрелками) как за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных волокон, так и за счет разрастания соединительнотканного матрикса и эластических волокон. Б - утолщение интимы (между стрелками): эксцентрическое неравномерное ее утолщение за счет фибробластов, миофибробластов, гладкомышечных клеток, соединительнотканного матрикса и эластических волокон. В - утолщение адвентиции (между стрелками) с типичным отсутствием четких границ. Г - плексиформные изменения: фокальная пролиферация эндотелиальных клеток (стрелки) с миофибробластами, гладкомышечными клетками, соединительнотканном матриксом по периферии.

Группа I' включает, главным образом, веноокклюзионную болезнь легких с поражением септальных вен и пресептальных венул (постоянно вовлечены) с развитием окклюзионных фиброзных изменений, утолщением мышечной оболочки вен, неравномерной капиллярной пролиферацией, отеком легких, скрытыми альвеолярными геморрагиями, увеличением лимфатических узлов (за счет сосудистой трансформации синусов), а также воспалительными инфильтратами. В дистальных мелких артериях развиваются гипертрофия меди, фиброз интимы, а также редко встречающийся комплексные повреждения. Точный механизм, запускающий патологические изменения при ПЛГ, пока неизвестен, несмотря на то что уже есть доказательства многофакторности патофизиологического процесса, включающего вовлечение различных биохимических путей и активации различных типов клеток. Увеличение ОЛСС зависит от таких механизмов, как вазоконстрикция, пролиферативное и обструктивное ремоделирование стенки легочных сосудов, воспаление и тромбоз. Предполагают, что вазоконстрикция является наиболее ранним компонентом в развитии ЛГ. Чрезмерный вазоспазм связан с нарушением функции или

экспрессии калиевых каналов в гладкомышечных клетках, а также эндотелиальной дисфункцией. У пациентов с ЛГ выявлено снижение в плазме крови уровня вазодилаторов и антипролиферативных субстанций, таких как вазоактивный интестинальный пептид. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению продукции вазодилаторов и антипролиферативных веществ, таких как оксид азота и простагландин, а также гиперэкспрессии вазоконстрикторов и пролиферативных веществ, таких как тромбоксан A_2 и эндотелин-1. Эти нарушения усиливают сосудистый тонус и способствуют ремоделированию сосудов за счет пролиферативных изменений, в которые вовлекаются эндотелиоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты. Кроме того, в адвентиции повышается выработка экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин, тенасцин. Увеличивается образование ангиопоэтина-1 (ангиогенный фактор), необходимого для развития сосудов легких. Его уровень повышается у пациентов с ЛГ и напрямую коррелирует с тяжестью заболевания.

Клетки воспаления и тромбоциты также играют важную роль в развитии ПЛГ. Фактически клетки воспаления участвуют во всех патологических изменениях при ПЛГ. У пациентов с ЛГ повышен уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови. Обнаружено нарушение метаболизма серотонина, который содержится в тромбоцитах и является мощным вазоконстриктором. У пациентов с ЛГ увеличен тромбогенный потенциал крови. Тромбы могут образовываться как в мелких дистальных артериях, так и в проксимальных участках ЛА в сосудах эластического типа.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА II

Патологические изменения у пациентов с ЛГ, обусловленной поражением левых отделов сердца, характеризуются расширением и утолщением легочных вен, дилатацией легочных капилляров, интерстициальным отеком, частыми альвеолярными геморрагиями, расширением лимфатических сосудов и увеличением лимфатических узлов. В мелких дистальных артериях могут обнаруживаться фиброз интимы, гипертрофия меди. Механизмы, ответственные за увеличение давления в ЛА, сложны и включают пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная пассивная ЛГ; см. табл. 24.1). И в этом случае транспульмональный градиент давления (среднее давление в ЛА/среднее ДЗЛА) и ОЛСС имеют нормальные значения. В других условиях давление в ЛА выше ДЗЛА (транспульмональный градиент давления увеличен) и ОЛСС повышено (посткапиллярная активная ЛГ; см. табл. 24.1). Повышение ОЛСС происходит за счет увеличения вазомоторного тонуса ЛА и/или фиксированного структурного ремоделирования резистентных сосудов ЛА [5]. Если увеличение ОЛСС в большей степени обусловлено повышением вазомоторного тонуса артерий, то под действием фармакологической пробы ОЛСС и среднее давление в ЛА снижаются. При структурном ремоделировании сосудов с гипертрофией меди и пролиферацией интимы легочных артериол острый вазореактивный тест отрицательный [6]. Пока еще мало известно, какие факторы приводят к активной ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца и почему у одних пациентов развивается обратимая вазоконстрикция, у других фиксированная обструкция ЛА или то и другое. Патофизиологические механизмы ЛГ могут включать рефлекторную вазоконстрикцию, которая возникает при воздействии на рецепторы растяжения в ЛП и легочных венах, нарушение функции эндотелия ЛА, которая сама по себе способствует развитию вазоконстрикции и пролиферации клеток сосудистой стенки.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА III

У пациентов с ЛГ на фоне патологии дыхательной системы гистологические изменения представлены гипертрофией меди и обструктивной артериопатией мелких дистальных легочных артерий. Патофизиологические механизмы разнообразны и включают гипоксическую вазоконстрикцию, механическое растяжение при эмфиземе легких, воспаление и токсичное действие сигаретного дыма. Существуют данные, свидетельствующие о наличии дисбаланса вазоконстрикторов/вазодилаторов вследствие эндотелиальной дисфункции.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА IV

Для хронической тромбоэмболической ЛГ характерно наличие организованных тромбов в артериях легких эластического типа. Тромботические массы плотно прикреплены к медиальной оболочке артерий и замещают нормальную интиму. Они могут полностью закрывать просвет сосудов или образовывать стенозы различной степени в виде перетяжек и сетей [7]. Важно отметить, что в неокклюзированных участках поражение артерий может быть неотличимым от такового при ЛГ (включая плексиформные изменения) [8]. ТЭЛА (глава 37) или тромбоз *in situ* при хронической тромбоэмболической ЛГ могут быть инициированы или прогрессировать на фоне коагулопатий, дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов, которые также являются участниками тромбообразования [9]. У некоторых пациентов пусковым моментом в развитии заболевания служит патология тромбоцитов, а также особенности прокоагулянтного окружения

сосудистой сети легких. Тем не менее в большинстве случаев остается неясным, являются тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительная инфильтрация - частая находка в образцах ткани, полученных при эндартерэктомии. Исследования, проведенные у пациентов с ЛГ и ТЭЛА, показали, что волчаночный антикоагулянт обнаруживается приблизительно в 10% случаев, 20% пациентов имеют антитела к кардиолипину и волчаночному антикоагулянту. Недавно было выявлено, что в 39% случаев у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ в плазме крови повышено содержание VIII фактора, который ассоциирован с первым эпизодом ТЭЛА и рецидивирующей ТЭЛА [10]. Никаких нарушений процесса фибринолиза обнаружено не было. Повреждения в неокклюзированных участках ЛА могут быть связаны с множеством факторов, таких как изменение напряжения сдвига, давление, воспаление, высвобождение цитокинов и сосудистых трофических медиаторов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППА V

Эта группа включает гетерогенные состояния с разнообразными патогенетическими механизмами, этиология которых неясна или носит мультифакториальный характер.

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ГРУППА I)

Клиническая группа I включает в себя гетерогенные патологические состояния, которые имеют сходные клинические и гемодинамические черты и практически идентичные патоморфологические изменения микроциркуляторного русла легких [3]. К группе I относят идиопатическую ЛГ (ранее называвшуюся первичной ПЛГ), наследственную ЛГ [20] и ПЛГ, ассоциированную с различными состояниями, такими как системные заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца с системно-легочными шунтами, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, приемом лекарств и токсинов. Несмотря на открытие многочисленных патофизиологических механизмов на тканевом и клеточном уровнях у пациентов с ПЛГ, точные взаимоотношения начала и прогрессирования патологического процесса до конца не определены. Длительное увеличение ОЛСС ведет к перегрузке ПЖ, его гипертрофии и дилатации и, в конечном счете, к недостаточности ПЖ и смерти. Прогрессирование недостаточности ПЖ определяет течение и исход ИЛГ, о чем свидетельствует прогностическое значение трех наиболее важных показателей насосной функции ПЖ, таких как давление в ПП, сердечный индекс и среднее давление в ЛА [21]. Снижение сократительной способности, вероятно, является одним из первичных событий в прогрессировании ХСН при хронической перегрузке ПЖ. У пациентов с ИЛГ было обнаружено изменение адренергического ответа миоцитов ПЖ, что вело к снижению сократительной способности [22]. Тем не менее чрезмерная постнагрузка остается основной причиной ХСН у больных с ИЛГ и хронической тромбоэмболической ЛГ, поскольку успешное удаление препятствия при тромбэндартер-эктомии или трансплантации легких [23] неизменно приводит к устойчивому восстановлению функции ПЖ. Таким образом, гемодинамические изменения и прогноз у пациентов с ЛГ обусловлены комплексом патофизиологических взаимодействий скорости прогрессирования (или регресса) обструктивных изменений артерий малого круга кровообращения с реакцией перегруженного ПЖ, которая, в свою очередь, может быть генетически детерминирована [24].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Диагностический алгоритм ЛГ включает в себя серию исследований, направленных на подтверждение диагноза, определение клинической группы ЛГ, оценку функционального состояния и гемодинамических нарушений. После отдельного описания каждого из исследований будет представлен интегрированный диагностический алгоритм.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациентов с ЛГ беспокоят одышка, слабость, усталость, боли в грудной клетке, обмороки, увеличение объема живота за счет задержки жидкости [25]. Появление симптомов в покое отмечается только у тяжелых больных. При физикальном обследовании пациента с ЛГ можно обнаружить подъем левой парастернальной границы, акцент II тона за счет пульмонального компонента, пансистolicкий шум трикуспидальной регургитации, диastolicкий шум недостаточности пульмонального клапана и III тон ПЖ [25]. Набухание яремных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит, холодные конечности можно обнаружить у пациента с крайне запущенной ПЛГ. Аускультативная картина в легких обычно не изменена.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Наличие ЭКГ-признаков гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации ПП могут навести на предположение о ЛГ или стать дополнительными признаками, подтверждающими диагноз (рис. 24.2; см. главу 2). ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ присутствуют у 87% пациентов, а отклонение ЭОС вправо у 79% больных с ИЛГ [25]. Однако ЭКГ-метод не обладает высокой чувствительностью (55%) и специфичностью (70%) и поэтому не может быть использован в качестве скринингового метода в диагностике ЛГ. В далеко зашедших стадиях ЛГ появляются наджелудочковые нарушения ритма. Так, например, возникновение ТП ассоциировано с последующим ухудшением состояния больного.

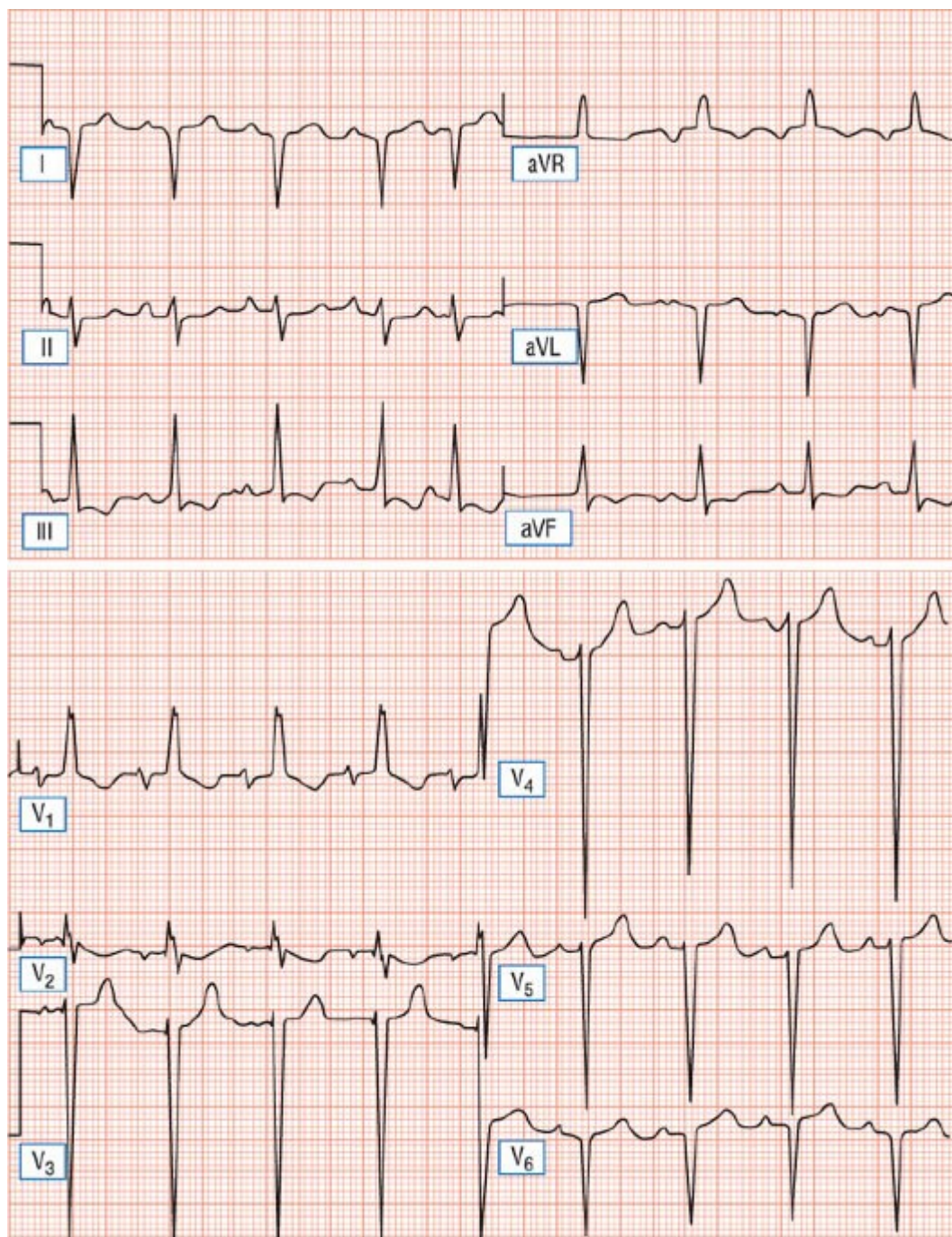


Рис. 24.2. ЭКГ пациента с тяжелой ПЛГ: увеличение ПП, отклонение ЭОС вправо, гипертрофия и перегрузка ПЖ.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

У 90% пациентов с ИЛГ на момент постановки диагноза на рентгенограмме грудной клетки отмечается расширение ЛА, сочетающееся с обеднением периферического легочного рисунка [25]

(рис. 24.3). Увеличение ПП и ПЖ выявляют в случаях тяжелой ЛГ. Кроме того, с помощью рентгенологического исследования можно исключить тяжелые заболевания легких или легочную венозную гипертензию, обусловленную патологией левых камер сердца (см. "Компьютерная томография, ангиопульмонология").

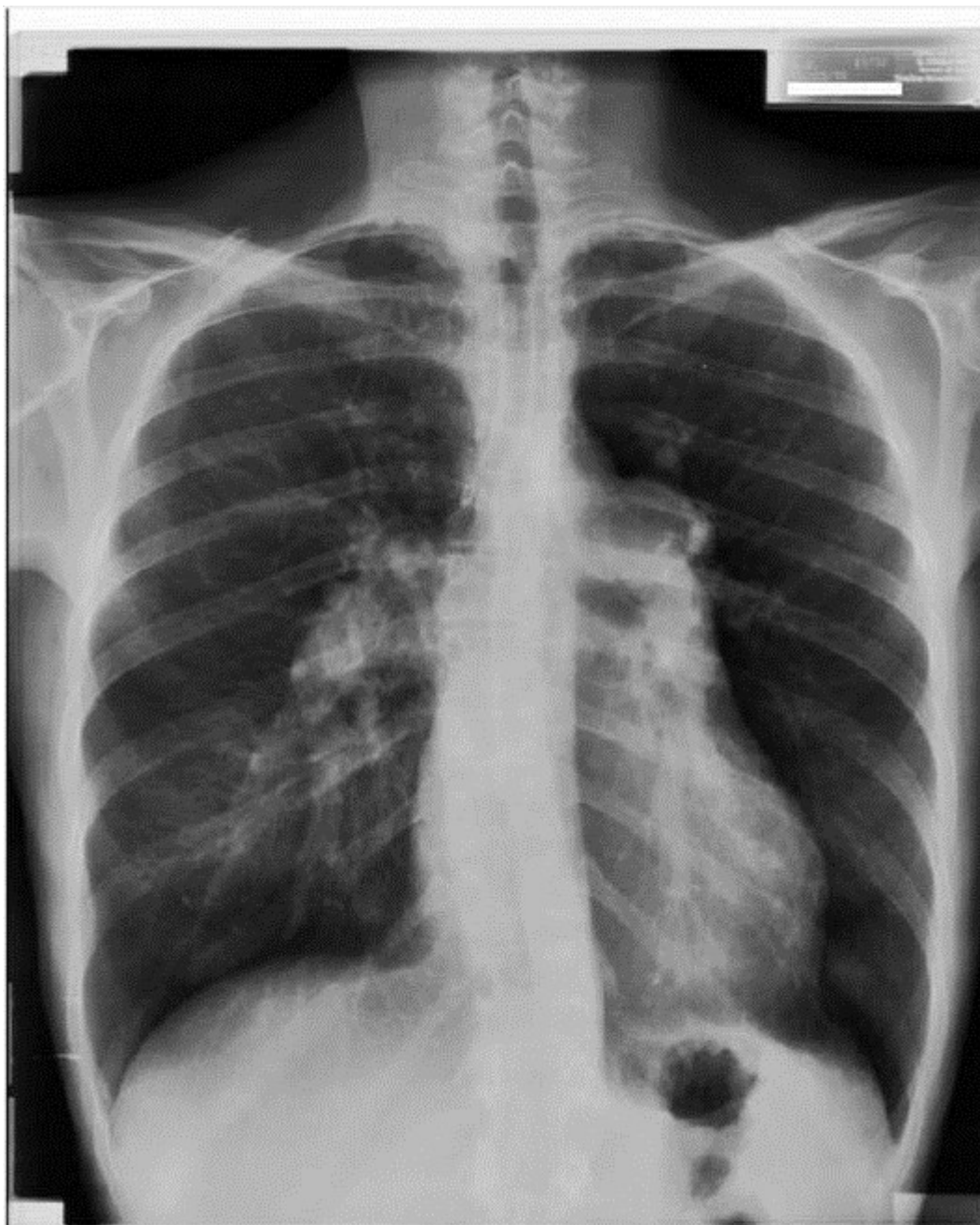


Рис. 24.3. Рентгенография грудной клетки пациента с тяжелой ПЛГ: расширение ЛА, сочетающееся с обеднением периферического легочного рисунка.

СПИРОГРАФИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЗОВОГО СОСТАВА АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ

Исследование функции легких и определение газового состава артериальной крови позволяют диагностировать патологию паренхимы легких или воздухоносных путей. Для пациентов с ЛГ характерно снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода (DL_{CO} ; обычно в пределах 40-80% должного) и легкое или умеренное уменьшение объемных показателей. P_aO_2 находится в пределах нормы или слегка ниже нормальных значений, а P_aCO_2 уменьшено в результате альвеолярной гипервентиляции. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), как причина гипоксической ЛГ, диагностируется на основании наличия необратимой обструкции в сочетании с увеличенными остаточными объемами легких, снижением DL_{CO} и нормальным или повышенным значением P_aCO_2 . Снижение объема легких в сочетании с уменьшением DL_{CO} может быть признаком интерстициального заболевания легких. Тяжесть эмфиземы легких и

интерстициального поражения легких можно определить с помощью КТ высокого разрешения. При наличии клинических симптомов, подозрительных на обструктивное апноэ/гипопноэ, следует провести полисомнографическое исследование с ночной оксиметрией.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Трансторакальную ЭхоКГ (глава 4) считают отличным скрининговым методом диагностики ЛГ. С помощью нее можно определить систолическое давление в ЛА, а также обнаружить причины, вызвавшие ЛГ. Систолическое давление в ЛА эквивалентно систолическому давлению в ПЖ при отсутствии обструкции ЛА. Систолическое давление в ПЖ вычисляется путем сложения скорости трикуспидальной регургитации в систолу и предполагаемого давления в ПП (рис. 24.4, А и Б). Трикуспидальную регургитацию можно определить у 74% пациентов с ЛГ [26]. Принимая во внимания данные, полученные при обследовании здоровых людей [27], ЛГ возможно предполагать при систолическом давлении в ЛА, равном 37-50 мм рт.ст., или скорости трикуспидальной регургитации в покое 2,8-3,4 м/с (подразумевая, что ДПП в пределах нормы - 5 мм рт.ст.). Следует отметить, что при таком определении ЛГ можно ожидать довольно большого числа ложноположительных диагнозов ЛГ, особенно у пациентов старшего возраста или с ожирением. ЛГ вероятна, если скорость трикуспидальной регургитации более 3,4 м/с. Однако для подтверждения наличия ЛГ и ее типа необходимо проведение катетеризации правых камер сердца и манометрии, особенно у больных с клиническими проявлениями ХСН II-IV ФК по ВОЗ/НУНА и перед назначением специфической терапии ПЛГ. При отсутствии симптомов у пациента с ограничением физических нагрузок на уровне I ФК по ВОЗ/НУНА и возможной ЛГ согласно данным ЭхоКГ, прежде всего, необходимо исключить системное заболевание соединительной ткани и через 6 мес повторить ЭхоКГ. У пациентов с высокой вероятностью ЛГ необходимо помнить о возможных ложноотрицательных результатах ЭхоКГ [28].

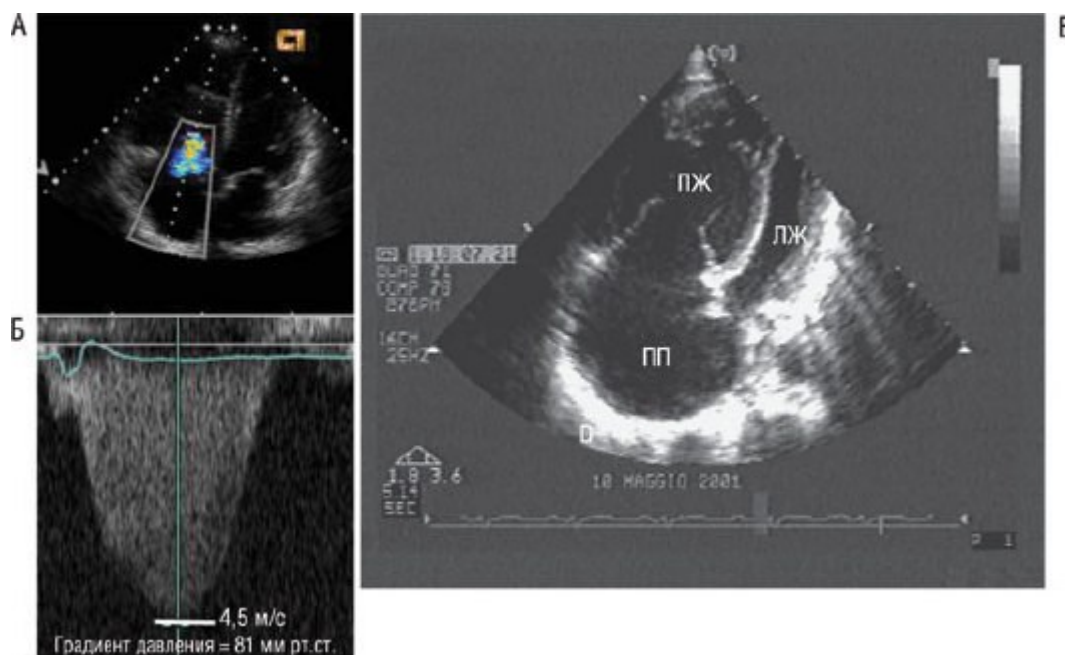


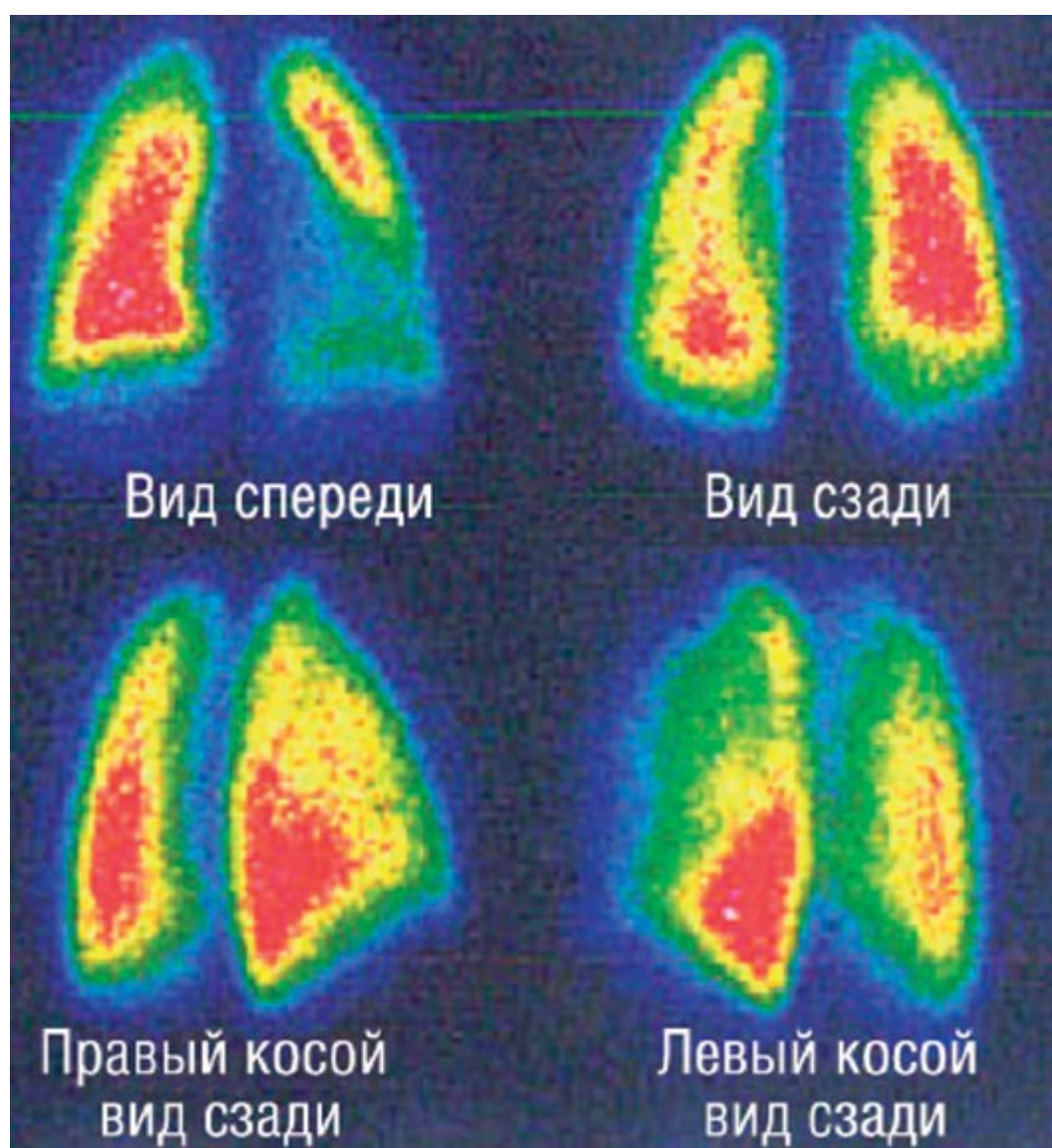
Рис. 24.4. Допплерографическое исследование пациента с ПЛГ. А - поток трикуспидальной регургитации в постоянно-волновом доплеровском режиме с цветным картированием. Б - измерение пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Согласно уравнению Бернулли, скорость потока трикуспидальной регургитации, равная 4,5 м/с, свидетельствует о максимальном градиенте между ПП и ПЖ, равным 81 мм рт.ст. В - верхушечная 4-камерная позиция: дилатация ПЖ и ПП, маленький ЛЖ.

Методика ЭхоКГ с физической нагрузкой для выявления скрытой ЛГ используется сугубо в научно-исследовательских целях и поэтому не должна применяться в рутинной практике. Для подтверждения диагноза ЛГ и оценки степени ее тяжести необходимо учитывать такие дополнительные ЭхоКГ-параметры, как размеры и функция ПЖ, размеры ЛЖ (часто уменьшены) (рис. 24.4, В), наличие или отсутствие клапанной патологии сердца, ФВ ПЖ, характеристики наполнения ЛЖ, размеры нижней полой вены, объем выпота в полость перикарда [29, 30] и систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана [31]. Кроме того, трансторакальная ЭхоКГ позволяет провести дифференциальную диагностику причин, вызвавших ЛГ. С помощью ЭхоКГ можно выявить патологию клапанного аппарата и миокарда левых камер

сердца, которые чаще всего являются причиной легочной венозной гипертензии (клиническая группа II). Врожденные пороки сердца с системно-легочным шунтированием крови также могут быть легко обнаружены (клиническая группа 1.4.4). Введение физиологического раствора хлорида натрия в/в в качестве контрастного средства позволяет обнаружить открытое овальное окно или венозный синус - вариант дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), который можно легко не заметить при проведении стандартной ЭхоКГ. Чреспищеводная ЭхоКГ требуется крайне редко и в основном с целью подтверждения наличия ДМПП и оценки его размера.

ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ ЛЕГКИХ

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграмма легких у пациентов с ЛГ чаще всего не изменена (рис. 24.5, А). Однако у части пациентов с ЛГ можно обнаружить мелкие периферические субсегментарные дефекты перфузии, которые при этом нормально вентилируются. Таким образом, эти дефекты представляют собой участки несоответствия перфузии и вентиляции. Такие же дефекты определяются и у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является методом диагностики хронической тромбоэмболической ЛГ (клиническая группа IV), для которой характерны долевые или сегментарные дефекты перфузии (рис. 24.5, Б). Для пациентов с паренхиматозными заболеваниями легких характерно соответствие перфузионных дефектов вентиляционным.



A

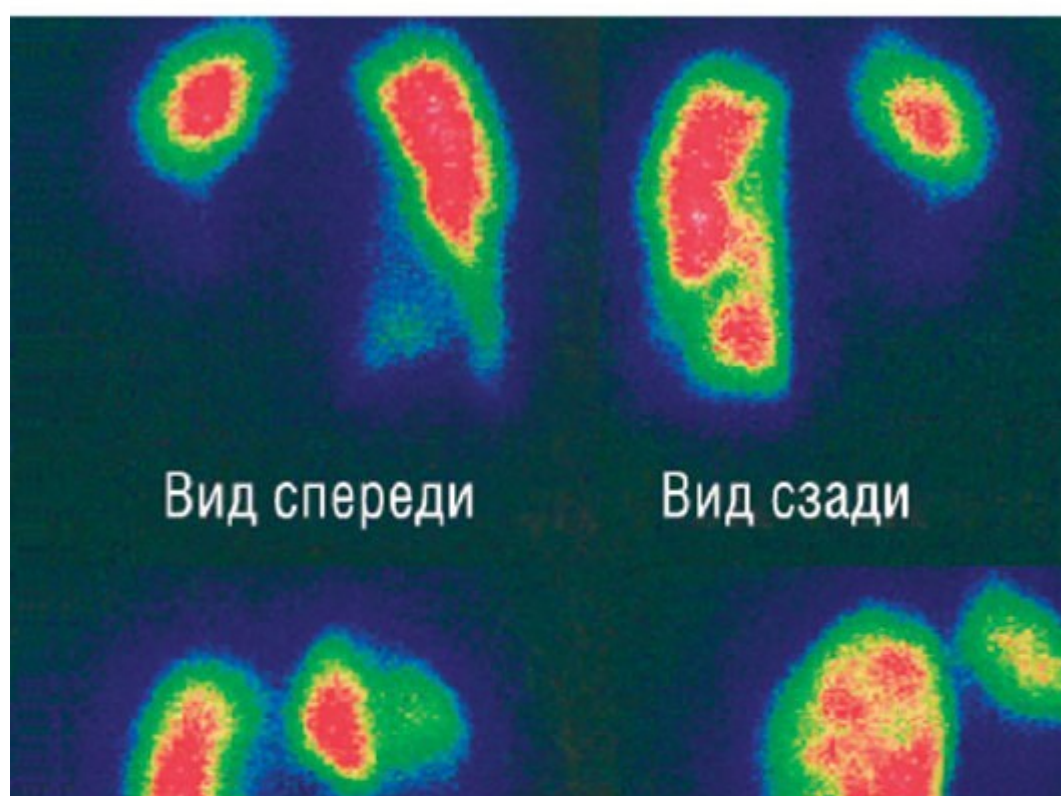


Рис. 24.5. Перфузионная сцинтиграфия легких. А - нормальная картина перфузионной сцинтиграфии легких у пациента с ЛГ (передний, задний, правый и левый косые виды). Б - долевые и сегментарные дефекты перфузии при хронической тромбоэмболической ЛГ.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ (ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ И СПИРАЛЬНАЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ), АНГИОПУЛЬМОНОГРАФИЯ

КТ высокого разрешения позволяет получить изображение паренхимы легких высокого качества и соответственно диагностировать интерстициальный легочный фиброз (рис. 24.6, А) и эмфизему легких. КТ высокого разрешения можно рекомендовать в случае усиленного интерстициального компонента на рентгенограмме легких при отсутствии недостаточности ЛЖ. В этом случае выявление диффузных затемнений по типу "матового стекла" в прикорневых участках легких, утолщение междолевых перегородок позволяет заподозрить веноокклюзионную болезнь легких (рис. 24.6, Б). Дополнительными находками могут быть лимфаденопатия, плевральные наслоения и выпоты [32].

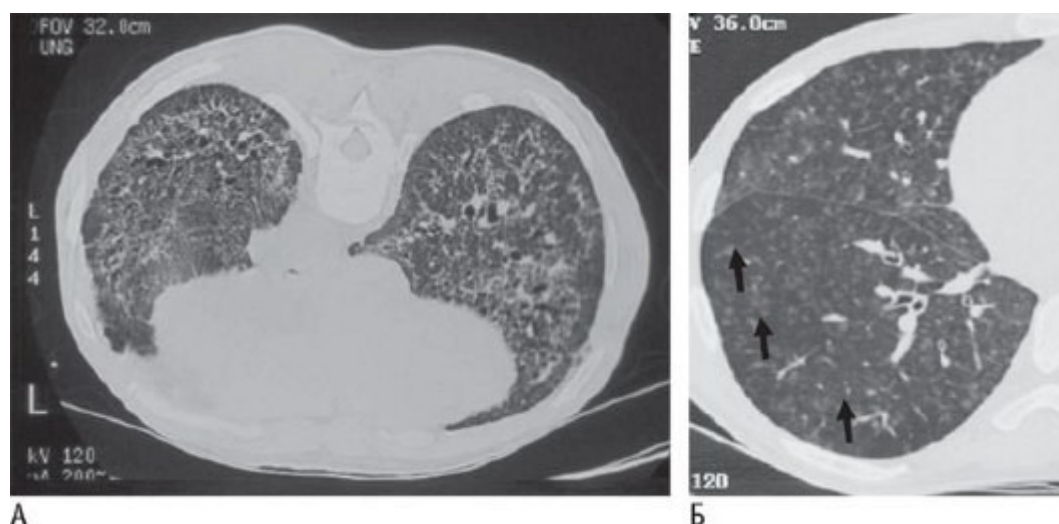


Рис. 24.6. А - КТ легких высокого разрешения пациента с тяжелым интерстициальным заболеванием легких: распространенный фиброз и перестройка паренхимы легких. Б - неоднородные, пятнистые центролобулярные затемнения по типу "матового стекла" у пациента с веноокклюзионной болезнью легких (стрелки).

В случае наличия дефектов перфузии, выявляемых при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, и нормальном вентиляционном компоненте у пациента с ЛГ показано проведение спиральной КТ легких с контрастным усилением, с помощью которого можно обнаружить признаки хронической тромбоэмболии проксимальных участков ЛА. КТ-признаки хронической тромбоэмболической ЛГ включают в себя полную обструкцию ЛА, эксцентрические дефекты наполнения с организованными тромбами, реканализацией, сужениями и сетчатыми структурами [33] (рис. 24.7). Кроме того, спиральная КТ легких с контрастным усилением позволяет визуализировать коллатерали между бронхиальными артериями и артериями системного кровотока (рис. 24.7, В). Ангиопульмонография по-прежнему остается незаменимым методом для выявления наиболее перспективных для проведения тромбэндартерэктомии пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ [78] (рис. 24.8, А). С помощью ангиопульмонографии можно с большей точностью оценить изменения в дистальном русле ЛА (рис. 24.8, Б). Ангиопульмонография показана в случае сомнительных результатов спиральной КТ легких с контрастным усилением, перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с подозрением на хроническую тромбоэмболическую ЛГ.

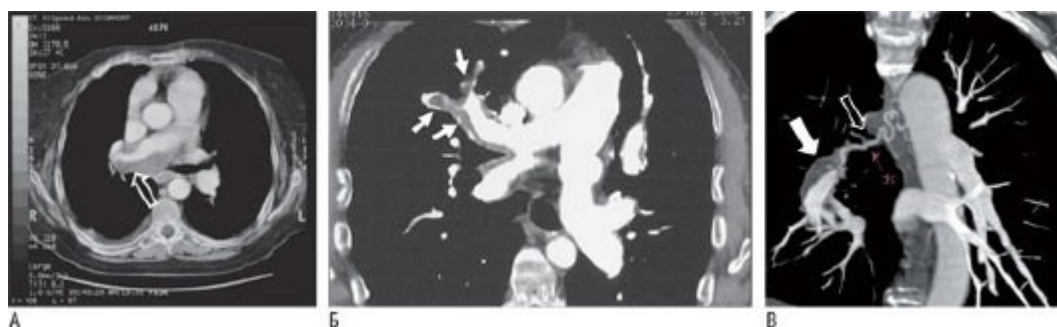
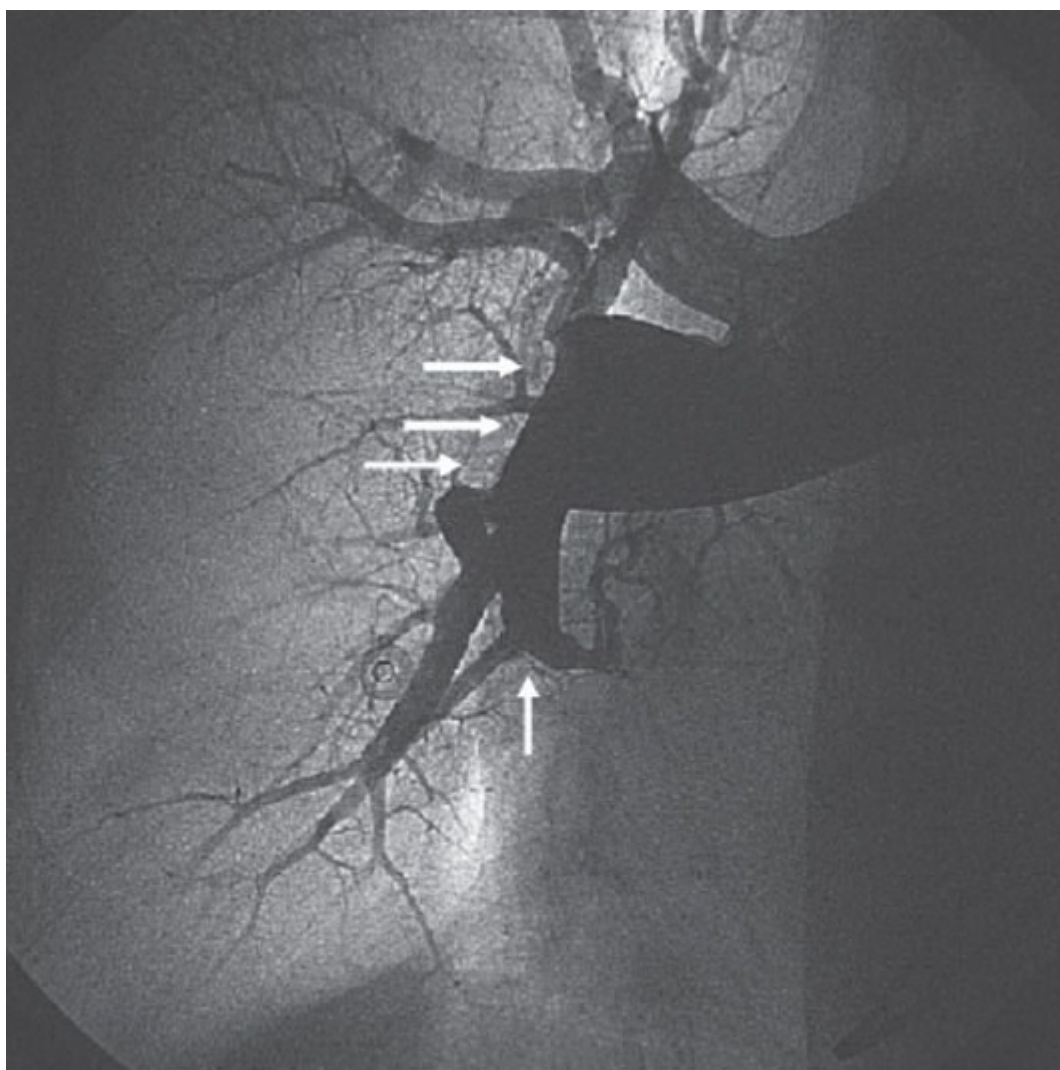


Рис. 24.7. КТ легких высокого разрешения пациента с хронической тромбоэмболической ЛГ. А - значительное уменьшение калибра правой главной ветви ЛА в результате обтурации организованным тромбом (открытая стрелка). Б - обструкция двух сегментарных артерий организованными тромбами, которые распространяются проксимально до долевого ветвей (стрелки). В - артерия правой нижней доли легкого, обтурированная в проксимальном отделе организованным тромбом, заполняется из коллатерали, которая начинается от дилатированных бронхиальных артерий (открытая стрелка).



A

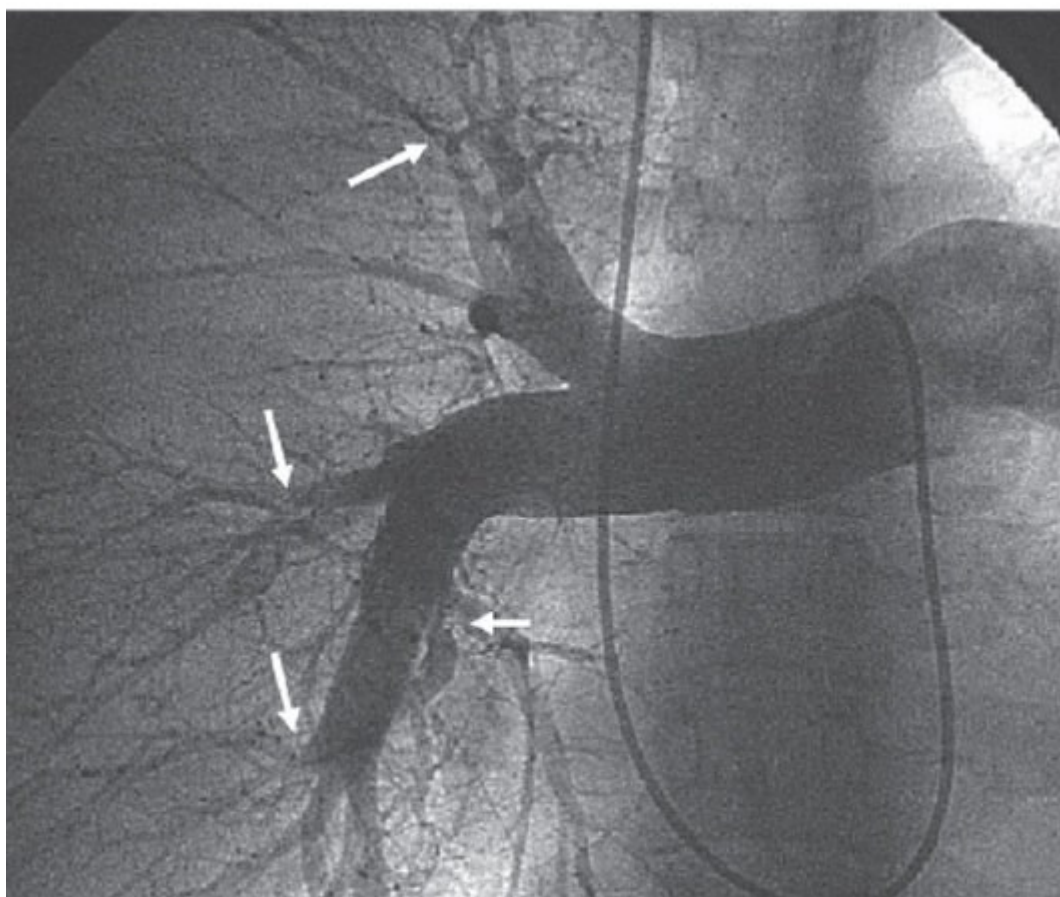


Рис. 24.8. Ангиопульмонография у пациента с хронической тромбоэмболической ЛГ (А и Б). Обструкция проксимального отдела артерий правых средней и нижней долей легких. Обструкция/стеноз множества сегментарных и субсегментарных артерий правой ЛА.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ сердца (глава 6; рис. 24.9) позволяет непосредственно оценить размеры, морфологию, массу миокарда и функцию ПЖ, а также неинвазивным способом кровотоки, включая УО, сердечный выброс, растяжимость ЛА [34]. Данные, полученные с помощью МРТ, имеют высокую корреляцию с результатами катетеризации правых камер сердца, что позволяет использовать МРТ в качестве суррогатного метода, оценивающего гемодинамику малого круга кровообращения. Сниженный УО, увеличенный КДО ПЖ и уменьшенный КДО ЛЖ при первичной оценке пациента ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Среди многочисленных предикторов прогрессирования недостаточности ПЖ увеличение КДО ПЖ, вероятно, является наиболее простым и адекватным маркером [35].

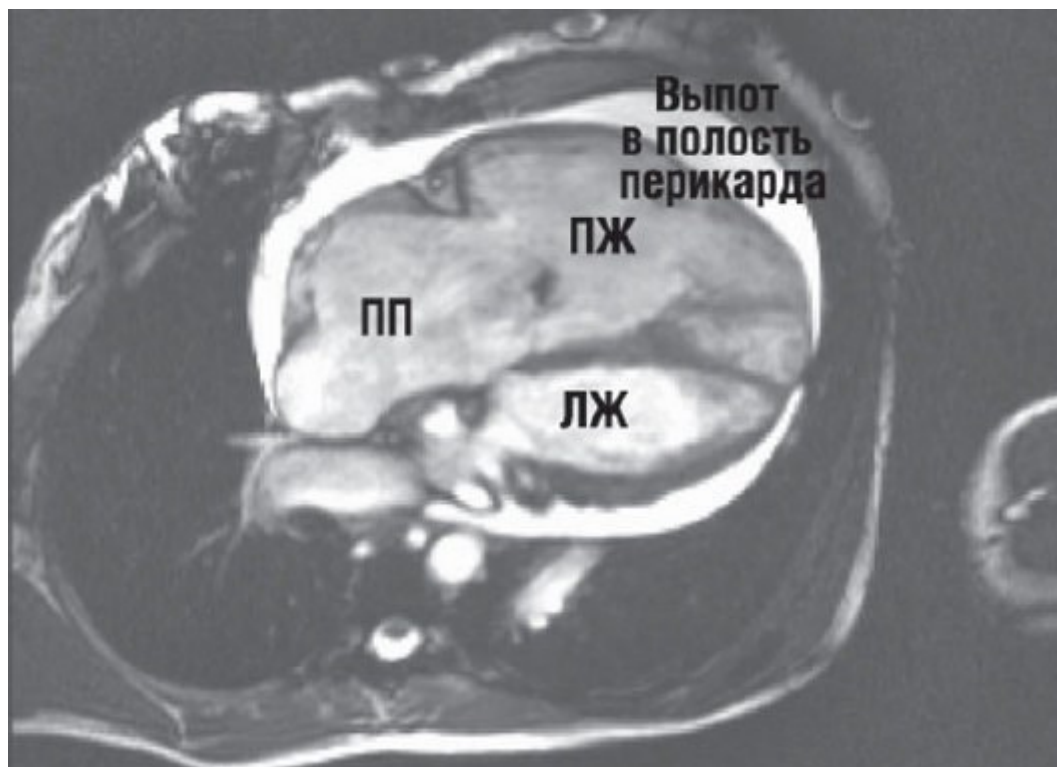


Рис. 24.9. МРТ сердца пациента с ИЛГ. Дилатация ПЖ и ПП, уменьшенный размер ЛЖ, выпот в полости перикарда. Материал предоставлен Anton Vonk Noordegraaf.

ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ И ИММУНОЛОГИЯ

Стандартный биохимический анализ крови, клинический анализ крови, определение функции щитовидной железы следует проводить у всех пациентов с ЛГ. Системные заболевания соединительной ткани диагностируются на основании клинических и лабораторных критериев. В качестве скрининговых исследований рекомендуется определение антинуклеарных антител, включая антицентромерные антитела, анти-SCL70 и анти-RNK. Антинуклеарные антитела в низком титре ($<1:80$) обнаруживаются приблизительно у трети пациентов с ИЛГ. Пациенты с пограничным повышением титра антинуклеарных антител и/или клиническими симптомами, подозрительными на системное заболевание соединительной ткани, нуждаются в дальнейшем серологическом обследовании и консультации ревматолога. Наконец, необходимо получить согласие у всех пациентов на серологическое исследование крови на ВИЧ-инфекцию.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

УЗИ органов брюшной полости позволяет исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию. Применение контрастных средств расширяет диагностические возможности метода. Кроме того, диагноз портальной гипертензии может быть подтвержден во время проведения катетеризации правых камер сердца путем определения повышенного градиента между свободным давлением и давлением заклинивания печеночной вены [36].

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Объективное исследование толерантности к физической нагрузке является важным инструментом в оценке тяжести заболевания и эффективности терапии. Наиболее распространен тест 6-минутной ходьбы (в норме здоровый человек среднего возраста проходит дистанцию свыше 500 м за 6 мин), а также кардиопульмональный тест с определением газообмена [37].

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА И ВАЗОРЕАКТИВНЫЙ ТЕСТ

Катетеризация правых камер сердца необходима для подтверждения диагноза ПЛГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений и вазореактивности артериального русла малого круга кровообращения. О ЛГ можно говорить при определении среднего давления в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое, ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. (прекапиллярная ЛГ) (см. табл. 24.1). В редких случаях требуется катетеризация левых камер сердца при невозможности определения ДЗЛА или получении достоверного ДЗЛА. Определение ДЗЛА позволяет различить артериальную и венозную ЛГ у пациентов с сопутствующей патологией левых камер сердца. Катетеризация правых камер сердца особенно важна для разграничения пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ЛГ, поскольку гемодинамические характеристики имеют прогностическое значение [21]. Повышение среднего давления в ПП и в ЛА в сочетании со снижением сердечного выброса и насыщением центральной венозной крови кислородом наблюдается у пациентов с наихудшим прогнозом. Острый вазореактивный тест проводится во время катетеризации правых камер сердца [38]. Он позволяет выявить пациентов, у которых может быть эффективна долгосрочная терапия блокаторами медленных кальциевых каналов. Острый вазореактивный тест должен проводиться при первичном обследовании пациента только в центрах, имеющих опыт его проведения и с короткодействующими вазодилататорами сосудов ЛА с целью минимизации риска осложнений процедуры. В настоящее время наиболее используемым препаратом является оксид азота [38]. Основываясь на предшествующем опыте [39-41], можно применять в/в эпопростенол, а также аденозин в/в. Вазореактивный тест считается положительным (пациент - респондер) при снижении среднего давления в ЛА ≥ 10 мм рт.ст. с достижением абсолютного значения среднего давления в ЛА ≤ 40 мм рт.ст. и увеличения сердечного выброса или отсутствия изменений сердечного выброса. В целом только у 10% пациентов с ИЛГ вазореактивный тест соответствует этим критериям [39, 42].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Диагностический алгоритм ЛГ включает в себя самые разнообразные исследования (рис. 24.10). Алгоритм для удобства можно разделить на 4 фазы.



Рис. 24.10. Диагностический алгоритм при ЛГ. ЛГ - легочная гипертензия; ЛАГ - легочная артериальная гипертензия; ЧПЭхоКГ - чреспищеводная ЭхоКГ; ТТЭхоКГ - трансторакальная ЭхоКГ; * - требуется в определенных случаях, см. текст.

- Подозрение: ЛГ можно предполагать при наличии одышки у пациента при отсутствии очевидных признаков специфичных для заболевания сердца или легких, а также при обследовании больных с состояниями, которые обычно ассоциируются с ЛГ или при случайных находках в обследовании, которые характерны для ЛГ.
- Определение: обнаружение ЛГ требует использования исследований, которые способны подтвердить этот диагноз, т.е. физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, трансторакальная ЭхоКГ.
- Групповая идентификация: следующим шагом является определение клинической группы (см. табл. 24.1) [2]. Для этого требуются более специфические тесты, такие как определение функции легких, газовый состав артериальной крови, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. В определенных случаях необходимо проведение КТ грудной клетки высокого разрешения, спиральной КТ легких с контрастным усилением и ангиопульмонографии.
- Оценка: после определения диагноза ЛГ (клиническая группа I) требуются дополнительные исследования с целью более точной идентификации типа ПЛГ, толерантности к физической нагрузке и гемодинамики.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В табл. 24.3 представлены параметры, которые имеют прогностическое значение у пациентов с ИЛГ и оцениваются при первоначальном обследовании пациента и в последующем на фоне терапии. Крайне мало информации относительно прогностических факторов при ЛГ на фоне ассоциированных состояний (системных заболеваний соединительной ткани, врожденных пороков сердца с системно-легочным шунтированием, ВИЧ-инфекции и портальной гипертензии). В этих случаях какие-либо другие дополнительные факторы могут влиять на прогноз. В действительности пациенты с ЛГ на фоне системного заболевания соединительной ткани имеют худший прогноз по сравнению с больными с ИЛГ, тогда как скорость прогрессирования ЛГ при врожденных пороках

сердца с системно-легочным шунтированием значительно медленнее, нежели у пациентов с ИЛГ. В клинической практике прогностическое значение одного параметра у конкретного пациента может быть менее значимым, нежели значение совокупности других показателей.

Таблица 24.3. Прогностические критерии у пациентов с идиопатической легочной гипертензией

Клинические параметры
Исходный ФК по ВОЗ/НУНА [21]
Функциональный класс по ВОЗ/НУНА на фоне постоянной терапии эпопростенолом [44, 45]
Наличие правожелудочковой СН в анамнезе [46]
Толерантность к физической нагрузке
Исходная дистанция прохождения в тесте 6-минутной ходьбы [47]
Дистанция прохождения в тесте 6-минутной ходьбы на фоне постоянной терапии эпопростенолом [46]
Исходные данные пикового потребления кислорода [43]
Эхокардиографические параметры
Выпот в полости перикарда [48]
Размер ПП [48]
Индекс эксцентричности ЛЖ [48]
Индекс Тея (Tei) для ЛЖ [43]
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана [31]
Гемодинамические параметры
Давление в ПП [21]
Среднее давление в ЛА [21]
Сердечный выброс [21]
Смешанное венозное насыщение крови кислородом [21]
Положительный острый вазореактивный тест [39, 41]
Снижение легочного сосудистого сопротивления <30% через 3 мес от начала терапии эпопростенолом [46]
Биохимические параметры
Гиперурикемия [43]

Исходное содержание мозгового натрийуретического пептида [43]
Содержание мозгового натрийуретического пептида через 3 мес от начала терапии [43]
Тропонин: определяется динамическое снижение концентрации [49]
Содержание адреналина в плазме крови [43]
Содержание эндотелина-1 в плазме крови [50]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

При регулярном обследовании пациента с ЛГ необходимо особенно тщательно оценивать показатели, имеющие прогностическую значимость (см. табл. 24.3). Решение о терапии или ее изменении должно основываться на симптомах, переносимости физической нагрузки, а также прогностических показателях. Однако далеко не все показатели, регулярно исследуемые у пациента с ПЛГ, в равной степени позволяют оценить тяжесть заболевания. Например, такой показатель, как давление в ЛА, которое неоднократно определяется с помощью манометрии во время катетеризации правых камер сердца или ЭхоКГ. Величина давления в ЛА плохо коррелирует с симптомами и исходом заболевания, поскольку имеет значение не только степень облитерации артерий легких, но и сократительная способность ПЖ. Далеко не все параметры, представленные в табл. 24.3, следует определять во время каждого визита пациента, но для того чтобы иметь ясную картину, важно оценивать спектр данных, полученных при физикальном, лабораторном исследовании, во время проведения нагрузочных тестов, исследования гемодинамики. В принятии решения в отношении тактики ведения больного не следует полагаться на какой-либо один параметр, поскольку при повторных исследованиях результат может быть противоположным.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА

На основании данных физикального обследования, неинвазивных и инвазивных методов исследования оценивают состояние пациента [51].

- Стабильное и удовлетворительное:
 - ♦ отсутствие клинических признаков недостаточности ПЖ;
 - ♦ стабильный I или II ФК по ВОЗ/НУНА без обмороков;
 - ♦ дистанция прохождения в тесте 6-минутной ходьбы >500 м [3,4], индивидуально для пациента;
 - ♦ пиковое потребление кислорода >15 мл/мин/кг [2];
 - ♦ уровень BNP/NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид/N-терминальный конец мозгового натрийуретического пропептида) в плазме крови в пределах нормы или близок к нормальному значению [6,7];
 - ♦ отсутствие выпота в полости перикарда; систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана $>2,0$ см;
 - ♦ давление вПП <8 мм рт.ст.;
 - ♦ сердечный индекс $>2,5$ л/мин/м².
- Стабильный и неудовлетворительный. Пациент находится в стабильном состоянии, однако он не достиг желаемого или "целевого" состояния. Некоторые параметры, описанные ранее в разделе "удовлетворительное состояние", не достигнуты. В этом случае следует повторно обследовать больного и решить вопрос об усилении терапии или изменении лечения с последующим развернутым обследованием в референтном по ЛГ центре.
- Нестабильное и ухудшающееся. У пациента признаки недостаточности ПЖ; жалобы и симптомы нарастают; увеличение функционального класса по ВОЗ/НУНА, т.е. с II до III или с III до IV; дистанция прохождения в тесте 6-минутной ходьбы <300 м; увеличение уровня BNP/NT-proBNP в плазме крови; наличие выпота в полости перикарда; систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана $>2,0$ см, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана $<1,5$ см; давление вПП >15 мм рт.ст.; сердечный индекс <2 л/мин/м²; нарастание отеков и/или

необходимость усиления диуретической терапии; появление ангинозного синдрома или увеличение частоты/тяжести болевых эпизодов, которые могут быть признаком ухудшения функции ПЖ; появление или увеличение частоты обмороков - проявлений низкого сердечного выброса и предвестников неблагоприятного исхода и поэтому требующих скорейшей интенсификации терапии.

ЦЕЛИ ТЕРАПИИ И СТРАТЕГИЯ НАБЛЮДЕНИЯ

Цели терапии у пациентов с ЛГ могут быть определены, как они перечислены в определении "Стабильный и удовлетворительный". Однако достижение "целевого" уровня параметров и целей терапии должно быть подобрано индивидуально, сообразно возрасту и сопутствующей патологии. Например, достижение дистанции прохождения в тесте 6-минутной ходьбы >400 м обычно можно считать приемлемым у пациентов среднего возраста.

После полноценного первичного обследования пациента с ЛГ рекомендуется повторное обследование каждые 3 мес, включая общеклиническое обследование с использованием неинвазивных методов исследования.

Не существует единого мнения и рекомендаций о том, когда и как часто проводить катетеризацию правых камер сердца. Тем не менее эта процедура показана для подтверждения диагноза ПЛГ, при назначении специфической терапии ПЛГ, в случае ухудшения состояния больного, а также для оценки эффекта начала специфической ПЛГ-терапии, при усилении специфической терапии и/или комбинированного медикаментозного лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение ЛГ будет подробно освещено в дальнейшем и уровни доказательности и рекомендаций [52] будут приведены отдельно для каждого препарата и вида лечения (табл. 24.4); алгоритм лечения представлен на рис. 24.11 [51].

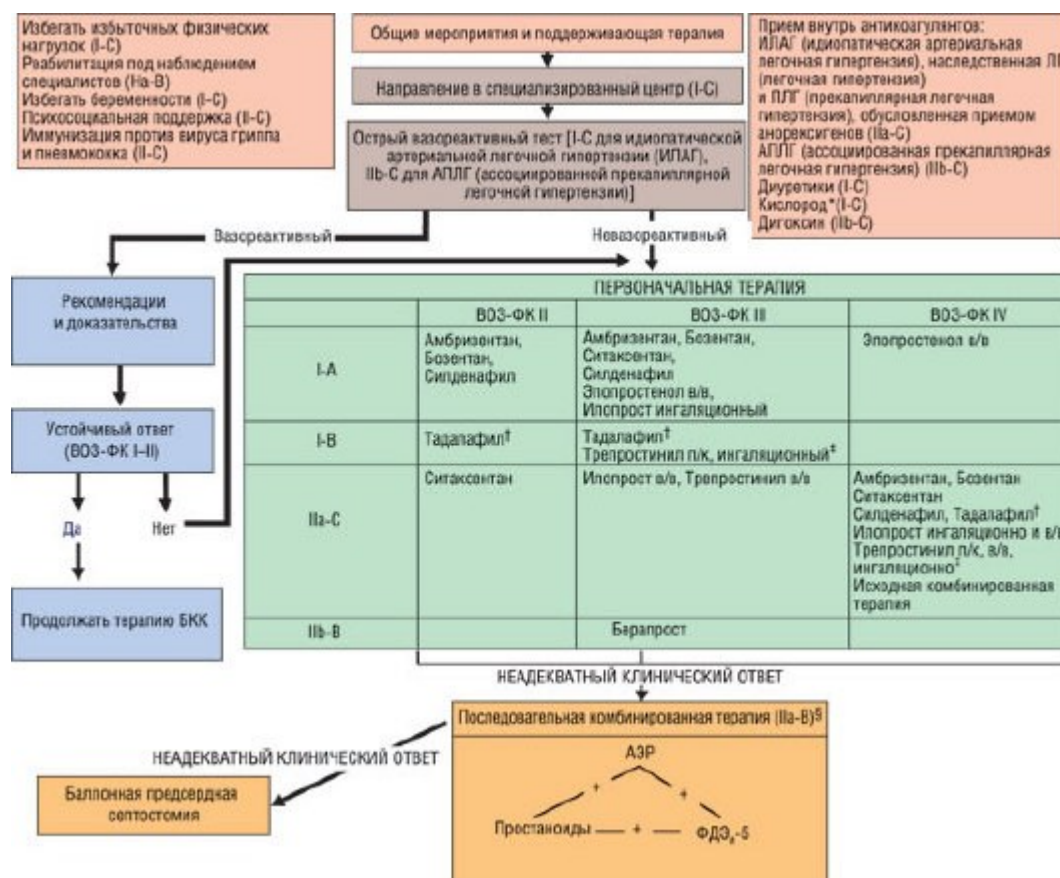


Рис. 24.11. Алгоритм лечения ЛГ (только для пациентов клинической группы I), основанный на доказательствах. * - поддержание напряжения кислорода в артериальной крови ≥ 8 кПа (60 мм рт.ст). † - находится в стадии рассмотрения регуляторными органами Европейского Союза. ‡ - находится в стадии рассмотрения регуляторными органами Европейского Союза и США. § - IIa-C для ФК II ВОЗ. БАСТ - баллонная атриосептотомия; БКК - блокаторы

медленных кальциевых каналов; АЭР - антагонисты эндотелиновых рецепторов; ФДЭи-5 - ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа.

Таблица 24.4. Уровни доказательности эффективности назначаемой терапии идиопатической ПЛГ

Лечебные мероприятия	Классы рекомендаций: уровень доказательности		
	ФК II по ВОЗ/НУНА	ФК III по ВОЗ/НУНА	ФК IV по ВОЗ/НУНА
Общие рекомендации			
Избегать избыточной физической активности	III: C	III: C	III: C
Контрацепция	I: C	I: C	I: C
Психологическая поддержка	IIa: C	IIa: C	IIa: C
Профилактика респираторных инфекций	I: C	I: C	I: C
Поддерживающая терапия			
Антикоагулянты для приема внутрь	IIa: C*	IIa: C*	IIa: C*
Диуретики	I: C	I: C	I: C
Дигоксин	IIb: C	IIb: C	IIb: C
Кислород [†]	I: C	I: C	I: C
Реабилитация	IIa: B	IIa: B	-
Блокаторы медленных кальциевых каналов	I: C [‡]	I: C [‡]	-
Эпопростенол (в/в)	-	I: A	I: A
Трепростинил (п/к)	-	I: B	IIa: C
Трепростинил (в/в)	-	IIa: C	IIa: C
Трепростинил (ингаляционный)**	-	I: B	IIa: C
Илопрост (ингаляционный)	-	I: A	IIa: C
Илопрост (в/в)	-	IIa: C	IIa: C
Берапрост	-	IIb: B	-
Бозентан	I: A	I: A	IIa: C

Ситаксентан	Ila: C	I: A	Ila: C
Амбризентан	I: A	I: A	Ila: C
Силденафил	I: A	I: A	Ila: C
Тадалафил ^{††}	I: B	I: B	Ila: C
Комбинированная терапия	Ila: C	Ila: B	Ila: B
Баллонная атриосептотомия	-	I: C	I: C
Трансплантация легких	-	I: C	I: C

Примечания

* - Ila для идиопатической ПЛГ; Iib для ПЛГ, ассоциированной с другими состояниями/заболеваниями.

[†] - если $P_aO_2 < 90\%$, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера.

[‡] - только для пациентов с положительным острым вазореактивным тестом, I для идиопатической ПЛГ, Ila для ПЛГ, ассоциированной с другими состояниями/заболеваниями.

** - находится на рассмотрении регуляторными органами Европейского Союза и США.

^{††} - находится на рассмотрении регуляторными органами Европейского Союза.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Физическая активность. Следует избегать избыточной физической активности, которая ведет к перегрузке и стрессу. Тем не менее нетренированные пациенты должны заниматься физическими нагрузками индивидуально под наблюдением специалиста по лечебной физкультуре.

- Беременность и контрацепция. Беременность ассоциирована с 30-50% летальностью у больных с ПЛГ, соответственно диагноз ЛГ служит противопоказанием к беременности. Барьерные контрацептивные методы имеют надежный, но непредсказуемый эффект. Оральные контрацептивы, содержащие прогестерон, такие как медроксипрогестерон ацетат и этоногестрел, эффективны и не обладают неблагоприятными свойствами эстрогенов. В случае наступившей беременности пациентка должна быть предупреждена о высоком риске неблагоприятного исхода, следует обсудить вопрос о прерывании беременности. Пациентки, согласившиеся на прерывание беременности, должны быть направлены в специализированный центр с возможностью оказания всесторонней помощи.

- Авиаперелеты (глава 38). Пациенты III и IV ФК по ВОЗ/НУНА с P_aO_2 менее 92% должны быть обеспечены кислородной поддержкой во время авиаперелета.

- Психологическая и социальная поддержка. У многих пациентов с ЛГ развиваются тревога и депрессия, что ухудшает качество жизни. Следует своевременно направлять пациента на консультацию психолога или психиатра.

- Профилактика инфекционных заболеваний. Пациенты с ЛГ предрасположены к развитию пневмонии, которая служит причиной смерти в 7% случаев. Поскольку до сих пор клинические исследования не проводились, то разумно рекомендовать вакцинирование против вируса гриппа и *Streptococcus pneumoniae*.

- Плановые хирургические вмешательства. Достаточно рискованны у пациентов с ПЛГ. До конца неясно, какой вид анестезиологического пособия наиболее предпочтителен у пациентов с ПЛГ. Тем не менее эпидуральная анестезия переносится пациентами лучше по сравнению с общей.

- Сопутствующая терапия. Существует вероятность возникновения клинически значимых лекарственных взаимодействий у пациентов с ПЛГ. Так, например, кетоконазол и циклоспорин увеличивают концентрацию бозентана и сетаксентана, поэтому совместный прием этих препаратов противопоказан. Одновременный прием бозентана и глибурида также противопоказан. Назначение ситаксентана пациенту, принимающему варфарин, требует снижения дозы последнего на 80%. Совместное применение силденафила и эритромицина, кетоконазола, циметидина,

ингибиторов протеаз ВИЧ (ритоновир, саквиновир) ведет к повышению концентрации силденафила. Нитраты противопоказаны пациентам, получающим ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Особое внимание следует уделять в случае необходимости совместного назначения ПЛГ-специфической терапии и антигипертензивных препаратов, таких как β -адреноблокаторы, иАПФ, поскольку их совместный прием может вызвать выраженную гипотензивную реакцию.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- Антикоагулянты для приема внутрь. Доказательства целесообразности приема антикоагулянтов у пациентов с ИЛГ, ПЛГ, ассоциированной с приемом анорексигенных препаратов, основаны на ретроспективном анализе исследований, проведенных в отдельных центрах [41, 53]. Целевое значение МНО у пациентов с ИЛГ варьирует от 1,5-2,5 в большинстве центров Северной Америки и 2,0-3,0 в Европейских центрах. Доказательства в пользу антикоагулянтной терапии у пациентов с ИЛГ могут быть экстраполированы и на других пациентов с ЛГ сообразно соотношению риску осложнений терапии антикоагулянтами для приема внутрь к возможной пользе. Следует особенно аккуратно принимать решение о терапии антикоагулянтами для приема внутрь у пациентов с портопальмональной ЛГ и системным заболеванием соединительной ткани, принимая во внимание риск развития кровотечений.
- Диуретики. У пациентов с декомпенсированной правожелудочковой ХСН задерживается жидкость, что ведет к повышению центрального венозного давления, застойным явлениям в органах брюшной полости, периферическим отекам и, в запущенных случаях, к асциту. Адекватная диуретическая терапия позволяет достичь клинического улучшения. В случаях сниженного всасывания в тонком кишечнике могут потребоваться более высокие дозы диуретиков.
- Кислород. В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффекте долгосрочного применения кислорода у пациентов с ПЛГ. У некоторых больных использование кислорода с небольшим объемом потока может иметь положительный эффект, однако это не было подтверждено ни одним клиническим исследованием. Тем не менее считается важным поддерживать $P_{aO_2} > 92\%$.
- Препараты наперстянки или добутамин. Кратко-срочное в/в назначение дигоксина пациентам с ИЛГ ведет к незначительному увеличению сердечного выброса и значительному снижению уровня циркулирующего в крови норадреналина [54], однако данных об эффекте длительного применения дигоксина нет. Пациенты, находящиеся в терминальной стадии ПЛГ, получают терапию добутамином (в/в) в центрах, имеющих опыт ведения таких больных [55].
- Реабилитация. Появляется все больше свидетельств о том, что у пациентов с поздней фазой заболевания уменьшается периферическая мышечная масса. Эту проблему можно решить, вовлекая пациента в реабилитационные программы [56].

БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Благоприятный клинический и прогностический эффект применения высоких доз блокаторов медленных кальцевых каналов у пациентов с ИЛГ и положительным вазореактивным тестом (респондеров) был продемонстрирован в нерандомизированных и неконтролируемых исследованиях, проведенных в отдельных центрах [38, 41]. Однако было бы неэтично проводить плацебо-контролируемое исследование применения блокаторов медленных кальцевых каналов у пациентов с положительным вазореактивным тестом [57]. Эмпирическое назначение блокаторов кальцевых каналов при отсутствии данных вазореактивного теста строго противопоказано ввиду возможных опасных побочных эффектов. Из группы блокаторов кальцевых каналов чаще всего используются нифедипин, дилтиазем, а также амлодипин. Дозировки блокаторов медленных кальцевых каналов, показавших свою эффективность у пациентов с ИЛГ, достаточно высокие, например, для нифедипина суточная доза может составлять 120-240 мг, 240-720 мг для дилтиазема [41] и до 20 мг в сутки для амлодипина. Рекомендуется начинать лечение с небольших доз (например, 30 мг 2 раза в день для нифедипина медленно высвобождающегося или 60 мг 3 раза в день для дилтиазема, 5 мг в сутки для амлодипина), затем увеличивать дозу препарата с осторожностью, но неуклонно, в течение нескольких недель до максимально переносимой дозы. Среди пациентов с ИЛГ около 10% имеют положительный острый вазореактивный тест, и только у половины из них будет долговременный клинический и гемодинамический ответ на терапию блокаторами кальцевых каналов. Монотерапия ими возможна только у пациентов с клиническим и гемодинамическим эффектом. Сам по себе положительный вазореактивный тест не является предиктором хорошего долговременного ответа на лечение блокаторами медленных кальцевых каналов, особенно это касается пациентов с ПЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, которые крайне редко хорошо переносят терапию высокими дозами блокаторов медленных кальцевых каналов.

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРОСТАЦИКЛИН И ЕГО АНАЛОГИ (ПРОСТАНОИДЫ)

Простациклин вызывает сильную вазодилатирующую реакцию во всех сосудистых бассейнах и вырабатывается преимущественно клетками эндотелия. Он является самым мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, а также обладает цитопротективной и антипролиферативной активностью [58]. У пациентов с ЛГ нарушен метаболизм простациклина: было обнаружено снижение экспрессии простациклинсинтазы в сосудах ЛА и уменьшение выделения метаболитов простациклина с мочой [59].

Эпопростенол (синтетический простациклин) в стабильном состоянии представляет сухую замороженную субстанцию, которую необходимо растворить непосредственно перед в/в введением. Эпопростенол имеет короткий период полураспада (3-5 мин) и остается стабильным при комнатной температуре только в течение 8 ч; это объясняет необходимость постановки постоянного катетера "туннельного" типа и обеспечения непрерывного введения лекарства с помощью специальной помпы. Эффективность постоянного в/в введения эпопростенола была проверена в трех открытых рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ИЛГ [60, 61] и ПЛГ, ассоциированной со склеродермией [62]. Терапия эпопростенолом уменьшает проявления заболевания, увеличивает толерантность к физической нагрузке и показатели гемодинамики у обеих групп пациентов с ПЛГ. Эпопростенол является единственным препаратом, увеличивающим выживаемость пациентов с ИЛГ, что было доказано рандомизированными исследованиями. Терапия эпопростенолом начинается с небольших доз 2-4 нг/кг/мин, с последующим постепенным увеличением до дозы, которая лимитируется появлением побочных эффектов (приливы, головная боль, диарея, боль в нижних конечностях). Оптимальная дозировка подбирается индивидуально и в большинстве случаев варьирует от 20 до 40 нг/кг/мин [45, 46]. К серьезным побочным эффектам терапии эпопростенолом относят поломку системы доставки лекарства - помпы, местные инфекционные осложнения, обструкцию катетера и сепсис. Следует избегать внезапного прекращения введения эпопростенола, поскольку у некоторых пациентов это может привести к синдрому отмены, сопровождающемуся значительным ухудшением течения ЛГ и даже смертью.

Трепростинил - трициклический бензидиновый аналог эпопростенола, который обладает достаточной химической стабильностью и может применяться при комнатной температуре. Эти характеристики трепростинила позволяют использовать как в/в, так и п/к путь введения. Более того, при п/к введении препарата можно использовать микроинфузионные помпы и маленькие подкожные катетеры. Эффективность трепростинила у пациентов с ЛГ была изучена в крупнейшем всемирном рандомизированном контролируемом исследовании. В нем было продемонстрировано уменьшение симптомов заболевания, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических показателей [63]. Наибольшее влияние препарата на переносимость физической нагрузки было достигнуто среди исходно более тяжелых пациентов и тех больных, которые могли переносить нагрузки >13,8 нг/кг/мин. Самый частый побочный эффект трепростинила - боль в месте введения препарата, появление которой приводит к отказу от лечения в 8% случаев и ограничению наращивания дозы у других больных. Отмечено увеличение выживаемости среди 15% пациентов, которые продолжали монотерапию трепростинилом [64]. В другом долгосрочном открытом исследовании эффективности п/к введения трепростинила у пациентов с ИЛГ или хронической тромбоэмболической ЛГ было продемонстрировано устойчивое улучшение переносимости физической нагрузки, уменьшение интенсивности симптомов в течение 26 мес наблюдения [65]. В США трепростинил был одобрен также для в/в применения у пациентов с ПЛГ. Однако для достижения эффекта, сопоставимого с эпопростенолом, доза трепростинила была в 2-3 раза выше. Тем не менее трепростинил более удобен в использовании, так как кассету с препаратом можно менять 1 раз в 48 ч, тогда как с эпопростенолом - каждые 12 ч. Недавно завершилась III фаза рандомизированного контролируемого исследования с ингаляционным трепростинилом. В предварительных результатах отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке. В настоящее время пероральная форма трепростинила проходит изучение в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ПЛГ.

Берапрост - первый химически стабильный пероральный аналог простациклина. Было проведено 2 рандомизированных контролируемых исследования [66, 67], которые показали, что увеличение толерантности к физической нагрузке на фоне приема берапроста сохраняется только в течение 3-6 мес.

Илопрост - химически стабильный аналог простациклина, который можно применять, используя различные пути введения (в/в, пероральный, ингаляционный). Применение ингаляционных препаратов у пациентов с ЛГ является очень привлекательной идеей, в пользу которой есть теоретическое обоснование более высокой селективности для легочного кровотока при таком пути

введения лекарства. Эффективность применения аэрозольной формы илопроста была изучена в одном рандомизированном контролируемом исследовании. В нем сравнивался эффект ингаляций илопроста (6-9 раз в день, 2,5-5 мкг на ингаляцию, в среднем 30 мкг/сут) с плацебо-ингаляцией у пациентов с ЛГ (в том числе и хронической тромбоэмболической ЛГ) [68]. Было отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение симптомов ПЛГ, ОЛСС и клинических событий у включенных больных. В рандомизированном контролируемом исследовании применения аэрозольной формы илопроста у пациентов, уже получающих бозентан, было продемонстрировано увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами, получающими бозентан и плацебо. В целом аэрозольная форма илопроста хорошо переносится. Длительное в/в введение илопроста сопоставимо по эффективности с эпипростенолом, что было показано на примере небольшой группы пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ [69].

АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ I ТИПА

Доказано, что у пациентов с ЛГ происходит активация системы эндотелина-1 как в плазме крови, так и в тканях легких [70]. Остается до конца не ясным, является ли повышение уровня эндотелина-1 в плазме причиной ЛГ или ее следствием [71]. Тем не менее исследования тканевой системы эндотелина-1 подтверждают важную роль эндотелина-1 в патогенезе ЛГ [50].

Бозентан - самый первый пероральный неселективный препарат класса блокаторов рецепторов эндотелина-А и -В. Терапия бозентаном была изучена у пациентов с ЛГ в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях, которые продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение функционального класса ПЛГ, улучшение параметров гемодинамики, ЭхоКГ и доплерографических показателей, а также увеличение времени до клинического ухудшения [72-76]. В два рандомизированных, контролируемых исследования были включены исключительно пациенты II ФК по ВОЗ/НУНА [75] или больные с синдромом Эйзенменгера [76]. Длительные наблюдательные исследования подтвердили долгосрочный эффект терапии бозентаном [9]. У 10% пациентов развивается дозозависимое повышение печеночных трансаминаз, которое полностью обратимо при снижении дозы бозентана или его отмены. Поэтому пациенты, получающие терапию бозентаном, должны не реже 1 раза в месяц сдавать анализ крови, определяющий функцию печени.

Ситаксентан - селективный пероральный блокатор рецепторов эндотелина-А. Его эффективность была изучена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ЛГ II/III ФК по ВОЗ/НУНА [77, 78]. В зависимости от этиологии ЛГ в группу вошли пациенты с ИЛГ, ПЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани или врожденными пороками сердца. Эти исследования продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение показателей гемодинамики на фоне лечения ситаксентаном. В открытом наблюдательном исследовании была отмечена стабильность эффекта лечения ситаксентаном в течение года [79]. Частота развития изменения функциональных печеночных тестов составила 3-5% для одобренной дозировки ситаксентана в 100 мг/сут, она носила полностью обратимый характер. Однако этот побочный эффект ситаксентана требует ежемесячного контроля печеночных проб. Взаимодействие с варфарином диктует снижение дозы последнего на 80% во избежание увеличения МНО.

Амбризентан - несulfонамидный селективный антагонист рецепторов эндотелина-А, относится к препаратам пропаноидной кислоты. Терапия амбризентаном была изучена в одном пилотном [80] и двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, которые продемонстрировали уменьшение клинических симптомов ПЛГ, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей гемодинамики и увеличение времени до клинического ухудшения [81]. В открытом наблюдательном исследовании была отмечена стабильность эффекта лечения амбризентаном в течение года [81]. Амбризентан также одобрен для лечения пациентов II ФК по ВОЗ/НУНА. Доза 5 мг/сут может быть увеличена до 10 мг/сут при исходной хорошей переносимости препарата.

Частота изменения функциональных печеночных тестов составляет 0,8-3% случаев. Тем не менее все пациенты, принимающие амбризентан, должны ежемесячно контролировать печеночные тесты. Следует с осторожностью назначать амбризентан вместе с кетоконазолом и циклоспорином.

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА

Силденафил - пероральный мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5, который реализует свой фармакологический эффект путем увеличения концентрации цГМФ в клетке. В ряде неконтролируемых исследований был описан благоприятный эффект терапии силденафилом

у пациентов с ИЛГ, ПЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани и врожденными пороками сердца, а также хронической тромбоэмболической ЛГ [82-84]. Наиболее значимым стало рандомизированное контролируемое исследование с 278 пациентами с ПЛГ, которые получали терапию силденафилом в дозировках 20, 40 и 80 мг 3 раза в день. В нем было получено подтверждение положительного влияния силденафила на толерантность к физической нагрузке, выраженность симптомов и гемодинамику [85]. Несмотря на одобренную дозу силденафила 20 мг 3 раза в день, длительное сохранение эффекта терапии в течение года наблюдалось только при использовании силденафила в дозе 80 мг 3 раза в день. Обычно в клинической практике необходима титрация дозировки силденафила свыше 20 мг 3 раза в день (обычно 40-80 мг 3 раза в день). Большинство нежелательных эффектов силденафила легкой или средней степени тяжести и чаще всего обусловлены вазодилатацией.

Тадалафил - пероральный препарат однократного приема, селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5, одобренный в настоящее время для лечения эректильной дисфункции. Наиболее важное рандомизированное контролируемое клиническое исследование включало 406 пациентов с ПЛГ, которые получали 5, 10, 20 или 40 мг тадалафила в день [86]. В нем был продемонстрирован благоприятный эффект на толерантность к физической нагрузке, выраженность симптомов, гемодинамику, а так же время до ухудшения течения ЛГ при использовании наибольшей дозировки [86]. Побочные эффекты, возникающие на фоне терапии силденафилом и тадалафилом, имеют сходный профиль.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Комбинированная терапия - одновременное применение более одного класса ПЛГ-специфической медикаментозной терапии, т.е. антагонистов рецепторов эндотелина, блокаторов фосфодиэстеразы-5, простаноидов или новых исследуемых препаратов. Несмотря на отсутствие долгосрочных исследований, оценивающих эффективность и безопасность такого лечения, большое количество отдельных случаев показали, что различные комбинации ЛС могут быть и эффективными, и безопасными. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность комбинации бозентана и эпопростенола [74], добавления илопроста в аэрозольной форме к базовой терапии бозентаном [87], комбинации бозентана с исходной терапией силденафилом [75], назначение силденафила к базовой терапии эпопростенолом [88], присоединение ингаляций трепростинила к исходному лечению бозентаном или силденафилом или добавление тадалафила к исходной терапии бозентаном. Кроме того, продолжаются клинические исследования новых лекарств. Остается много нерешенных вопросов относительно комбинированной терапии, включая выбор комбинаций и оптимального времени для их применения. Кандидатами для комбинированной терапии являются пациенты, чье клиническое состояние можно охарактеризовать как стабильное, но неудовлетворительное или нестабильное и ухудшающееся (см. раздел "Определение клинического статуса"). Определение показаний и начало комбинированной терапии должно осуществляться только специализированными центрами по лечению ПЛГ.

БАЛЛОННАЯ АТРИОСЕПТОТОМИЯ

Значение баллонной атриосептотомии в лечении пациентов с ЛГ остается неясным, поскольку ее эффективность была описана только в небольших исследованиях и отдельных клинических случаях [23]. При ретроспективном сравнении контрольной группы и группы пациентов с атриосептотомией в последней отмечалось уменьшение выраженности симптомов, улучшение гемодинамических показателей, а также увеличение выживаемости. В большинстве случаев, атриосептотомия проводилась у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, в качестве паллиативной операции перед трансплантацией легких, что может объяснить высокую летальность во время процедуры - 5-15%. В настоящее время эта процедура проводится только в специализированных центрах при неэффективности доступной медикаментозной терапии.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ

Результаты трансплантации легких и комплекса сердце-легкие у пациентов с ЛГ оценены только в проспективных неконтролируемых исследованиях, поскольку проведение рандомизированных контролируемых исследований признано неэтичным при отсутствии возможностей выбора альтернативного лечения [23]. Выживаемость пациентов после трансплантации легких или комплекса сердце-легкие через 3 года составляет 55% и 45% через 5 лет [89]. У пациентов с ЛГ проводилась билатеральная и унилатеральная трансплантация легких, кроме того, эти операции сочетались с выполнением коррекции врожденных пороков сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера (глава 10). Выживаемость реципиентов была сопоставима после уни- и билатеральной трансплантации легких, а также после трансплантации комплекса сердце-легкие у

пациентов с ПЛГ. Однако в настоящее время большинство трансплантационных центров предпочитают выполнять билатеральную трансплантацию легких. Трансплантация легких и комплекса сердца-легкие показана пациентам с ЛГ III-IV ФК по ВОЗ/НУНА, с симптомами, рефрактерными к доступным медикаментозным методам лечения. Непредсказуемость периода нахождения в листе ожидания и нехватка донорских органов осложняют принятие решения относительно оптимального времени постановки в лист ожидания на трансплантацию.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ

Алгоритм лечения пациентов с ЛГ показан на рис. 24.11 [51]. Уровни рекомендаций и доказательности для различных видов терапии ЛГ [52] представлены в табл. 24.4. Определение вариантов клинического ответа на терапию представлено в табл. 24.5.

Таблица 24.5. Определение неадекватного ответа на специфическую терапию ПЛГ

Неадекватный клинический ответ (при исходном ФК II или III по ВОЗ/НУНА)
1. Состояние на фоне лечения определяется как стабильно неудовлетворительное
2. Состояние на фоне лечения определяется как нестабильное, ухудшающееся
Неадекватный клинический ответ (при исходном ФК IV по ВОЗ/НУНА)
1. Нет быстрого улучшения до III ФК по ВОЗ/НУНА или лучше
2. Состояние на фоне лечения определяется как стабильное неудовлетворительное

Примечание. См. раздел "Определение клинического статуса".

Алгоритм лечения не подходит для пациентов с ЛГ других клинических групп, особенно для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца или с паренхиматозными заболеваниями легких.

Общие мероприятия и начало поддерживающей терапии следует начинать только после постановки диагноза ПЛГ.

Учитывая сложность обследования пациентов с ЛГ и наличия различных видов ПЛГ-специфической терапии, рекомендуется направлять пациентов с ЛГ в специализированные центры.

Необходимо выполнять острый вазореактивный тест. Терапию высокими дозами блокаторов медленных кальциевых каналов следует начинать согласно описанным правилам.

Пациентам с ЛГ II ФК по ВОЗ/НУНА и отрицательным вазореактивным тестом следует назначать терапию антагонистами рецепторов эндотелина или блокаторами фосфодиэстеразы-5.

Пациентов с отрицательным вазореактивным тестом или респондеров, которые остаются в прежнем функциональном классе по ВОЗ/НУНА или чье состояние ухудшилось до III ФК по ВОЗ/НУНА, следует считать кандидатами для назначения антагонистов рецепторов эндотелина либо ингибиторов фосфодиэстеразы-5, или простаноидов. Поскольку в этом случае нет сравнительных данных о том, который из препаратов будет наиболее предпочтителен в качестве специфической ПЛГ-терапии первой линии, выбор лекарства зависит от многих факторов, включая наличие локального одобрения к применению, способ назначения, профиль побочных эффектов, желания пациента и опыт врача. Некоторые специалисты все еще используют эпопростенол в качестве препарата первой линии у пациентов III ФК по ВОЗ/НУНА, учитывая доказанное положительное влияние на выживаемость.

Длительное в/в лечение эпопростенолом в качестве терапии первой линии может быть назначено пациентам с ЛГ IV ФК по ВОЗ/НУНА, учитывая доказанное положительное влияние на выживаемость. В/в и п/к введение трепростинила также одобрено для лечения пациентов с ЛГ IV ФК по ВОЗ/НУНА в США. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований с в/в введением илопроста, этот аналог простагландина I₂ был одобрен к применению в Новой Зеландии. Антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 считаются препаратами второй линии для пациентов с высокой степенью

тяжести ПЛГ, тем не менее даже у больных с ЛГ IV ФК по ВОЗ/НУНА в качестве терапии первой линии можно начинать с комбинированного медикаментозного лечения.

При неадекватном клиническом ответе (см. табл. 24.5) можно начинать последовательную комбинированную терапию. Комбинированная терапия может включать в себя сочетание простаноида и антагониста рецепторов к эндотелину или антагонист рецепторов к эндотелину и ингибитор фосфодиэстеразы-5, или простаноид и ингибитор фосфодиэстеразы-5. Еще до конца не определены наиболее адекватные временные интервалы для начала комбинированной терапии и дозировки, с оптимальным профилем побочных эффектов.

Баллонная атриосептотомия и/или трансплантация легких показаны пациентам с ЛГ и неадекватным клиническим ответом (см. табл. 24.5), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию или при отсутствии доступного медикаментозного лечения. Эти виды оперативных вмешательств должны проводиться только в специализированных центрах.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПЕДИАТРИИ

ПЛГ в педиатрии имеет сходные черты с ЛГ у взрослых, несмотря на то что легкие ребенка находятся в процессе своего развития. Предположение о более худшей прогнозируемой выживаемости у детей (в среднем 10 мес) по сравнению со взрослыми пациентами с ЛГ (2,8 года) не подтвердилось [21]. Точные данные о частоте и распространенности ЛГ у детей неизвестны. Персистирующая ЛГ новорожденных относится согласно классификации к ЛГ I группы, однако течение заболевания, лечение и исход совершенно отличаются и поэтому это заболевание не будет нами обсуждаться. Не было обнаружено никаких различий в механизмах развития ЛГ у детей и взрослых. Даже частота положительного острого вазореактивного теста сопоставима у детей и взрослых с ПЛГ. Однако дети чаще всего выглядят более тяжелыми пациентами по сравнению со взрослыми. Диагностический алгоритм ЛГ у детей не отличается от такового у взрослых. Очень сложно предсказать ответ на медикаментозную терапию у детей. Так, у некоторых пациентов наблюдается существенное улучшение состояния, тогда как у других может возникнуть потребность в скорейшей эскалации лечения. Алгоритм лечения у детей практически идентичен стратегии терапии у взрослых, несмотря на недостаток доказательных исследований.

Лечение пациентов должно включать пристальное динамическое наблюдение; своевременное и быстрое лечение инфекции верхних или нижних дыхательных путей, которые могут стать причиной быстрого ухудшения состояния. Назначение антикоагулянтов детям крайне противоречиво, так как исследования по этой проблеме отсутствуют. Блокаторы медленных кальциевых каналов следует назначать только респондерам, с обязательным последующим наблюдением, поскольку длительная терапия может со временем стать неэффективной. Проведено несколько исследований, в которых изучались дозировки новых препаратов, применяемых у детей. Так, были получены данные о дозировании и фармакокинетике бозентана у детей [90]. Несколько неконтролируемых исследований продемонстрировали положительный эффект терапии у детей, сходный с таковым у взрослых и составляющим 80-90% за год [91]. До сих пор нет сведений об эффектах селективных антагонистов рецепторов эндотелина-A. Терапия силденафилом продемонстрировала некоторые положительные эффекты [92] и в настоящее время рандомизированное контролируемое исследование находится в процессе реализации. Показания к началу терапии эпопростенолом такие же, как и у взрослых. Увеличивается количество детей, получающих комбинированное медикаментозное лечение. У детей проводят септотомию с хорошим эффектом, также возможно выполнение шунтирования Пота (создание анастомоза между нисходящим отделом аорты и левой ветвью ЛА) [93]. Так же как и у взрослых, нехватка донорских легких является главной проблемой в трансплантации у детей.

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Первичная легочная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца и системно-легочным шунтированием крови (глава 10), относится к клинической группе I согласно классификации ЛГ (см. табл. 24.2). Клиническая (табл. 24.6) и патофизиологическая классификации (табл. 24.7) очень полезны для индивидуальной характеристики каждого пациента [2].

Таблица 24.6. Клиническая классификация врожденных пороков сердца с системно-легочным шунтированием крови, ассоциированными с ПЛГ

А) Синдром Эйзенменгера
Пациенты с системно-легочными шунтами и большими дефектами, что ведет к значительному повышению ОЛСС и реверсии направления шунта (легочно-системный) или двунаправленному шунтированию крови. Отмечаются цианоз, эритроцитоз и полиорганные нарушения
Б) ПЛГ, ассоциированная с системно-легочным шунтированием крови
Пациенты со средними или большими размерами дефектов, с легким или умеренным увеличением ОЛСС, преобладает системно-легочное направление шунта, цианоза в покое нет
В) ЛГ у пациентов с маленькими дефектами
Эффективный диаметр дефектов, оцененный с помощью ЭхоКГ: ДМЖП <1 см и ДМПП <2 см. Клиническая картина очень похожа на идиопатическую ПЛГ
Г) ЛГ после коррекции порока
Врожденный порок сердца корригирован, но ЛГ сохраняется сразу после оперативного лечения или вновь появляется через несколько месяцев или лет после хирургического вмешательства при отсутствии значимых послеоперационных резидуальных пороков

Таблица 24.7. Анатомо-патофизиологическая классификация врожденных пороков сердца с системно-пульмональными шунтами, ассоциированными с развитием ПЛГ (венецианская классификация 2003 г., с изменениями)

1. Тип
1.1. Простые претрикуспидальные шунты
1.1.1. ДМПП
1.1.1.1. Вторичный ДМПП
1.1.1.2. ДМПП по типу венозного синуса
1.1.1.3. Первичный ДМПП
1.1.2. Полный или частичный аномальный дренаж легочных вен
1.2. Простые посттрикуспидальные шунты
1.2.1. ДМЖП
1.2.2. Открытый артериальный проток (ОАП)
1.3. Комбинированные шунты
Следует описать комбинацию и выделить ведущий дефект
1.4. Сложные врожденные пороки сердца

1.4.1. Полный АВ-канал
1.4.2. Общий артериальный ствол
1.4.3. Единственный желудочек без обструкции легочного кровотока
1.4.4. Транспозиция магистральных сосудов с ДМЖП (без стеноза ЛА) и/или ОАП
1.4.5. Другие
2. Размер (указывать для каждого дефекта в случае нескольких врожденных пороков сердца)
2.1. Гемодинамика (указать соотношение легочного кровотока к системному)
2.1.1. Рестриктивный (градиент давления в области дефекта)
2.1.2. Нерестриктивный
2.2. Анатомия
2.2.1. Размер дефекта маленький-средний (ДМПП ≤ 2 см и ДМЖП ≤ 1 см)
2.2.2. Большой дефект (ДМПП > 2 см и ДМЖП > 1 см)
3. Направление шунта
3.1. Преимущественно системно-легочный
3.2. Преимущественно легочно-системный
3.3. Двухнаправленный
4. Наличие кардиальных и внекардиальных аномалий
5. Статус коррекции
5.1. Некорригированный
5.2. Паллиативная операция (указать вид вмешательства/вмешательств, возраст пациента на время операции)
5.3. Корригированный (указать вид вмешательства/вмешательств, возраст пациента на время операции)

У взрослых пациентов с врожденными пороками сердца распространенность ЛГ составляет 5-10% [94]. Длительная нагрузка сосудов легких увеличенным объемным кровотоком и повышенным давлением приводит к формированию обструктивной артериопатии сосудов легких, идентичной ИЛГ, которая ведет к повышению ОЛСС. Если ОЛСС превышает ОПСС, то происходит реверсия шунта (синдром Эйзенменгера).

Клиническая картина при синдроме Эйзенменгера (глава 10) включает в себя полиорганную недостаточность, которая развивается со временем. Признаки и симптомы заболевания включают в себя наличие центрального цианоза, одышки, слабости, кровохарканья, обмороков и в далеко зашедшей стадии проявлений правожелудочковой ХСН. Выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера снижена по сравнению с общей популяцией населения, однако она значительно выше по сравнению с пациентами с ИЛГ и сопоставимым функциональным классом ЛГ по ВОЗ/НУНА.

Стратегия лечения пациентов с ПЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца и системно-легочными шунтами и в особенности больных с синдромом Эйзенменгера в основном основывается на клиническом опыте специализированных центров, нежели на основах доказательной медицины. Алгоритм лечения такой же, как и ранее представленный для ЛГ [95] (рис. 25.11). Общие меры включают в себя рекомендации по физической активности, беременности и контрацепции, профилактике инфекций, путешествий и пребывания в условиях высокогорья, оперативных вмешательств и психологической помощи. Флеботомии показаны только при наличии симптомов гипервязкости крови и при гематокрите >65%. Применение кислородной поддержки в качестве терапии крайне противоречиво и может использоваться только при значительном увеличении P_aO_2 на фоне вдыхания кислорода. Терапия антикоагулянтами для приема внутрь (варфарином) может быть назначена пациентам с признаками тромбоза ЛА при отсутствии или незначительном кровохарканье. Три класса препаратов, корригирующих дисфункцию эндотелия, были одобрены для лечения ПЛГ: простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Эффективность и безопасность этих препаратов была подтверждена в неконтролируемых исследованиях у пациентов с ПЛГ, ассоциированной с корригированными и некорригированными врожденными пороками сердца и системно-легочными шунтами, и у больных с синдромом Эйзенменгера (глава 10). Единственное рандомизированное контролируемое исследование у пациентов с синдромом Эйзенменгера подтвердило благоприятные краткосрочный и долгосрочный эффекты терапии неселективным антагонистом рецепторов эндотелина бозентаном [76]. В настоящее время отсутствуют публикации о комбинированной терапии у этой группы пациентов, хотя существует такое же основание к ней, как и при ИЛГ. Трансплантация легких с коррекцией врожденного порока сердца или трансплантация комплекса сердце-легкие являются методом выбора для пациентов, имеющих маркеры неблагоприятного прогноза.

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ЛГ является хорошо известным осложнением системных заболеваний соединительной ткани, таких как системная склеродермия [96], системная красная волчанка, смешанные заболевания соединительной ткани, и в меньшей степени ревматоидного артрита, дерматомиозита и первичного синдрома Шегрена. У этой категории пациентов ЛГ может развиваться в сочетании с интерстициальным фиброзом легких или в результате изолированной артериопатии легких. Кроме того, может присутствовать и ПЛГ вследствие поражения левых камер сердца. Необходимо установить, какой механизм является ведущим в формировании ЛГ, так как это определяет тактику ведения пациента, которая может существенно различаться. Наиболее часто ЛГ развивается при системной склеродермии, особенно при ее лимитированных формах или CREST-синдроме (кальцинаты в подкожно-жировой клетчатке, синдром Рейно, поражение пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия). Распространенность гемо-динамически подтвержденной ЛГ при системной склеродермии варьирует от 7 до 12%, по данным крупных когортных исследований [96, 97]. Гистопатологические изменения при ПЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, обычно не отличаются от изменений при ИЛГ. Остаются неизвестными патофизиологические механизмы, которые приводят к развитию ЛГ у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Учитывая обнаружение антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, иммуноглобулина G и отложение компонентов системы комплемента в стенке ЛА у пациентов с ПЛГ, было высказано предположение об иммунологическом механизме формирования ЛГ при системных заболеваниях соединительной ткани. По сравнению с пациентами с ИЛГ пациенты с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани преимущественно женского пола, более старшего возраста и у них отмечается более низкий сердечный выброс. Симптомы и признаки очень схожи с таковыми при ИЛГ. Более того, диагноз системного заболевания соединительной ткани у некоторых пациентов обнаруживается случайно при выполнении скрининговых иммунологических тестов. Доказано, что смертность при ЛГ на фоне системного заболевания соединительной ткани выше, чем при ИЛГ (40% за год у пациентов с продвинутой стадией заболевания). Прединдикторы неблагоприятного исхода такие же, как и для пациентов с ИЛГ: давление в ПП, давление в ЛА и сердечный индекс. Рекомендуется ежегодная скрининговая ЭхоКГ с целью выявления ЛГ у всех пациентов со склеродермией даже при

отсутствии симптомов ЛГ. При других системных заболеваниях соединительной ткани ЭхоКГ рекомендуется выполнять только при наличии симптомов. Как и при других формах ПЛГ, при подозрении на ЛГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани, должна выполняться катетеризация полостей сердца с манометрией с целью подтверждения диагноза, оценки тяжести ЛГ, исключения патологии левых камер сердца. Лечение пациентов с ЛГ на фоне системного заболевания соединительной ткани более сложное по сравнению с пациентами с ИЛГ. Складывается впечатление, что иммуносупрессивная терапия эффективна только у небольшого числа пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, которые не являются склеродермией. Острый вазореактивный тест и долгосрочный положительный эффект применения блокаторов медленных кальциевых каналов встречаются еще реже у пациентов с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани по сравнению с пациентами с ИЛГ. Остается не совсем изученным отношение риска к пользе приема антикоагулянтов для приема внутрь пациентами с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани.

Подгрупповой анализ пациентов со склеродермией, включенных в рандомизированные контролируемые исследования с применением бозентана [73], ситаксентана [98] и силденафила, продемонстрировал положительный эффект всех препаратов. П/к введение трепростинила приводило к увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению выраженности симптомов ЛГ и улучшению показателей гемодинамики у пациентов с ПЛГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани [100]. Длительная терапия эпопростенолом улучшала переносимость физических нагрузок, симптоматику и показатели гемодинамики у пациентов с ЛГ на фоне склеродермии, что было продемонстрировано в 3-месячном клиническом исследовании [62]. При ретроспективном анализе было установлено, что при применении эпопростенола в/в у пациентов с ИЛГ выживаемость выше по сравнению с пациентами с ПЛГ, ассоциированной со склеродермией.

ПОРТОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ПЛГ - частое осложнение хронических заболеваний печени [101, 102]. Портальная гипертензия сама является главным определяющим фактором риска развития ЛГ [101]. Были проведены 2 ретроспективных исследования среди пациентов-кандидатов для трансплантации печени, которые обнаружили распространенность ЛГ в 4 и 3,5% соответственно. Механизм, который способствует развитию ЛГ у пациентов с портальной гипертензией, остается не изученным [101]. Наличие портосистемного шунта может способствовать образованию вазоконстрикторных и васкулопролиферативных субстанций, которые достигают легочного кровотока, а в норме выводятся через печень. Клиническая картина у пациентов с портопульмональной гипертензией может быть совершенно не различимой от ИЛГ или включать комбинацию симптомов и признаков патологии печени [101]. Кандидатам на трансплантацию печени и пациентам с патологией печени и симптомами заболевания надо проходить ЭхоКГ для исключения ЛГ. Катетеризацию правых камер сердца и манометрию следует проводить во всех случаях повышения систолического давления в ЛА для уточнения гемодинамических нарушений, прогноза и стратегии лечения. По сравнению с пациентами с ИЛГ у больных с портопульмональной гипертензией значительно более высокий сердечный индекс, низкие ОЛСС и ОПСС. При анализе ретроспективного исследования [101] было обнаружено, что пациенты с портопульмональной гипертензией имеют лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с ИЛГ. Применение β -адреноблокаторов, часто используемых у пациентов с портопульмональной гипертензией с целью снижения риска кровотечения из варикозно расширенных вен, ухудшает гемодинамику и толерантность к физической нагрузке у пациентов с портопульмональной гипертензией. Лечение портопульмональной гипертензии не было подробно изучено, и только несколько исследований было выполнено с использованием ПЛГ-специфической терапии [103-105]. Однако алгоритм лечения, представленный на рис. 25.11, может быть применен и к этой категории пациентов. Следует избегать антикоагулянтной терапии у пациентов с повышенным риском кровотечения. Тщательным должно быть мониторирование терапии антагонистами рецепторов эндотелина, так как эти препараты обладают гепатотоксичностью. Пациенты с портопульмональной гипертензией хорошо отвечают на длительную в/в терапию эпопростенолом. Тяжелая ЛГ значительно увеличивает риск, связанный с трансплантацией печени. Обычно наличие ЛГ считают противопоказанием, если среднее давление в ЛА ≥ 35 мм рт.ст. и/или ОЛСС ≥ 250 дин \times с \times см⁻⁵ [106]. Тем не менее проводится одновременная трансплантация легких и печени [107].

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ПЛГ - редкое, но хорошо известное осложнение ВИЧ-инфекции. В большом исследовании случай-контроль у 3349 ВИЧ-инфицированных пациентов за период 5,5 года суммарная частота развития ЛГ составила 0,57%, со среднегодовой частотой 0,1% [108]. Недавно эти результаты получили

свое подтверждение [109]. Механизм развития ЛГ остается неизвестным. ПЛГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, имеет схожие клинические, гемодинамические и гистологические черты, как и при ИЛГ. Не выявлено связи между путем передачи ВИЧ-инфекции и степенью иммуносупрессии. Пациентам с ВИЧ-инфекцией и симптомами показана ЭхоКГ. Необходимо исключать другие причины ЛГ, такие как патология левых камер сердца и паренхиматозные заболевания легких. Для подтверждения диагноза ПЛГ, ассоциированной с ВИЧ, оценки тяжести и исключения патологии левых камер сердца показана катетеризация правых камер сердца. ЛГ является независимым предиктором летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией [108]. Терапевтические подходы в лечении пациентов с ПЛГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, еще до конца не разработаны. Прием антикоагулянтов для приема внутрь обычно противопоказан из-за риска кровотечения, слабой приверженности к терапии и возможным лекарственным взаимодействиям. Эффективность специфической терапии ЛГ была подтверждена в различных открытых исследованиях. Поэтому в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЛГ рекомендуется использовать алгоритм лечения, представленный на рис. 25.11.

ВЕНООККЛЮЗИОННАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Веноокклюзионную болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз считают редкими состояниями, однако чаще всего эти заболевания обнаруживаются именно при ЛГ [110]. Они отнесены в специальную подгруппу клинической классификации (табл. 24.2, группа I) из-за гистологических, клинических и терапевтических отличий от других форм ПЛГ, включенных в I группу. В литературе описано менее 200 случаев веноокклюзионной болезни легких и легочного капиллярного гемангиоматоза. Эти заболевания имеют сходство между собой, особенно в отношении гистологических изменений в паренхиме легких, т.е. наличие гемосидероза легких, интерстициального отека, лимфаденопатии, фиброза интимы ЛА и гипертрофии медиального слоя [3]. Клиническая картина ЛГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией не отличается от ИЛГ. Однако при обследовании можно выявить изменения, которые отличаются от ИЛГ, такие как утолщение концевых фаланг пальцев и хрипы в нижних отделах легких при аускультации. Тем не менее для веноокклюзионной болезни и легочного капиллярного гемангиоматоза характерны более тяжелая гипоксемия, уменьшение диффузии оксида углерода, тогда как объемные показатели легких и спирометрия обычно остаются в пределах нормы. Гемодинамические показатели веноокклюзионной болезни легких и легочного капиллярного гемангиоматоза сходные с таковыми при ИЛГ, хотя у некоторых больных гипоксемия непропорциональна степени ЛГ и дисфункции ПЖ. ДЗЛА обычно остается в пределах нормальных значений, несмотря на вовлеченность посткапиллярного сегмента. В действительности патологические изменения обычно обнаруживаются в венах, но без вовлечения крупных вен. Причина нормальных значений ДЗЛА объясняется тем, что на статическое давление столба жидкости во время измерения ДЗЛА не влияют изменения в мелких легочных венах, так как сообщение поддерживается более крупными непораженными легочными венами, в которых и будет измеряться давление по окклюзированному артериальному сегменту. Рентгенологические методы могут быть большим подспорьем в обнаружении веноокклюзионной болезни/легочного капиллярного гемангиоматоза [111]. Наличие линий Керли, плеврального выпота и неравномерных затемнений на стандартной рентгенограмме - важные признаки, подозрительные на эту редкую патологию. Многослойное КТ грудной клетки выявляет характерные признаки (рис. 24.8, Б): наиболее частые находки - пятнистые центролобулярные затемнения по типу "матового стекла", утолщение междолевых перегородок, выпот в плевральной полости и аденопатия лимфоузлов средостения. По сравнению с пациентами с ИЛГ у больных с веноокклюзионной болезнью легких или легочным капиллярным гемангиоматозом значительно увеличена клеточность в бронхоальвеолярном лаваже с повышенным содержанием сидерофагов. В диагностике веноокклюзионной болезни легких и легочного капиллярного гемангиоматоза необходимо применять тот же диагностический алгоритм, как при других подгруппах ПЛГ. Прогноз для пациентов с веноокклюзионной болезнью легких и легочным капиллярным гемангиоматозом наиболее неблагоприятный с быстрым прогрессированием. В лечении следует с особой осторожностью использовать вазодилататоры, особенно эппростенол, так как у этой группы пациентов существует высокий риск развития отека легких [112]. Тем не менее существуют отдельные публикации об устойчивом клиническом улучшении среди отдельных пациентов на этой терапии. Нет сведений относительно применения новых лекарств у этой группы пациентов, таких как антагонисты рецепторов эндотелина. Применение атриосептотомии ограничено гипоксемией. Единственный метод лечения веноокклюзионной болезни легких и легочного капиллярного гемангиоматоза - трансплантация легких и, так же как и для ИЛГ, здесь нет сведений о рецидиве заболевания после трансплантации.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА (ГРУППА II)

Патофизиология, гистологическая картина и эпидемиология ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, обсуждается в разделах "Патофизиология и гистология ЛГ" и "Генетика и эпидемиология".

ДИАГНОСТИКА

Появление ЛГ у пациентов с ХСН значительно ухудшает прогноз. При наблюдении за пациентами с ХСН в течение 28 мес было обнаружено, что у пациентов с умеренной ЛГ смертность составила 57% по сравнению с 17% у пациентов без ЛГ. Пациенты с ОЛСС более 6-8 ед. Вуд имеют высокий риск развития правожелудочковой недостаточности после трансплантации сердца. При возможности фармакологического снижения ОЛСС (в/в нитропруссид) риск этого осложнения может быть снижен [113]. Обследование при ЛГ на фоне патологии левых камер сердца должно осуществляться согласно диагностическому алгоритму ЛГ, представленному ранее. В качестве скринингового метода особое значение имеет ЭхоКГ с доплерографическим анализом. При обнаружении дилатации ЛП, ФП, гипертрофии ЛЖ и нарушении потоковых характеристик через МК следует предполагать наличие диастолической дисфункции ЛЖ [114]. Повышение давления заполнения ЛЖ может быть оценено с помощью доплерографического исследования во время ЭхоКГ [115]. Однако для подтверждения диагноза ЛГ при патологии левых камер сердца необходимо определить ДЗЛА или КДД ЛЖ инвазивными методами. ДЗЛА и КДД ЛЖ может быть псевдонормальными, особенно у пациентов, получающих терапию диуретиками. С целью выявления дисфункции ЛЖ возможно выполнение нагрузки жидкостью, однако эта методика еще требует стандартизации. Увеличенный транспульмональный градиент (среднее давление в ЛА/ДЗЛА) более 12 мм рт.ст. свидетельствует о наличии внутренних изменений в легочном кровотоке, ведущих к чрезмерному пассивному повышению ДЗЛА. В некоторых случаях крайне сложно разграничить ЛГ от ЛГ на фоне патологии левых камер сердца, особенно среди пациентов с пограничным значением ДЗЛА (15-18 мм рт.ст.). Роль, значимость и методика проведения фармакологических проб у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца остается неясной. Однако проведение проб рекомендуется среди пациентов-кандидатов на трансплантацию сердца, чтобы идентифицировать больных с высоким риском развития острой недостаточности ЛЖ после операции [116]. В настоящее время отсутствует соглашение о стандартизированном протоколе вазореактивного теста у пациентов с ХСН и ЛГ, поэтому используются разнообразные фармакологические препараты, включая инотропные средства, вазодилататоры, простаноиды, оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

Увеличение ОЛСС >2,5 ед. Вуд и/или транспульмонального градиента >15 мм рт.ст. у кандидатов на трансплантацию сердца ассоциировано с трехкратным повышением риска недостаточности ЛЖ и ранней послеоперационной летальности [9]. Однако даже у пациентов с нормальными показателями гемодинамики малого круга кровообращения может развиваться правожелудочковая ОН в раннем послеоперационном периоде, что, вероятно, свидетельствует о вовлеченности других механизмов.

ТЕРАПИЯ

В настоящее время не существует специфической терапии для ЛГ на фоне патологии левых камер сердца. Целый спектр ЛС (диуретики, нитраты, гидралазин, иАПФ, β -адреноблокаторы, немиритид и инотропные препараты) или оперативных методов (имплантация искусственного ЛЖ, оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца, ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца) могут снизить давление в ЛА достаточно быстро за счет уменьшения давления наполнения ЛЖ [117]. Таким образом, терапия ЛГ на фоне патологии левых камер сердца прежде всего подразумевает лечение основного заболевания. В перечне ЛС, используемых в терапии ХСН, отсутствуют лекарства, имеющие в противопоказаниях ЛГ. Было проведено несколько исследований, которые изучали значение применения препаратов, одобренных в настоящее время для лечения ПЛГ. Рандомизированные контролируемые клинические исследования с постоянным применением эпопростенола [118] и бозентана [119] у пациентов с тяжелой ХСН были прекращены вследствие увеличения числа событий в группах, получающих исследуемые препараты, по сравнению с пациентами, принимающими стандартную терапию. Исследование с маленьким количеством пациентов предположило, что силденафил может улучшить толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца [120]. Однако история медикаментозной терапии недостаточности ЛЖ имеет множество примеров, когда лекарства имели положительный эффект на суррогатные конечные точки, но в конечном итоге причиняли вред, как, например, в случае ингибиторов

фосфодиэстеразы-3. Таким образом, применение специфической терапии ЛГ не рекомендуется до тех пор, пока не будет накоплено достаточно результатов, полученных из долгосрочных исследований. Устойчивое уменьшение ЛГ развивается в течение нескольких недель у пациентов, успешно оперированных по поводу патологии МК, даже в случаях, когда ЛГ является фактором риска для оперативного лечения [6].

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ (ГРУППА III)

Патофизиология, гистологическая картина и эпидемиология этого состояния освещены в разделах "Патофизиология и гистология легочной гипертензии" и "Генетика и эпидемиология".

ДИАГНОСТИКА

У пациентов с патологией легких выявление симптомов и клинических признаков ЛГ представляет достаточно сложную задачу. Так, у больных с ХОБЛ периферические отеки могут быть не только проявлением недостаточности ПЖ, но и результатом влияния гипоксемии и гиперкапнии на РААС. Более того, в повышение давления в ЛА может вносить вклад сопутствующая патология левых камер сердца, которая часто ассоциирована с хроническими респираторными заболеваниями.

Как и при других формах ЛГ, ЭхоКГ является наилучшим скрининговым методом для выявления ЛГ. Тем не менее диагностические возможности ЭхоКГ у пациентов с продвинутой фазой респираторного заболевания ниже по сравнению с больными с ПЛГ. Достоверная оценка среднего давления в ЛА возможна только в ограниченных случаях. Специфичность показателя в определении ЛГ невысокая, однако и этот уровень имеет приемлемую негативную предсказательную значимость [121, 122]. Показания для скрининговой ЭхоКГ у пациентов с ХОБЛ и интерстициальным легочным фиброзом следующие:

- диагностика ЛГ;
- диагностика сопутствующей патологии левых камер сердца;
- отбор пациентов для катетеризации правых камер сердца.

Только после получения результатов катетеризации правых камер сердца можно говорить об установленном диагнозе ЛГ. При патологии легких определены следующие показания к катетеризации правых камер сердца:

- уточнение диагноза ЛГ у пациентов-кандидатов на выполнение оперативных вмешательств (трансплантация, уменьшение объема легких);
- подозрение на диспропорциональную ЛГ, при которой может быть назначена специфическая терапия ПЛГ;
- частые эпизоды правожелудочковой СН;
- неубедительные результаты ЭхоКГ у пациентов с высокой вероятностью ЛГ.

ТЕРАПИЯ

В настоящее время не существует специфической терапии ЛГ, ассоциированной с ХОБЛ или интерстициальным легочным фиброзом. Длительная оксигенотерапия только частично замедляет прогрессирование ЛГ при ХОБЛ. Тем не менее на фоне терапии кислородом давление в ЛА редко снижается до нормальных значений и структурная патология сосудов легких не изменяется [123]. Применение кислородотерапии у пациентов с интерстициальным легочным фиброзом менее изучено. Лечение вазодилататорами не рекомендуется, так как их применение может ухудшить газообмен вследствие ингибирования гипоксической вазоконстрикции сосудов легких [124, 125]. Кроме того, отсутствуют данные об их эффективности при длительном применении [126, 127]. В настоящее время крайне мало публикаций об использовании специфической ПЛГ-терапии у пациентов с ЛГ на фоне патологии легких. В основном в литературе обсуждаются острые эффекты специфической терапии [128, 129] или результаты неконтролируемых исследований с небольшим количеством пациентов [130, 134].

У пациентов с ЛГ, ассоциированной с ХОБЛ или интерстициальным легочным фиброзом, при гипоксемии выбор терапии заключается, прежде всего, в длительной оксигенотерапии. Пациентам с диспропорциональной ЛГ (тяжесть проявлений не может быть объяснена только механическими нарушениями легких и повышением среднего легочного АД >40-45 мм рт.ст.) может быть назначена специфическая терапия ПЛГ. В этом случае пациент должен быть проконсультирован в специализированном центре, поскольку этим пациентам можно предложить участие в клинических исследованиях. В настоящее время применение специфической терапии у пациентов с умеренной

ЛГ на фоне ХОБЛ и интерстициальным легочным фиброзом не одобряется, так как нет систематических данных о безопасности и эффективности этого лечения.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ (ГРУППА IV)

Гистология, патофизиология и эпидемиология этого состояния обсуждаются в соответствующих разделах "Гистология и патобиология легочной гипертензии" и "Генетика и эпидемиология".

ДИАГНОСТИКА

У всех пациентов с необъяснимой ЛГ должна быть исключена хроническая тромбоэмболическая ЛГ (глава 37). Особенно высокий уровень подозрения на тромбоэмболическую ЛГ у пациентов с анамнезом венозных тромбоэмболий. После острого эпизода тромбоэмболий все пациенты должны быть обследованы на предмет тромбоэмболической ЛГ. У пациентов с острой ТЭЛА признаки ЛГ или правожелудочковой СН могут появиться в любой момент во время госпитализации, поэтому всем пациентам должна быть выполнена ЭхоКГ после выписки из стационара, чтобы определить, разрешилась ли ЛГ.

Пациентам с необъяснимой ЛГ следует выполнить перфузионную сцинтиграфию легких (рис. 24.5, Б), чтобы исключить хроническую тромбоэмболическую ЛГ. Нормальные данные перфузионной сцинтиграфии легких исключают хроническую тромбоэмболическую ЛГ. Если данные сцинтиграфии сомнительные или обнаруживаются дефекты перфузии, показано выполнение МСКТ (рис. 24.7). Несмотря на эру современных МСКТ, нет достаточно доказательств о том, что нормальные результаты КТ-ангиографии ЛА исключают наличие операбельной тромбоэмболической ЛГ. Как только по данным перфузионной сцинтиграфии и/или КТ-ангиографии ЛА обнаруживаются признаки, подозрительные на хроническую тромбоэмболическую ЛГ, пациент должен быть направлен в специализированный центр с опытом медикаментозного и хирургического лечения. Чтобы выбрать оптимальную стратегию лечения, необходимо выполнить катетеризацию правых камер сердца и традиционную ангиопульмонографию (рис. 24.8).

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с хронической тромбоэмболической ЛГ должны получать пожизненную терапию антикоагулянтами для приема внутрь с поддержанием целевого уровня МНО 2-3.

Тромбэндартерэктомия из ЛА является основным методом выбора лечения пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ. Детальный предоперационный отбор и обследование, техника хирургического лечения и опыт оператора, тщательное послеоперационное ведение пациента являются необходимыми требованиями успешной операции [33]. Отбор пациентов для оперативного лечения зависит от протяженности, локализации организованных тромбов и тяжести ЛГ. Проксимальная локализация тромбов является "идеальным" показанием для операции (рис. 24.8, А), тогда как дистальные тромбы могут отрицательно повлиять на успех лечения (рис. 24.8, Б). Эффективное хирургическое вмешательство может привести к значительному снижению ОЛСС и практически к нормализации гемодинамики в малом круге кровообращения. Центр, проводящий тромбэндартерэктомию, может считаться экспертным в этой области, только если в нем проводится не менее 20 операций в год с летальностью <10%. Специфическая медикаментозная терапия может иметь смысл у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ в трех случаях:

- если пациент не является кандидатом для оперативного лечения;
- если планируется, что предоперационное медикаментозное лечение улучшит гемодинамику;
- если пациенты имеют симптомы резидуальной ЛГ после эндартерэктомии из ЛА.

Несколько неконтролируемых клинических исследований предполагают, что простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 могут иметь положительное влияние на гемодинамику и выраженность симптомов у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ вне зависимости от статуса операбельности пациента [135-140]. Только в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с использованием бозентана было продемонстрировано снижение ОЛСС, однако при отсутствии изменений в дистанции теста 6-минутной ходьбы, функционального класса и времени до ухудшения. Учитывая эти ограниченные данные, необходимо получить достоверные сведения об эффектах долгосрочной медикаментозной терапии у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ. В тяжелых случаях показана трансплантация легких.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на доступность алгоритма лечения, выработанного на основании доказательной медицины, современные терапевтические стратегии для пациентов с ЛГ остаются неадекватными, потому что уровень летальности высокий, а функциональные и гемодинамические изменения тяжелые у большинства пациентов. Был достигнут необыкновенный прогресс в медикаментозном лечении этого состояния, который все равно остается недостаточным. Необходимы дополнительные усилия для поиска новых возможностей, включая рандомизированные контролируемые исследования с исходной комбинированной терапией, новыми классами препаратов и новым дизайном, включая конечные точки смертности и заболеваемости, наблюдаемые в течение более длительных периодов. Новые классы препаратов включают ингибиторы тирозин-киназы, прямые стимуляторы гуанозинциклазы, вазоактивный интестинальный пептид, непростаноидные стимуляторы рецепторов простаглицина, ингибиторы RHO-киназы, тканевый антагонист рецепторов эндотелина. В настоящее время для всех этих препаратов проведены или еще проводятся II или III фазы клинических исследований. Новые направления в лечении ЛГ связаны с развитием как генной терапии, так и регенераторной медицины. Результаты использования трансфектных генов, вовлеченных в путь оксида азота и простаглицина, были успешно проверены на монокроталиновой модели ЛГ на крысах. Клеточная терапия была эффективна в модели ЛГ у животных и в настоящее время тестируется для одобрения этой концепции и подбора дозы у пациентов с ПЛГ. Положительный эффект клеточной терапии был продемонстрирован в небольшом исследовании китайских ученых. Все эти виды лечения будут доступны в ближайшие 2-5 лет.

Уровень включения в клинические исследования в течение последних лет значительно снизился по нескольким причинам, включая наличие одобренных препаратов, наблюдение и лечение пациентов в небольших центрах, не вовлеченных в клинические исследования. В связи с этим необходимо оптимизировать имеющиеся в настоящее время ресурсы, включая направление пациентов в специализированные центры, развитие международного сотрудничества и поддержку ассоциаций пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Farber H.W. The status of pulmonary arterial hypertension in 2008 // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 2966-2968.

Galiè N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society // *Eur. Heart J.* - 2009. - Vol. in press.

Hoeper M.M. Observational trials in pulmonary arterial hypertension: low scientific evidence but high clinical value // *Eur. Respir. J.* - 2007. - Vol. 29. - P. 432-434.

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1425-1436.

Humbert M., Mc Laughlin V.V. (eds.). Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. in press.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Hatano S., Strasser T. (eds.). Primary Pulmonary Hypertension, 1975. Geneva: WHO.
- 2.Humbert M., McLaughlin V.V. (eds.). Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. in press.
- 3.Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43(12. Suppl.1): S25-S32.
- 4.Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43(12. Suppl.1): S13-S24.
- 5.Moraes D.L., Colucci W.S., Givertz M.M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1718-1723.
- 6.Roques F., Nashef S.A., Michel P. et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030. patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1999. - Vol. 15. - P. 816-822.

- 7.Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1465-1472.
- 8.Galiè N., Kim N.H.S. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2006. - Vol. 3. - P. 571-576.
- 9.Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 2236-2238.
- 10.Lang I., Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2006. - Vol. 3. - P. 568-570.
- 11.Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43(12. Suppl.1): S5-S12.
- 12.Sztrymf B., Coulet F., Girerd B. et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2. mutation // Crit. Care Med. - 2008. - Vol. 177. - P. 1377-1383.
- 13.Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D. et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 325-334.
- 14.Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a National Registry // Crit. Care Med. - 2006. - Vol. 173. - P. 1023-1030.
- 15.Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 30. - P. 104-109.
- 16.Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 183-188.
- 17.Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation // Chest. - 2005. - Vol. 127. - P. 1531-1536.
- 18.Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis // Chest. - 2006. - Vol. 129. - P. 746-752.
- 19.Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 2257-2264.
- 20.Newman J.H., Trembath R.C., Morse J.A. et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. Current understanding and future directions // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43(12. Suppl.1). - P. S33-S39.
- 21.D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol. 115. - P. 343-349.
- 22.Bristow M.R., Minobe W., Rasmussen R. et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms // J. Clin. Invest. - 1992. - Vol. 89. - P. 803-815.
- 23.Klepetko W., Mayer E., Sandoval J. et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43(12. Suppl.1). - P. S73-S80.
- 24.Abraham W.T., Raynolds M.V., Gottschall B. et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension // Cardiology. - 1995. - Vol. 86(Suppl.1). - P. 9-15.
- 25.Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study // Ann. Intern. Med. - 1987. - Vol. 107. - P. 216-223.
- 26.Borgeson D.D., Seward J.B., Miller F.A., Jr. et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 1996. - Vol. 9. - P. 832-837.
- 27.McQuillan B.M., Picard M.H., Leavitt M. et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2797-27802.
- 28.Mukerjee D., St George D., Knight C. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis // Rheumatology. - 2004. - Vol. 43. -

P. 461-466.

29.Hinderliter A.L., Willis P.W., Barst R.J. et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 1479-1486.

30.Galiè N., Hinderliter A.L., Torbicki A. et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1380-1386.

31.Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension // *Am. J. Respir* - 2006. - Vol. 174. - P. 1034-1041.

32.Resten A., Maitre S., Humbert M. et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2004. - Vol. 183. - P. 65-70.

33.Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* - 2004. - Vol. 23. - P. 637-648.

34.Marcus J.T., Gan C.T.-J., Zwanenburg J.J.M. et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 750-757.

35.Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction // *Eur Heart J.* - 2007. - Vol. 28. -

P. 1187-1189.

36.Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Medical Weekly*. - 2003. - Vol. 133. - P. 163-169.

37.Oudiz R.J., Barst R.J., Hansen J.E. et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 123-126.

38.Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 3105-3111.

39.Galiè N., Ussia G., Passarelli P. et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension // *Am. J. Cardiol.* -

1995. - Vol. 75. - P. 55A-62A.

40.McLaughlin V.V., Genthner D.E., Panella M.M. et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 273-277.

41.Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 327. - P. 76-81.

42.Sitbon O., Humbert M., Iosifescu V. et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? // *Am. J. Resp.* - 2003. - Vol. 167(A440).

43.Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* -

2004. - Vol. 43(12. Suppl.1), S40-S47.

44.Galiè N., Seeger W., Naeije R. et al. Comparative Analysis of Clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43: S81-S88.

45.McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy // *Circulation*. -

2002. - Vol. 106. - P. 1477-1482.

46.Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 780-788.

47.Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir // Crit. Care Med.* - 2000. - Vol. 161. - P. 487-492.

48.Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 1214-1219.

49. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin t as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 844-848.
50. Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // *Cardiovasc. Res.* - 2004. - Vol. 61. - P. 227-237.
51. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society // *Eur. Heart J.* - 2009. in press.
52. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website 2003. Available at [http:// www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf](http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf).
53. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation*. - 1984. - Vol. 70. - P. 580-587.
54. Rich S., Seidnitz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // *Chest*. - 1998. - Vol. 114. - P. 787-792.
55. Naeije R., Vachiery F. Medical treatment of pulmonary hypertension // *Clin Chest Med.* - 2004. - Vol. 22. - P. 517-527.
56. Mereles D., Ehlken N., Kreuscher S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 1482-1489.
57. Galiè N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? // *Eur. Respir. J.* - 2001. - Vol. 17. - P. 1-3.
58. Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades // *Mol. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 48. - P. 890-896.
59. Galiè N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Med.* - 2003. - Vol. 2. - P. 123-137.
60. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* - 1990. - Vol. 112. - P. 485-491.
61. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 296-302.
62. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 132. - P. 425-434.
63. Simonneau G., Barst R.J., Galiè N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir.* - 2002. - Vol. 165. - P. 800-804.
64. Barst R.J., Galiè N., Naeije R. et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil // *Eur. Respir. J.* - 2006. - Vol. 28. - P. 1195-1203.
65. Lang I., Gomez-Sanchez M., Kneussl M. et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension // *Chest*. - 2006. - Vol. 129. - P. 1636-1643.
66. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 1496-502.
67. Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 2125.
68. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. -

P. 322-329.

69.Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension // *Heart*. - 1998. - Vol. 80. - P. 151-155.

70.Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1. in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 1732-1739.

71.Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P. et al. Increased plasma endothelin-1. in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 114. - P. 464-469.

72.Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study // *Lancet*. - 2001. - Vol. 358. - P. 1119-1123.

73.Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. -

P. 896-903.

74.Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // *Eur. Respir. J.* - 2004. - Vol. 24. - P. 353-359.

75.Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. - 2008. - Vol. 371. - P. 2093-2100.

76.Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. Bosentan therapy in patients with eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 48-54.

77.Barst R.J., Langleben D., Frost A. et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir.* - 2004. - Vol. 169. -

P. 441-447.

78.Barst R, Langleben D, Badesch BD, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 2049-2056.

79.Benza R.L., Barst R.J., Galiè N. et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival // *Chest*. - 2008. - Vol. 134. - P. 775-782.

80.Galiè N., Badesch B.D., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 529-535.

81.Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1. and 2 // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 3010-3019.

82.Bhatia S., Frantz R.P., Severson C.J. et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy // *Mayo. Clin. Proc.* - 2003. - Vol. 78. - P. 1207-1213.

83.Michelakis E.D., Tymchak W., Noga M. et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 2066-2069.

84.Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Rose F. et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am J Respir.* - 2003. - Vol. 167. - P. 1139-1141.

85.Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 2148-2157.

86.McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit. Care Med.* - 2006. - Vol. 174. - P. 1257-1263.

87.Galiè N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al. on behalf of the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. - 2009. - Vol. May 26.

88.Simonneau G., Rubin L., Galiè N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension // *Ann. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 149. -

P. 521-530.

89.Hertz M.I., Taylor D.O., Trulock E.P. et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth Official Report 2002 // J. Heart Lung Transplant. - 2002. - Vol. 21. -

P. 950-970.

90.Barst R., Ivy D., Widlitz A.C. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension // Clin. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol. 73. - P. 372-382.

91.Rosenzweig E.B., Ivy D.D., Widlitz A. et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 46. - P. 697-704.

92.Humpl T., Reyes J.T., Holtby H. et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 3274-3280.

93.Blanc J.J., Vouhe P., Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 623.

94.Engelfriet P.M., Duffels M.G.J., Moller T. et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 682-687.

95.Galiè N., Manes A., Palazzini M. et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome // Drugs. - 2008. - Vol. 68. - 1049-1066.

96.Mukerjee D., St George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach // Ann. Rheum. Dis. - 2003. - Vol. 62. - P. 1088-1093.

97.Hachulla E., Gressin V., Guillemin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 12. -

P. 3792-3800.

98.Girgis R.E., Frost A.E., Hill N.S., et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // Ann. Rheum. Dis. - 2007. - Vol. 66. - P. 1467-1472.

99.Badesch D.B., Hill N.S., Burgess G., et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // J. Rheumatol. - 2007. - Vol. 34. - P. 2417-2422.

100.Oudiz R., Schilz R., Barst R. et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // Chest. - 2004. - Vol. 126. - P. 420-427.

101.Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension // Eur. Respir. J. - 1998. - Vol. 11. - P. 1153-1166.

102.Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome // Lancet. - 2004. - Vol. 363. - P. 1461-1468.

103.Hoeper M.M., Halank M., Marx C. et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 25. - P. 502-508.

104.Reichenberger F., Voswinckel R., Steveling E. et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 28. - P. 563-567.

105.Kuo P.C., Johnson L.B., Plotkin J.S. et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension // Transplantation. - 1997. - Vol. 63. - P. 604-606.

106.Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation // Liver Transpl. - 2000. - Vol. 6. - P. 443-450.

107.Grannas G., Neipp M., Hoeper M.M. et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver // Transplantation: a single-center experience on 13. consecutive cases // Transplantation. - 2008. - Vol. 85. - P. 524-531.

108.Opravil M., Pechère M., Speich R. et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study //

Am. J. Respir. - 1997. - Vol. 155. - P. 990-995.

109.Sitbon O., Lascoux-Combe C. Delfraissy J.F. et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era // Am. J. Respir. - 2008. - Vol. 177. - P. 108-113.

110.Holcomb B.W., Jr, Loyd J.E., Ely E.W. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations // Chest. - 2000. -

Vol. 118. - P. 1671-1679.

111.Resten A., Maitre S., Capron F. et al. [Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease // J. Radiol. - 2003. - Vol. 84. - P. 1739-1745.

112.Humbert M., Maître S., Capron F. et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis // Am. J. Respir. - 1998. - Vol. 157. - P. 1681-1685.

113.Costard-Jackle A., Fowler M.B. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart // Transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. -

Vol. 19. - P. 48-54.

114.Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2539-2550.

115.Aurigemma G.P., Gaasch W.H. Clinical practice. Diastolic heart failure // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 1097-1105.

116.Costanzo M.R., Augustine S., Bourge R. et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 3593-3612.

117.Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // Clin. Chest. Med. - 2007. - Vol. 28. - P. 233-241.

118.Califf R.M., Adams K.F., McKenna W.J. et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) // Am. Heart J. - 1997. - Vol. 134. - P. 44-54.

119.Packer M., McMurray J., Massie B.M. et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study // J. Card. Fail. - 2005. -

Vol. 11. - P. 12-20.

120.Lewis G.D., Shah R., Shahzad K. et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 1555-1562.

121.Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease // Am. J. Respir. - 2003. - Vol. 167. - P. 765-740.

122.Fisher M.R., Criner G.J., Fishman A.P. et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 30. - P. 914-921.

123.Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. - 1985. - Vol. 131. - P. 493-498.

124.Agusti A.G., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease // Chest. - 1990. - Vol. 97. - P. 268-275.

125.Barbera J.A., Roger N., Roca J. et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. - 1996. - Vol. 347. - P. 436-440.

126.Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Res. - 2005. - Vol. 6. - P. 88.

127.Saadjan A.Y., Philip-Joet F.F., Vestri R. et al. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study // Eur. Respir. J. - 1988. - Vol. 1. - P. 716-720.

128.Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - P. 895-900.

- 129.Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis // Am. J. Respir. - 1999. - Vol. 160. - P. 600-607.
- 130.Alp S., Skrygan M., Schmidt W.E. et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD - an investigation of six patients // Pulm. Pharmacol. Ther. - 2006. - Vol. 19. - P. 386-390.
- 131.Collard H.R., Anstrom K.J., Schwarz M.I. et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis // Chest. - 2007. - Vol. 131. - P. 897-879.
- 132.Gunther A., Enke B., Markart P. et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 29. - P. 713-719.
- 133.Madden B.P., Allenby M., Loke T.K. et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease // Vasc. Pharmacol. - 2006. - Vol. 44. - P. 372-376.
- 134.Rietema H., Holverda S., Bogaard H.J. et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity // Eur. Respir. J. - 2008. - Vol. 31. - P. 759-764.
- 135.Bresser P., Fedullo P.F., Auger W.R. et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 23. - P. 595-600.
- 136.Nagaya N., Sasaki N., Ando M. et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chest. - 2003. - Vol. 123. - P. 338-343.
- 137.Hoeper M.M., Kramm T., Wilkens H. et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chest. - 2005. - Vol. 128. - P. 2363-2367.
- 138.Hughes R., George P., Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Thorax. - 2005. - Vol. 60. - P. 707.
- 139.Bonderman D., Nowotny R., Skoro-Sajer N. et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chest. - 2005. - Vol. 128. - P. 2599-2603.
- 140.Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 30. - P. 922-927.

ГЛАВА 25. РЕАБИЛИТАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ

*Stephan Gielen, Alessandro Mezzani, Rainer Hambrecht
и Hugo Saner*

РЕЗЮМЕ

В то время как множество новейших методов, применяемых сегодня в терапии ССЗ, представляют собой симптоматическое лечение, кардиологическая реабилитация (КР) - высокоэффективный метод этиопатогенетического воздействия на атеросклероз венечных и других артерий. Модификации образа жизни и факторов риска, достигаемые в процессе КР, способны остановить прогрессирование заболевания, снизить сердечно-сосудистую смертность и частоту нефатального ИМ у пациентов со стабильным течением ИБС.

Переход от традиционных программ физических тренировок, способствующих возврату к трудовой деятельности после сердечно-сосудистых событий, к комплексным мультидисциплинарным программам, направленным на улучшение прогноза пациента, отражен в новом определении КР как скоординированного многогранного вмешательства, рассчитанного не только на стабилизацию, замедление и даже обратное развитие атеросклеротического процесса и, как следствие - снижение заболеваемости и смертности, но и на оптимизацию физического, психологического и социального статуса больных.

Программы, основанные на физических тренировках, успешно используются не только с профилактической целью, но и как дополнительный метод лечения целого ряда ССЗ, в частности ХСН. Поскольку сниженная толерантность к физическим нагрузкам при ХСН в основном связана с выраженностью изменений в периферических тканях (например, мышечные атрофии, угнетение периферической перфузии вследствие эндотелиальной дисфункции, нарушение газообмена в

легких и так далее), одна только медикаментозная терапия не всегда способна значительно улучшить физическую работоспособность. Регулярные аэробные тренировки, используемые при стабильном течении ХСН, повышают максимальное потребление кислорода на 15-25%, уменьшают ОПСС, замедляют или вызывают обратное развитие мышечной слабости, снижают заболеваемость.

Несмотря на доказанную клиническую эффективность, реабилитация и профилактика повсеместно остаются невостребованными реальной медицинской практикой. Однако в ряде случаев использование только интервенционных и хирургических методов, например при стабильном течении ИБС, не может считаться оптимальным лечением в отсутствие параллельной модификации образа жизни, включающей регулярные физические нагрузки и агрессивное воздействие на факторы сердечно-сосудистого риска.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ КАК РАЗДЕЛА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

В 1993 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформулировала определение КР как "комплекс мероприятий, обеспечивающих наилучшее физическое и психическое состояние и позволяющих больным с хроническими или перенесенными острыми ССЗ, благодаря собственным усилиям, сохранить или восстановить свое место в обществе (социальный статус) и вести активный образ жизни" [1].

Определение ВОЗ подчеркнуло важность восстановления физической работоспособности до исходного уровня, предшествующего заболеванию. Однако в течение следующего десятилетия стало ясно, что комплексная реабилитация способна благоприятно влиять и на течение ССЗ. Это понимание отражено в определении Американской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации (American Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, AACVPR) в 2005 г.: КР - скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже - обратному развитию атеросклеротического процесса, и, как следствие, снижающее заболеваемость и смертность. Таким образом, программы КР/вторичной профилактики - важные и эффективные мероприятия профилактической медицины [2].

ЗАДАЧИ РЕАБИЛИТАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

Новое определение подразумевает новую основную задачу КР - предотвращение последующих сердечно-сосудистых осложнений, смертности и госпитализаций. Другими словами, КР стала неотъемлемой частью стратегии вторичной профилактики после первого сердечно-сосудистого события. В контексте вторичной профилактики важнейшие задачи комплексной КР:

- обучение пациента по вопросам, связанным с ССЗ;
- психологическая адаптация к наличию хронического заболевания;
- информирование об изменении образа жизни, благоприятно влияющем на долгосрочную выживаемость;
- оптимизация лечения факторов сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что комплексная КР оказывает положительное влияние на симптомы заболевания, толерантность к физической нагрузке, липидный профиль крови, суммарный сердечно-сосудистый риск, статус курения и психологическое состояние, прогрессирование атеросклероза и частоту последующих коронарных событий, что в итоге приводит к сокращению числа госпитализаций, снижению заболеваемости и смертности [3].

ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Изменение представлений о сути КР, изложенное выше, привело к изменению целевой популяции - она больше не ограничена только больными, перенесшими ИМ или АКШ. Другие группы больных, у которых комплексная КР достоверно улучшает прогноз, включают пациентов с доказанной ИБС - как перенесших, так и не переносивших ЧТА, а также пациентов со стабильным течением ХСН или после трансплантации сердца. Вторичная профилактика, основанная на использовании программ КР, в настоящее время признана основополагающим компонентом оптимального, соответствующего современным рекомендациям лечения больных ИБС и ХСН [3-6]. Отчетливое субъективное улучшение переносимости физической нагрузки наблюдается и у

пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца, в том числе после операций по их коррекции - протезирования или пластики клапанов сердца.

Демографические изменения - рост числа больных пожилого и старческого возраста, с множественной сопутствующей патологией, уже ощущаются в учреждениях кардиологического реабилитационного профиля. Физическая реабилитация, проводимая с участием гериатров (междисциплинарный подход), способна значительно отсрочить необходимость постороннего ухода за этими пациентами, сохранив им способность к самообслуживанию, продлить независимую жизнь.

В течение последних пяти лет наблюдается расширение кардиологической реабилитационной помощи на популяцию пациентов, ранее считавшихся группой слишком высокого риска для данного вида вмешательства, например с резидуальной ишемией миокарда, ХСН III ФК по NYHA, тяжелыми нарушениями ритма сердца, ИКД, которые требуют более постепенного и длительного титрования физических нагрузок и часто - начала тренировок под наблюдением.

КОМПОНЕНТЫ ПРОГРАММЫ

Существуют убедительные доказательства того, что сочетание регулярных физических тренировок с мероприятиями по изменению образа жизни и модификации факторов риска благоприятно сказываются на течении ССЗ. Поэтому физические тренировки применяются совместно с обучением больных, консультированием по вопросам питания, коррекцией поведенческих стратегий и другими психосоциальными вмешательствами, профессиональным консультированием, что способствует снижению коронарного риска, укреплению здоровья в целом, являясь, по сути, программой комплексной вторичной профилактики (см. табл. 25.1 и 25.2) [4, 5].

Таблица 25.1. Показания к нагрузочной пробе в кардиологии

Диагностика ИБС у пациентов без "коронарного анамнеза", особенно у людей среднего возраста с промежуточной вероятностью ИБС и с интерпретируемой ЭКГ
Рецидив стенокардии у пациентов с анамнезом ИБС, предшествующей реваскуляризацией миокарда, имеющих интерпретируемую ЭКГ
Дифференциальная диагностика сердечных и легочных причин одышки при физической нагрузке и/или сниженной работоспособности*
Оценка прогноза у больных с: <ul style="list-style-type: none">• известной ИБС или подозрением на ее наличие;• недавно перенесенным ИМ;• ХСН*
Оценка функционального состояния пациентов с: <ul style="list-style-type: none">• известной ИБС или подозрением на ее наличие;• недавно перенесенным ИМ;• предшествующей процедурой реваскуляризации миокарда;• патологией клапанного аппарата сердца;• ХСН*;• предшествующей трансплантацией сердца
При назначении расширения физической активности и физических тренировок больным с: <ul style="list-style-type: none">• известной ИБС или подозрением на ее наличие;• недавно перенесенным ИМ;• предшествующей процедурой реваскуляризации миокарда;• патологией клапанного аппарата сердца;

<ul style="list-style-type: none"> •ХСН; •предшествующей трансплантацией сердца
<p>Оценка эффективности лечения больных с:</p> <ul style="list-style-type: none"> •известной ИБС или подозрением на ее наличие; •недавно перенесенным ИМ; •предшествующей прямой реваскуляризацией миокарда; •аритмиями, провоцирующимися физической нагрузкой; •ХСН;
<p>Оценка ответа на нагрузку сердечного ритма у пациентов с:</p> <ul style="list-style-type: none"> •частотно-адаптивными электрокардиостимуляторами; •аритмиями, провоцирующимися физической нагрузкой, или подозрением на их наличие
<p>Обследование здоровых лиц:</p> <ul style="list-style-type: none"> •оценка функционального состояния; •оценка прогноза; •рекомендации по расширению физической активности и тренировкам

Примечание: * - состояния/заболевания, при которых должен быть выполнен кардиопульмональный тест.

Таблица 25.2. Показания к проведению нагрузочной пробы [127]

Тест абсолютно показан
<ul style="list-style-type: none"> •пациенты с доказанной или вероятной ИБС; •пациенты с возникающими при нагрузке симптомами (сердцебиение, головокружение, потеря сознания) [диагноз] •мужчины с атипичным болевым синдромом (диагноз) •пациенты со стабильной стенокардией или перенесшие ИМ (прогноз, функциональная оценка) •симптомные аритмии, провоцирующиеся физической нагрузкой •обследование после процедуры реваскуляризации миокарда
Тест может быть показан
<ul style="list-style-type: none"> •женщины с типичной или атипичной стенокардией; •оценка динамики функционального состояния пациентов с ИБС или ХСН на фоне лечения; •обследование пациентов с вариантной стенокардией; •динамическое наблюдение пациентов с ИБС; •обследование асимптомных мужчин старше 40 лет особых специальностей (пилоты, пожарные, милиционеры, водители общественного, грузового, железнодорожного транспорта) или имеющих 2 и более факторов риска, или планирующих интенсивные физические нагрузки
Проведение теста, вероятно, не показано
<ul style="list-style-type: none"> •обследование больных без ИБС с одиночной ЖЭС;

- неоднократное повторное тестирование во время программы КР;
- диагностика ИБС у пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков или полной БЛНПГ, или на фоне терапии сердечными гликозидами;
- рутинное обследование

ОРГАНИЗАЦИЯ И СТРУКТУРА РЕАБИЛИТАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

Для эффективной модификации образа жизни КР и все другие мероприятия в рамках вторичной профилактики должны проводиться длительно. По предложению ВОЗ, КР включает три фазы:

- острую фазу;
- фазу восстановления;
- поддерживающую фазу (рис. 25.1) [7].

Фаза 1 — острая фаза Госпитальная

Цели:

- Определение работоспособности
- Информирование о необходимости модификации образа жизни
- Начало программы физических тренировок под медицинским наблюдением

Фаза 2 — фаза восстановления Амбулаторная контролируемая

Цели:

- Повышение работоспособности и силы
- Продолжение модификации образа жизни
- Программа физических тренировок — 3–5 раз в неделю по 15–60 минут под медицинским наблюдением амбулаторно на базе учреждения реабилитационного профиля

Фаза 3 — поддерживающая фаза Амбулаторная неконтролируемая

Цели:

- Акцент — на долгосрочной модификации образа жизни
- Программа физических тренировок: 3–5 раз в неделю по 15–60 минут без медицинского наблюдения в спортивном зале или дома
- Контроль со стороны сотрудников учреждения реабилитационного профиля или личного врача амбулаторно

Рис. 25.1. Фазы кардиологической реабилитации: в соответствии с рекомендациями ВОЗ, КР включает три фазы: острая фаза, когда реабилитационные мероприятия начинаются в стационаре учреждения реабилитационного профиля; фаза восстановления, когда, после купирования осложнений острого периода заболевания, реабилитационные мероприятия могут быть безопасно продолжены амбулаторно; поддерживающая фаза, когда гарантией улучшения отдаленного прогноза является осуществление самим больным амбулаторных неконтролируемых программ КР. В процессе перехода от фазы 1 к фазе 3 степень медицинского контроля и расходы здравоохранения снижаются, а ответственность самого больного за продолжение модификации образа жизни возрастает.

ИНТЕГРАЦИЯ СЛУЖБЫ СКОРОЙ ПОМОЩИ С ПРОГРАММАМИ ГОСПИТАЛЬНОЙ И АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

Для достижения оптимального результата комплексная КР должна быть начата сразу же после острого периода заболевания. Можно выделить две основные причины для раннего начала 1-й фазы КР:

- высокая готовность больных к радикальному изменению образа жизни (например, отказу от курения) после психологического стресса, обусловленного потенциально угрожающим жизни кардиальным событием;
- ранняя мобилизация позволяет избежать осложнений, связанных с длительным постельным режимом.

Следовательно, начало КР не может быть отсрочено до обращения в специализированное учреждение реабилитационного профиля, мероприятия КР должны быть внедрены в практику больниц, оказывающих экстренную кардиологическую помощь. В идеальных условиях, сразу же после купирования острого состояния начинается реабилитационное вмешательство - собственно восстановительное лечение и реабилитация и пожизненная вторичная профилактика, сопровождающаяся непрерывной поддержкой для сохранения достигнутых изменений образа жизни. Так формируется интегративный подход к оказанию помощи больному. Для объединения всех компонентов в единую комплексную программу КР необходима координация усилий между службами скорой помощи, учреждениями реабилитационного и амбулаторного профиля.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОГРАММАМ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПАХ

Программы КР и вторичной профилактики должны проводиться под руководством кардиолога, имеющего опыт выполнения тестов с физической нагрузкой и физических тренировок больных с различными ССЗ, при которых показано проведение таких программ, и имеющего знания по всем основным аспектам оказания помощи по КР и вторичной профилактике. В штат специалистов должны входить кардиолог, физиотерапевт, врач лечебной физкультуры, диетолог, психолог или психотерапевт и, желательно, социальный работник или консультант по вопросам профессиональной адаптации. Общеизвестного перечня требований к оснащению, материально-техническому обеспечению, сертификации не существует, однако в большинстве европейских стран имеются национальные руководства и рекомендации. Хотя угрожающие жизни сердечно-сосудистые осложнения в ходе реализации программ КР встречаются редко, важным элементом каждой из них является хорошо продуманная и находящаяся под постоянным контролем организация медицинской помощи в чрезвычайной ситуации. Персонал должен регулярно проходить обучение по сердечно-легочной реанимации и интенсивной терапии, должна быть установлена и проходить регулярную проверку система сигнализации о нештатной ситуации, обеспечена возможность экстренной дефибрилляции и мгновенная доступность других средств спасения жизни.

Что касается оснащения, то в большинстве европейских стран существует единое мнение, что должны быть доступны ЭКГ в 12 отведениях, эргометрия (велоэргометрия или тредмил-тест), 2D-ЭхоКГ с доплеровским анализом, рентгенография и телеметрия или холтеровское мониторирование.

ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПЫТ ГОСПИТАЛЬНОЙ И АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

В то время как в Великобритании обычно отдается предпочтение амбулаторной КР, основанной на длительных программах физических тренировок, к которым могут быть добавлены такие компоненты КР, как обучение, социальная и психологическая поддержка, в континентальных

европейских странах, таких как Германия, Австрия и некоторые государства восточной Европы, преимущество отдается госпитальной КР в реабилитационных центрах с непродолжительными (до 4 нед) интенсивными программами физических тренировок. Такие составляющие комплексной КР, как обучение, консультирование по вопросам питания и психологическое консультирование, присоединяются с первых дней реализации программ КР. Эти отличия, похоже, не влияют на итоговую эффективность программ КР и больше связаны с традицией лечения на курортах с минеральными источниками Германии и Австрии.

НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ВВЕДЕНИЕ

Тесты с физической нагрузкой как метод функциональной диагностики широко используются в кардиологии и являются неотъемлемой составляющей кардиологического обследования [8]. Это связано с тем, что основные показатели функционирования организма, измеренные в процессе кардиопульмонального нагрузочного теста, значительно более информативны в отношении оценки патофизиологии заболеваний сердца, чем измеренные в покое. Исходя из этого, в настоящее время сформулирован ряд показаний для проведения пробы с физической нагрузкой (табл. 25.1 и 25.2).

Тесты с физической нагрузкой могут проводиться с использованием разных протоколов, различающихся тем, что в одних предусмотрено постепенное возрастание мощности нагрузки, в других она остается постоянной [9]. Целью тестов с постепенно возрастающей нагрузкой является достижение максимального напряжения сердечно-сосудистой системы; они обычно применяются в клинической практике, тогда как тесты с постоянной мощностью, как правило, выполняются с субмаксимальным напряжением и используются, в основном, с научной целью. Среди протоколов с постепенно возрастающей нагрузкой все чаще используются протоколы, в которых нагрузка возрастает непрерывно и плавно, в силу их преимуществ как для пациента (хорошая переносимость), так и для врача (удобство интерпретации тестирования) [10], им должно, по возможности, отдаваться предпочтение перед протоколами, предусматривающими ступенчатый прирост мощности нагрузки (рис. 25.2). Для тестов с физической нагрузкой могут использоваться различные виды эргометров, например велоэргометр или тредмил-тест, преимущества и недостатки которых суммированы в табл. 25.3 [9]. В случаях, когда с клинической или научной целью необходимо детальное исследование транспорта O_2 и/или эффективности его утилизации, проводится кардиопульмональный нагрузочный тест, по результатам которого традиционные показатели нагрузочного тестирования могут быть дополнены оценкой вентиляции, потребления кислорода ($O_{2\text{вд}}$) и выделения углекислого газа ($CO_{2\text{вд}}$) [9, 11, 12].

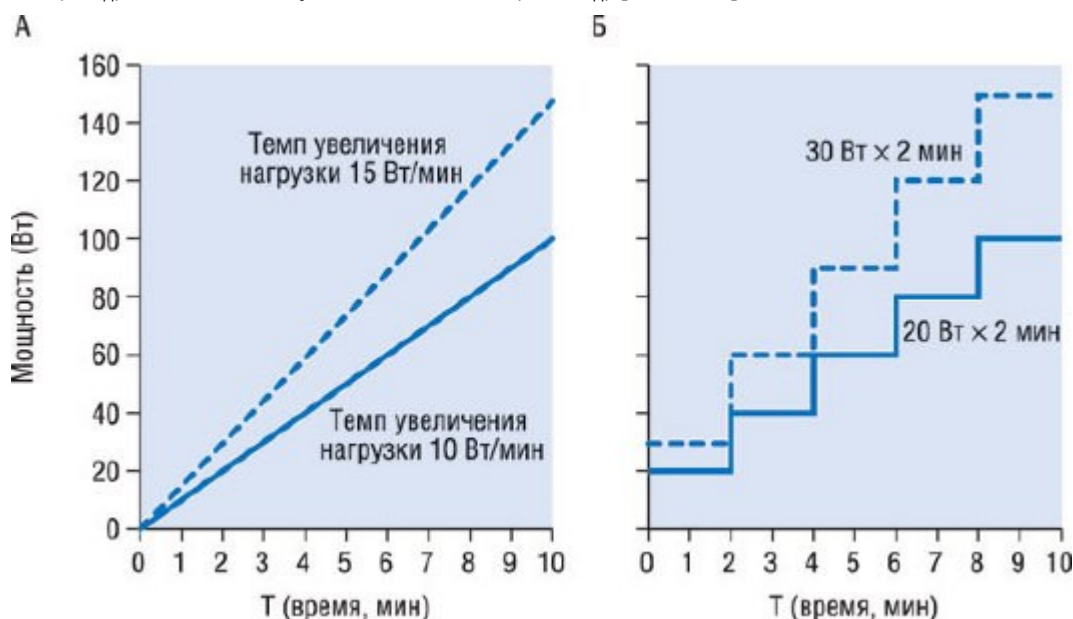


Рис. 25.2. Протоколы нагрузочных тестов: среди методов с постепенно возрастающей нагрузкой все чаще используются протоколы, в которых нагрузка возрастает непрерывно и плавно (А), в силу их преимуществ как для пациента (хорошая переносимость), так и для врача (удобство интерпретации тестирования), им должно, по возможности, отдаваться

предпочтение перед протоколами, предусматривающими ступенчатый прирост мощности нагрузки (Б).

Таблица 25.3. Сравнительная характеристика тредмил-теста и велоэргометрии

Характеристики	Тредмил	Велоэргометр
Более высокое пиковое потребление кислорода	X	-
Количественная оценка выполненной работы	-	X
Выше качество записи ЭКГ	-	X
Простота забора крови	-	X
Выше безопасность	-	X
Возможность проведения теста лежа на спине	-	X
Меньшие размеры оборудования	-	X
Ниже уровень шума	-	X
Меньше стоимость	-	X
Простота перемещения	-	X
Более привычный характер нагрузки	X	-
Больше опыт использования в Европе	-	X
Больше опыт использования в США	X	-

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕСТОВ С ПОСТЕПЕННО ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

РЕАКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

На первых ступенях нагрузочного теста (до 50% максимальной нагрузки) сердечный выброс возрастает за счет увеличения как ЧСС, так и УО; при более высокой интенсивности нагрузки увеличение сердечного выброса обусловлено преимущественно нарастанием ЧСС [9], такой механизм адаптации позволяет во время максимального напряжения увеличить сердечный выброс в 4-6 раз (табл. 25.4).

Таблица 25.4. Физиологический ответ на постепенно возрастающую нагрузку

Показатель	Обозначение и единица измерения	Английское обозначение	Покой	Пик нагрузки	Прирост по сравнению с состоянием покоя
Частота сердечных сокращений	ЧСС (уд/мин)	HR (bpm)	70	180	2,6
Ударный объем	УО (мл)	SV (mL)	80	140	1,7

Сердечный выброс	СВ (л/мин)	CO (L/min)	5,6	25	4,5
Систолическое АД	САД (мм рт. ст.)	SBP (mmHg)	120	180	1,5
Диастолическое АД	ДАД (мм рт. ст.)	DBP (mmHg)	80	80	1
Среднее АД	АД ср. (мм рт.ст.)	MAP (mmHg)	93	113	1,2
Общее периферическое сосудистое сопротивление	ОПСС (мм рт. ст./л/мин)	TPR (mmHg/L/min)	16,6	4,5	0,27
Артериовенозная разница по O ₂	$\Delta(a-v)O_2$ (мл/дл)	$\Delta a-vO_2$ (mL/dL)	5	16	3,2
Потребление O ₂	ПО ₂ (мл/мин)	VO ₂ (mL/min)	280	4000	14,3
Объем дыхания	ОД (мл)	Vt (mL)	500	1800	3,6
Частота дыхания	ЧД (дыханий/мин)	BF (breaths/min)	12	40	3,3
Минутный объем дыхания	МОД (л/мин)	VE (L/min)	6	72	12

Систолическое и среднее АД увеличиваются параллельно постепенному возрастанию нагрузки, в то время как диастолическое АД не изменяется или даже снижается. Кроме того, происходит перераспределение кровотока за счет селективной вазоконстрикции мезентериальных и других висцеральных артерий и вазодилатации артерий скелетной мускулатуры, участвующей в выполнении физической нагрузки; значительно снижается системное сосудистое сопротивление как на субмаксимальном, так и на максимальном уровнях нагрузки (см. табл. 25.4).

ЧСС в покое, так же как и ее прирост в ответ на возрастающую физическую нагрузку (т.е. хронотропная способность) имеют отчетливую прогностическую значимость у асимптомных больных: по результатам Фремингемского исследования, ЧСС покоя ассоциировалась с уровнем общей, сердечно-сосудистой и коронарной смертности у 5070 асимптомных мужчин и женщин за 30-летний период наблюдения [13]. Корреляция была более сильной у мужчин, чем у женщин, и не зависела от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска. Риск внезапной сердечной смерти был тесно связан с ЧСС в покое. В меньшем когортном исследовании - Фремингемском исследовании потомков (Framingham Offspring Study) - анализировалось клиническое значение реакции ЧСС на ступенчато возрастающую физическую нагрузку. В этом исследовании неспособность достичь целевую ЧСС (85% максимальной для данного возраста), меньшее увеличение ЧСС в ответ на физическую нагрузку и индекс хронотропного ответа являлись предикторами общей смертности и заболеваемости ИБС [14].

С исходным уровнем тренированности и состоянием сердечно-сосудистой системы тесно связан не только индуцированный нагрузкой прирост ЧСС, но и процесс восстановления ЧСС непосредственно после физической нагрузки. Коул (Cole) и соавт. [15] в течение 6 лет наблюдали 2428 человек, не имевших анамнеза ИБС. Участники исследования выполняли симпом-лимитированный нагрузочный тест; восстановление ЧСС определялось как уменьшение максимальной ЧСС в течение первой минуты после прекращения нагрузки; снижение менее чем на 13 ударов в минуту расценивалось как патологическое. Недостаточное восстановление ЧСС было предиктором смерти (относительный риск 4,0, ДИ 3,0-5,2), даже после внесения поправок на пол, возраст, характер медикаментозной терапии, стандартные факторы сердечно-сосудистого риска, ЧСС покоя [15]. Тесная связь между приростом ЧСС в ответ на нагрузку и восстановлением ЧСС после ее прекращения и сердечно-сосудистой смертностью подчеркивает клиническое значение рутинного нагрузочного тестирования для оценки прогноза больных.

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Дыхательный ответ на физическую нагрузку может быть точно оценен в процессе кардиопульмональной нагрузочной пробы, при которой минутная вентиляция и выдыхаемые газы ($O_{2\text{вд}}$ и $CO_{2\text{выд}}$) измеряются при дыхании через лицевую маску, подсоединенную через преобразователь потока воздуха к газоанализатору. В связи с технически сложным выполнением исследования кардио-пульмональный нагрузочный тест не используется для рутинной оценки физической работоспособности, однако он позволяет получить важную дополнительную информацию для понимания физиологии патологического процесса у особых категорий больных: с ХСН, заболеваниями дыхательной системы, кандидатов на трансплантацию, пациентов со снижением толерантности к физической нагрузке по неясным причинам. В табл. 25.5 представлен краткий перечень основных аббревиатур и технических терминов, используемых при проведении кардиопульмональной нагрузочной пробы.

Таблица 25.5. Аббревиатуры, используемые при проведении кардиопульмонального теста и интерпретации его результатов

Показатель	Обозначение и единица измерения	Английское обозначение
Минутный объем дыхания	МОД (л/мин)	VE (L/min)
Потребление кислорода за 1 мин	$O_{2\text{вд}}$ (л/мин)	VO_2 (L/min)
Выделение углекислого газа за 1 мин	$CO_{2\text{выд}}$ (л/мин)	VCO_2 (L/min)
Парциальное давление кислорода	PO_2 (мм рт. ст.)	PO_2 (mmHg)
Парциальное давление углекислого газа	PCO_2 (мм рт. ст.)	PCO_2 (mmHg)
Дыхательный объем (объем дыхания)	ОД (л)	V_T (L)
Объем "мертвого пространства"	МП (л)	V_D (L)
Функциональная остаточная емкость	ФОЕ (л)	EELV (L)
Парциальное напряжение O_2 в конце спокойного выдоха	$P_{\text{выд}}O_2$ (мм рт. ст.)	$PETO_2$ (mmHg)
Парциальное давление CO_2 в конце спокойного выдоха	$P_{\text{выд}}CO_2$ (мм рт. ст.)	$PETCO_2$ (mmHg)
Вентиляторный анаэробный порог (если рассчитано на ед.массы тела - мл/мин×кг)	ВАП (мл/мин)	VAT (mL/min)
Пиковое потребление кислорода, измеряемое на пике нагрузки индивидуально для каждого пациента, характеризует максимальную работоспособность (если рассчитано на ед.массы тела - мл/мин×кг)	ППК (мл/мин)	Peak VO_2 (mL/min)

Дыхательный ответ в процессе теста с постепенно возрастающей нагрузкой увеличивается пропорционально образовавшемуся в процессе энергетического метаболизма CO_2 [9], что необходимо для адекватного его выведения из организма. Излишек CO_2 , который образуется при

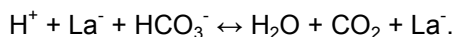
буферировании лактата выше анаэробного порога (см. "Метаболизм в скелетной мускулатуре"), приводит к раздражению дыхательного центра, вследствие чего минутный объем дыхания (МОД) увеличивается, что способствует сохранению линейной взаимосвязи МОД и продуцируемым CO_2 ($\text{CO}_{2\text{выд}}$), в результате парциальное давление CO_2 в конце выдоха ($P_{\text{выд}}\text{CO}_2$) остается неизменным. Однако в конце нагрузочного теста развивается гипервентиляция и по отношению к CO_2 - как респираторная компенсация индуцированного нагрузкой метаболического ацидоза, что приводит к увеличению вентиляторного эквивалента по CO_2 ($\text{МОД}/\text{CO}_{2\text{выд}}$) и снижению $P_{\text{выд}}\text{CO}_2$ [9]. Вентиляторная потребность для удаления образовавшегося в процессе метаболизма CO_2 описывается модифицированным альвеолярным уравнением [9]:

$$\text{МОД} = (863 \times \text{CO}_{2\text{выд}}) / (P_{\text{выд}}\text{CO}_2 \times [1 - \text{МП/ДО}]),$$

где МП/ДО - отношение физиологического мертвого пространства (МП) к дыхательному объему (ДО).

МЕТАБОЛИЗМ В СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ

Во время постепенно возрастающей физической нагрузки достигается такой уровень энергетической потребности, выше которого концентрация лактата в плазме крови начинает стремительно нарастать ("анаэробный порог") [9]. Это является следствием активации анаэробного гликолиза, который происходит в условиях, когда скорость доставки кислорода недостаточна для быстрого окисления никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) в цитоплазме. Почти все ионы H^+ , образовавшиеся в клетках из молочной кислоты (*lactic acid* - La), нейтрализуются бикарбонатной буферной системой:



Анаэробный метаболизм сопровождается чрезмерной продукцией CO_2 (избыточный CO_2), это приводит к тому, что наклон графика, отражающего динамику отношения $\text{CO}_{2\text{выд}}$ к $\text{O}_{2\text{вд}}$, становится более крутым. Измеряя вызванные нарушениями метаболизма изменения состава выдыхаемого газа, можно определить "вентиляторный анаэробный порог", анализируя отношение $\text{CO}_{2\text{выд}}$ к $\text{O}_{2\text{вд}}$. Вентиляторный анаэробный порог - это точка перехода от исключительно аэробного метаболизма, когда $\text{CO}_{2\text{выд}}/\text{O}_{2\text{вд}} < 1$, к аэробно-анаэробному метаболизму, когда $\text{CO}_{2\text{выд}}/\text{O}_{2\text{вд}} > 1$ (рис. 25.3). У здоровых людей и кардиологических больных без ХСН вентиляторный анаэробный порог обычно находится на уровне 50-60% пикового потребления O_2 , а у больных с ХСН этот показатель повышается [16].

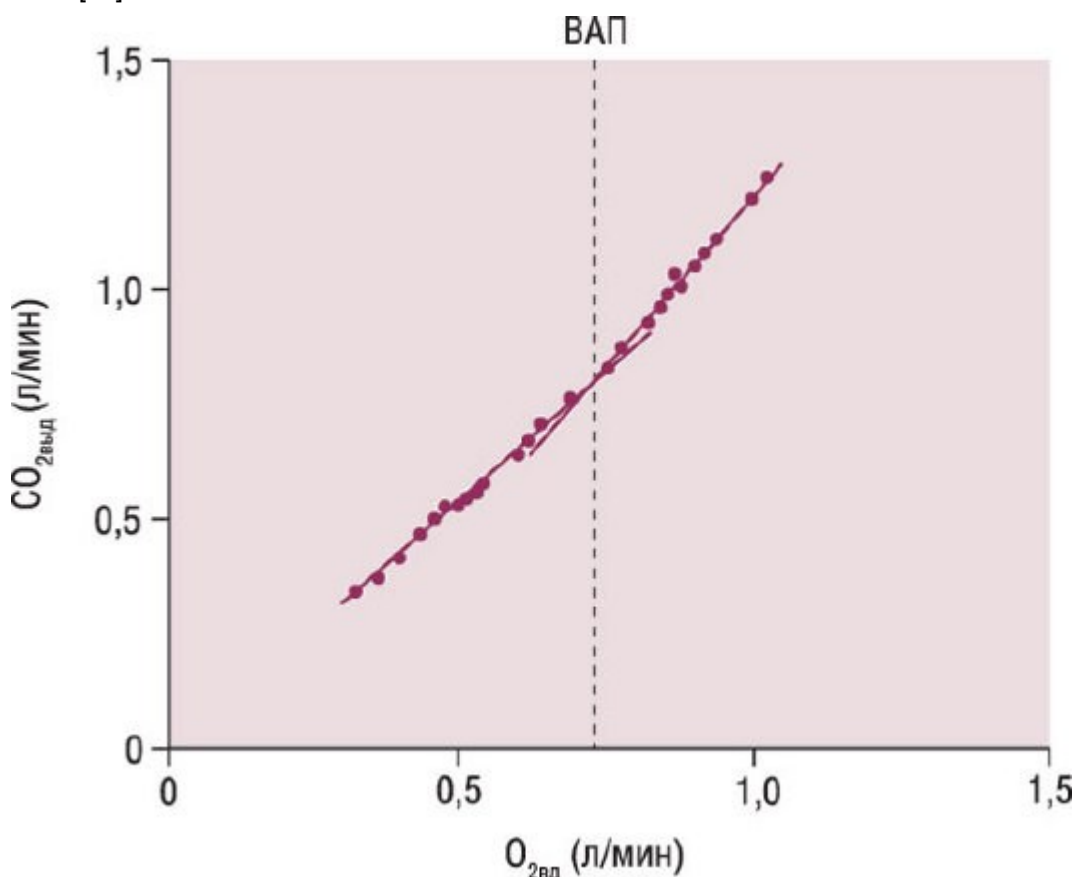


Рис. 25.3. Расчет дыхательного анаэробного порога: измеряя вызванные нарушениями метаболизма изменения состава выдыхаемого газа, можно определить "вентиляторный анаэробный порог" (ВАП), анализируя отношение $\text{CO}_2\text{выд}$ к $\text{O}_2\text{вд}$ (дыхательный газообменный коэффициент). Вентиляторный анаэробный порог - это точка перехода от исключительно аэробного метаболизма, когда $\text{CO}_2\text{выд}/\text{O}_2\text{вд} < 1$, к аэробно-анаэробному метаболизму, когда $\text{CO}_2\text{выд}/\text{O}_2\text{вд} > 1$.

КРИТЕРИИ ДОСТИЖЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОГО УРОВНЯ НАГРУЗКИ

Достижение максимального уровня напряжения в процессе теста с постепенно возрастающей нагрузкой - ключевой момент для оценки как функционального состояния, так и прогноза больных; он может быть определен по следующим критериям [17]:

- недостаточный прирост $\text{O}_{2\text{вд}}$ и/или ЧСС, его несоответствие возрастающей величине работы;
- пиковый респираторный газообменный коэффициент ($\text{CO}_{2\text{выд}}/\text{O}_{2\text{вд}} \geq 1,10-1,15$;
- концентрация лактата в крови после физической нагрузки ≥ 8 ммоль/дл (используется у спортсменов, у пациентов достигается редко);
- самооценка прилагаемого усилия ≥ 8 (по 10-балльной шкале Борга (Borg scale; табл. 25.6);
- внешний вид пациента (изнеможение).

Таблица 25.6. Шкала оценки тяжести физической нагрузки по Боргу (Borg)

Балл	Интерпретация
0	Нагрузки нет
0,5	Чрезвычайно легкая
1	Очень легкая
2	Легкая
3	Умеренная
4	Немного тяжелая
5	Тяжелая
6	-
7	Очень тяжелая
8	-
9	-
10	Чрезвычайно тяжелая
•	Максимальная

Однако необходимо помнить, что все показатели физической работоспособности лишь приближены к действительно максимальному уровню нагрузки. У большинства кардиологических больных возникает необходимость прекращения нагрузочного теста до достижения перечисленных критериев из-за развития кардиальных симптомов (т.е. выполняется симптом-лимитированный стресс-тест). Максимальная физическая работоспособность, измеренная, например, по максимальному потреблению кислорода, зависит от трех ключевых физиологических систем:

- эффективности газообмена в легких;
- максимального сердечного выброса;
- аэробной метаболической емкости работающих скелетных мышц.

БЕЗОПАСНОСТЬ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

На протяжении последних десятилетий систематически изучались данные о соотношении риска и пользы нагрузочного тестирования при различных заболеваниях. В результате были четко сформулированы показания и противопоказания для проведения тестов с физической нагрузкой, изложенные в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов (см. табл. 25.1 и 25.2) [8].

В контексте КР нагрузочное тестирование рассматривается как ценный инструмент не только для выявления или исключения индуцированной при нагрузке ишемии миокарда, но и для определения уровня тренированности пациента до начала программы физических тренировок. Его выполнение необходимо для определения ЧСС, обеспечивающей аэробный уровень нагрузки, и для предупреждения потенциального риска развития во время физических тренировок таких осложнений, как индуцированные нагрузкой нарушения ритма или чрезмерное повышение АД. Показания для нагрузочного тестирования представлены в табл. 25.1 и 25.2.

В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрирована связь между физической выносливостью и смертностью (см. раздел "Физическая активность и смертность от всех причин") [18, 19]; нагрузочные тесты широко используются для объективизации степени ограничения переносимости физических нагрузок, обусловленной заболеванием, для риск-стратификации больных с ХСН.

СВЕДЕНИЯ О ЧАСТОТЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Несмотря на бесспорную клиническую ценность, нагрузочные тесты с достижением максимальной нагрузки обладают определенным риском развития неблагоприятных явлений. В общей популяции больных, направленных на нагрузочное тестирование, случаи летального исхода зарегистрированы у <0,01% больных, другие патологические состояния - у <0,05% больных [20]. При проведении нагрузочного теста в первые 4 нед острого ИМ частота летального исхода возрастает до 0,03%, а нефатального ИМ или необходимости кардиореанимации достигает 0,09% [21].

У пациентов со стабильным течением компенсированной ХСН дополнительный (относительно пациентов без ХСН) риск проведения теста с максимальным уровнем нагрузки отсутствует; как сообщается в одном из исследований, при анализе 1286 велоэргометрий серьезных осложнений выявлено не было [22].

Абсолютный риск тяжелых осложнений во время нагрузочного тестирования может быть минимизирован при четком следовании принятым критериям отбора пациентов, тщательном сборе анамнеза, детальном клиническом обследовании, непрерывном мониторинговании 12-канальной ЭКГ, АД и их записи во время нагрузки и каждую минуту (минимум - каждые 3 мин) непосредственно после ее окончания.

ТРЕБОВАНИЯ К УСЛОВИЯМ ПРОВЕДЕНИЯ

Несмотря на небольшое абсолютное число серьезных осложнений в процессе нагрузочных тестов, можно ожидать, что они будут возникать время от времени в связи с большим количеством выполняемых исследований. В помещении, где проводятся тесты, должно быть доступно все необходимое для проведения сердечно-легочной реанимации, включая лекарства для оказания неотложной помощи, дефибриллятор и набор для эндотрахеальной интубации. Нагрузочный тест должен проводиться врачом, имеющим специальную подготовку, или специально обученным средним медицинским персоналом при обеспечении возможности экстренного вызова врача. Телефон экстренного вызова помощи должен быть всегда доступен. Чтобы необходимая неотложная помощь оказывалась квалифицированно и своевременно, с персоналом должны проводиться регулярные тренировки по сердечно-легочной реанимации.

КРИТЕРИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕСТА С МАКСИМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ НАГРУЗКИ

Для сохранения баланса между важным диагностическим значением теста с достижением максимального уровня нагрузки и присущим ему потенциальным риском осложнений был

составлен полный перечень критериев прекращения теста (табл. 25.7). Кроме того, четко установлены и изложены в доступных руководствах противопоказания к нагрузочному тестированию (табл. 25.8) [8]. Крайне важно применять эти критерии в клинической практике, так как пренебрежение ими может, в случае развития осложнений, иметь юридические последствия.

Таблица 25.7. Критерии прекращения нагрузочного теста

Мышечная слабость
Выраженная одышка, особенно несоизмеримая с интенсивностью нагрузки
Приступ стенокардии умеренной или выраженной интенсивности
Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента $ST > 3$ мм по сравнению с исходной ЭКГ
Подъем сегмента $ST > 1$ мм от изолинии в отведениях без патологического зубца Q, за исключением отведений V_1 и aVR
Сложные нарушения ритма и проводимости (АВ-блокада II и III степени, мерцательная аритмия, пароксизмальная НЖТ и ЖТ)
Индукированная нагрузкой полная БНПГ, особенно если ее сложно дифференцировать от ЖТ
Подъем систолического АД более 240 мм рт.ст., диастолического - более 120 мм рт.ст.
Снижение систолического АД > 10 мм рт.ст. от предыдущего измерения, особенно сопровождается другими проявлениями ишемии миокарда
Усиление нетипичного болевого синдрома в грудной клетке
Признаки периферической гипоперфузии (бледность, цианоз, холодный пот и другие)
Неврологические признаки/симптомы (нарушение координации движений, головокружение, ощущение пустоты в голове, вспышки света перед глазами и другие)
Перемежающаяся хромота
Ограничения, связанные с патологией опорно-двигательного аппарата
Техническая невозможность непрерывного контроля ЭКГ
Желание пациента

Таблица 25.8. Противопоказания к проведению пробы с физической нагрузкой

Абсолютные	Относительные
Острейший период ИМ. Декомпенсация ХСН. Нестабильная стенокардия. Острый миокардит, перикардит или эндокардит.	Умеренный аортальный стеноз. Тяжелый проксимальный стеноз левой венечной артерии. Тяжелый субаортальный гипертрофический стеноз.

Острая ТЭЛА или тромбоз глубоких вен. Сложные предсердные или желудочковые нарушения ритма. Тяжелый аортальный стеноз. Тяжелая системная или легочная гипертензия. Выраженное аневризматическое расширение аорты. Острое некардиальное заболевание. Тяжелая анемия. Тяжелое лимитирующее нагрузку заболевание опорно-двигательного аппарата	Далеко зашедшая АВ-блокада. Электролитные нарушения. Психические нарушения
--	--

МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ТЕСТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ЭРГОМЕТРИЯ)

Тесты с физической нагрузкой широко используются для диагностики обструктивного поражения венечных артерий - наиболее частой причины ИБС; при этом наиболее частой причиной обструкции является коронарный атеросклероз, это относится как к больным без предшествующего анамнеза ИБС, так и к больным с прогрессирующим течением ИБС вследствие прогрессирования атеросклероза нативных венечных артерий или коронарных шунтов [8].

Возможные изменения ЭКГ во время физической нагрузки у больных с ИБС представлены на рис. 25.4. Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента *ST* глубиной не менее 1 мм от изолинии на расстоянии 80 мс от точки *J* комплекса *QRS* - общепринятый показатель ишемии миокарда, спровоцированной нагрузкой [23]. Тем не менее существует ряд причин, по которым тест может быть ложноположительным или ложноотрицательным (табл. 25.9); кроме того, предсказательная ценность нагрузочного теста, как известно, возрастает с увеличением предтестовой вероятности ИБС у обследуемого пациента [8]. В результате чувствительность и специфичность теста с физической нагрузкой колеблются от 50 до 90%, а предсказательная ценность - от 65 до 75% [8].

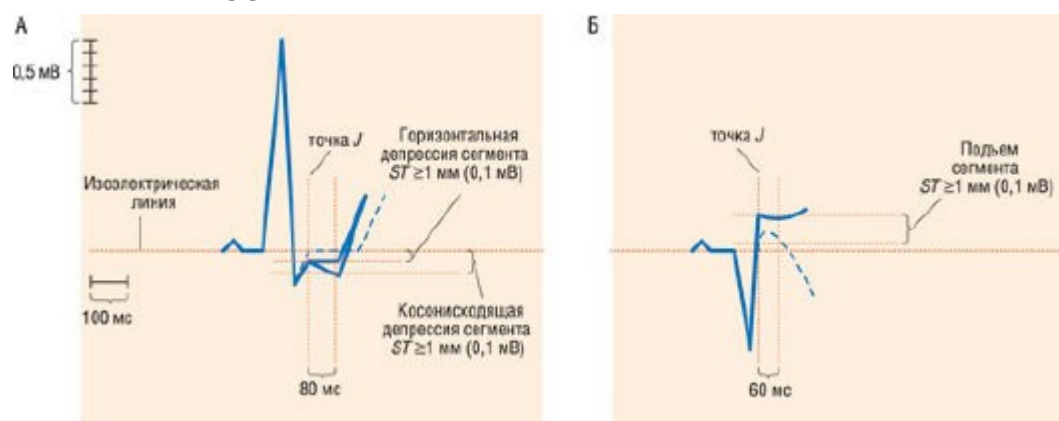


Рис. 25.4. Изменения сегмента *ST* при ишемии миокарда: косонисходящая депрессия сегмента *ST* - общепринятый показатель стресс-индуцированной ишемии миокарда (А), она считается диагностически значимой, если достигает, как минимум, 1 мм относительно изолинии через 80 мс от точки *J* комплекса *QRS*; косовосходящий подъем сегмента *ST* >1 мм через 60 мс от точки *J* относительно изолинии в любых отведениях, кроме *V1* и *aVR* (Б), не имеющих патологического зубца *Q*, также рассматривается как показатель тяжелого ишемического ответа и требует немедленного прекращения нагрузочного теста.

Таблица 25.9. Причины ложноположительного и ложноотрицательного результата нагрузочного теста

Ложноположительный	Ложноотрицательный
Гипертрофия ЛЖ.	Недостижение ишемического порога.

Изменения реполяризации в покое (среди причин - БЛНПГ, синдром WPW и др.).	Недооценка симптомов или других не ЭКГ-признаков, возможно, связанных с ИБС.
Неишемическая кардиомиопатия.	Значимое обструктивное поражение коронарного русла, хорошо компенсированное коллатеральным кровотоком.
Лечение сердечными гликозидами (дигоксин).	Ошибочная интерпретация
Системная гипертензия.	
ПМК.	
Заболевания перикарда.	
Гипокалиемия.	
Анемия.	
Женский пол.	
Ошибочная интерпретация	

ТЕСТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ НАГРУЗОЧНЫЙ ТЕСТ; СМ. ГЛАВУ 2)

Характерным признаком ХСН является снижение способности выполнять аэробные физические нагрузки, связанное с изменениями как в периферических тканях (скелетная мускулатура, эндотелий, региональный кровоток, регуляция кардиопульмональных рефлексов), так и в центральных органах (легкие, сердце), приводящими к снижению транспорта O_2 из внешней среды в скелетные мышцы [24, 25]. Кардиопульмональный нагрузочный тест все чаще используется у этой популяции пациентов, поскольку позволяет получить точные и воспроизводимые данные о функциональном состоянии больного, а также - важные прогностические показатели, используемые в настоящее время при подготовке к трансплантации сердца [26]. В качестве показателя, имеющего прогностическое значение как у больных с ХСН [27], так и у здоровых лиц [28], обычно используется уровень потребления кислорода на пике постепенно возрастающей нагрузки; пиковое потребление кислорода ≤ 10 мл/кг/мин - критический показатель необходимости принятия решения о трансплантации сердца у пациентов с ХСН, как принимающих, так и не принимающих бета-адреноблокаторы [27]. При пиковом потреблении кислорода >10 мл/кг/мин для оценки прогноза могут быть использованы и другие связанные с вентиляцией показатели, такие как наклон графика $МОД/CO_{2\text{выд}}$ и соотношение $O_{2\text{вд}}/МОД$ (рис. 25.5), представляющиеся наиболее информативными предикторами прогноза. Их преимущество состоит в том, что они подлежат оценке не только на максимальном, но и на субмаксимальном уровне нагрузки, что важно в случае ее досрочного прекращения [12]. Действительно, в нескольких проспективных исследованиях было показано, что наклон $МОД/CO_{2\text{выд}}$ имеет большее прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистой смертности, чем пиковое потребление кислорода. Таким образом, кардиопульмональный нагрузочный тест представляет собой ценный инструмент для выбора интенсивности аэробных физических тренировок и оценки их результативности [12].

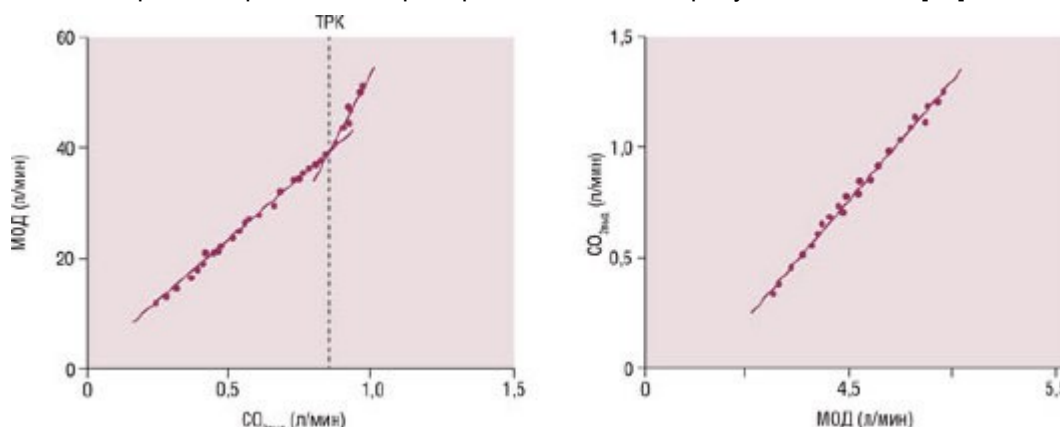


Рис. 25.5. У пациентов с пиковым потреблением кислорода >10 мл/кг/мин для оценки прогноза могут быть использованы другие показатели, среди которых дыхательные эквиваленты - $МОД/CO_{2\text{выд}}$ и $МОД/O_{2\text{вд}}$ - кажутся наиболее информативными; их преимущество состоит в том, что они подлежат оценке не только на максимальном, но и на субмаксимальном уровне нагрузки, что важно в случае ее досрочного прекращения.

ТЕСТ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ТРЕДМИЛ-ТЕСТ)

Нагрузочные тесты могут проводиться у пациентов со стенозирующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и перемежающейся хромотой для объективизации исходной степени функционального ограничения и ее динамики в ответ на медикаментозное лечение и физические тренировки [29]. Тестирование следует выполнять на тредмиле с использованием протоколов, предусматривающих менее интенсивное увеличение нагрузки, чем в стандартных протоколах, используемых для здоровых лиц или больных с ИБС, например, протоколы Гарднера-Скиннера (Gardner-Skinner), Хиатта (Hiatt), Нотона (Naughton) [30]. В ходе нагрузочного теста регистрируются время до развития симптомов ишемии конечности, сторона и группа(-ы) вовлеченных мышц, общее время ходьбы [29]. Кроме того, нагрузочное тестирование может проводиться с диагностической целью - у больных с подозрением на стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, в этих случаях исходно (в покое) и непосредственно после нагрузки измеряется лодыжечно-плечевой индекс - отношение систолического АД, измеренного на уровне тыльной артерии стопы (*a. dorsalis pedis*) и/или задней большеберцовой артерии (*a. tibialis posterior*) и систолического АД на уровне плечевой артерии (*a. brachialis*) [31]. В норме систолическое АД в плечевой и задней большеберцовой артериях повышается при нагрузке одинаково, лодыжечно-плечевой индекс не изменяется. У больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей индуцированная нагрузкой вазодилатация приводит к снижению лодыжечно-плечевой индекса относительно исходного (в покое) значения.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ФИЗИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВАННОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современные эпидемиологические исследования подтвердили представление о том, что физическая тренированность имеет обратную связь со смертностью от всех причин, преимущественно от ИБС. Также увеличивается доказательная база того, что физические нагрузки снижают риск развития других хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, остеопороз, ожирение, депрессия и даже ряда онкологических заболеваний (рак груди, толстой кишки).

ОТЛИЧИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВАННОСТИ

Физическая активность и физическая тренированность представляют собой различные подходы к оценке приверженности к здоровому образу жизни. По традиции, в крупных эпидемиологических исследованиях уровень физической активности во время досуга рассчитывается по результатам анкетирования или телефонного опроса, т.е. на основании информации, полученной от самого пациента. Этот подход имеет целый ряд недостатков.

- Пациенты склонны преувеличивать время физической активности.
- Они могут предвзято относиться к рекомендациям, так как процесс обучения следует за уже произошедшим кардиальным событием.
- Подсчет энергетических затрат при различных видах физической активности весьма приблизительно отражает реальность.

Обычно физическая активность расценивается как умеренная, если ее мощность составляет 3-6 МЕТ, и как интенсивная, если ее мощность >6 МЕТ. В будущем возможна более точная оценка, благодаря новому подходу, обеспечивающему прямое измерение уровня физической активности с помощью шагомера, соединенного с трехмерным акселерометром.

Оценка физической тренированности обычно проводится с использованием теста (эргометрии, кардиопульмональной нагрузочной пробы) с максимальным уровнем нагрузки, что обеспечивает объективную характеристику физической работоспособности. Точность оценки физической тренированности несомненно выше, чем физической активности. За последние 15 лет многими исследованиями подтверждена четкая связь между индивидуальным уровнем тренированности и выживаемостью.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН

Первые данные о положительном влиянии регулярных физических нагрузок на прогноз больных были получены в ряде длительных обсервационных (наблюдательных) исследований: Моррис (Morris) [32], Паффенбаргер (Paffenbarger) [33, 34], Слэттери (Slattery) [35] показали, что увеличение уровня повседневной физической активности коррелирует с уменьшением

распространенности ИБС, кардиальной и общей смертности. При средней физической активности (1000 ккал в неделю) относительное снижение смертности достигало 30-40% [35].

Эти и другие исследования обосновали необходимость ежедневного выполнения физических нагрузок умеренной интенсивности в течение как минимум 30-45 мин как мужчинами, так и женщинами [38]. Интенсивность нагрузки должна быть такой, при которой достигается ЧСС, равная 60-80% максимальной для данного возраста. В некоторых исследованиях показана связь между интенсивностью нагрузок и снижением смертности [33, 39, 40], однако преимущества интенсивных нагрузок должны сопоставляться с повышением риска травматизации и развития хронических повреждений опорно-двигательного аппарата.

Для улучшения прогноза обычно рекомендуется выполнение физической активности с энергозатратами как минимум 1000 ккал в неделю. В современных исследованиях показана обратная связь между относительной интенсивностью физической активности (индивидуальное восприятие уровня прилагаемого усилия) и риском ИБС, даже среди мужчин, еженедельные энергозатраты которых не превышают 1000 ккал. В связи с этим рекомендации, возможно, должны быть индивидуализированными (зависеть от индивидуального уровня физической подготовки), а не стандартными (рекомендуемая мощность не менее 3 MET) [39].

ФИЗИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВАННОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН

Результаты приведенных выше наблюдений за лицами с различным уровнем повседневной физической активности (см. раздел "Физическая активность и смертность от всех причин") в дальнейшем были подтверждены исследованиями, в которых анализировалась связь между максимальной работоспособностью (оцененной по результатам велоэргометрии) и смертностью за период длительного проспективного наблюдения [36, 37]. Снижение физической тренированности было независимым предиктором смертности у мужчин (относительный риск 1,52, 95% ДИ 1,28-1,82) и у женщин (относительный риск 2,10, 95% ДИ 1,36-3,21), что сопоставимо с влиянием на прогноз жизни курения или артериальной гипертензии. Увеличение работоспособности всего на 1 MET приводило к снижению смертности на 12% (рис. 25.6) [18]. За одну метаболическую единицу (1 MET) принят средний базальный (в покое) уровень потребления кислорода, равный 3,5 мл O_2 /мин \times кг. Для человека с массой тела 70 кг интенсивность нагрузки 25 Вт соответствует 1,6 MET (табл. 25.10).



Рис. 25.6. В проспективное исследование последовательно включались здоровые мужчины, направленные на тредмил-тест. Частота смертельных исходов, зарегистрированных в процессе наблюдения, длительность которого составила $6,2 \pm 3,7$ года, после коррекции на возраст, была оценена отдельно в группах, сформированных на

основании исходного уровня физической работоспособности. Работоспособность (в MET) для каждой группы представлена внутри соответствующего столбца. Очевидна связь между исходным уровнем физической тренированности и смертностью от всех причин. Источник (с разрешения): Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 2-5.

Таблица 25.10. Метаболические единицы (MET)

Интенсивность нагрузки	MET	Ватт (70 кг)	Ккал/мин
Низкая	<3	<40	<4
Умеренная	3-6	40-100	4-8
Интенсивная	>6	>100	>8

В клинических исследованиях физическая тренированность (после коррекции на возраст и пол) оказалась более сильным предиктором общей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости, чем другие известные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и сахарный диабет. При сопоставлении с другими показателями нагрузочного теста (депрессия сегмента ST, клинические симптомы, гемодинамический ответ на нагрузку) физическая тренированность, определяемая по максимальной мощности, измеренной в ваттах (Вт), является наиболее строгим предиктором будущих кардиальных событий [18, 41-43]. Увеличение физической тренированности на каждую 1 MET приводит к повышению выживаемости на 10-25% [44].

СРАВНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВАННОСТИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Очевидно, что физическая активность и физическая тренированность связаны между собой: физическая тренированность не может поддерживаться на хорошем уровне в отсутствие физической активности. Однако если физическая активность является поведенческой характеристикой, физическая тренированность имеет определенную генетическую детерминированность. Это послужило поводом для дискуссии, определяет ли физическая активность физическую тренированность и соответственно смертность, или физическая тренированность прогнозирует летальность независимо от физической активности [37].

В недавно опубликованном метаанализе сопоставлялись активность проведения досуга и физическая тренированность, а также их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями. Вильямс (Williams) [28] обнаружил, что:

- снижение риска на каждые 10% прироста тренированности сопровождалось резким снижением риска между 15-й и 25-й перцентилью тренированности, в то время как снижение по всему диапазону было равномерным;
- для всех перцентилей более 25-й относительный риск снижения риска был выше для физической тренированности, чем физической активности (рис. 25.7).

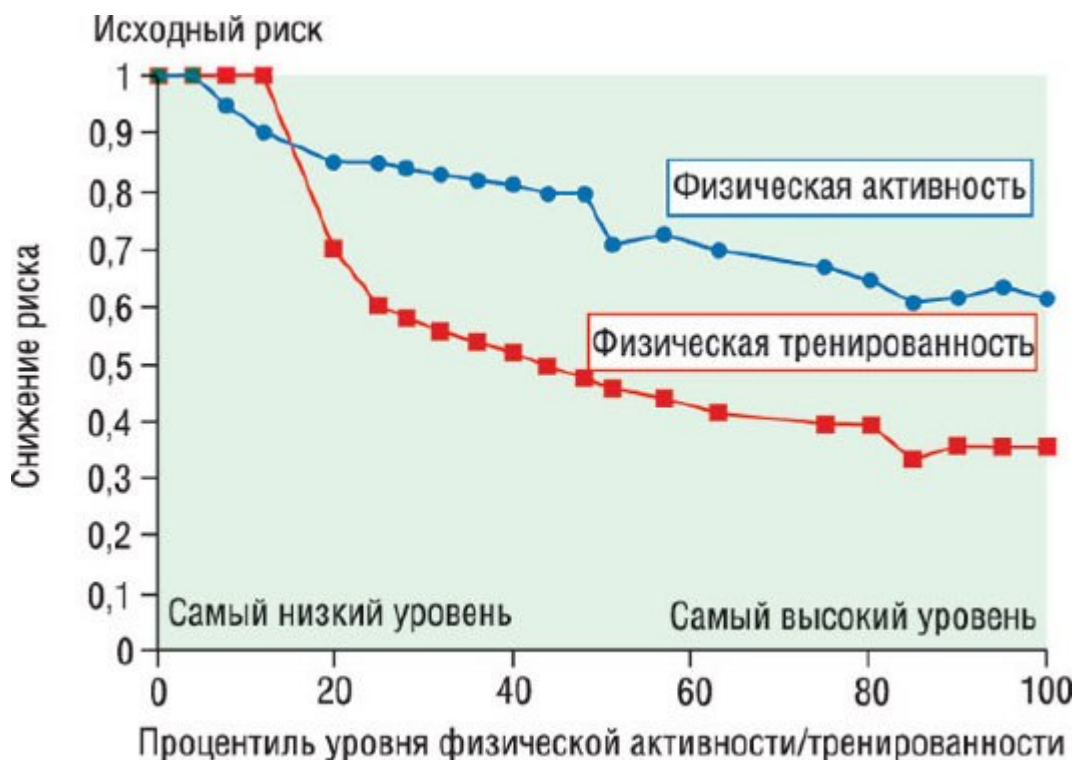


Рис. 25.7. В недавно опубликованном метаанализе сопоставлялись активность проведения досуга и физическая тренированность, а также их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями. Вильямс (Williams) обнаружил, что снижение риска на каждые 10% прироста тренированности сопровождалось резким снижением риска между 15-й и 25-й процентилью тренированности, в то время как снижение по всему диапазону было равномерным. Это указывает на потенциальную возможность минимальной физической тренированности снижать сердечно-сосудистый риск. Метаанализ включил в общем 8 групп различного уровня тренированности с >300 тыс. человеко-лет наблюдения и 30 групп физической активности с >2 млн человеко-лет наблюдения. Источник (с разрешения): Williams P.T. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis // Med. Sci. Sports Exerc. - 2001. - Vol. 33. - P. 754-761.

Эти ранее неизвестные данные позволили предположить, что польза физических тренировок более отчетлива у пациентов с наиболее низкой исходной физической тренированностью. Следовательно, к улучшению здоровья населения, скорее, может привести небольшое увеличение уровня физической активности людей, ведущих полностью сидячий образ жизни, чем большее увеличение у лиц с умеренной повседневной физической активностью.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

НИЗКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ КАК КЛЮЧЕВОЙ СИМПТОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Снижение толерантности к физическим нагрузкам - основной клинический симптом у кардиологических больных и основная причина их обращения за медицинской помощью. Степень ограничения физической активности развитием приступа стенокардии или одышки положена в основу классификации тяжести ИБС (классификация Канадского сердечно-сосудистого общества) и сердечной недостаточности (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации - New York Heart Association), а также определяет интенсивность лечебных мероприятий. Для диагностики ХСН чувствительность одышки, спровоцированной физическим усилием, превышает 66%, специфичность - 52%. Кроме того, функциональная классификация, основанная на результатах симптом-лимитированного нагрузочного теста, имеет прогностическое значение и помогает выделить пациентов высокого риска.

КАРДИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

В основе снижения толерантности к физической нагрузке лежат следующие причины.

- Неспособность сердца увеличить выброс крови в соответствии с возрастающей потребностью. Это может быть вызвано снижением систолической сократительной функции, диастолического наполнения желудочков, неадекватным приростом ЧСС или патологией клапанного аппарата сердца.
- Нарушение проходимости значительной части артериального русла, например при ТЭЛА, может быть причиной критического снижения сердечного выброса.
- Нарушение регуляции сосудистого тонуса, приводящее к чрезмерной вазоконстрикции или вазодилатации.

Кардиальные причины снижения толерантности к физической нагрузке выявляются при эргометрии с мониторингом ЧСС и ЭКГ в 12 отведениях. Наиболее частыми причинами снижения переносимости нагрузок являются стресс-индуцированная ишемия миокарда, систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Нарушение периферической перфузии как причины снижения переносимости физических нагрузок практически не оценивается в процессе эргометрии, несмотря на его важную роль при хронических заболеваниях, таких как ХСН и старение. Так, сочетание эндотелиальной дисфункции со снижением поток-индуцированной вазодилатации, слабости дыхательной мускулатуры, прочих дыхательных нарушений, периферических метаболических изменений в скелетных мышцах в значительной мере определяют переносимость физических нагрузок.

Преимущество в оценке данных изменений имеет кардиопульмональная нагрузочная проба, в процессе которой измеряется общее потребление кислорода - интегральный показатель, отражающий усвоение кислорода при вентиляции, его транспортировку сердечно-сосудистой системой и выработку энергии в реакциях окисления в скелетной мускулатуре.

ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ В РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ

ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРЕНИРОВКАМ

В целом, противопоказания для регулярных физических тренировок аналогичны противопоказаниям к нагрузочному тестированию. На момент начала программы тренировок клиническое состояние больных должно быть стабильным.

Исторически кандидатами для КР были пациенты, недавно перенесшие ИМ, АКШ; однако эта группа была расширена за счет больных, перенесших ЧТА, которым планируется или выполнена трансплантация сердца, имеющих стабильно протекающую ХСН, атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами перемежающейся хромоты, другие формы ССЗ. В программы КР могут быть включены пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на клапанах сердца [2].

Проблема недостаточно эффективного использования возможностей КР до сих пор актуальна и для США, и для ряда европейских стран - в зависимости от системы медицинского страхования. В США в программы КР вовлечены <20% потенциальных кандидатов, несколько лучше ситуация в европейских странах - 20-50%. В чем же причина? Одна важная причина - отношение к КР как к дополнительному и необязательному методу лечения, в отличие от жизнеспасующих вмешательств при оказании неотложной помощи. Эта необоснованная точка зрения не может оправдать низкую частоту направления на КР пациентов из больниц и отделений скорой помощи, особенно женщин, пожилых людей и представителей национальных меньшинств.

Другие причины:

- низкая мотивация больных;
- недостаточное возмещение стоимости вмешательства;
- удаленное расположение реабилитационных центров.

В действительности, можно спасти гораздо больше жизней больных ССЗ, используя комплекс мероприятий, соответствующий рекомендациям по КР и вторичной профилактике, чем посредством внедрения дополнительных высокотехнологичных интервенционных методик.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ЭВОЛЮЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК: ОТ ВОССТАНОВЛЕНИЯ К ПРОГНОЗУ

Длительное увлечение ЧТА в последние годы сменилось разочарованием, особенно в отношении ее эффективности у больных со стабильным течением ИБС, после получения результатов нескольких знаковых исследований.

- В исследовании The Occluded Artery Trial (OAT, Исследование окклюзированной артерии) показано, что стратегия рутинного выполнения ЧТА при окклюзии инфаркт-связанной артерии через 3-28 дней после ИМ не снижает частоту случаев смерти, повторного ИМ, ХСН ФК IV (NYHA). При детальном анализе отмечена тенденция к учащению повторного ИМ в группе вмешательства в течение 4 лет наблюдения (1-16, 95% ДИ 0,92-1,45, $p=0,20$) [45]. В дополнение к этим выводам, исследование The Total Occlusion Study of Canada 2 (TOSCA 2, Канадское исследование окклюзий 2) доказало отсутствие преимуществ ЧТА относительно улучшения ФВ ЛЖ в аналогичной группе пациентов [46].

- Недавно проведенный метаанализ клинических исследований сравнительной эффективности ЧТА и оптимальной медикаментозной терапии больных стабильной ИБС показал, что коронарное вмешательство связано с увеличением относительного риска сердечной смерти или ИМ на 12% и нефатального ИМ на 22%. Преимущества медикаментозной терапии над коронарным вмешательством уже обобщались и анализировались в 1997 г., а недавние исследования, такие как Atorvastatin versus Revascularization Treatment study (AVERT, Исследование сравнительной эффективности терапии аторвастатином и реваскуляризации) и Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation study (COURAGE, Оценка клинических исходов реваскуляризации и агрессивной медикаментозной терапии), повысили доверие к этим данным [47]. Тем не менее их достоверность должна быть подтверждена дальнейшими исследованиями на тщательно отобранных группах больных.

Накопление данных о преимуществах медикаментозного лечения больных со стабильной ИБС поддерживает фундаментальную концепцию КР о том, что более важно влиять на атеросклеротический процесс, лежащий в основе развития и прогрессирования ИБС, чем лечить с помощью коронарных вмешательств только одно проявление этого процесса - симптомный коронарный стеноз (рис. 25.8 и 25.9). Понимание механизмов влияния медикаментозной терапии и физической активности на состояние эндотелия сосудистой стенки и формирование атеросклеротической бляшки является прочной патофизиологической основой для понимания и более эффективного применения стратегий КР у данной группы больных.

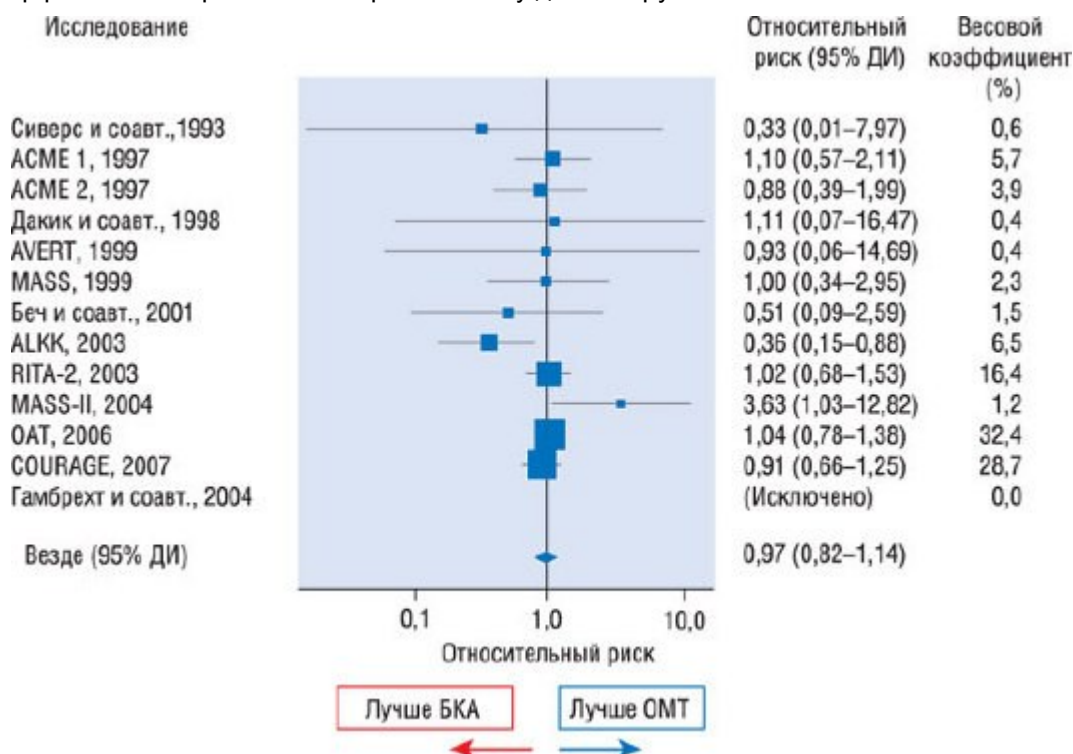


Рис. 25.8. Влияние на смертность. Как показано в недавно выполненных метаанализах, инвазивная стратегия лечения больных со стабильной ИБС не улучшает выживаемость по сравнению с адекватной медикаментозной терапией, включающей вторичную профилактику липидснижающими препаратами (статины) и ингибиторами агрегации тромбоцитов. БКА - баллонная коронарная ангиопластика; ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия. Источник (с разрешения): Cecil W.T., Kasteridis P., Barnes J.W. Jr. et al. A meta-analysis update: percutaneous coronary interventions // Am. J. Manag. Care. - 2008. - Vol. 14. - P. 521-528.

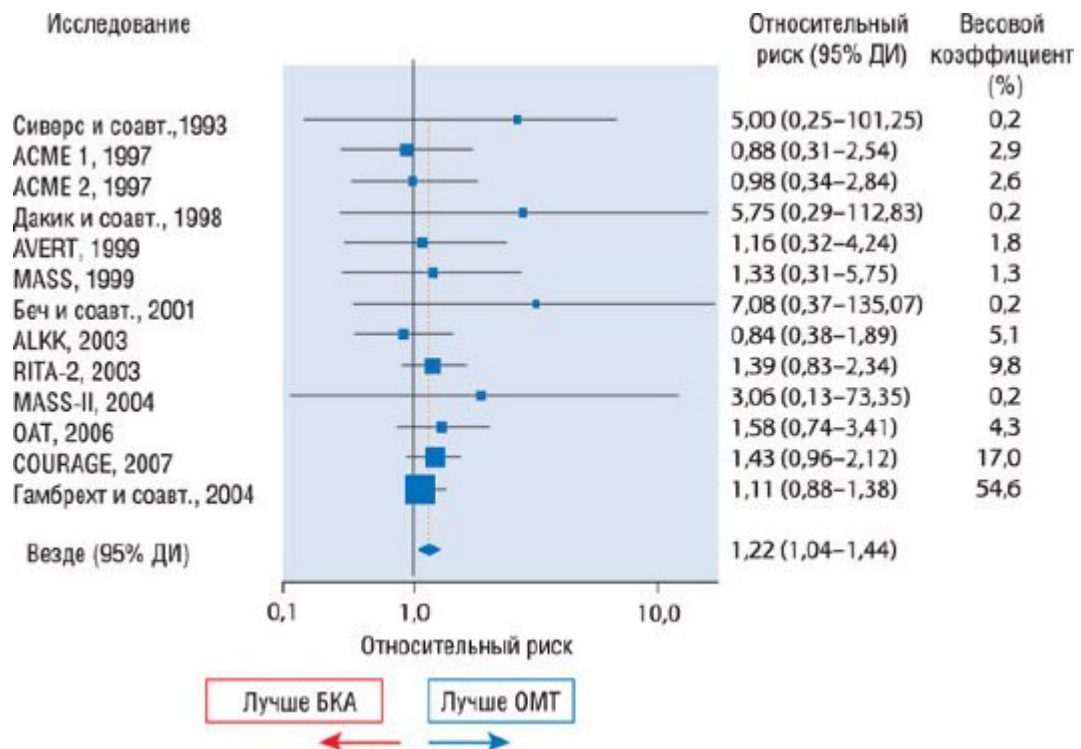


Рис. 25.9. Влияние на риск нефатального инфаркта миокарда. В том же метаанализе, что представлен на рис. 25.8, тенденция к снижению частоты нефатального инфаркта миокарда была доказана для группы оптимальной медикаментозной терапии. Имея в виду, что коронарные вмешательства оказывают лишь симптоматический эффект при стабильной ИБС, эти данные должны способствовать более обдуманному использованию ЧТА у пациентов со стабильной ИБС. БКА - баллонная коронарная ангиопластика; ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия. Источник (с разрешения): Cecil W.T., Kasteridis P., Barnes J.W. Jr. et al. A meta-analysis update: percutaneous coronary interventions // Am. J. Manag. Care. - 2008. - Vol. 14. - P. 521-528.

Лечебная физкультура уже давно используется у больных, перенесших ИМ и находящихся в стабильном состоянии. В метаанализе, выполненном международной организацией Кокрейна (Cochrane), продемонстрировано значимое снижение кардиальной летальности (на 31%) и общей смертности (на 27%) среди пациентов, занимающихся физическими тренировками (рис. 25.10 и 25.11) [3].

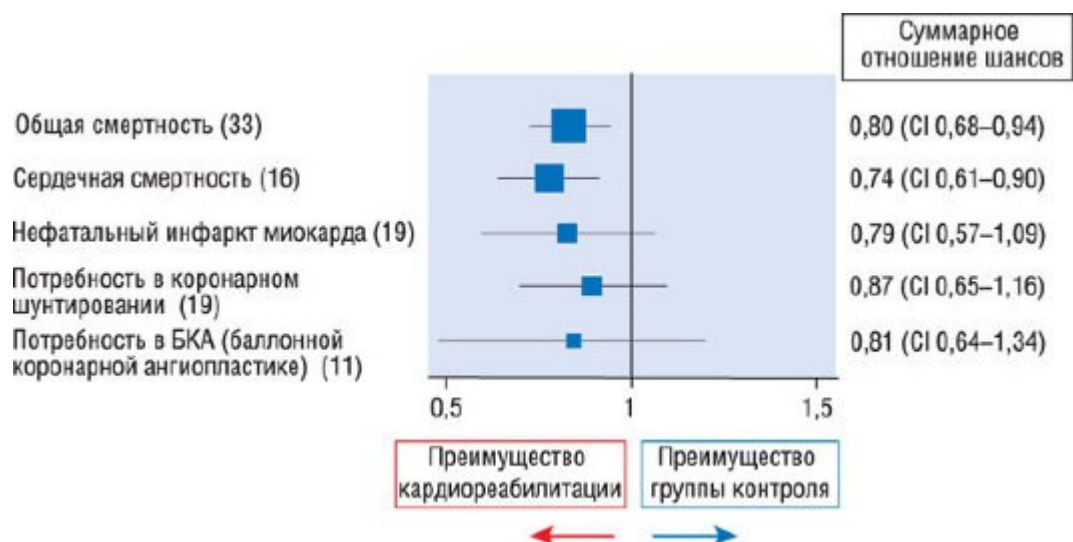


Рис. 25.10. Доказательная база эффективности применения реабилитации в кардиологии усилена недавним метаанализом, показавшим снижение клинических кардиальных событий у больных с ИБС. Изменено (с разрешения): Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. - 2004. - Vol. 116. - P. 682-692.

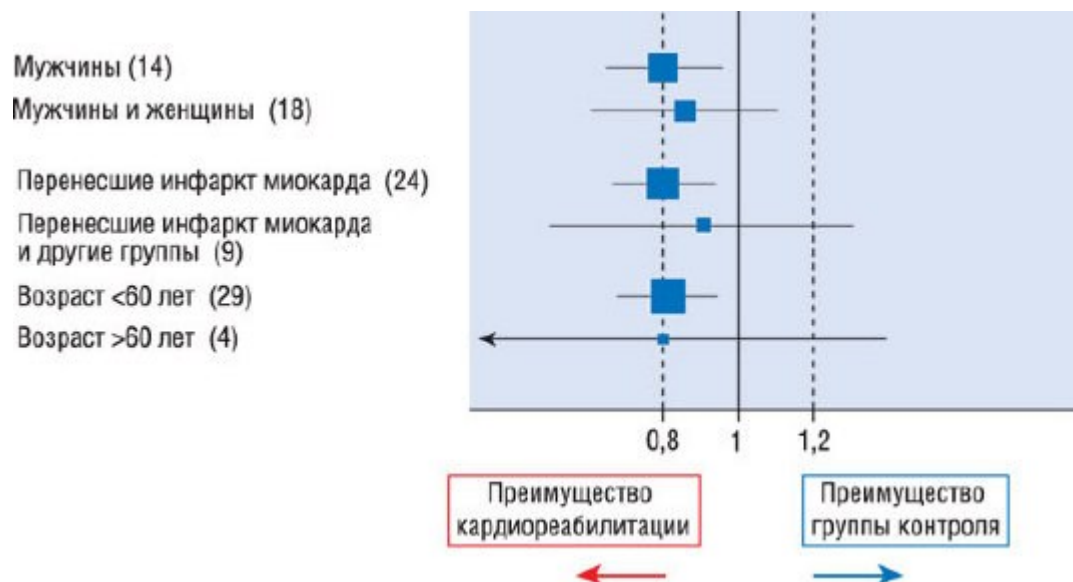


Рис. 25.11. Анализ в подгруппах показал, что благоприятные эффекты КР несколько меньше у женщин и больных, не переносивших ИМ (т.е. у пациентов с ИБС низкого риска). Важно, что положительные эффекты КР одинаковы для больных >60 лет и <60 лет. Изменено (с разрешения): Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. - 2004. - Vol. 116. - P. 682-692.

Обсуждаются четыре основных механизма влияния физических нагрузок на снижение частоты кардиальных событий:

- улучшение эндотелиальной функции;
- замедление прогрессирования коронарного атеросклероза;
- снижение риска тромбообразования и улучшение коллатерального кровоснабжения.

Клиническая эффективность регулярных физических тренировок подтверждена в прямом сравнении с инвазивной стратегией: у больных со стабильным течением ИБС регулярные занятия лечебной физкультурой на протяжении 12 мес ассоциировались с меньшей частотой сердечно-сосудистых осложнений, чем выполнение ЧТА (рис. 25.12) [48]. Этот эффект физических тренировок сохраняется в течение последующих 5 лет.

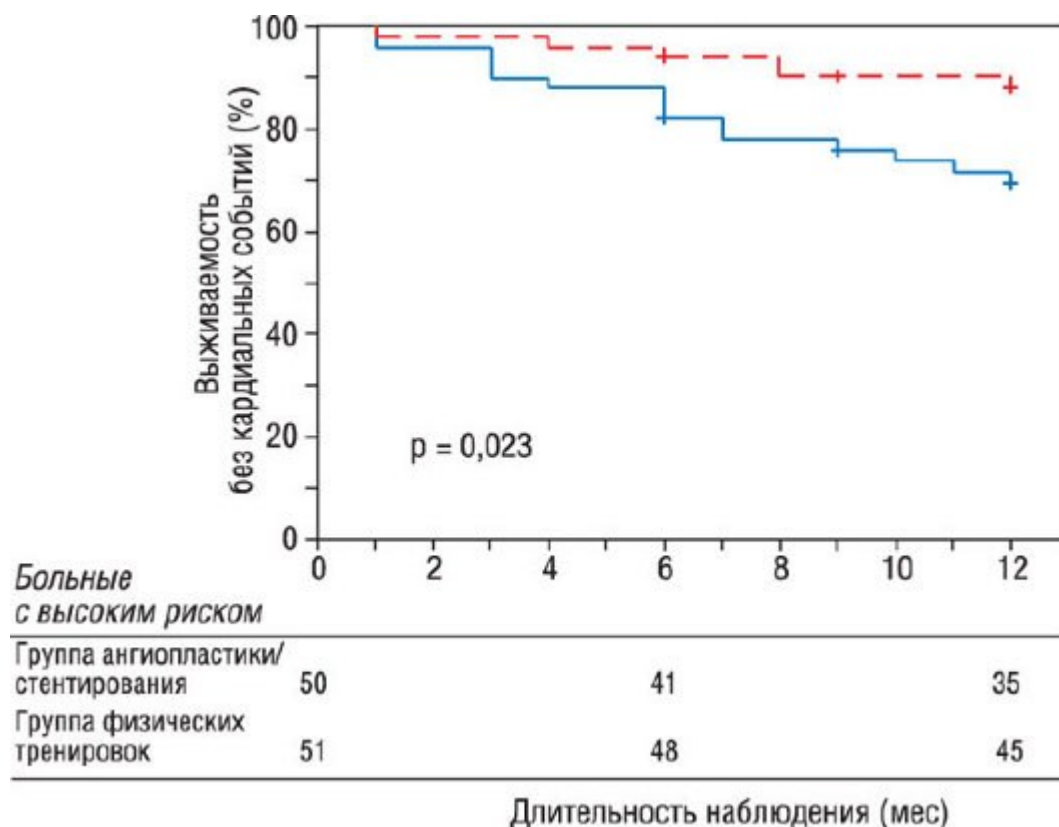


Рис. 25.12. В проспективном клиническом исследовании Гамбрехт (Hambrecht) и соавт. проведено сравнение выживаемости без кардиальных событий больных со стабильной стенокардией и значимым коронарным атеросклерозом, рандомизированных в две группы: в группу ЧТА или в группу физических тренировок в течение 12 мес. Через 12 мес выживаемость без кардиальных событий была значительно выше в группе физических тренировок, чем в группе ангиопластики/стентирования ($p=0,023$, log rank test). Источник (с разрешения): Hambrecht R., Walther C., Mobius-Winkler S. et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - 1371-1378.

За прошедшие двадцать лет клиническое применение физических тренировок как терапевтической стратегии претерпело эволюцию от восстановления физического статуса до одного из основных методов лечения ССЗ. Изменение целей физических тренировок происходило параллельно разработке систематизированного научного подхода к оценке механизмов их действия и клинической эффективности в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Этот продолжающийся в настоящее время процесс позволил определить физические нагрузки как рекомендованный метод лечения с доказанной эффективностью.

При стабильном течении ХСН физическая активность обычно снижается, что сопровождается отрицательными последствиями для пациентов: ухудшается переносимость физических нагрузок, ускоряется прогрессирование мышечной атрофии. Тщательно разработанная программа физических тренировок, проводимых на уровне 50-70% максимального потребления O_2 , повышает работоспособность на 12-32%. По результатам недавнего метаанализа, лечебная физкультура снижает относительный риск связанных с ХСН смертности (на 35%) и частоты госпитализаций (на 28%) [49].

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ И ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Программы физических тренировок различаются в зависимости от нескольких факторов:

- местоположение (где проводятся тренировки) - стационарные или амбулаторные;
- контроль (наблюдение медперсонала) - контролируемые или неконтролируемые;
- вид тренировки - тренировка выносливости или силы; равномерные (с устойчивым состоянием) или интервальные.

Это разнообразие обусловлено необходимостью индивидуального подбора программы физической реабилитации, оптимальной для каждого больного. Целями КР больных, перенесших ИМ или имеющих ИБС стабильного течения, являются увеличение работоспособности, неограниченной симптомом стенокардии, и улучшение качества жизни (симптоматические цели), а также предотвращение будущих сердечно-сосудистых событий (прогностическая цель). Пациенты с ИБС и ФВ ЛЖ <40% нуждаются в специальных программах КР - для больных с ХСН.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Начало программы физических тренировок больных с явной ИБС не лишено риска: основываясь на данных крупной клинической базы, можно ожидать 1 случай остановки сердца на 112 тыс. человеко-часов тренировки, 1 ИМ на 294 тыс. человеко-часов тренировки, 1 сердечную смерть на 784 тыс. человеко-часов тренировки. Хотя эти цифры кажутся небольшими, они растут по мере увеличения длительности и частоты тренировок. Подчеркивается, что риск тяжелых осложнений выше у пациентов, превышающих индивидуально определенный целевой тренировочный пульс. Чаще это происходит во время соревновательных игр, реже - во время тренировки выносливости на стационарном велоэргометре.

Чтобы минимизировать индивидуальный риск участников программ КР, рекомендуется двухступенчатая система оценки:

- во-первых, должны быть исключены те, кто имеет противопоказания (аналогичные противопоказания к нагрузочному тестированию);
- во-вторых, должен быть стратифицирован риск тяжелых осложнений в соответствии с анамнезом больного и его функциональными показателями (рис. 25.13 и 25.14).

AACPR-критерии риск-стратификации кардиологических больных		
Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Нет значимой дисфункции левого желудочка (ФВ >50%) (фракция выброса). • Нет сложных нарушений ритма в покое или при физической нагрузке. • Неосложненный ИМ (инфаркт миокарда); коронарное шунтирование; ангиопластика или стентирование; отсутствует ХСН (хроническая сердечная недостаточность) или признаки/симптомы ишемии миокарда. • Адекватная гемодинамическая реакция во время нагрузки и в восстановительном периоде. • Бессимптомные пациенты, включая отсутствие стенокардии при нагрузке и в восстановительном периоде. • Отсутствие клинической депрессии 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренное снижение функции левого желудочка (ФВ 40–49%) (фракция выброса). • Признаки/симптомы, включающие стенокардию, при среднем уровне нагрузки (5,0–6,9 MET, метаболических единиц) или в восстановительном периоде 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение функции левого желудочка (ФВ <40%) (фракция выброса). • Выжившие после остановки сердца или внезапной смерти. • Сложные желудочковые нарушения ритма в покое или при нагрузке. • ИМ или коронарное шунтирование, осложненные кардиогенным шоком, ХСН и/или с признаками/симптомами ишемии. • Патологическая гемодинамическая реакция на нагрузку (особенно отсутствие прироста или снижение систолического АД или хронотропная недостаточность при увеличении нагрузки). • Признаки/симптомы ишемии миокарда, включая стенокардию, во время нагрузки или в восстановительном периоде. • Работоспособность <5 MET (метаболических единиц). • Клинические признаки депрессии
Низкий риск устанавливается при наличии всех критериев	Умеренный риск устанавливается для пациентов, которые не могут быть отнесены в группу высокого или низкого риска	Высокий риск устанавливается, когда один из критериев присутствует

Рис. 25.13. Несколько моделей стратификации риска пациентов, которым предлагается принять участие в программах физической реабилитации. Критерии риск-стратификации Американской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации различают три группы риска на основании степени дисфункции ЛЖ, симптомах, индуцирующихся нагрузкой, и наличии желудочковых аритмий. Изменено (с разрешения): AACPR, Guidelines, 3rd edn, 1999. - Champaign, IL: Human Kinetics, 1999.

<p>Класс риска А (здоровые люди)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дети, подростки, мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет без кардинальных симптомов, или без известного заболевания сердца, или без множественных факторов риска ИБС (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина крови) 2. Мужчины старше 45 лет и женщины старше 55 лет без кардинальных симптомов или без известного заболевания сердца, с менее чем двумя основными факторами риска 3. Мужчины моложе 45 лет и женщины моложе 55 лет без кардинальных симптомов и без известного заболевания сердца, имеющие 2 и более факторов риска 	<p>Класс риска В (стабильное течение сердечно-сосудистого заболевания, низкий риск осложнений во время тяжелой физической нагрузки)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Больные ИБС (инфаркт миокарда, баллонная коронарная ангиопластика (БКА), коронарное шунтирование, патологический ответ на стресс-тест, функционально значимые стенозы коронарных артерий по данным коронарнореографии) в стабильном состоянии, клиническая картина соответствует характеристикам, перечисленным ниже 2. Больные с заболеваниями клапанного аппарата сердца (за исключением тяжелого стеноза или регургитации), клиническая картина которых соответствует характеристикам, перечисленным ниже (больные с врожденными пороками сердца нуждаются в дополнительном обследовании, характер и объем которого определяются индивидуально) 3. Больные с кардиомиопатией (ФВ > 30%) со стабильным течением ХСН (за исключением гипертрофической кардиомиопатии или недавно перенесенного миокардита < 6 мес) 4. Больные с патологическим ответом на стресс-тест, которые не классифицированы как класс С <p>Клиническая картина имеет все следующие характеристики:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ХСН — класс I или II (NYHA) 2. Выполненная работа — > 6 MET/ > 1,4 Вт на 1 кг массы тела 3. Нет клинических признаков сердечной недостаточности 4. Нет признаков ишемии миокарда или стенокардии ни в покое, ни при стресс-тесте при мощности < 6 MET/1,4 Вт на 1 кг массы тела 5. Адекватный прирост артериального давления в процессе нагрузки 6. Нет желудочковой тахикардии в покое или во время физической нагрузки 7. Способность к адекватной самооценке переносимости нагрузки различной интенсивности
<p>Класс риска С (умеренный и высокий риск сердечных осложнений во время физической нагрузки и/или неспособность адекватной оценки/коррекции уровня физической активности)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-3. Как в классе В, пункт 3, ФВ < 30% (фракция выброса) 4. Больные со сложными желудочковыми нарушениями ритма, рефрактерными к терапии <p>Клиническое состояние соответствует одной из следующих характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ХСН (хроническая сердечная недостаточность); класс III (NYHA, New York Heart Association — Ассоциация заболеваний сердца штата Нью-Йорк) 2. Результаты стресс-теста: <ul style="list-style-type: none"> • Выполненная работа < 6 MET/ < 1,4 Вт на 1 кг массы тела • Стенокардия или признаки ишемии миокарда при нагрузке < 6 MET/ < 1,4 Вт на 1 кг массы тела • Падение систолического артериального давления во время нагрузки • Неустойчивая желудочковая тахикардия во время нагрузки 3. Порожитель эпизод первичной внезапной смерти (т.е. не во время инфаркта миокарда или кардинального вмешательства) 4. Проблема, касающаяся здоровья, которую лечащий врач рассматривает как потенциально жизнеопасную 	<p>Класс риска D (больные с нестабильным состоянием/течением заболевания; физические нагрузки тренировочного уровня противопоказаны)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Больные с нестабильной стенокардией 2. Тяжелый или симптомный клапанный стеноз или регургитация (врожденные заболевания сердца требуют дополнительного обследования, характер и объем которого определяются индивидуально) 3. Признаки сердечной недостаточности, особенно IV класса (NYHA) 4. Аритмии, рефрактерные к терапии 5. Другие клинические явления, которые ухудшаются в процессе нагрузки

Рис. 25.14. Схема стратификации риска, предложенная Американской ассоциацией кардиологов, предлагает разделение на 4 класса на основании наличия факторов риска, ИБС, заболеваний клапанного аппарата сердца, снижения ФВ ЛЖ, желудочковых нарушений ритма. Изменено (с разрешения): Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 1694-1740.

Больные как низкого, так и высокого риска могут участвовать в программах тренировок, однако необходимый уровень наблюдения и контроля будет у них разным.

НАЧАЛО ТРЕНИРОВОК

Для больных, начинающих участие в программе физической реабилитации, обязательна оценка исходного состояния. Необходимый для этого объем обследования неодинаков у больных, отнесенных, на основании стратификации риска, к разным группам. Для большинства пациентов (низкого и среднего риска) достаточны сбор анамнеза, клиническое обследование, ЭКГ в покое и нагрузочный тест (эргометрия с регистрацией ЭКГ в 3 отведениях, тест с 6-минутной ходьбой). Нагрузочный тест с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях и ЭхоКГ рекомендуются для больных высокого риска или перед началом высокоинтенсивных тренировок.

Что касается типа нагрузки, то "золотым стандартом" принято считать субмаксимальную строго аэробную нагрузку на уровне 50-70% пикового (индивидуально максимального) потребления O_2 . Прогностическое значение физических тренировок, описанное в предыдущем разделе "Показания/противопоказания", установлено только для тренировок выносливости. В последнее время все чаще используются силовые нагрузки как дополнительный метод тренировки. Они кажутся безопасными в группах низкого риска, однако в будущем необходимо оценить соотношение польза-риск для пациентов среднего и высокого риска.

Среди четырех исследований, в которых сравнивалась высокая интенсивность нагрузок с умеренной и низкой, в трех не было выявлено различий в смертности заболеваемости, физическом и психологическом статусе. В связи с этим, больным с ИБС рекомендованы аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности. На основании результатов опубликованных исследований определен режим этих тренировок, позволяющий достичь оптимального результата в третьей фазе КР: 3-4 раза в неделю, продолжительностью 30-40 минут каждая.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

По данным крупных метаанализов, программы КР, основанные на физических тренировках (физической реабилитации), ассоциируются со снижением общей смертности на 27%, сердечной смертности - на 31%. Симптоматический эффект проявляется в значительном увеличении работоспособности, мышечной силы, повышении порога возникновения стенокардии

Положительное влияние физических тренировок на психологический статус и социальную адаптацию не так хорошо документировано, хотя и установлено в наблюдательных исследованиях. В ряде исследований среди участников программ комплексной реабилитации отмечено увеличение числа вернувшихся к труду [50, 51]; однако этот эффект не бесспорен [52]. В связи с этим были разработаны новые тренирующие программы, имитирующие элементы трудовой деятельности; возможно, они имеют определенный потенциал для повышения числа кардиологических больных, возвращающихся к труду [53, 54].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА

Механизмы, ответственные за положительные эффекты физических тренировок при ИБС, находятся на различных уровнях: модификация факторов риска, нейрогуморальные эффекты, молекулярные сосудистые механизмы улучшения вазомоторной функции и региональной перфузии.

Модификация факторов риска

Причиной большинства атеросклеротических ССЗ в промышленно развитых странах является нездоровый сидячий образ жизни, сочетающийся с переизбытком и физической пассивностью. Несоответствие между нашей генетически детерминированной ролью охотников-собирателей, которым в обстановке дефицита пищи приходилось постоянно бороться за выживание, и современным (потребительским) образом жизни привело к тому, что у значительной части населения развились заболевания или состояния, известные как факторы сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия и другие.

Все они в значительной степени являются следствием низкой физической активности, что и объясняет целебный эффект физических тренировок. В метаанализе, включившем 72 исследования и 105 изученных групп, показано, что физические тренировки выносливости приводят к достоверному снижению амбулаторного АД во время сна (на 3,0/2,4 мм рт.ст.) и в дневное время (на 3,3/3,5 мм рт.ст.). Снижение АД в покое было более выраженным в 30 исследованиях у больных с артериальной гипертензией (-6,9/-4,9 мм рт.ст.), чем в других (-1,9/-1,6 мм рт.ст.).

В этом метаанализе снижение массы тела составило 1,2 кг, объема талии - 2,8 см, процента жировой ткани - 1,4% и индекса инсулинорезистентности НОМА (homeostatic model assessment) - 0,31 Ед. ЛПВП повысились на 0,032 ммоль/л [55]. Силовые тренировки (нагрузки сопротивлением) изучены не так хорошо. Метаанализ девяти рандомизированных контролируемых исследований (12 изученных групп) показал, что динамические силовые тренировки приводят к значимому снижению диастолического АД на 3,5 мм рт.ст. и к недостоверному снижению систолического АД на 3,2 мм рт.ст. [55].

Нейрогуморальные эффекты

Регулярные тренировки выносливости приводят к уменьшению тонуса симпатической и, одновременно, к повышению тонуса парасимпатической нервной системы в состоянии покоя. Эти изменения автономной нервной системы оказывают ряд положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему: снижается ЧСС покоя и, как следствие, уменьшается потребность миокарда в O_2 , удлиняется время миокардиальной перфузии вследствие увеличения продолжительности диастолы. В связи со снижением уровня циркулирующих в крови катехоламинов повышается порог ФЖ. Кроме того, связанное с регулярными тренировками изменение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой позволяет выполнять нагрузку с меньшим приростом ЧСС и АД.

Физические тренировки оказывают положительное влияние и на РААС: доказано, что активность ренина плазмы крови снижается более чем на 20% [55].

Молекулярные механизмы улучшения вазомоторной функции и региональной перфузии

В сущности, снижение региональной миокардиальной перфузии при ИБС обусловлено несколькими взаимосвязанными патогенетическими механизмами: фиксированным стенозом

сосуда, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями микрореологии/системы гемостаза. Физические тренировки могут оказывать влияние на все три механизма.

- Фиксированный стеноз сосуда. Первоначальная гипотеза о том, что физические тренировки приводят к регрессу стеноза венечных артерий, не получила подтверждения у большинства больных. Действительно, обратное развитие процесса атеросклероза наблюдалось только при использовании программ интенсивных тренировок. Однако тренировки любой интенсивности способны замедлить процесс прогрессирования атеросклероза.
- Эндотелиальная дисфункция. С увеличением знаний о значении эндотелиальной дисфункции как облигатного инициирующего этапа развития атеросклероза все больше внимания уделяется взаимодействию физической нагрузки, вызываемым ею напряжением сдвига и функцией сосуда. Гамбрехт (Hambrecht) показал, что 4-недельные тренировки улучшают вазомоторную функцию венечных артерий при стабильной ИБС [56] (рис. 25.15), увеличивают экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы в образцах левой внутренней грудной артерии, забранных во время АКШ. Поскольку прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых событий доказано, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации после физической нагрузки может рассматриваться как важный механизм, обеспечивающий благоприятное влияние физических тренировок на прогноз больных (рис. 25.16).

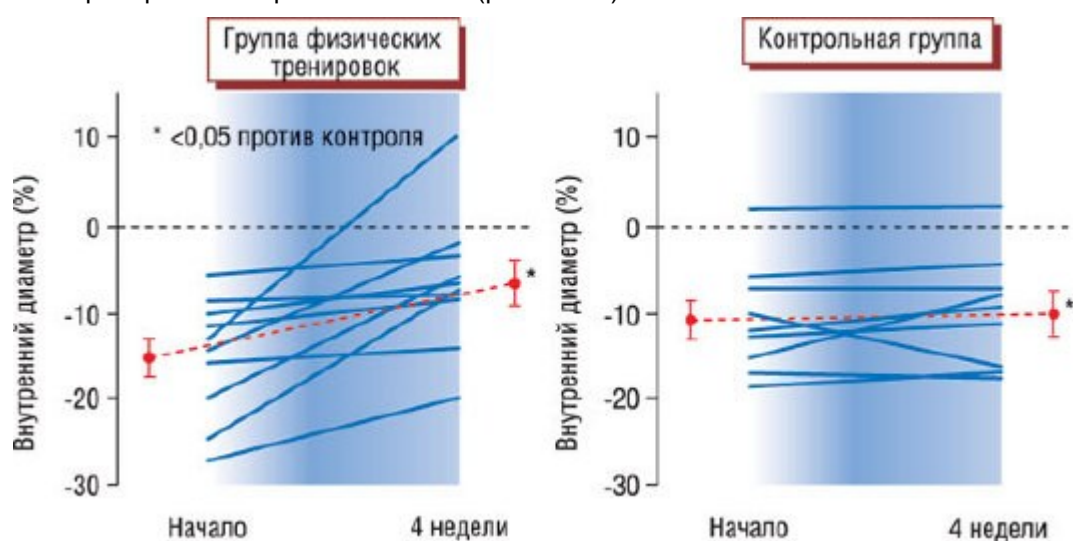


Рис. 25.15. 4-недельные физические тренировки ассоциируются со значимым ослаблением патологической вазоконстрикции у больных со стабильным течением ИБС. Это подтверждает благоприятный эффект тренировок на эндотелиальную функцию венечных артерий и перфузию миокарда. Источник (с разрешения): Hambrecht R., Wolff A., Gielen S. et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 454-460.

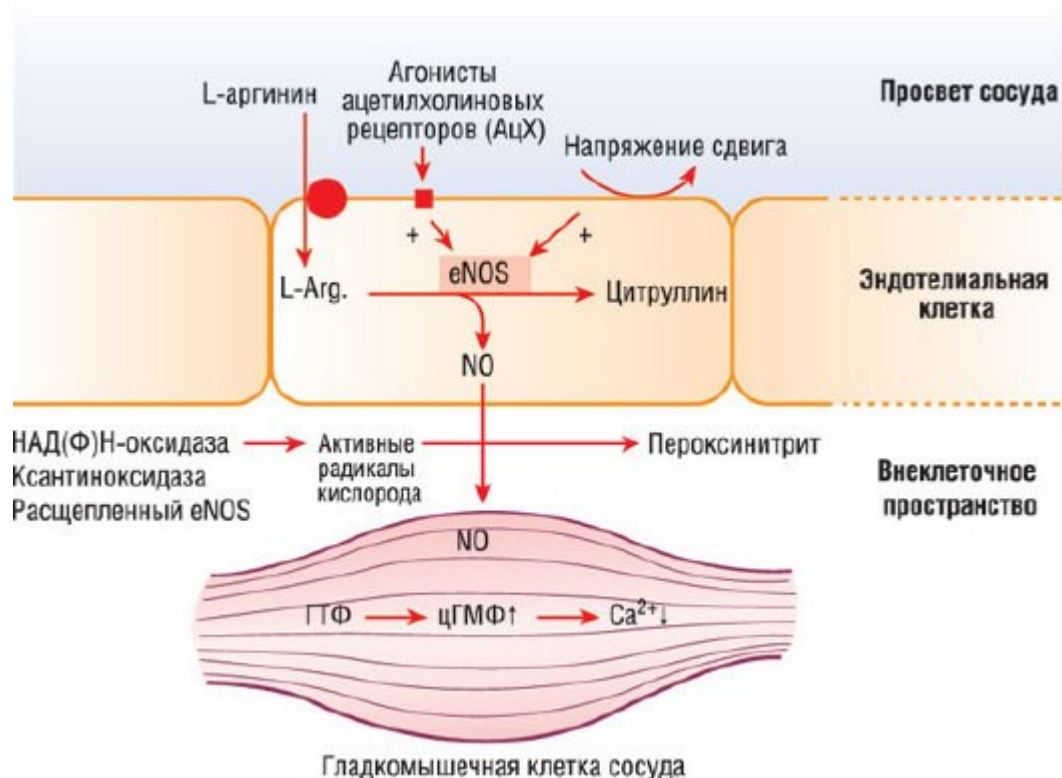


Рис. 25.16. Функционирование неповрежденного эндотелия зависит от ряда событий, приводящих к генерации медиатора вазодилатации оксида азота (NO): L-аргинин, предшественник молекулы NO, активно транспортируется в эндотелиальные клетки и может запасаться во внутриклеточных везикулах до момента его использования в качестве субстрата для выработки NO под действием ключевого фермента этого процесса - эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Этот фермент может быть активирован посредством фосфорилирования в ответ на ацетилхолин или в ответ на механический стимул, такой как ламинарное напряжение сдвига. NO поступает в гладкомышечные клетки сосудов посредством диффузии. Однако в процессе диффузии NO может подвергаться деградации под воздействием химически активных форм кислорода, продуцируемых ферментативной системой эндотелиоцитов, например НАД(Ф)Н-оксидазой, ксантиноксидазой или расщепленной eNOS, которые преобразуют молекулярный O₂ в его активную форму (анион супероксид) в отсутствие кофактора тетрагидробиоптерина. В гладкомышечных клетках сосудов NO активирует гуанилатциклазу и увеличивает продукцию цГМФ, что приводит к уменьшению концентрации внутриклеточного кальция и расслаблению гладкомышечной клетки.

- **Микрососудистая функция.** Физические тренировки повышают в резистивных сосудах чувствительность к аденозину. Длительные нагрузки вызывают не только функциональные, но и морфологические изменения микрососудистого русла вследствие увеличения общей площади его поперечного сечения (более чем на 37% после 16 нед тренировок). В результате сосудистое сопротивление снижается, а кровоток (максимальный сосудистый резерв) возрастает. В последние годы было продемонстрировано, что физические тренировки мобилизуют эндотелиальные клетки-предшественники костного мозга, которые встраиваются в область повреждения эндотелия (тем самым улучшая его функцию) или формируют совершенно новые сосуды в процессе, называемом ангиогенезом [57, 58].

- **Вязкость крови.** Показано, что длительные регулярные физические тренировки выносливости уменьшают постнагрузочное усиление функции тромбоцитов, увеличивают в них содержание цГМФ и подавляют свертываемость. Таким образом, снижение риска тромбообразования при ИБС на фоне длительных регулярных физических тренировок доказано. Улучшение реологических свойств крови за счет уменьшения ее вязкости является дополнительным положительным эффектом физических тренировок.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Традиционно любой вид энергичных физических нагрузок не приветствовался при ХСН из-за опасения, что дополнительная гемодинамическая нагрузка приведет к дальнейшему ухудшению

сократительной функции миокарда. Однако данное мнение было опровергнуто отсутствием корреляции между функцией ЛЖ и работоспособностью у больных с ХСН. В 1990 г. установлены факторы, обуславливающие плохую переносимость физических нагрузок при ХСН и являющиеся потенциальными точками приложения физических тренировок: периферическая гипоперфузия вследствие нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, слабость дыхательной мускулатуры, глубокие метаболические, морфологические и функциональные нарушения скелетной мускулатуры.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При наличии ХСН пациенты имеют более высокую смертность и заболеваемость, чем при большинстве других заболеваний сердца (особенно ИБС стабильного течения). Поэтому в имеющихся в настоящее время рекомендациях эти больные выделены в группу высокого риска развития осложнений в процессе участия в программах физических тренировок. Как уже упоминалось, это предполагает более детальное диагностическое обследование перед началом тренировок, включающее ЭхоКГ и эргометрию с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях.

Однако в проспективных исследованиях физических тренировок у больных со стабильным течением ХСН серьезные осложнения были на удивление редки и, в основном, представлены постнагрузочной гипотензией, предсердными и желудочковыми аритмиями, утяжелением симптомов ХСН.

Противопоказания для проведения физических тренировок при ИБС применимы и к больным с ХСН. Хотя риск физических тренировок у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма никогда не изучался, в большинстве исследований исключались больные с доказанными желудочковыми аритмиями [IV градация по классификации Лауна (Lown) во время холтеровского мониторирования]. Физические тренировки после имплантации ИКД представляются безопасными и вполне выполнимыми [59, 60].

Хотя интенсивные неконтролируемые нагрузки могут привести к декомпенсации ХСН, отсутствуют сообщения об увеличении частоты отека легких при долгосрочных субмаксимальных тренировках пациентов со стабильным течением ХСН.

НАЧАЛО ТРЕНИРОВОК

Основу физических тренировок при ХСН составляют аэробные нагрузки постоянной (во время одного занятия) мощности на уровне 50-80% пикового потребления кислорода, длительностью 15-30 мин 3-5 раз в неделю. Пациентам с выраженной клинической симптоматикой, с очень низкой симптом-лимитированной толерантностью к нагрузкам (<75 Вт) может потребоваться укорочение тренировки и применение нагрузок низкой интенсивности (50% пикового потребления кислорода). В случае хорошей переносимости этого режима продолжительность занятия должна быть увеличена, затем может быть повышена и интенсивность нагрузки.

В небольшом исследовании Вислофа (Wisloff) и соавт. показано, что интервальные тренировки с меняющейся интенсивностью нагрузки до 95% пороговой ЧСС обладают даже большей эффективностью в отношении ремоделирования ЛЖ, улучшения аэробной способности, эндотелиальной функции и качества жизни больных ХСН, перенесших ИМ, по сравнению с тренировками умеренной постоянной интенсивности на уровне 70% пороговой ЧСС [61].

В последнее время силовые тренировки рассматриваются как вмешательство с анаболическим эффектом, препятствующее истощению, часто встречающемуся при прогрессирующей ХСН. До сих пор проспективные рандомизированные клинические исследования безопасности и эффективности силовых тренировок при ХСН отсутствуют. По данным обсервационных исследований, непродолжительные силовые упражнения, выполняемые одной конечностью, кажутся безопасными.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Результаты метаанализа исследований физических тренировок у больных с ХСН EXTRA-MATCH (Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure, Метаанализ исследований физических тренировок у больных с ХСН), включившем 801 больного ХСН, подтвердил значимое снижение общей смертности на 35% (относительный риск 0,65; ДИ 0,46-0,92, $p=0,015$) и частоты госпитализаций (относительный риск 0,72; ДИ 0,56-0,93, $p=0,018$; рис. 25.17) [49].

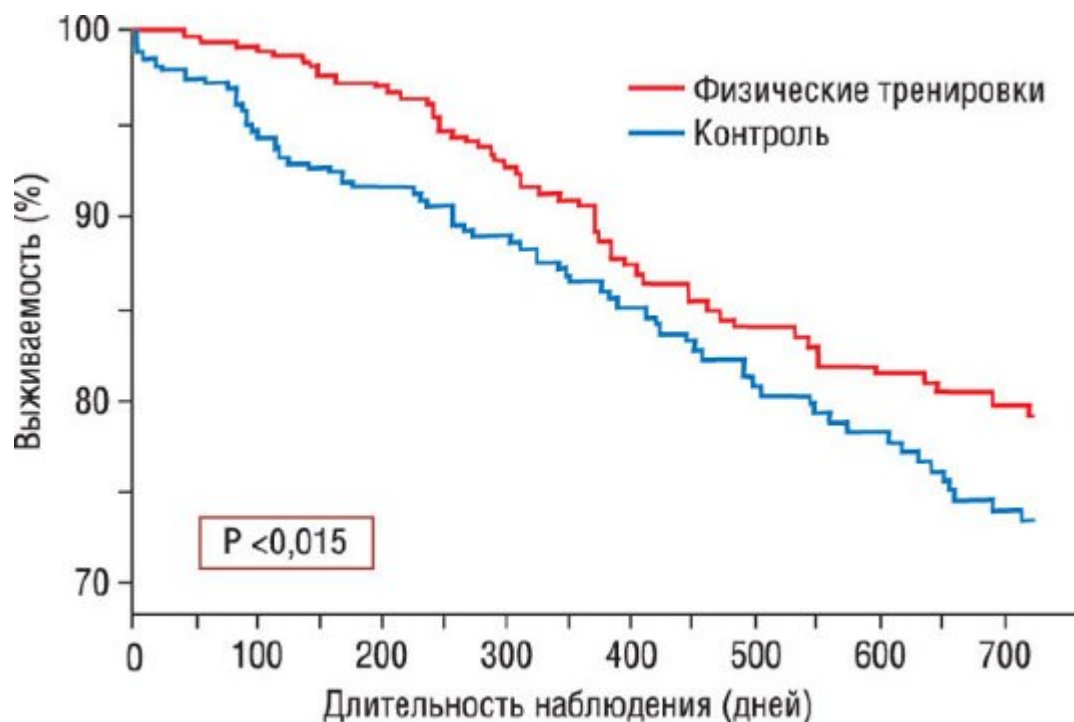


Рис. 25.17. В метаанализе, включившем более 800 больных с ХСН, рандомизированных в 2 группы (физических тренировок и контроля), результаты длительного наблюдения доказали значимое снижение смертности в группе вмешательства. Источник (с разрешения): Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P. et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) // BMJ. - 2004. - Vol. 328. - P. 189.

Эти благоприятные результаты простимулировали начало проспективного рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности физических тренировок, как метода лечения пациентов с ХСН; первичная конечная точка - смертность от всех причин или госпитализация в течение 2 лет наблюдения. В исследовании HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training, CH: контролируемое исследование результатов физических тренировок) все включенные пациенты (2331) были рандомизированы или в группу физических тренировок на выносливость длительностью 120 мин в неделю, или в группу обычного лечения. В этом исследовании снижение смертности и частоты госпитализаций не достигло уровня статистической значимости (рис. 25.18-25.20). Наиболее вероятно, это явилось результатом недостаточной приверженности больных к рекомендованной интенсивности тренировок, которые, по протоколу, были неконтролируемыми: после первого года средняя продолжительность тренировок снизилась до 50 мин в неделю, это менее чем половина рекомендованной [62]. В свете этих данных сделано заключение о том, что физические нагрузки безопасны у больных с ХСН, однако их эффективность зависит от приверженности больных к предписанному протоколу тренировок.

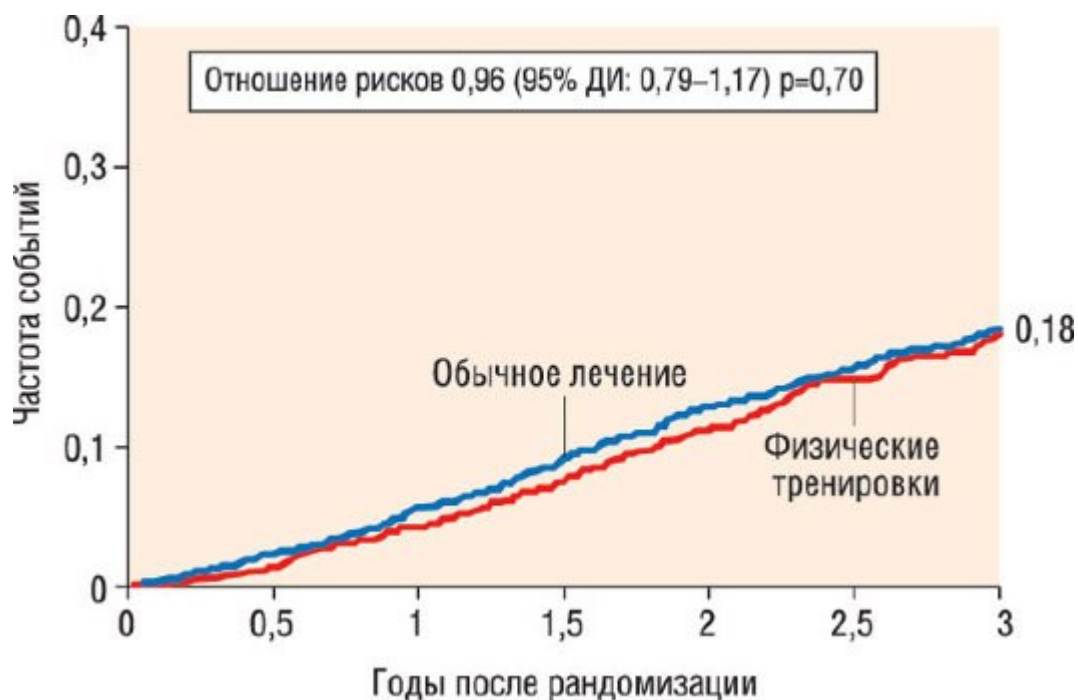


Рис. 25.18. Смертность от всех причин незначительно снизилась за 2 года физических тренировок больных со стабильным течением ХСН, в соответствии с данными исследования HF-ACTION. Источник (с разрешения): O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial // JAMA. - 2009. - Vol. 301. - P. 1439-1450.

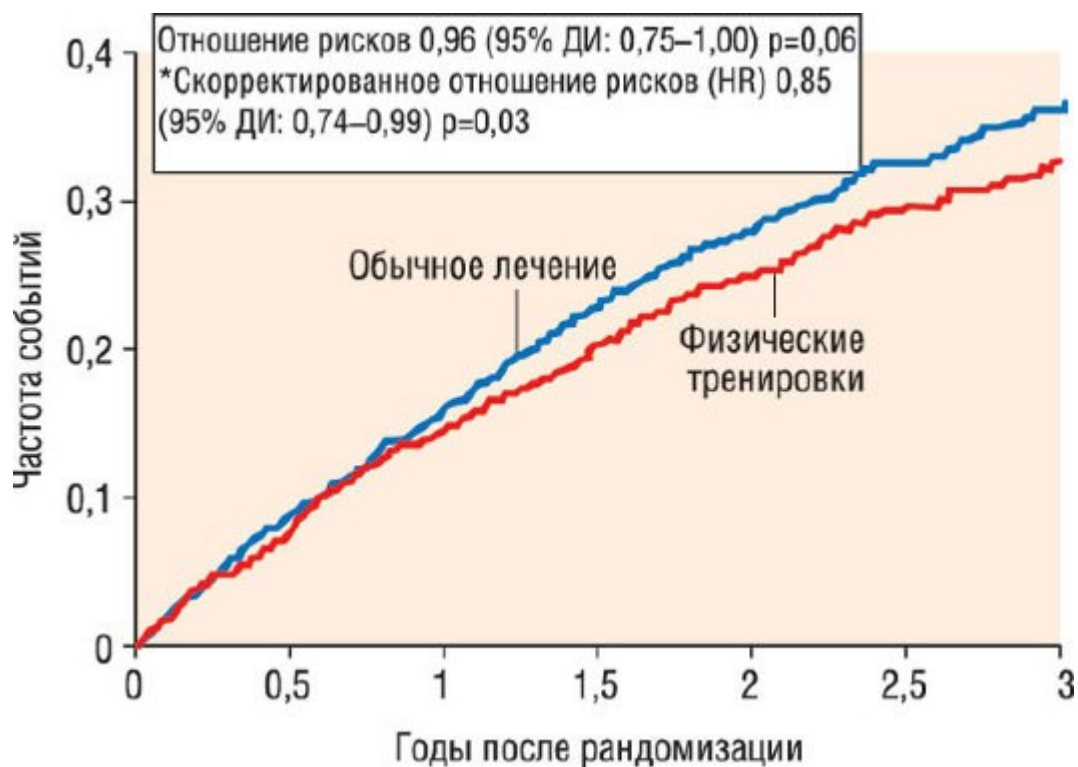


Рис. 25.19. Для вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность или госпитализация, связанная с СН) исследование HF-ACTION продемонстрировало умеренное (15%), но статистически значимое снижение риска в группе физических тренировок. Источник (с разрешения): O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial // JAMA. - 2009. - Vol. 301. - P. 1439-1450.

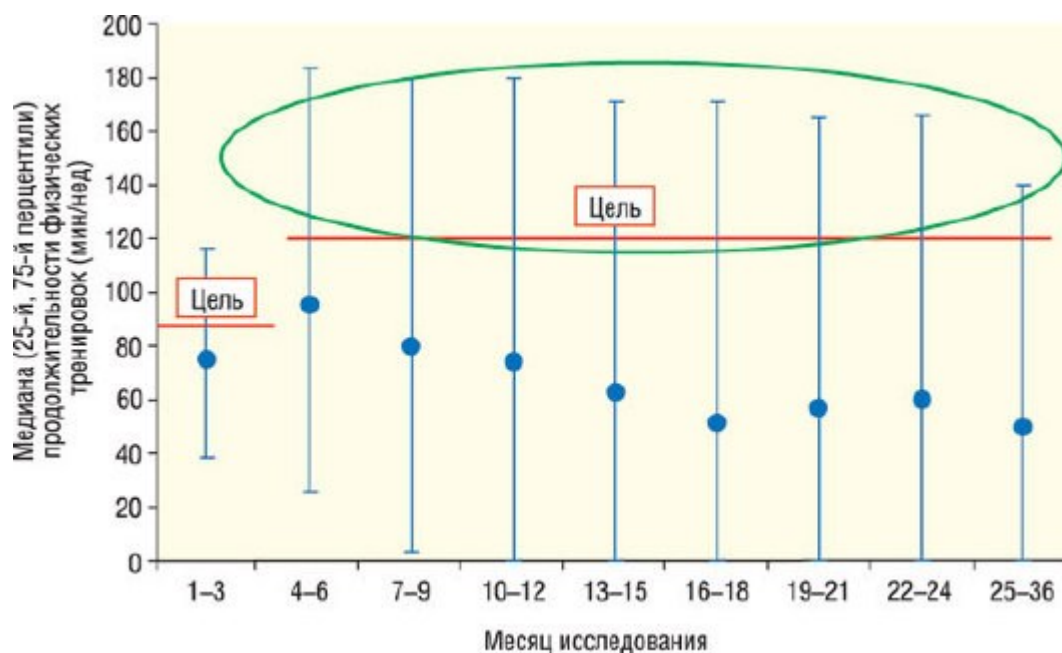


Рис. 25.20. Исследование HF-ACTION. Приверженность к протоколу физических тренировок. Разочаровывающие результаты исследования HF-ACTION (не была достигнута первичная конечная точка - снижение общей смертности или частоты госпитализаций) наиболее вероятно явились следствием недостаточной приверженности больных к режиму физических тренировок в течение периода наблюдения свыше 2 лет: через 1 год <60% больных достигли рекомендованной продолжительности тренировок 90 мин в неделю. Даже эта целевая продолжительность аэробной тренировки в неделю значительно меньше, чем в большинстве исследований, включенных в метаанализ Пьеполи М.Ф. (Piepoli M.F.).
 Источник (с разрешения): Whellan D.J., O'Connor C.M. Efficacy and safety of exercise training as a treatment modality in patients with chronic heart failure: results of a randomised controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION) // Presentation at the AHA Scientific Sessions, 2008.

Что касается симптоматического эффекта, недавний метаанализ рандомизированных клинических исследований Европейской группы по физическим тренировкам при ХСН (European Heart Failure Training Group) выявил в группе физических тренировок увеличение пикового потребления кислорода до $2 \text{ мл}/(\text{кг} \times \text{мин}^{-1})$, по сравнению с контрольной группой прирост составил 14-31%. Несмотря на скромное абсолютное значение, прирост пикового потребления кислорода около 20% приводит к значительному улучшению качества жизни большинства больных.

Физические тренировки не ухудшают сократительную функцию сердца; в одном проспективном рандомизированном исследовании наблюдалось даже небольшое, но статистически значимое повышение ФВ и уменьшение кардиомегалии (рис. 25.21) [63].

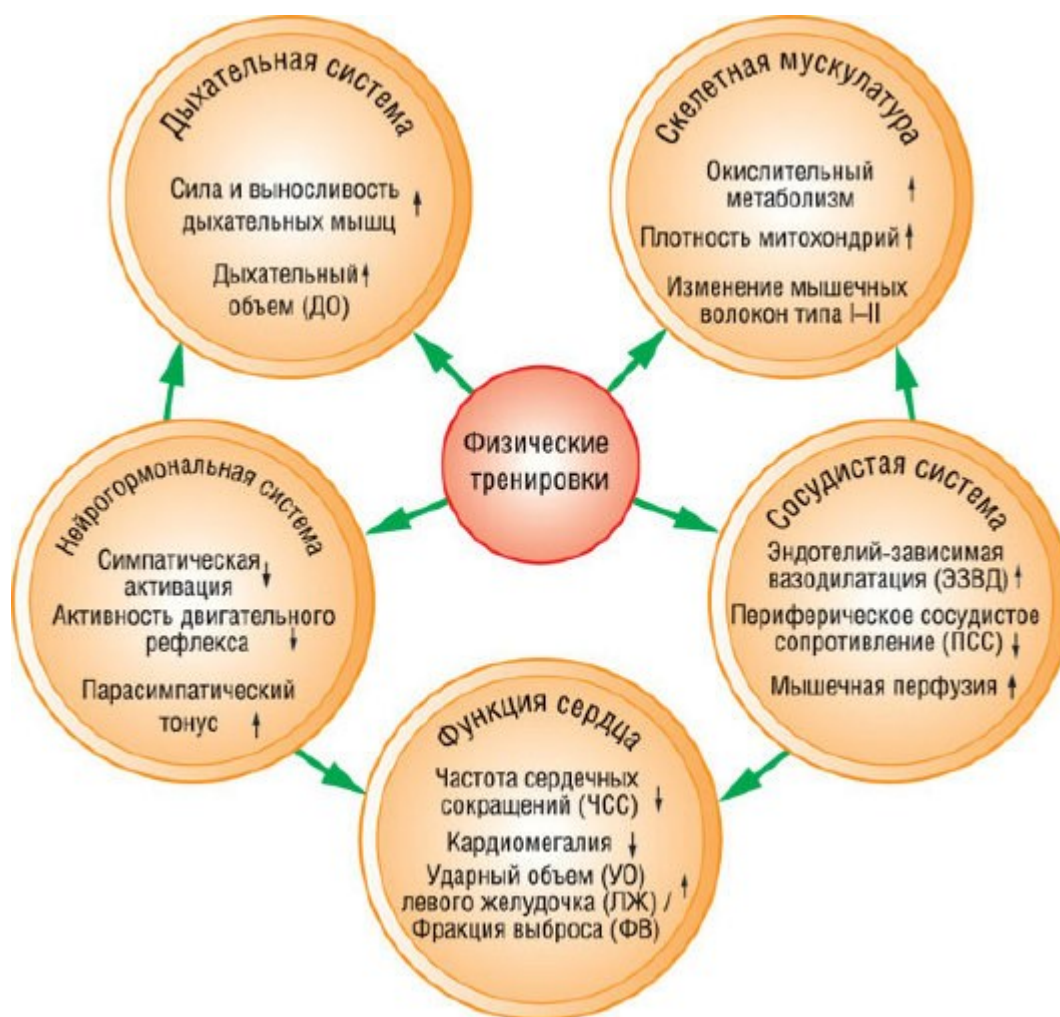


Рис. 25.22. Влияние физических тренировок на различные системы организма при ХСН. Влияние на функцию сердца, вероятно, опосредуется уменьшением нейрогормональной активации и снижением постнагрузки. Источник (с разрешения): Gielen S., Schuler G., Hambrecht R. Benefits of exercise training for patients with chronic heart failure // Clin. Geriatrics. - 2001. - Vol. 9. - P. 32-45.

- Физические тренировки способствуют системной эндотелий-зависимой вазодилатации, особенно у больных ХСН [65, 66]. Это приводит к снижению постнагрузки и увеличению периферической перфузии. В ответ на программы контролируемых физических тренировок у пациентов с ХСН выявляется повышение уровня циркулирующих клеток-предшественников эндотелиоцитов, которые считаются эндогенными медиаторами регенерации сосудов и восстановления их функции; этим, частично, может быть объяснено улучшение эндотелиальной функции после физических тренировок [67].
- Наиболее вероятно, что в результате снижения постнагрузки происходит небольшое улучшение сократительной функции сердца, что наблюдалось через 6 месяцев физических тренировок [63]. До сих пор отсутствуют сообщения о прямом влиянии физических тренировок на сердце больных ХСН.
- Физические тренировки приводят к снижению на 25-32% уровня циркулирующих в крови ангиотензина II, альдостерона и предсердного натрийуретического пептида (рис. 25.23) [68].

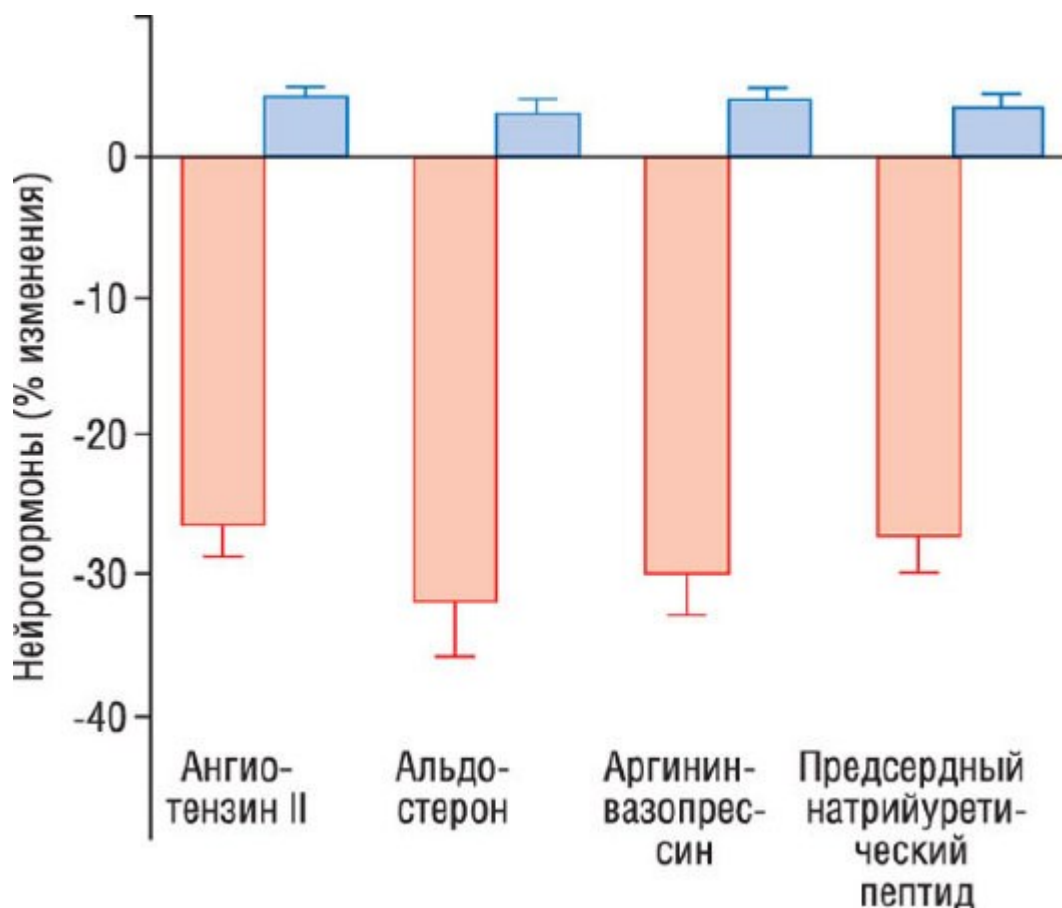


Рис. 25.23. Брайт (Braith) и соавт. описали резкое снижение уровня циркулирующих в крови нейрогормонов после долговременных физических тренировок больных с ХСН [красные столбцы - группа физических тренировок, синие столбцы - группа контроля, все изменения статистически значимы ($p < 0,05$) относительно группы контроля].

- Было обнаружено, что одышка у больных с ХСН связана с работой и силой мышц, обеспечивающих вдох, которая у этих пациентов значительно снижена. Как общие физические тренировки, так и селективные тренировки дыхательной мускулатуры улучшают механику дыхания и физическую работоспособность. Кроме того, прерывистое дыхание, которое может наблюдаться при ХСН как вариант патологического дыхания, значительно улучшается под действием физических тренировок на выносливость.

- ХСН приводит к глубоким изменениям морфологии, метаболизма и функции скелетных мышц, которые являются не только следствием нетренированности, но и представляют собой характерные процессы, вызываемые системным нейрогормональным и воспалительным ответом при ХСН. Все эти нарушения скелетных мышц поддаются положительным изменениям в процессе физических тренировок: на ультраструктурном уровне - увеличивается объемная плотность митохондрий, содержащих цитохром С, что позволяет усилить окислительное фосфорилирование. Недавние исследования показали, что, в дополнение к нормализации обменных процессов, физические тренировки, вероятно, способны вызвать обратное развитие процессов воспаления, активируемых в скелетных мышцах увеличением экспрессии цитокинов [69]. Эти изменения также могут предотвращать развитие апоптоза, связанного со снижением содержания инсулиноподобного фактора роста в скелетной мускулатуре [70, 71]. Кроме того, физические тренировки способствуют замедлению катаболизма белков в поперечнополосатых мышцах.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ

В отличие от ситуации при стабильно протекающей ИБС или ХСН, пациенты, перенесшие операцию на сердце, сталкиваются с некоторыми дополнительными проблемами: операции на открытой грудной клетке часто ассоциируются с ухудшением функции внешнего дыхания со снижением дыхательного объема в раннем послеоперационном периоде, болью при дыхании и подъеме рук, снижением массы вследствие катаболизма, связанного со значительной травмой, снижением мышечной силы в результате иммобилизации.

В то время как целью физических тренировок при ИБС/ХСН является повышение исходного уровня работоспособности, первой задачей КР после операции на сердце и коррекции ограничивающих переносимость нагрузки кардиальных нарушений является восстановление дооперационного уровня физической и социальной активности и профилактика послеоперационных осложнений, таких как пневмония, тромбоз глубоких вен нижних конечностей. После полного заживления раны грудной клетки физические тренировки должны быть продолжены для полного восстановления работоспособности, соответствующей расширенным после операции возможностям сердечно-сосудистой системы.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ограниченные физические нагрузки в виде мобилизации применяются непосредственно после операции в отделении интенсивной терапии. В условиях тщательного контроля и постоянного наблюдения имеется очень мало противопоказаний к нагрузкам: тяжелые нарушения ритма сердца, выраженная декомпенсация сердечной деятельности, паралич или нарушения опорно-двигательного аппарата, препятствующие выполнению упражнений. Даже при наличии нетяжелого острого заболевания (послеоперационного инфекционного процесса) контролируемая мобилизация и дыхательные тренировки должны быть продолжены.

Для начала необходимо соблюдать показания/противопоказания к физическим тренировкам, которые были изложены в предыдущих разделах. Пациенты должны находиться в стабильном состоянии. Оценка риска проводится в соответствии с критериями низкого, среднего и высокого риска.

НАЧАЛО ТРЕНИРОВОК

Мобилизация, включающая активные и пассивные упражнения, дыхательные упражнения, ходьбу, может быть начата непосредственно после операции. В случае нормально протекающих процессов заживления послеоперационной раны могут быть начаты обычные физические аэробные тренировки выносливости. Для предотвращения уменьшения мышечной силы/массы, ассоциирующегося с длительным постельным режимом, в тренирующую программу могут быть включены силовые упражнения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Ни одно из трех рандомизированных исследований физической реабилитации после АКШ не дает возможности оценить влияние физических тренировок на прогноз. Однако они значительно повышают работоспособность и максимальное потребление кислорода, не изменяя липидный состав сыворотки крови.

Хотя количество исследований ограничено, тренировки представляются особенно полезными у больных после трансплантации сердца в связи с тем, что имеющиеся у них обширные периферические изменения сохраняются после трансплантации, если их не лечить с помощью нагрузок.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПРИ АРИТМИЯХ

БОЛЬНЫЕ С КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

У пациентов, у которых частота своего ритма не изменяется в ответ на физическую нагрузку, особые датчики способны измерять уровень физической активности больного, чтобы, в соответствии с ним, пейсмейкер мог адаптировать частоту ритма (симуляция хронотропной способности). Однако некоторым датчикам могут потребоваться стимулы (работа определенных групп мышц), которые отсутствуют при определенных видах физических тренировок. Например, когда пациент с имплантированным кардиостимулятором тренируется на стационарном велотренажере, частотная адаптация может отсутствовать, в отличие от тренировки того же пациента на тредмиле.

БОЛЬНЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ

Пациенты с ХСН и ИКД относятся к подгруппе высокого риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Длительное время учреждения, осуществляющие КР, сопротивлялись включению больных с ИКД в свои тренировочные программы. Это было следствием опасений, что связанное с нагрузкой увеличение ЧСС может вызвать срабатывание функции кардиоверсии и что индуцированные нагрузкой аритмии могут быть более

распространены среди больных с ИКД, по сравнению со всеми больными с ХСН. Крупное ретроспективное наблюдательное исследование 92 больных с ИКД, которые участвовали в 3-месячной программе КР с нагрузками на уровне 60-90% резерва ЧСС, проводившимися 3 раза в неделю, длительностью 90 мин каждая, показало, что только в 1 случае из 92 имело место неадекватное срабатывание ИКД, и связанные с нагрузкой аритмии с адекватным срабатыванием ИКД встречались чаще (5 случаев из 92), однако это не привело к серьезным последствиям. Авторы сделали вывод, что физические тренировки выносливости были и безопасны, и эффективны у больных с ИКД, если нагрузки начинались под медицинским наблюдением и проводились в течение 6 нед [60].

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА ПРИ БОЛЕЗНЯХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

В отличие от ИБС и ХСН только несколько исследований посвящено изучению физических тренировок у больных с пороками сердца. Поэтому рекомендации менее надежны и основаны на патофизиологических представлениях больше, чем на жестких клинических доказательствах.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Однозначно противопоказания к физическим тренировкам включают все критические и сопровождающиеся тяжелой симптоматикой поражения клапанов на грани декомпенсации сердечной деятельности. Кроме того, аортальный стеноз с площадью аортального отверстия $<0,75 \text{ см}^2$ и максимальным градиентом давления $>50 \text{ мм рт. ст.}$ также обычно рассматривают как противопоказание к участию в программах тренировок. Риск тренировки специфичен для отдельных клапанных поражений.

- Проплапс митрального клапана (ПМК). Считается доброкачественной аномалией, встречается в общей популяции с частотой до 5%, внезапная смерть описывается как редкое осложнение. Физические нагрузки считаются безопасными у пациентов без значимых аритмий в покое и во время нагрузки, без семейного анамнеза внезапной сердечной смерти и без предшествующих тромбоэмболических осложнений или обмороков.
- Митральная регургитация. У больных с ХСН относительная митральная регургитация встречается часто и не исключает начала физических тренировок при условии стабильного состояния пациента (ФК II-III NYHA).
- Митральный стеноз. Пациенты с площадью митрального отверстия $>1,5 \text{ см}^2$ могут безопасно участвовать в обычных занятиях физическими тренировками. При умеренном и тяжелом митральном стенозе (митральное отверстие $<1,5 \text{ см}^2$) выполнение нагрузки обычно ограничено возникновением одышки, эти больные могут переносить только физическое усилие низкой интенсивности. У этих симптомных пациентов лечение митрального стеноза с помощью баллонной вальвулопластики или протезирования должно быть выполнено до начала программы физических тренировок.
- Аортальная регургитация. Пациенты с мягкой и умеренной аортальной регургитацией могут участвовать в тренировках без проблем. Однако диаметр ЛЖ необходимо оценивать каждые 3-6 мес для наблюдения за прогрессированием заболевания.

НАЧАЛО ТРЕНИРОВОК

При пороках сердца изменения постнагрузки или преднагрузки, связанные с изменениями ОПСС, могут существенно влиять на сердечный выброс. По этой причине силовые тренировки с вовлечением больших групп мышц не приветствуются при пороках сердца. Тренировки выносливости - предпочтительно с контролем ЭКГ и АД на начальном этапе - более воспроизводимы в отношении гемодинамической нагрузки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Положительное влияние физических тренировок на прогноз больных с пороками сердца до сих пор не доказано. Преимущества физических тренировок в отношении симптомов заболевания также недостаточно хорошо установлены и основаны, главным образом, на описании отдельных случаев, а не систематических сообщениях. По этой причине представляется разумным предпочесть хирургическое лечение всегда, когда это возможно, и начинать тренировки после операции.

ЧАСТНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ

ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

В течение следующих десятилетий Европа столкнется с беспрецедентными демографическими изменениями: между 2010 и 2030 гг. число пожилых людей в возрасте от 65-79 лет увеличится на 37,4%, увеличение числа лиц в возрасте 80 лет и старше достигнет 57,1% за тот же промежуток времени (рис. 25.24 и 25.25). Чтобы справиться с такой ситуацией, должны быть разработаны стратегии, позволяющие людям 65 лет и старше избежать инвалидизации и обеспечить продление независимой жизни как можно дольше. Число пожилых людей, являющихся пациентами с ССЗ, также будет увеличиваться, поскольку такие заболевания, как ХСН и ИБС, широко распространены в возрасте старше 65 лет.

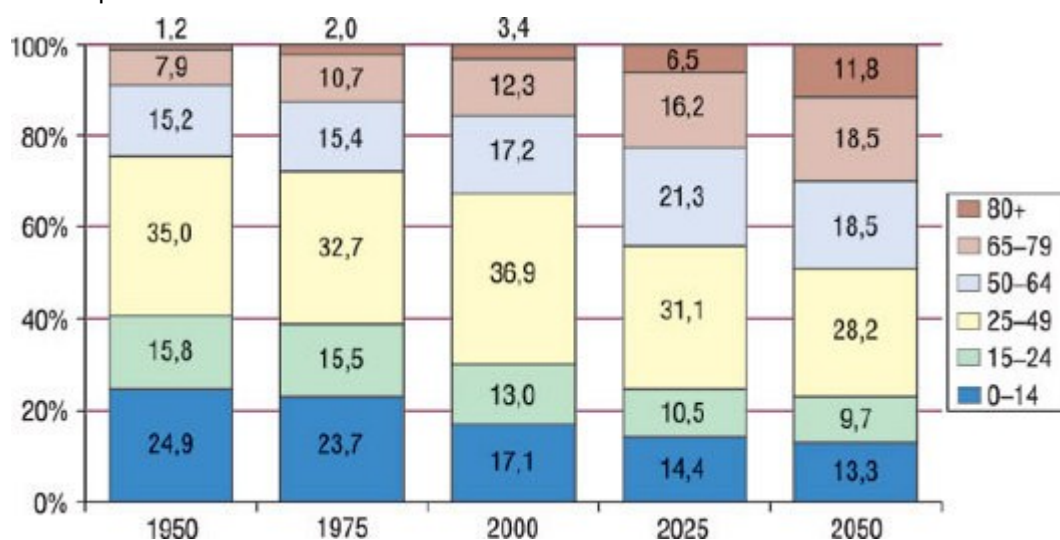


Рис. 25.24. Статистическим управлением европейских сообществ EuroStat опубликован прогноз демографических изменений в Европейском Союзе до 2050 года, который показывает размер ожидающих нас проблем: к 2050 году 30,3% населения будет старше 65 лет - это приблизительно одна треть общества. Источник (с разрешения): Green Paper. Confronting demographic change: a new solidarity between the generations 2005. - Brussels: Commission of the European Communities.

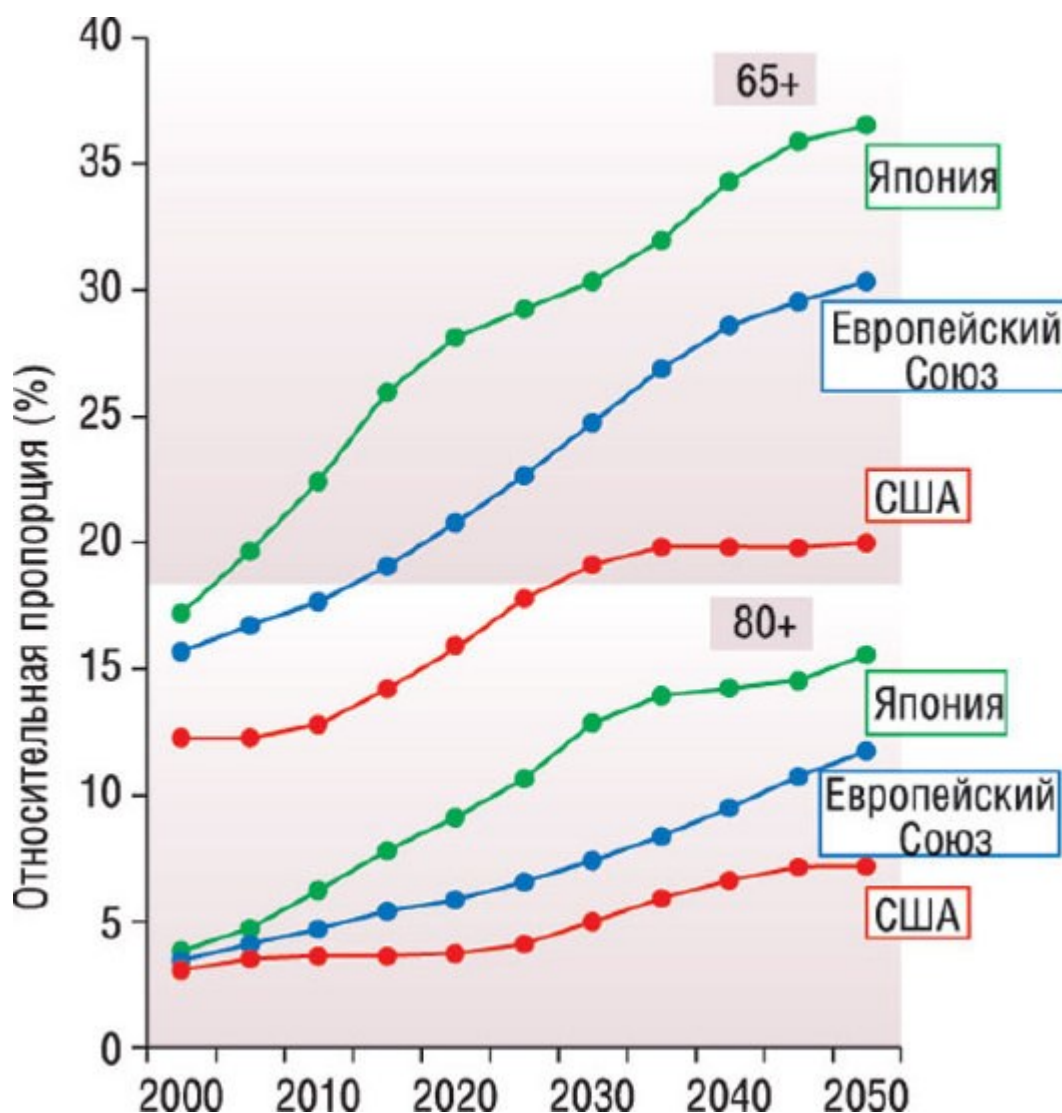


Рис. 25.25. В настоящее время возрастные группы старше 65 и 80 лет растут значительно быстрее других, удваиваясь каждые 20-30 лет. Данные Статистического управления европейских сообществ EuroStat 2004. Источник (с разрешения): Green Paper. Confronting demographic change: a new solidarity between the generations 2005. - Brussels: Commission of the European Communities.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА У ПОЖИЛЫХ

К основным причинам нетрудоспособности в пожилом возрасте относятся депрессии, низкий уровень аэробной работоспособности, низкая масса скелетных мышц и наличие сопутствующих ортопедических заболеваний. Несмотря на это, проведение КР в данной группе пациентов так же эффективно, как и в других, однако начинается с более низкого исходного уровня подготовки. Обследование, предшествующее тренировкам, соответствует рекомендациям, изложенным в предыдущих разделах. Ввиду высокой распространенности ХСН, пожилым пациентам рекомендуется ЭхоКГ.

В начале аэробных тренировок их мощность должна быть тщательно сопоставлена с высоким риском травматизации при чрезмерных нагрузках. Даже нагрузки низкой интенсивности, на уровне 60-65% максимальной ЧСС, оказывают доказанное положительное влияние на работоспособность. Для предотвращения потери мышечной массы упражнения на развитие выносливости часто дополняются силовыми тренировками умеренной интенсивности (например, с эластичными лентами), упражнения выполняют 8-10 раз на уровне 40-60% максимальной ЧСС в первой попытке.

Через 3 мес аэробных тренировок можно ожидать увеличения физической работоспособности на 34-53%. Эффект силовых тренировок - увеличение силы разгибания ног на 35% - сходен у пожилых и более молодых пациентов.

Хотя необходимо продолжение исследований в этой области, имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что КР у пожилых пациентов экономически выгодна, так как даже небольшое улучшение переносимости физических нагрузок и координации движений может сохранить им независимую от посторонней помощи жизнь и предотвратить госпитализацию (рис. 25.26).

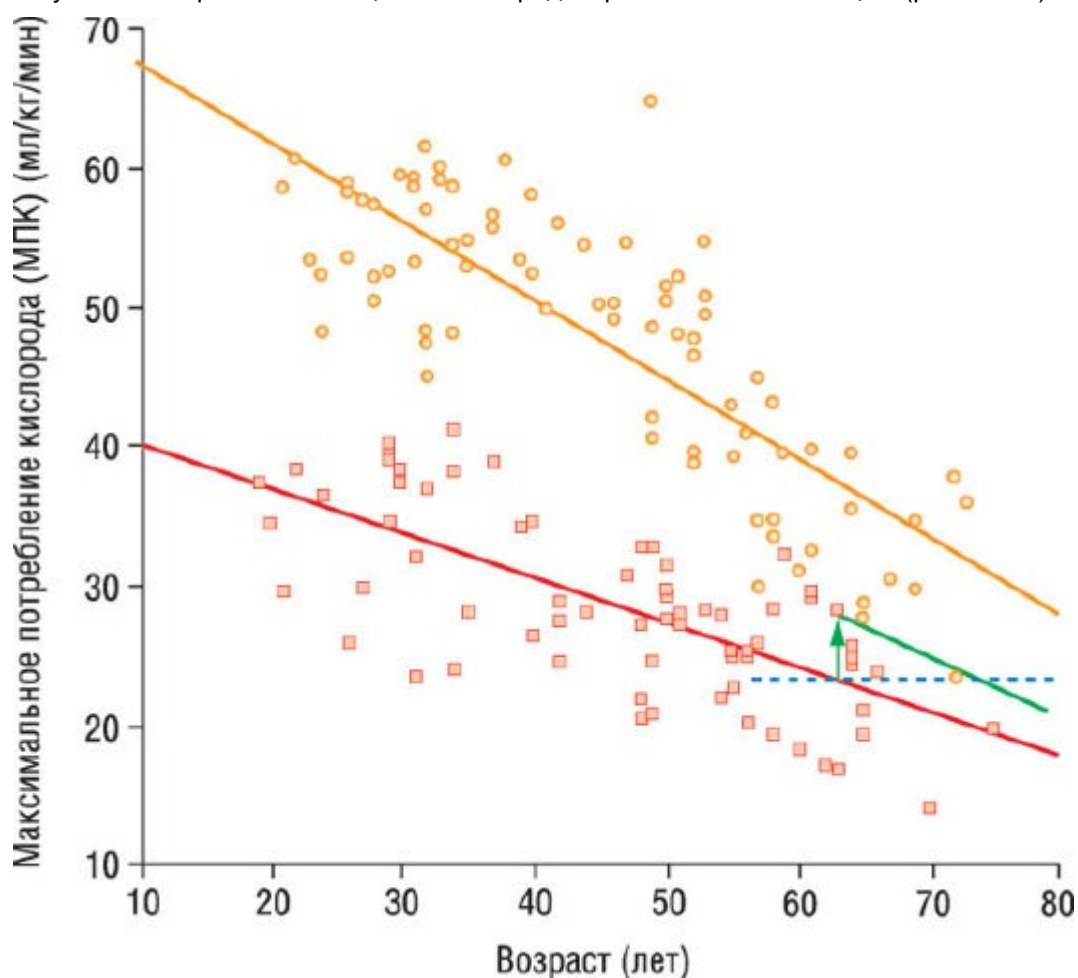


Рис. 25.26. Как у тренированных (оранжевые кружки), так и нетренированных (красные квадраты) здоровых людей с увеличением возраста максимальная работоспособность снижается на 10% каждые 10 лет. Хотя снижение пикового потребления кислорода происходит довольно резко, у тренированных лиц работоспособность остается значительно выше, чем у нетренированных того же возраста. Физические нагрузки увеличивают индивидуальное максимальное потребление кислорода (зеленая стрелка). Обсуждая работоспособность, эквивалентную потреблению кислорода, равному 22 мл/(кг×мин), в качестве необходимого условия самостоятельной, независимой жизни (пунктирная зеленая линия), следует помнить, что физические тренировки, приводящие даже к минимальному приросту работоспособности, значительно продлевают независимую жизнь [до точки, где естественное снижение максимального потребления кислорода (зеленая линия) пересекает голубую пунктирную линию]. Изменено (с разрешения): Tanaka H., Seals D.R. Dynamic exercise performance in Masters athletes: insight into the effects of primary human ageing on physiological functional capacity // J. Appl. Physiol. - 2003. - Vol. 95. - P. 2152-2162.

ВЛИЯНИЕ ЭПИДЕМИИ ОЖИРЕНИЯ

Исследования пациентов с ожирением показывают, что физическая реабилитация (оптимально в сочетании с диетическими программами) эффективна в отношении снижения массы, повышения физической работоспособности и нормализации липидного статуса: уровень ЛПНП снижается, ЛПВП возрастает [72]. У пациентов с ожирением увеличение работоспособности выражено меньше, чем у участников программ реабилитации, имеющих нормальную массу (27 и 39% соответственно). Это может быть следствием сопутствующих ортопедических заболеваний, более низкого исходного уровня тренированности или больших трудностей в мотивации к началу занятий.

ГЕНДЕРНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ

Несмотря на успехи кардиологии, ИМ у женщин продолжает ассоциироваться с более высокой, по сравнению с мужчинами, летальностью (ранней и отдаленной), частотой повторного ИМ и развития ХСН в течение следующих 6 мес. Давно существующее мнение, что ИБС - болезнь мужчин, вносит вклад в гендерные различия кардиальной заболеваемости и смертности и влияет на участие в реабилитационных программах. Только около 20% участников реабилитационных программ - это женщины, при этом они составляют почти 40% всех больных острым ИМ. Женщины значительно реже информированы о реабилитационном вмешательстве и еще реже получают направление в реабилитационный центр от своего лечащего врача [73]. Среди вероятных причин этих гендерных отличий - проблемы медицинского характера (например, высокая распространенность ортопедических заболеваний, таких как остеопороз) и социальные факторы (например, отсутствие собственного автомобиля, уход за мужем).

Гендерные различия в участии в КР особенно нежелательны, поскольку женщины имеют больше модифицируемых факторов риска, чем мужчины, и менее склонны к физической активности.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА У ЖЕНЩИН

Исходные характеристики (перед началом физических тренировок) различны у мужчин и женщин: женщины, по сравнению с мужчинами, имеют более низкую аэробную способность, большую долю жира и меньшую площадь скелетной мускулатуры. Несмотря на это, благоприятное влияние физических тренировок на работоспособность у мужчин и женщин выражено в равной степени: увеличение пикового потребления кислорода может составить 15-30%.

Влияние нагрузок на липиды крови менее убедительно у женщин, отчасти, как следствие менопаузального статуса: поскольку уровень эстрогенов имеет обратную связь с уровнем ЛПНП, гормональный статус в менопаузе оказывает воздействие на выраженность индуцируемых нагрузкой изменений ЛПНП. Однако в одном долгосрочном исследовании выявлено значимое (на 20%) увеличение ЛПВП через 5 лет участия в реабилитационных программах [74]. Сочетание диеты с физическими тренировками эффективно для снижения массы у женщин с исходно избыточной массой тела: в проспективном контролируемом исследовании потеря массы тела составила 5,1 кг в течение 1 года [75] (см. главу 33).

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

При распространенности врожденных пороков сердца 0,8% всех живорожденных, вероятность встретить больного с врожденным пороком сердца среди участников программ КР/физических тренировок оказалась выше, чем ожидалось. Обследование этих пациентов должно проводиться при тесном взаимодействии с детскими кардиологами и быть сосредоточено на семейном анамнезе (касающемся, например, внезапной сердечной смерти, ХСН, глухоты, обмороков и др.) и имеющихся симптомах.

Степень снижения переносимости физических нагрузок отчетливо зависит от типа врожденного порока, его осложнений, касающихся малого круга кровообращения, и полноты коррекции порока при хирургическом вмешательстве. Больные с синдромом Эйзенменгера (Eisenmenger) обычно наиболее плохо переносят физические нагрузки, в то время как больные после хирургической коррекции тетрады Фалло (Fallot) могут испытывать лишь небольшие ограничения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКИМ ТРЕНИРОВКАМ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

В большинстве случаев взрослые пациенты с врожденными пороками сердца обращаются к врачу за рекомендациями по физическим нагрузкам не для участия в программах КР, а потому, что хотят заниматься спортом (см. главу 10). Рекомендации по физической активности основаны на различной ответной реакции сердечно-сосудистой системы на статические и динамические нагрузки (рис. 25.27 и 25.28) и на соотношении статического и динамического компонентов нагрузки в отдельных видах спорта (табл. 25.11).

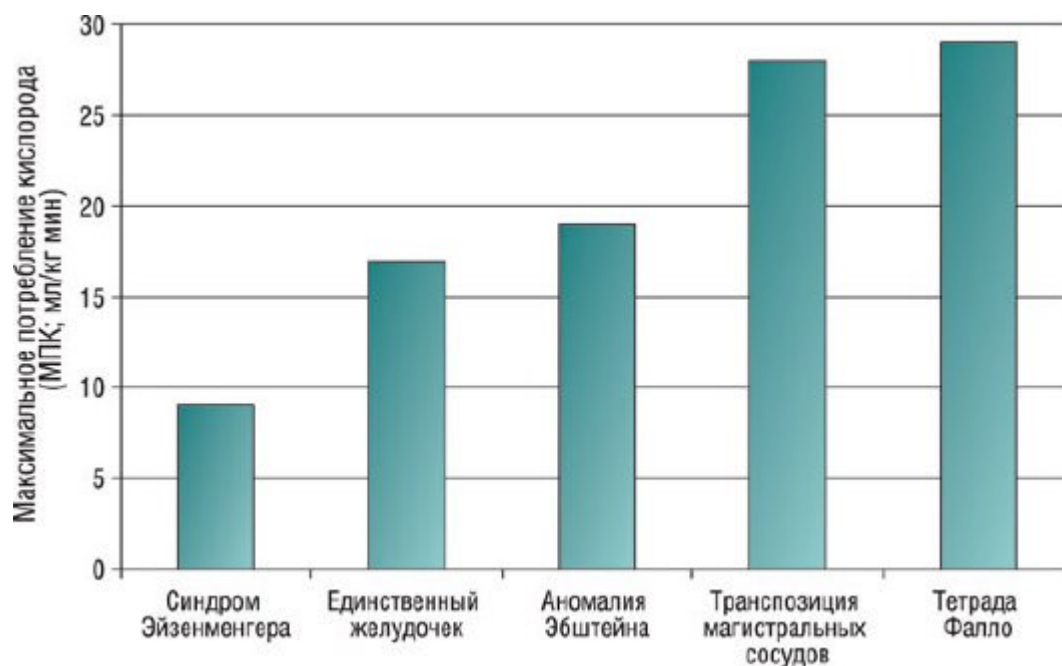


Рис. 25.27. Изменение работоспособности при различных врожденных дефектах сердца по данным кардиопульмонального теста. Заметны существенные различия между больными, имеющими стабильную легочную гипертензию, и теми, у кого отсутствует объемная перегрузка легких в результате или хирургической коррекции, или наличия пульмонального стеноза. Источник (с разрешения): Aboulhosn J., Perloff J.K. Exercise and athletics in adults with congenital heart disease / In Perloff J.K., Child J.S., Aboulhosn J. (eds.) Congenital heart disease in adults. - 3rd edn. - Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009. - 250 p.

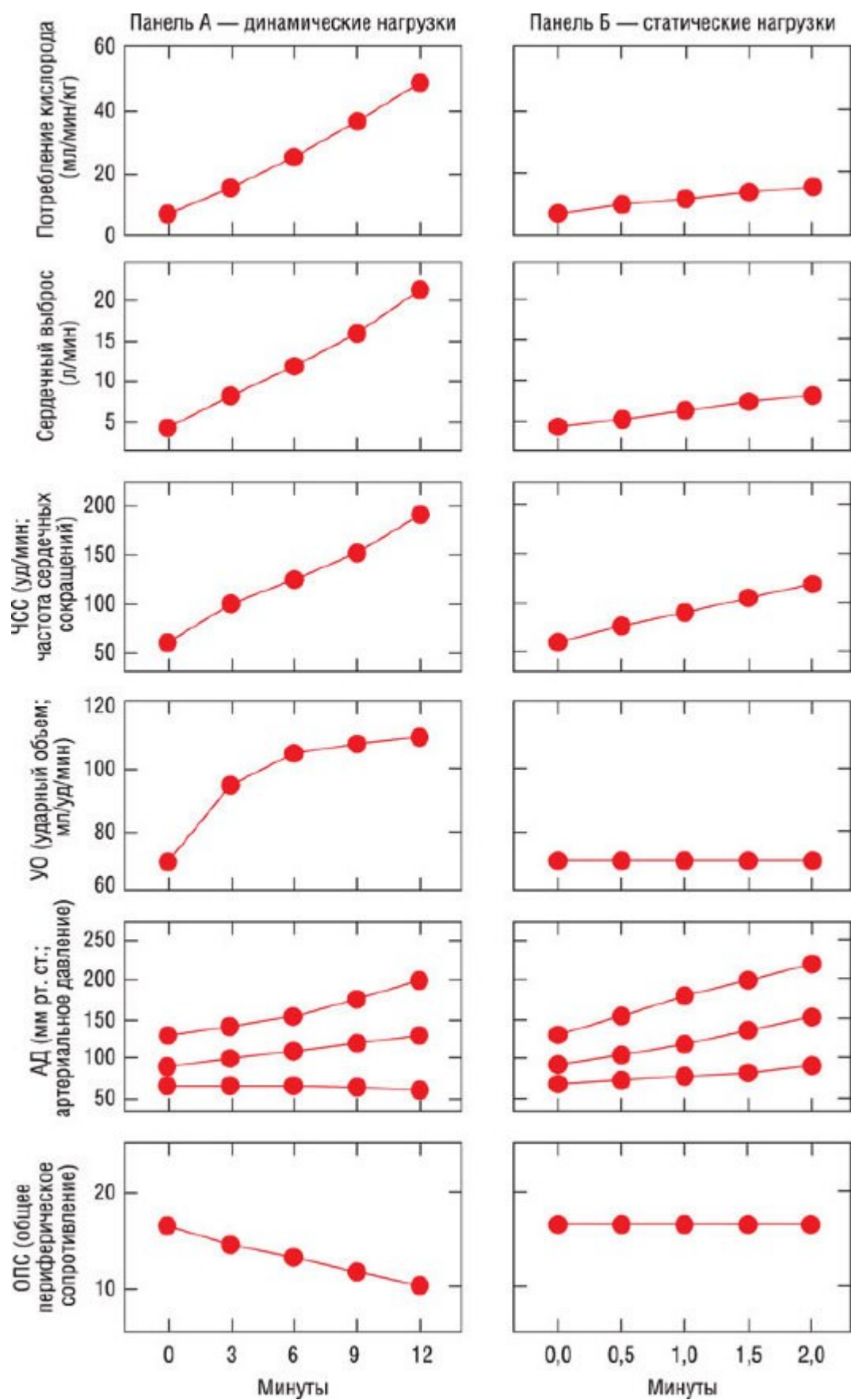


Рис. 25.28. На диаграмме представлены сравнительные данные об эффектах динамических и статических нагрузок. При динамических изотонических нагрузках происходит устойчивое повышение потребления кислорода, сердечного выброса, ЧСС, УО. Эти изменения, сопровождающиеся снижением ОПСС в результате периферической вазодилатации, приводят к улучшению мышечной перфузии. При статических нагрузках с преимущественно

изометрическим напряжением в результате стойкого сокращения мышц периферические сосуды сдавливаются. По этой причине ОПСС не увеличивается, а остается стабильным или имеет тенденцию к повышению. В результате УО и сердечный выброс изменяются мало, в то время как АД может чрезмерно увеличиться. Изменено (с разрешения): Mitchel J.H., Raven P.B. Cardiovascular adaptations to physical activity / In Bouchard C (ed.) Physical Activity, Fitness and Health: International Proceedings and Consensus Statement. - Champain, IL. Human Kinetics. - 1994.

Таблица 25.11. Оценка соотношения изометрической и изотонической нагрузок при различных видах физической активности

Вид активности	Низкая изотоническая (<40% максимальной)	Умеренная изотоническая (40-70% максимальной)	Высокая изотоническая (>70% максимальной)
I. Низкая изометрическая (<20% максимальной)	Бильярд Боулинг Крикет Гольф Стрельба из ружья	Бейсбол Софтбол Настольный теннис Теннис (в паре) Волейбол	Бадминтон Бег на лыжах (классическим ходом) Хоккей на траве* Спортивная ходьба Рэкетбол Бег на длинные дистанции Футбол* Сквош Теннис
II. Умеренная изометрическая (20%-50% максимальной)	Стрельба из лука Автомобильные гонки*† Дайвинг*† Конный спорт*† Мотоциклетный спорт*†	Фехтование Конкур Фигурное катание* Американский футбол* Рodeo*† Регби* Бег на короткую дистанцию (спринт) Серфинг*† Синхронное плавание†	Баскетбол* Хоккей на льду* Бег на лыжах (коньках) Футбол (по австралийским правилам)* Лакросс* Бег (средние дистанции) Плавание Гандбол
III. Высокая изометрическая (>50% максимальной)	Бобслей*† Легкая атлетика (метание) Гимнастика*† Карате/дзюдо*† Парусный спорт*† Скалолазание*† Водные лыжи*† Тяжелая атлетика*†	Бодибилдинг*† Горнолыжный спорт*† Борьба	Бокс* Гребля на байдарках и каноэ/каякинг(сплав по рекам на каяке)* Велоспорт*† Десятиборье Конькобежный спорт

	Виндсерфинг*†		
--	---------------	--	--

Примечание. Давая рекомендации по физическим тренировкам больным с врожденными пороками сердца со сбросом крови, зависящим от постнагрузки, целесообразно отдавать предпочтение видам спорта с преимущественно изотонической нагрузкой (см. также табл. 12.5 и 32.1).

Обозначения: * - опасность физического столкновения; † - повышенный риск потери сознания.

Источник (с разрешения): Aboulhosn J., Perloff J.K. Exercise and athletics in adults with congenital heart disease / In Perloff J.K., Child J.S., Aboulhosn J. (eds.) Congenital heart disease in adults. 3rd edn. - Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009. - 249 p.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Молодые пациенты с ДМПП обычно асимптомны и физически активны, порок остается недиагностированным. Ограничения физической активности возникают при объемной перегрузке малого круга кровообращения и развитии легочной гипертензии вследствие сброса крови слева направо. Коррекция порока в детском возрасте обеспечивает в будущем нормальную работоспособность, после операции, проведенной позже, в подростковом возрасте, могут сохраниться резидуальные гемодинамические нарушения (наиболее устойчива легочная гипертензия).

В соответствии с имеющимися рекомендациями, пациенты с небольшим ДМПП без легочной гипертензии могут заниматься любыми видами спорта. При наличии легочной гипертензии, значительного сброса крови слева направо ($Q_p:Q_s > 1,5:1$) или среднего давления в ЛА в покое >20 мм рт.ст. допустимы только виды спорта с низкоинтенсивными нагрузками. При выраженной легочной гипертензии соревновательные виды спорта необходимо исключить [76].

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

ДМЖП - наиболее распространенный врожденный дефект сердца (15-20%). Выделяют 4 группы больных с ДМЖП в зависимости от направления и объема сброса крови через шунт и легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС). При небольших, гемодинамически незначимых дефектах (при нормальном ОЛСС), неизмененных размерах и функции ЛЖ пациенты могут заниматься всеми видами спорта. Пациенты с умеренно выраженным ДМЖП могут заниматься видами спорта, требующими низкоинтенсивного изотонического напряжения. Через 6 мес или более после успешной хирургической коррекции порока пациенты с нормальным давлением в ЛА, сохранной функцией желудочков и отсутствием аритмий во время эргометрии и холтеровского мониторингирования могут заниматься любыми видами спорта.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Риск физических нагрузок у больных с коарктацией аорты обусловлен, в основном, чрезмерным повышением давления проксимальнее места сужения аорты с развитием таких осложнений, как инсульт, аневризма аорты, гипертрофия и недостаточность ЛЖ. Обследование должно включать измерение АД на всех конечностях, ЭхоКГ, рентгенограмму грудной клетки. При низком градиенте давления (не более 20 мм рт.ст.) в зоне коарктации, нормальном АД в покое, систолическом АД во время нагрузки <230 мм рт.ст., отсутствии аневризмы аорты пациенты могут заниматься всеми видами спорта. Если градиент давления >20 мм рт.ст., имеется артериальная гипертензия, систолическое АД при нагрузке >230 мм рт.ст., аневризма аорты или истончение ее стенок, допустимы только низкоинтенсивные нагрузки (не более 3 МЕТ). После хирургической коррекции порока занятия спортом (за исключением статических нагрузок, т.е. подъема тяжестей) могут быть начаты через 6 мес после операции, если отсутствует резидуальная гипертензия в покое и при физической нагрузке. При резидуальном градиенте >20 мм рт.ст., аневризме аорты или истончении ее стенок рекомендуются только низкоинтенсивные нагрузки.

ТЕТРАДА ФАЛЛО

Патофизиологические проявления тетрады Фалло в значительной степени зависят от обструкции выходного тракта ПЖ и от ОПСС. Изотонические нагрузки у неоперированных больных приводят к снижению ОПСС, что сопровождается увеличением сброса крови справа налево и усилением центрального цианоза. Характерным клиническим признаком тетрады Фалло в данной ситуации

является присаживание больных на корточки - в таком положении усиливается легочная перфузия за счет увеличения ОПСС [77] (см. главу 10).

В этот момент повышение ОПСС может иметь положительный эффект, однако после изолированной изометрической нагрузки может развиваться критическое увеличение ОПСС с резким уменьшением оттока крови из ЛЖ в аорту. Это может привести к потере сознания и, в редких случаях, даже к внезапной сердечной смерти. В связи с этим больным с некорректированной тетрадой Фалло рекомендуется избегать любых физических нагрузок, кроме низкоинтенсивных изометрических.

После успешной хирургической коррекции тетрады Фалло ограничения физических нагрузок зависят от возраста больного, а также степени резидуальной обструкции выходного тракта ЛЖ и сброса крови. Если резидуальная обструкция и сброс крови отсутствуют, размер и функция желудочков не изменены и при нагрузке не выявляются аритмии, ограничения по физической активности не устанавливаются [78, 79].

СПОРТИВНОЕ СЕРДЦЕ (СМ. ГЛАВУ 32)

Адаптация сердца спортсменов к высокоинтенсивным аэробным нагрузкам (>3 ч в неделю) может привести к морфологическим изменениям, которые объединяются понятием "спортивное сердце": дилатация ЛЖ, увеличение УО, гипертрофия ЛЖ, увеличение массы миокарда ЛЖ (рис. 25.29) [80]. Эти морфологические изменения рассматриваются как закономерная компенсаторная реакция на хроническую умеренную объемную перегрузку, ассоциирующуюся с высокоинтенсивными тренировками. Однако при исследовании 1309 спортсменов оказалось, что у 45% из них диастолический размер ЛЖ превышал верхнюю границу нормы (55 мм), по сравнению со здоровыми людьми, ведущими малоподвижный образ жизни [81]. Систолическая функция ЛЖ остается нормальной, а диастолическое наполнение ЛЖ улучшается за счет увеличения максимальной скорости раннего диастолического наполнения.

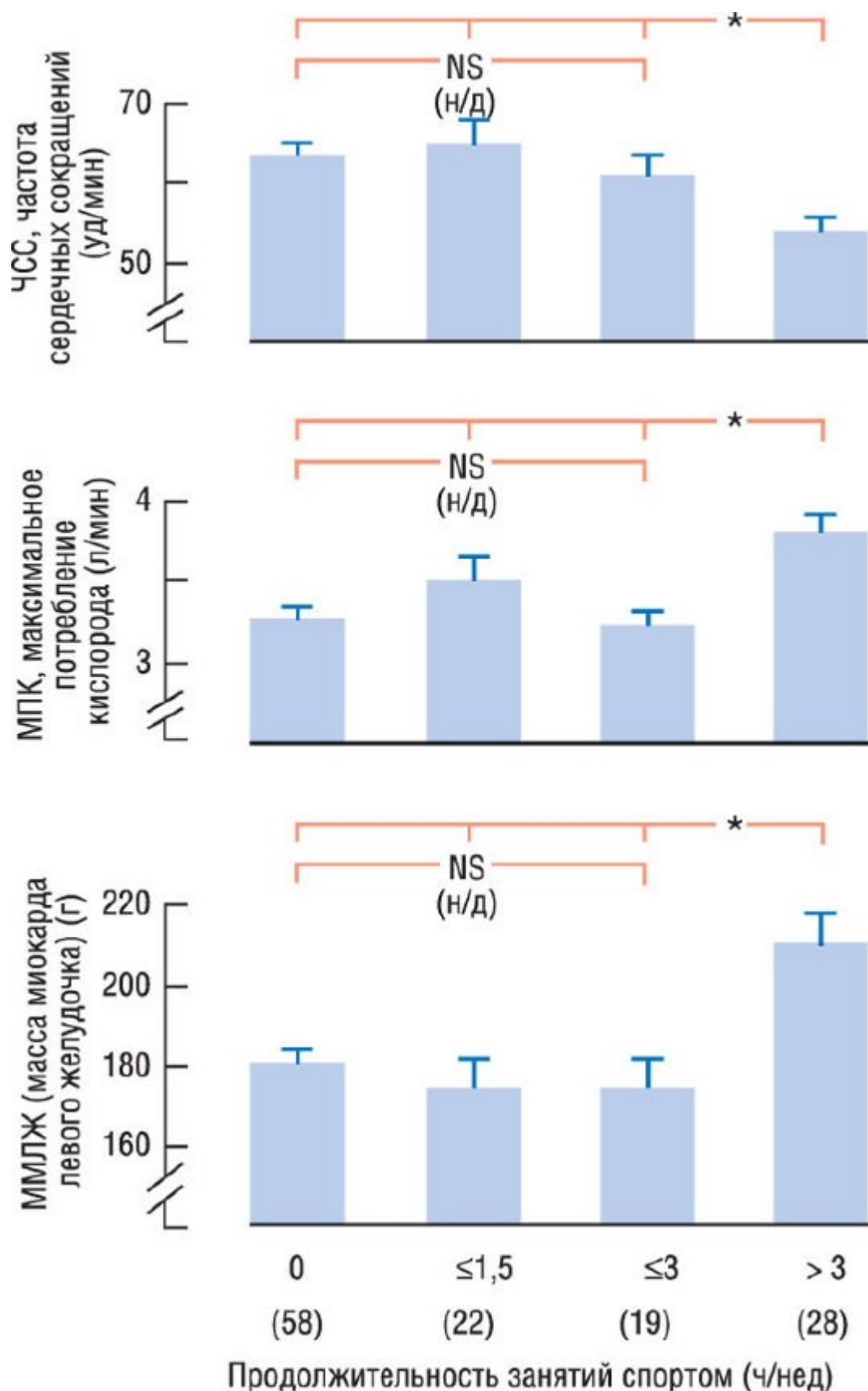


Рис. 25.29. Частота сердечных сокращений, максимальное потребление кислорода и масса ЛЖ у 127 18-34-летних мужчин в зависимости от активности занятий спортом, оцененной по количеству часов занятий спортом в неделю. Источник (с разрешения): Fagard R. Athlete's heart // Heart. - 2003. - Vol. 89. - P. 1455-1461.

Связь между видом спорта и особенностями адаптации сердечно-сосудистой системы впервые отмечена Морганротом (Morganroth) [82]. Он обнаружил увеличение размеров ЛЖ без изменений

толщины его стенок у спортсменов, имеющих преимущественно динамические нагрузки, тогда как виды спорта с преимущественно статическими нагрузками ассоциировались с увеличением толщины миокарда без изменения диаметра ЛЖ. При длительном наблюдении оказалось, что у спортсменов, которые прекратили тренировки, эти изменения быстро подвергаются обратному развитию: толщина миокарда стенок ЛЖ уменьшается на 15-33% в течение 1-13 нед.

Ключевой задачей является проведение дифференциального диагноза между спортивным сердцем и такими заболеваниями, как гипертрофическая кардиомиопатия, дебют дилатационной кардиомиопатии, артериальная гипертензия и другими. Томас (Thomas) определил предельные значения эхокардиографических показателей для здоровых спортсменов:

- толщина стенок ЛЖ <13 мм;
- отношение толщины МЖП к толщине задней стенки <1,3;
- КДР ЛЖ ≤60 мм;
- масса миокарда ЛЖ ≤294 г для мужчин и ≤198 г для женщин [83].

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В соответствии с современными рекомендациями, КР должна быть многофакторным, комплексным длительным процессом, который включает врачебную помощь и оптимизацию лечения (медикаментозного или интервенционного) для облегчения/устранения симптомов; обследование, соответствующее сердечно-сосудистому риску; физические тренировки; обучение и консультирование по вопросам снижения риска, изменения образа жизни с использованием поведенческих методик и привлечением членов семьи для достижения этих изменений; профессиональное консультирование; адекватное динамическое наблюдение, поддержание готовности и мотивации к выполнению рекомендаций по модификации образа жизни и фармакотерапии (см. табл. 25.12) [1, 5, 84, 85].

Таблица 25.12. Компоненты программы кардиологической реабилитации

Компонент программы	Задачи	Цели
Начальное (исходное) обследование	Сбор анамнеза и физикальное обследование. Оценка факторов риска. Регистрация ЭКГ в покое и при физической нагрузке. Определение суммарного риска. Оценка профессионального статуса и подготовка профессиональных рекомендаций	Разработка плана профилактических мероприятий в сотрудничестве с врачом первичного звена
Консультирование по вопросам физической активности и физическим тренировкам	Оценить имеющуюся (исходную) физическую активность и переносимость физических нагрузок с помощью нагрузочного теста. Выявить препятствия к повышению физической активности. Дать рекомендации по повышению физической активности. Составить программу физических тренировок: определить режим аэробных и силовых нагрузок, их периодичность, интенсивность, продолжительность, вид нагрузки	Рекомендуются субмаксимальные или умеренные (средние) физические тренировки как минимум 30 мин ежедневно, однако больший положительный эффект может быть достигнут при более значительном увеличении физической активности

Коррекция липидного профиля крови	Оценить и модифицировать диету, физическую активность и медикаментозную терапию	Первичная цель: ЛПНП <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л). Вторичная цель: ЛПВП >45 мг/дл (>1,16 ммоль/л). Триглицериды <200 мг/дл (<2,26 ммоль/л)
Лечение гипертензии	Измерение АД не менее чем на 2 визитах. Если систолическое АД в покое 130-139 мм рт.ст. или диастолическое АД 85-89 мм рт.ст., рекомендуется модификация образа жизни, включая физические тренировки, снижение массы, ограничение потребления натрия, ограничение употребления этанола, если больной страдает сахарным диабетом, ХГН или ХСН, рассмотреть вопрос о медикаментозной терапии. Если систолическое АД в покое ≥ 140 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., рекомендуется медикаментозная терапия. Динамический контроль эффективности мероприятий при взаимодействии с врачом первичного звена	АД <140/90 мм рт. ст. (или <130/85 мм рт.ст. - для пациентов с сахарным диабетом, ХСН или ХГН)
Прекращение курения	Оценить исходный статус курения (никогда не курил, прекратил курить давно, прекратил курить недавно, продолжает курить). Выделить больных, желающих бросить курить; в случае их готовности установить дату отказа от курения. Предложить использовать никотинзамещающие препараты и/или бупропион ^Р . Дать поведенческие рекомендации, предложить индивидуальное или групповое консультирование	Длительное воздержание от курения
Снижение массы тела	Рассматривается для пациентов с индексом массы тела >25 или окружностью талии >100 см (у мужчин) или >90 см (у женщин), особенно при сочетании с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, резистентностью к инсулину или диабетом. Поведенческое и пищевое консультирование	Потеря 5-10% массы тела и модификация ассоциированных факторов риска, долговременное сохранение достигнутых изменений
Лечение диабета	Выявить пациентов с сахарным диабетом на основании анамнеза и результатов первичного обследования. Разработать рекомендации по	Нормализация уровня глюкозы плазмы крови натощак (80-110 мг/дл или 4,4-6,1 ммоль/л) или уровня гликированного гемоглобина (<7,0%) и контроль

	<p>модификации диеты, снижению массы, физическим тренировкам в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами и/или терапией инсулином.</p> <p>Регулярный контроль гликемии перед физическими тренировками и сообщение результатов врачу первичного звена.</p> <p>При впервые выявленном диабете направить пациента к врачу первичного звена для обследования и лечения</p>	<p>ассоциированных состояний: ожирения, гипертензии, гиперлипидемии</p>
Психосоциальные мероприятия	<p>Выявление психологических проблем, таких как депрессия, тревожность, социальная изоляция, гнев и враждебность, с помощью интервью и/или стандартизированных опросников.</p> <p>Проведение индивидуального и/или группового консультирования - для пациентов с клинически значимыми психосоциальными проблемами.</p> <p>Проведение занятий по управлению стрессом - для всех пациентов.</p> <p>Обеспечить участие в реабилитации больного членов его семьи</p>	<p>Уменьшение клинически значимых психосоциальных проблем и приобретение навыков управления стрессом</p>

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Поведенческие подходы к снижению коронарного риска поддерживают пациентов с ИБС и позволяют им управлять своим заболеванием, осознанно придерживаться здорового образа жизни, повысить приверженность к медикаментозной терапии и выполнению немедикаментозных рекомендаций. Метаанализ 28 контролируемых исследований эффективности обучения пациентов показал, что обучающие программы имеют доказанное положительное влияние на АД, смертность, переносимость физических нагрузок, соблюдение диеты [86] (см. главу 17).

ДИЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ

Во многих странах более половины взрослого населения имеют избыточную массу тела, а 20-30% взрослых, проживающих в Европе, страдают ожирением, и эта цифра увеличилась в 2-3 раза менее чем за 20 лет [87].

Ожирение, особенно абдоминальное, ведущий фактор риска ССЗ. Кроме того, такие факторы риска, как повышенное тощаковое содержание в крови глюкозы и триглицеридов, низкий уровень ЛПВП, артериальная гипертензия, заметно усугубляются по мере увеличения массы.

Движущей силой эпидемии ожирения и, как следствие, широкого распространения метаболического синдрома является нездоровая пища - с преобладанием высококалорийных продуктов с высоким содержанием жиров, сахара (и, кроме того, соли) в комбинации с недостаточным потреблением фруктов и овощей. Нерациональное питание сочетается преимущественно сидячим образом жизни и ограниченными возможностями для физической активности.

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Избыточная масса и ожирение широко распространены среди пациентов с ИБС [88]. Для пациентов с избыточной массой характерен неадекватный контроль АД и уровня ХС, и их лечение представляет реальную проблему для работников здравоохранения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТЕ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Хотя связь между избыточной массой/ожирением и ИБС установлена, изучение эффективности отдельных пищевых привычек часто сопряжено с трудностями. Прогностическая роль повышенного уровня ХС сыворотки крови в развитии ИБС была открыта в начале 1950-х годов. На основании этого открытия была разработана классическая гипотеза "питание-сердце", которая постулировала первичную роль пищевых насыщенных жиров и ХС в развитии атеросклероза и ИБС у людей [89]. В дальнейшем гипотеза "питание-сердце" получила подтверждение в экологических работах по изучению связи между потреблением насыщенных жиров и частотой ИБС у жителей разных стран и в работах по здоровью мигрантов из стран с низким в страны с высоким риском развития ССЗ [90].

До недавнего времени гипотеза "питание-сердце" оказывала влияние на большинство эпидемиологических и клинических исследований. Однако первоначальная гипотеза является упрощенной, поскольку эффекты питания на ИБС могут быть опосредованы не только уровнем общего ХС крови или ЛПНП, но и множеством других биологических механизмов.

Экспериментальные исследования позволили понять механизмы, посредством которых гены, гормоны и питание взаимодействуют для регуляции уровня ХС сыворотки крови. Уровень ЛПНП повышается под влиянием насыщенных жирных кислот, особенно содержащих 12-16 атомов углерода, и их транс-изомеров.

СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА

Характерной особенностью средиземноморской диеты является акцент на потребление фруктов, овощей, хлеба и других злаков, картофеля, бобов, орехов, семян, оливкового масла - как основного источника жира, молочных продуктов, рыбы и птицы. Кроме того, допускается потребление вина в небольшом или умеренном количестве. В Лионском исследовании диеты при ИБС (Lyon Diet Heart Study) оценивалась эффективность одного из вариантов средиземноморской диеты - с повышенным содержанием альфа-линоленовой кислоты [91]. В группе, придерживавшейся диеты средиземноморского типа, отмечено снижение риска повторных кардиальных событий на 50-70%. Соблюдение средиземноморской диеты оказалось связанным со снижением смертности от ССЗ и рака в греческой популяции [92].

ОМЕГА-3-ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Кардиопротективное действие омега-3-жирных кислот может быть объяснено их влиянием на множественные защитные механизмы: снижение синтеза цитокинов и митогенов, стимуляция выработки оксида азота эндотелием, антитромбоцитарное действие. В исследованиях, посвященных профилактике ССЗ, было показано, что включение в рацион питания рыбьего жира приводит к снижению частоты смерти, нефатального ИМ или инсульта в течение 1,0-3,5 года по сравнению с группой контроля [93, 94].

ДИЕТА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН

В многочисленных эпидемиологических исследованиях повышенное потребление пищевых волокон ассоциировалось со снижением риска ИБС, возможно, вследствие снижения уровня ЛПНП и улучшения чувствительности к инсулину. Однако эта связь не сохраняется после внесения поправки на другие факторы риска ИБС [95].

АНТИОКСИДАНТЫ

Основываясь на наблюдениях, что антиоксиданты, такие как витамин С, способны резко улучшить эндотелиальную функцию за счет снижения активных форм кислорода, с которыми связан распад оксида азота (NO), было высказано предположение, что они также могут замедлить прогрессирование атеросклероза и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Однако патофизиологические исследования показали, что прием витамина С в течение 6 мес не привел к улучшению функции эндотелия и не снизил уровень окисленных ЛПНП [96]. Хотя есть небольшая тенденция к снижению тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема больших доз витамина С, четкие доказательства их влияния на прогрессирование заболевания отсутствуют. Более того, смертность при приеме витамина А, витамина Е, β -каротина оказалась выше [98].

ПРЕКРАЩЕНИЕ КУРЕНИЯ

КУРЕНИЕ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Причинно-следственная связь между курением и ИБС хорошо доказана [99-101]. В обсервационных исследованиях установлено, что отказ от курения снижает риск смерти и будущих кардиальных событий среди пациентов с ИБС на 50% [102].

В систематическом обзоре 2003 г. было доказано снижение относительного риска смерти больных с ИБС, которые отказались от курения, по сравнению с теми, кто продолжал курить (относительный риск, 0,64; 95% ДИ, 0,58-0,71) [103].

СТРАТЕГИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ КУРЕНИЯ

Стратегии прекращения курения описаны в главе 12. Прекращение курения больными с ИБС ассоциировано со значительным снижением риска смерти от всех причин (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,58-0,71) и существенным уменьшением риска нефатального ИМ (относительный риск 0,68; 95% ДИ 0,57-0,82) [104]. Многочисленные организации предоставляют справочники в помощь желающим бросить курить. Кроме того, консультации врача могут увеличить эффективность этих методов. Стандартные инструкции оказались менее эффективны, чем персональные, составленные специально для курильщиков. В целом, рекомендации по отказу от курения считаются полезными, попытки бросить курить более эффективны при использовании инструкций, чем без них (табл. 25.13).

Таблица 25.13. Оценка немедикаментозных методов повышения вероятности отказа от курения (по Кокрейновской базе данных - Cochrane Database)

Немедикаментозные методы	Отношение шансов	Оценка
Групповая терапия (поведенческая терапия)	2,19 (1,42-3,37)	а
Терапия, формирующая отвращение (негативное раздражение)	2,66 (1,00-2,78)	б
Врачебное консультирование	1,68 (1,45-1,98)	а
Индивидуальное консультирование (непродолжительный консультативный прием, буклеты и др.)	1,62 (1,35-1,94)	а
Консультирование, проводимое медсестрами	1,50 (1,29-1,73)	а
Методы самокоррекции (самопомощи)	1,24 (1,07-1,45)	а
Методы самокоррекции в сочетании с консультированием по телефону	-	-
Физические тренировки	г	б
Тренинг, проводимый работниками здравоохранения	г	-
Терапия, формирующая отвращение (общая)	1,15 (0,77-1,82)	-
Акупунктура	1,22 (0,99-1,49)	в
Гипнотерапия	г	-
Уменьшение курения (количества сигарет, затяжек и т.д.)	-	в

Примечание. Оценку следует интерпретировать следующим образом:

а - положение поддержано несколькими соответствующими достоверными клиническими исследованиями (например, рандомизированными) или валидным метаанализом (одним или более), или систематическим обзором, мнение о положительном эффекте четко подтверждено;

б - положение поддержано, как минимум, одним соответствующим достоверным клиническим исследованием (например, рандомизированным), мнение о положительном эффекте четко подтверждено;

в - отрицательная оценка, положение поддержано одним или более соответствующими достоверными клиническими исследованиями (например, рандомизированными) или валидным метаанализом (одним или более), или систематическим обзором, мнение об отрицательном эффекте четко подтверждено;

г - соответствующие исследования отсутствуют.

В течение последних 20 лет около 30 млн курильщиков использовали никотинзамещающую терапию, ее эффективность и безопасность были оценены более чем у 34 800 курильщиков в более чем 100 исследованиях [105]. Поэтому лечение курильщиков с помощью никотинзамещающей терапии (в виде трансдермальных пластырей, жевательных резинок, назальных спреев, сублингвальных таблеток, ингаляторов) может применяться и не представляет опасности для больных. Два других широко используемых медикаментозных вмешательства, направленных на помощь в отказе от курения, включают прием антидепрессанта бупропиона^Р и частичного агониста никотиновых рецепторов варениклина. И никотинзамещающая терапия, и бупропион^Р, и варениклин обладают терапевтическим эффектом и содействуют прекращению курения. Имеются сведения об их сравнительной эффективности на основании оценки прямыми и косвенными сопоставлениями [106].

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

ПРЕДПОСЫЛКИ

В больших когортных исследованиях выявлена связь между психосоциальными факторами и распространенностью ИБС. Доказательства этого, в основном, состоят из данных о связи риска ИБС с пятью психосоциальными состояниями:

- депрессией;
- тревогой;
- личностными факторами и чертами характера;
- социальной изоляцией;
- хроническим стрессом.

Патофизиологические механизмы, определяющие связь между этими состояниями и ИБС, могут быть разделены на поведенческие, которые посредством психосоциальных состояний определяют склонность субъекта к нездоровому стилю жизни - несоблюдению диеты и курению, и собственно патофизиологические механизмы, такие как нейрогуморальная или тромбоцитарная активация и дисфункция эндотелия [107] (см. главу 35).

ДЕПРЕССИЯ

За последние годы 5 из 6 опросов населения подтвердили увеличение риска развития ИБС среди людей с депрессией [108]. При исследовании больных, перенесших ИМ, доказано, что депрессия увеличивает риск смертности от 2 до 7 раз. Для формулировки показаний к специализированному лечению и его целей полезно дифференцировать малый и большой депрессивные эпизоды в соответствии с общепринятыми критериями.

ТРЕВОГА

Расширяется доказательная база взаимосвязи тревожных расстройств с распространенностью коронарных катастроф и увеличением количества случаев внезапной сердечной смерти в общей популяции [109, 110]. Ассоциированность тревоги с внезапной смертью, а не с ИМ, предполагает, что вероятным механизмом смерти у пациентов с тревожными расстройствами могут быть желудочковые аритмии, развившиеся вследствие изменения тонуса автономной нервной системы сердца.

ЛИЧНОСТНЫЕ ФАКТОРЫ И ЧЕРТЫ ХАРАКТЕРА

Несмотря на то что тип личности А, характеризующийся склонностью к конкурированию, враждебностью, чрезмерной ответственностью за выполняемую работу, продолжает привлекать внимание специалистов, серия исследований не выявила связи между этим поведенческим типом и риском ИБС [111].

Враждебность, главный признак поведенческого типа личности А, привлекала значительное внимание исследователей как потенциальный "токсичный" элемент в структуре личности. Исследователи обнаружили, что склонность к враждебности (вербальная либо физическая агрессия во время гнева) ассоциирована с ИБС и является предиктором рестенозов и рецидивов острых коронарных эпизодов. У враждебно настроенных людей регистрируются больший прирост ЧСС и АД в ответ на физиологические стимулы, такие как выполнение интеллектуальных заданий, а также более высокий уровень амбулаторного АД при выполнении повседневных бытовых нагрузок. Предварительные данные позволяют предположить, что у этих людей может иметь место ослабление модулирующего влияния блуждающего нерва на сердечную деятельность и повышение тромбоцитарной активности.

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ И СТРЕСС

Известно, что существует обратная взаимосвязь выраженности социальной поддержки с распространенностью ИБС и/или будущими коронарными событиями [112, 113]. Низкий социально-экономический статус значительно увеличивает риск у здоровых людей и ухудшает прогноз у больных ИБС.

Влияние острого стресса на болезни сердца хорошо изучено в эпидемиологических исследованиях таких жизненных стрессоров, как тяжелая утрата (удваивает риск для мужчин и утраивает - для женщин), гнев (вдвое увеличивает относительный риск развития ИМ), землетрясения, атаки террористов [114].

Кардиомиопатия Такотсубо (Takotsubo - японский сосуд для ловли осьминогов), так же известная как транзиторная баллоноподобная трансформация верхушки ЛЖ, ампулоподобная кардиомиопатия, стресс-индуцированная кардиомиопатия или синдром "разбитого сердца", представляет собой неишемическую кардиомиопатию с внезапно развивающейся транзиторной дисфункцией миокарда ЛЖ. Эта дисфункция может быть вызвана эмоциональным стрессом, что чаще наблюдается у женщин [115].

Хронический стресс на работе и дома также является важным фактором сердечно-сосудистого риска как для мужчин, так и для женщин, хотя определенные различия, связанные с полом, были выявлены в исследовании INTERHEART [116].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Распространенность психосоциальных факторов риска в общей популяции составляет около 5%. На сегодняшний день нет достоверных данных об эффективности модификации психосоциальных факторов риска в первичной профилактике. Однако пациенты часто знают, что их образ жизни и психосоциальные проблемы могут влиять на состояние их здоровья, но когда врач не воспринимает эти проблемы серьезно, пациент склонен сделать вывод, что они неважны.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Депрессия и другие психосоциальные факторы широко распространены среди больных с ИБС и встречаются в 15-25% случаев [107]. При длительном проспективном наблюдении с интервалами 2 года и больше было установлено, что вмешательство, направленное на модификацию психосоциальных факторов риска, может уменьшить число фатальных и нефатальных кардиальных событий на 30-50%.

Результаты метаанализа [117] показали, что психосоциальные программы приводят к снижению сердечной смертности на 37%, уменьшению частоты повторных ИМ на 29% и оказывают значимое положительное влияние на уровень АД и ХС, массу тела, курение, физическую активность и пищевые привычки пациентов. В клинической практике в качестве рутинного компонента программ КР рекомендуется использовать такое психосоциальное вмешательство, как управление стрессом, в особых случаях предлагается применять метод консультирования. Первые результаты исследования SADHART (Sertraline and Depression in Heart Attack Study, Сертралин и депрессия при ИМ) показали благоприятное влияние антидепрессантов на показатели общего благополучия и частоту неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ИМ, в течение последующего 6-месячного наблюдения [118].

СЕКСУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Сексуальная дисфункция часто встречается как у мужчин, так и у женщин, значительно снижая их качество жизни и общее благополучие [119]. Исследования подтвердили, что эректильная дисфункция регистрируется у 68,3% пациентов с артериальной гипертензией и у 40% больных с ИБС. Ее причинами в этих случаях могут быть как собственно сосудистая патология, так и прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков, бета-адреноблокаторов и других антигипертензивных препаратов (вторичное нарушение) [120]. Лечение эректильной дисфункции включает психотерапию, пероральное назначение силденафила или варденафила, трансуретральное и интракавернозное введение алпростадилла, использование вакуумных констрикторов, протезирование и сосудистую хирургию. Наиболее значимыми достижениями последних лет были понимание значимости нарушений системы NO-цГМФ в развитии эректильной дисфункции и разработка силденафила и варденафила. Хотя указанные ЛС назначаются не так часто, необходимо помнить об их серьезных побочных действиях, например выраженной гипотензии, которая может наблюдаться у определенной группы риска. Следует избегать одновременного назначения нитратов и силденафила и варденафила, так как это значительно увеличивает риск потенциально угрожающей жизни гипотензии.

ВОЗВРАТ К ТРУДУ

Несмотря на хорошо доказанную эффективность КР в отношении повышения работоспособности и психологического благополучия, данные, касающиеся влияния программ КР на возобновление трудовой деятельности, противоречивы. Теоретически, реабилитация - это путь от временной нетрудоспособности до статуса, предшествующего болезни.

Целями профессиональной реабилитации являются оценка безопасности и реальной возможности возврата к прежнему труду и помощь в максимально быстром возо-бновлении трудовой деятельности. Подсчитано, что до 80% больных с неосложненным ИМ возвращается к труду. Кроме того, время от ИМ до возвращения к труду и возобновления физической и социальной активности в полном объеме уменьшилось с 4 мес (в 1970 г.) до приблизительно 60-70 дней (в 1990 г.). Несмотря на это, социально-экономические последствия невозвращения к труду даже небольшого процента больных для такой распространенной болезни, как ИБС, существенны.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ИЗМЕНЕНИЮ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

Положительный результат КР обычно достигается в короткие сроки, однако длительная приверженность здоровому образу жизни и фармакотерапии недостаточна. Исследование GOSPEL (Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction, Стратегии вторичной профилактики для снижения частоты повторных событий после ИМ) впервые продемонстрировало позитивные эффекты 3-летней реабилитации на качество лечения и прогноз большой когорты больных, перенесших ИМ [121].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

За последние годы отмечен значительный прогресс КР: патофизиологические исследования расширили наши знания о механизмах, которые позволяют КР, как основанной исключительно на физических тренировках, так и комплексной, достичь поставленных перед ней целей - замедлить прогрессирование ССЗ, повысить переносимость физических нагрузок, улучшить общее состояние. Мы являемся свидетелями новой эры клинических исследований в области КР - завершается первое крупномасштабное многоцентровое исследование влияния физической реабилитации на смертность больных с ХСН. Также в последние годы среди кардиологов усилилось единодушие во мнении, что оптимальная медикаментозная терапия в сочетании с мероприятиями вторичной профилактики может более эффективно снижать смертность и частоту ИМ среди пациентов со стабильным течением ИБС, чем интервенционная стратегия.

Несмотря на эти достижения, пропасть между знаниями в области КР и их практическим применением продолжает увеличиваться. В настоящее время в программах КР участвуют 14-43% потенциальных кандидатов [122, 123] и менее чем половина из них затем сохраняют предписанный образ жизни на протяжении 6 мес и дольше [124, 125]. Почему эти данные так важны? Они определяют область клинических и научных исследований, результаты которых, при их внедрении, позволят получить колоссальную выгоду для здоровья при сравнительно небольших инвестициях. На сегодняшний день известны реабилитационные стратегии и данные об их эффективности, теперь главное - их внедрение. Поэтому своевременны усилия международной организации "Кокрейнское сотрудничество" (Cochrane Collaboration), начавшей

сбор данных для сообщения на тему "Содействие вовлеченности и приверженности больных к кардиологической реабилитации". Методы повышения мотивации и приверженности больных могут варьироваться от подписания ими официального обязательства до оптимизации процесса обучения, координации работы всех служб, оказывающих помощь больным после их выписки из стационара, непрерывной длительной поддержки со стороны медсестры или врача [126].

Некоторые группы больных особенно плохо представлены в программах реабилитации: мигранты, женщины, очень пожилые, малоимущие и принадлежащие к социально неблагополучным слоям населения.

Требуются совместные усилия кардиологических обществ Европы и мира, страховых компаний, организаторов здравоохранения, и нас, кардиологов, чтобы внедрить профилактическую кардиологию и вторичную профилактику в реальную практику, так же как внедрены рекомендации по хирургическому и медикаментозному лечению. КР должна быть не "возможным" дополнительным, а обязательным стандартным методом лечения всех пациентов с ИБС, ХСН и другими заболеваниями сердца. Многие еще предстоит сделать - давайте начнем сегодня!

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Abuolhosn J., Perloff J.K. Exercise and athletics in adults with congenital heart disease. In Perloff JK, Child JS, Abuolhosn J (eds.) *Congenital Heart Disease in Adults*, 3rd edn, 2009. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier Inc.

Arena R., Myers J., Williams M.A. et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings. A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 329-343.

Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs. - 2007. update. A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical // Cardiology. - the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. - and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 2675-2682.

Conwell J.A. Exercise in children after surgery for congenital heart disease. In Thompson PD (ed.) *Exercise and Sports Cardiology*, 2009. New York: McGraw-Hill.

Ellestad M.H. *Stress testing: principles and practice*, 2003. Oxford: Oxford University Press.

Froelicher V.F., Myers J. (eds.) *Exercise and the Heart*. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.

Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al. ACC/AHA 2002. guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1531-1540.

Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. et al. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in Collaboration With the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 369-376.

Maron B.J., Chaitman B.R., Ackerman M.J. et al. Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients With Genetic Cardiovascular Diseases // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 2807-2816.

Perk J., Mathes P., Gohlke H. et al. (eds.) *Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2007. London: Springer Inc.

Thomas R.J., King M., Lui K. et al. AACVPR/ACC/AHA 2007. Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 1611-1642.

Wasserman K., Hansen J.E., Sue S.Y. et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 4th edn., 2005. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Whaley M.H., Brubaker P.H., Otto R.M. (eds.) *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 7th edn., 2006. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins.

Williams M.A., Haskell W.L., Ades PA, Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease. - P. 2007. Update: a Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 572-584.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. A report of a WHO Committee // World Health Organ. Tech. Rep. Ser. - 1993. - Vol. 831. - P. 1-122.
- 2.Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 369-376.
- 3.Joliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease, 2002. Oxford: Update Software.
- 4.Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology: Secondary prevention through cardiac rehabilitation // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1272-1278.
- 5.Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 1069-1073.
- 6.Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. - 2004. - Vol. 116. - P. 682-692.
- 7.WHO. Rehabilitation of patients with cardiovascular disease. Report of WHO Expert Committee, 1964. WHO Technical Report Series No 270. Geneva: WHO.
- 8.Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al. ACC/AHA 2002. guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 1531-1540.
- 9.Wasserman K., Hansen J.E., Sue S.Y. et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4th edn., 2005. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- 10.Myers J., Bellin D. Ramp exercise protocols for clinical and cardiopulmonary exercise testing // Sports Med. - 2000. - Vol. 30. - P. 23-29.
- 11.Palange P., Ward S.A., Carlsen K.H. et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 29. - P. 185-209.
- 12.Mezzani A., Agostino P., Cohen-Solal A. et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for functional evaluation of cardiac patients. A report from the Exercise Physiology Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2009. - Vol. in press.
- 13.Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S., Jr. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study // Am. Heart J. - 1987. - Vol. 113. - P. 1489-1494.
- 14.Lauer M.S., Okin P.M., Larson M.G. et al. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1520-1526.
- 15.Cole C.R., Blackstone E.H., Pashkow F.J. et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 1351-1357.
- 16.Metra M., Raddino R., Dei C.L., Visioli O. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure // Am. J. Cardiol. - 1990. - Vol. 65. - P. 1127-1133.

17. Howley E.T., Bassett D.R., Jr., Welch H.G. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 1995. - Vol. 27. - P. 1292-1301.
18. Myers J., Prakash M., Froelicher V. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 793-801.
19. Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107: e2-e5.
20. Stuart R.J., Jr., Ellestad M.H. National survey of exercise stress testing facilities // *Chest.* - 1980. - Vol. 77. - P. 94-97.
21. Hamm L.F., Crow R.S., Stull G.A. et al. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 63. - P. 1193-1197.
22. Tristani F.E., Hughes C.V., Archibald D.G. et al. Safety of graded symptom-limited exercise testing in patients with congestive heart failure // *Circulation.* - 1987. - Vol. 76. - P. VI54-VI58.
23. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 1694-1740.
24. Sullivan M.J., Cobb F.R. Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure // *Chest.* - 1992. - Vol. 101(Suppl.5). - P. 340S-6S.
25. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 1092-1102.
26. Mehra M.R., Kobashigawa J., Starling R. et al. Listing criteria for heart // Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006 // *J. Heart Lung Transplant.* - 2006. - Vol. 25. - P. 1024-1042.
27. Piepoli M.F., Corra U., Agostoni P.G. et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction. Recommendations for performance and interpretation // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2006. - Vol. 13. - P. 10-12.
28. Williams P.T. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2001. - Vol. 33. - P. 754-761.
29. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA 2005. guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. - National Heart, Lung, and Blood Institute. - Society for Vascular Nursing. - TransAtlantic Inter-Society Consensus. - and Vascular Disease Foundation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1239-1312.
30. Gardner A.W., Skinner J.S., Cantwell B.W. et al. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 1991. - Vol. 23. - P. 402-48.
31. Recognition and management of peripheral arterial disease. In Braunwald E, Goldman L (eds.) *Primary Cardiology*, 2nd edn., 2003. Philadelphia, PA: Saunders. - P. 659-671.
32. Morris J.N., Everitt M.G., Pollard R. et al. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease // *Lancet.* - 1980. - Vol. 2. - P. 1207-1210.
33. Paffenbarger R.S., Hyde R.T., Wing A.L. et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni // *N. Engl. J. Med.* - 1986. - Vol. 314. - P. 605-613.
34. Sesso H.D., Paffenbarger R.S., Lee I.-M. Physical activity and coronary heart disease in men. - the harvard alumni health study // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 975-980.
35. Slattery M.L., Jacobs D.R., Nichaman Z.M. Leisure time physical activity and coronary heart disease death. - the us railroad study // *Circulation.* - 2001. - Vol. 79. - P. 304-311.

36. Blair S.N., Kampert J.B., Kohl H.W. III. et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women // JAMA. - 1996. - Vol. 276. - P. 205-210.
37. Blair S.N., Jackson A.S. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis // Med. Sci. Sports Exerc. - 2001. - Vol. 33. - P. 762-764.
38. Pate R.R., Pratt M., Blair S.N. et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine // JAMA. - 1995. - Vol. 273. - P. 402-407.
39. Lee I.M., Sesso H.D., Oguma Y. et al. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1110-1116.
40. Sesso H.D., Paffenbarger R.S., Jr, Lee I.M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 975-980.
41. Roger V.L., Jacobsen S.J., Pellikka P.A. et al. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 2836-2841.
42. Goraya T.Y., Jacobsen S.J., Pellikka P.A. et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons // Ann. Intern. Med. - 2000. - Vol. 132. - P. 862-870.
43. Mora S., Redberg R.F., Cui Y. et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study // JAMA. - 2003. - Vol. 290. - P. 1600-1607.
44. Blair S.N., Kohl H.W. III, Barlow C.E. et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men // JAMA. - 1995. - Vol. 273. - P. 1093-1098.
45. Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 2395-2407.
46. Dzavik V., Buller C.E., Lamas G.A. et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2. trial // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 2449-2457.
47. Cecil W.T., Kasteridis P., Barnes J.W., Jr. et al. A meta-analysis update: percutaneous coronary interventions // Am. J. Manag. Care. - 2008. - Vol. 14. - P. 521-528.
48. Hambrecht R., Walther C., Mobius-Winkler S. et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1371-1378.
49. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P. et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) // BMJ. - 2004. - Vol. 328. - P. 189.
50. Boudrez H., De B.G., Comhaire B. Return to work after myocardial infarction: results of a longitudinal population based study // Eur. Heart J. - 1994. - Vol. 15. - P. 32-36.
51. Simchen E., Naveh I., Zitser-Gurevich Y. et al. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG Study // Isr. Med. Assoc. J. - 2001. - Vol. 3. - P. 399-403.
52. Oldridge N., Guyatt G., Jones N. et al. Effects on quality of life with comprehensive rehabilitation after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. - 1991. - Vol. 67. - P. 1084-1089.
53. Shrey D.E., Mital A. Accelerating the return to work (RTW) chances of coronary heart disease CHD. patients: part 2. - development and validation of a vocational rehabilitation programme // Disabil. Rehabil. - 2000. - Vol. 22. - P. 621-626.
54. Mital A., Shrey D.E., Govindaraju M. et al. Accelerating the return to work (RTW) chances of coronary heart disease (CHD) patients: part 1. - development and validation of a training programme // Disabil. Rehabil. - 2000. - Vol. 22. - P. 604-620.
55. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2006. - Vol. 33. - P. 853-856.
56. Hambrecht R., Wolff A., Gielen S. et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 454-460.

57. Sandri M., Adams V., Gielen S. et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3. randomized studies // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 3391-3399.
58. Steiner S., Niessner A., Ziegler S. et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease // *Atherosclerosis*. - 2005. - Vol. 181. - P. 305-310.
59. Vanhees L., Schepers D., Heidbuchel H. et al. Exercise performance and training in patients with implantable cardioverter-defibrillators and coronary heart disease // *Am. J. Cardiol*. - 2001. - Vol. 87. - P. 712-715.
60. Vanhees L., Kornaat M., Defoor J. et al. Effect of exercise training in patients with an implantable cardioverter defibrillator // *Eur. Heart J*. - 2004. - Vol. 25. - P. 1120-1126.
61. Wisloff U., Stoylen A., Loennechen J.P. et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 3086-3094.
62. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial // *JAMA*. - 2009. - Vol. 301. - P. 1439-1450.
63. Hambrecht R., Gielen S., Linke A. et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. A randomised trial // *JAMA*. - 2000. - Vol. 283. - P. 3095-3101.
64. Erbs S., Linke A., Gielen S. et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. - 2003. - Vol. 10. - P. 336-344.
65. Hambrecht R., Fiehn E., Weigl C. et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2709-2715.
66. Linke A., Schoene N., Gielen S. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2001. - Vol. 37. - P. 392-397.
67. Sarto P., Balducci E., Balconi G. et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail*. - 2007. - Vol. 13. - P. 701-708.
68. Braith R., Welsch M., Feigenbaum M. et al. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance training // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 1999. - Vol. 34. - P. 1170-1175.
69. Gielen S., Adams V., Möbius-Winkler S. et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2003. - Vol. 42. - P. 861-868.
70. Hambrecht R., Schulze P.C., Gielen S. et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2002. - Vol. 39. - P. 1175-1181.
71. Adams V., Jiang H., Yu J. et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 1999. - Vol. 33. - P. 959-965.
72. Lavie C.J., Milani R.V. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients // *Am. J. Cardiol*. - 1997. - Vol. 79. - P. 397-401.
73. Caulin-Glaser T., Blum M., Schmeizl R. et al. Gender differences in referral to cardiac rehabilitation programs after revascularization // *J. Cardiopulm. Rehabil*. - 2001. - Vol. 21. - P. 24-30.
74. Warner J.G., Jr., Brubaker P.H., Zhu Y. et al. Long-term (5-year) changes in HDL cholesterol in cardiac rehabilitation patients. Do sex differences exist? // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 773-777.
75. Wood P.D., Stefanick M.L., Williams P.T. et al. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women // *N. Engl. J. Med*. - 1991. - Vol. 325. - P. 461-466.
76. Maron B.J., Isner J.M., McKenna W.J. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 1994. - Vol. 24. - P. 880-885.

- 77.Perloff J.K. The clinical recognition of congenital heart disease, 2003. Philadelphia, PA: W.B. Saunders.
- 78.James F.W., Kaplan S., Schwartz D.C. et al. Response to exercise in patients after total surgical correction of Tetralogy of Fallot // *Circulation*. - 1976. - Vol. 54. - P. 671-679.
- 79.Giardini A., Specchia S., Tacy T.A. et al. Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot // *Am. J. Cardiol*. - 2007. - Vol. 99. - P. 1462-1467.
- 80.Fagard R. Athlete's heart // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 1455-1461.
- 81.Pelliccia A., Culasso F., Di Paolo F.M. et al. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes // *Ann. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 130. - P. 23-31.
- 82.Morganroth J., Maron B.J. The athlete's heart syndrome: a new perspective // *Ann N.Y. Acad. Sci.* - 1977. - Vol. 301. - P. 931-941.
- 83.Thomas L.R. Echocardiographic findings in athletes. In Thompson PD (ed.). *Exercise and Sports Cardiology*, 2000. New York: mcGraw-Hill.
- 84.Mullen P.D., Mains D.A., Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. *Patient Educ Couns.* - 1992. - Vol. 19. - P. 143.
- 85.Wenger N.K., Froelicher E.S., Smith L.K. et al. Cardiac Rehabilitation. Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guideline No. 17, AHCPR Publication No. 96-0672, 1995. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, and the National Heart Lung and Blood Institute.
- 86.Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W. et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial // *Lancet*. - 1990. - Vol. 336. - P. 129-133.
- 87.James P.T., Rigby N., Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2004. - Vol. 11. - P. 3-8.
- 88.Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15. countries. - principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 554-572.
- 89.Gordon T. The diet-heart idea. Outline of a history // *Am. J. Epidemiol.* - 1988. - Vol. 127. - P. 220-225.
- 90.Kato H., Tillotson J., Nichaman M.Z. et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California // *Am. J. Epidemiol.* - 1973. - Vol. 97. - P. 372-385.
- 91.de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 779-785.
- 92.Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C. et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 2599-2608.
- 93.Dietary supplementation with n-3. polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet*. - 1999. - Vol. 354. - P. 447-455.
- 94.Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3. fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // *JAMA*. - 2002. - Vol. 287. - P. 1815-1821.
- 95.Ness A.R., Hughes J., Elwood P.C. et al. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART) // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2002. - Vol. 56. - P. 512-518.
- 96.Kinlay S., Behrendt D., Fang J.C. et al. Long-term effect of combined vitamins E and C on coronary and peripheral endothelial function // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 629-634.
- 97.Knekt P., Ritz J., Pereira M.A. et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9. cohorts // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2004. - Vol. 80. - P. 1508-1520.

98. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // JAMA. - 2007. - Vol. 297. - P. 842-857.
99. Reid D.D., Hamilton P.J., McCartney P. et al. Smoking and other risk factors for coronary heart-disease in British civil servants // Lancet. - 1976. - Vol. 2. - P. 979-984.
100. Doll R., Peto R., Wheatley K. et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors // BMJ. - 1994. - Vol. 309. - P. 901-911.
101. Kannel W.B., McGee D.L., Catelli W.P. Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham experience // J. Cardiac. Rehab. - 2000. - Vol. 4. - P. 267-277.
102. Wilhelmsson C., Vedin J.A., Elmfeldt D. et al. Smoking and myocardial infarction // Lancet. - 1975. - Vol. 1. - P. 415-420.
103. Critchley J.A., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review // JAMA. - 2003. - Vol. 290. - P. 86-97.
104. Critchley J., Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease // Cochrane Database Sys. Rev. - 2004. - Vol. 2: CD003041.
105. Silagy C., Mant D., Fowler G. et al. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation // Lancet. - 1994. - Vol. 343. - P. 139-142.
106. Wu P., Wilson K., Dimoulas P. et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. - 2006. - Vol. 6. - P. 300.
107. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 2192-2217.
108. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease // Am. J. Psychiatry. - 1998. - Vol. 155. - P. 4-11
109. Haines A.P., Imeson J.D., Meade T.W. Phobic anxiety and ischaemic heart disease // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). - 1987. - Vol. 295. - P. 297-299.
110. Kawachi I., Colditz G.A., Ascherio A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men // Circulation. - 1994. - Vol. 89. - P. 1992-1997.
111. Case R.B., Heller S.S., Case N.B. et al. Type A behavior and survival after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 737-741.
112. Williams R.B., Barefoot J.C., Califf R.M. et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease // JAMA. - 1992. - Vol. 267. - P. 520-524.
113. Berkman L.F., Leo-Summers L., Horwitz R.I. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 1003-1009.
114. Leor J., Poole W.K., Kloner R.A. Sudden cardiac death triggered by an earthquake // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 334. - P. 413-419.
115. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1523-1529.
116. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119. cases and 13648. controls from 52. countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. - 2004. - Vol. 364. - P. 953-962.
117. Linden W., Stossel C., Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis // Arch. Intern. Med. - 1996. - Vol. 156. - P. 745-752.
118. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M. et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 701-709.

119. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel // Am. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 86. - P. 175-181.
120. Barksdale J.D., Gardner S.F. The impact of first-line antihypertensive drugs on erectile dysfunction. Pharmacotherapy. - 1999. - Vol. 19. - P. 573-581.
121. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Marchioli R. et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network // Arch. Intern. Med. - 2008. - Vol. 168. - P. 2194-2204.
122. Blackburn G.G., Foody J.M., Sprecher D.L. et al. Cardiac rehabilitation participation patterns in a large, tertiary care center: evidence for selection bias // J. Cardiopulm. Rehabil. - 2000. - Vol. 20. - P. 189-195.
123. Bethell H.J., Turner S.C., Evans J.A. et al. Cardiac rehabilitation in the United Kingdom. How complete is the provision? // J. Cardiopulm. Rehabil. - 2001. - Vol. 21. - P. 111-115.
124. Daly J., Sindone A.P., Thompson D.R. et al. Barriers to participation in and adherence to cardiac rehabilitation programs: a critical literature review // Prog. Cardiovasc. Nurs. - 2002. - Vol. 17. - P. 8-17.
125. Moore S.M., Dolansky M.A., Ruland C.M. et al. Predictors of women's exercise maintenance after cardiac rehabilitation // J. Cardiopulm. Rehabil. - 2003. - Vol. 23. - P. 40-49.
126. Beswick A.D., Rees K., West R.R. et al. Improving uptake and adherence in cardiac rehabilitation: literature review // J. Adv. Nursing. - 2004. - Vol. 49. - P. 538-555.

ГЛАВА 26. ОБМОРОК

*Michele Brignole, Jean-Jacques Blanc,
Richard Sutton и Angel Moya*

РЕЗЮМЕ

Обморок (синкопе) - кратковременная потеря сознания (КПС), связанная с общей церебральной гипоперфузией и характеризующаяся быстрым развитием, коротким течением и спонтанным полным восстановлением. Начальное обследование для диагностики обморока включает сбор анамнеза, данных объективного обследования, стандартную ЭКГ и, при необходимости, ЭхоКГ, ортостатическую пробу и пробу с массажем каротидного синуса. Первичное обследование преследует две цели: оценку индивидуального риска для пациента (смерти, тяжелых побочных явлений, повторения обморока) и поиск конкретной причины обморока для ее устранения с помощью патогенетического лечения.

Дифференциальная диагностика истинных обмороков и других необморочных состояний, ассоциированных с истинной или кажущейся кратковременной утратой сознания, - основная задача, влияющая на выбор дальнейшей диагностической стратегии.

Пациенты с высоким краткосрочным риском нуждаются в немедленной госпитализации или раннем интенсивном обследовании. В иных случаях можно рекомендовать обращение в специализированные учреждения и так называемые отделения обмороков. При менее тяжелых формах заболевания, когда нет необходимости в проведении более углубленных исследований, пациентов следует обучать и убеждать в доброкачественном происхождении симптомов.

Стратегия обследования различается в зависимости от тяжести и частоты обмороков, наличия или отсутствия поражения сердца. Отсутствие подозрения или определенного заболевания сердца исключает кардиальные причины обморока. Наоборот, обнаружение ССЗ на начальном этапе обследования - довод в пользу сердечной этиологии обморока, но следует учитывать, что около половины пациентов с заболеваниями сердца страдают обмороками, вызванными другими причинами. Установление механизма обморока - необходимое условие для разработки эффективного специфического лечения. Большинство пациентов с обмороками нуждаются только

в уверенности в собственной безопасности и информировании, касающемся характера болезни и предотвращения подобных эпизодов в дальнейшем.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Обморок - КПС, связанная с общей церебральной гипоперфузией и характеризующаяся быстрым развитием, кратким течением и спонтанным полным восстановлением. Это определение обморока отличается от других указанием на причину возникновения бессознательного состояния, т.е. транзиторную глобальную церебральную гипоперфузию. Без этого дополнения определение "обморок" становится достаточно широким и охватывает такие расстройства, как эпилептические припадки и сотрясение мозга, т.е. фактически определение представляется эквивалентом КПС. Этот термин специально предназначен для обобщения всех нарушений сознания. КПС может быть травматической и нетравматической. При сотрясении мозга или травме причина КПС обычно понятна и возможность совершения диагностических ошибок минимальна. Нетравматическую КПС подразделяют на обморок, эпилептический припадок, функциональную КПС и обморок вследствие редких разнообразных причин (рис. 26.1).

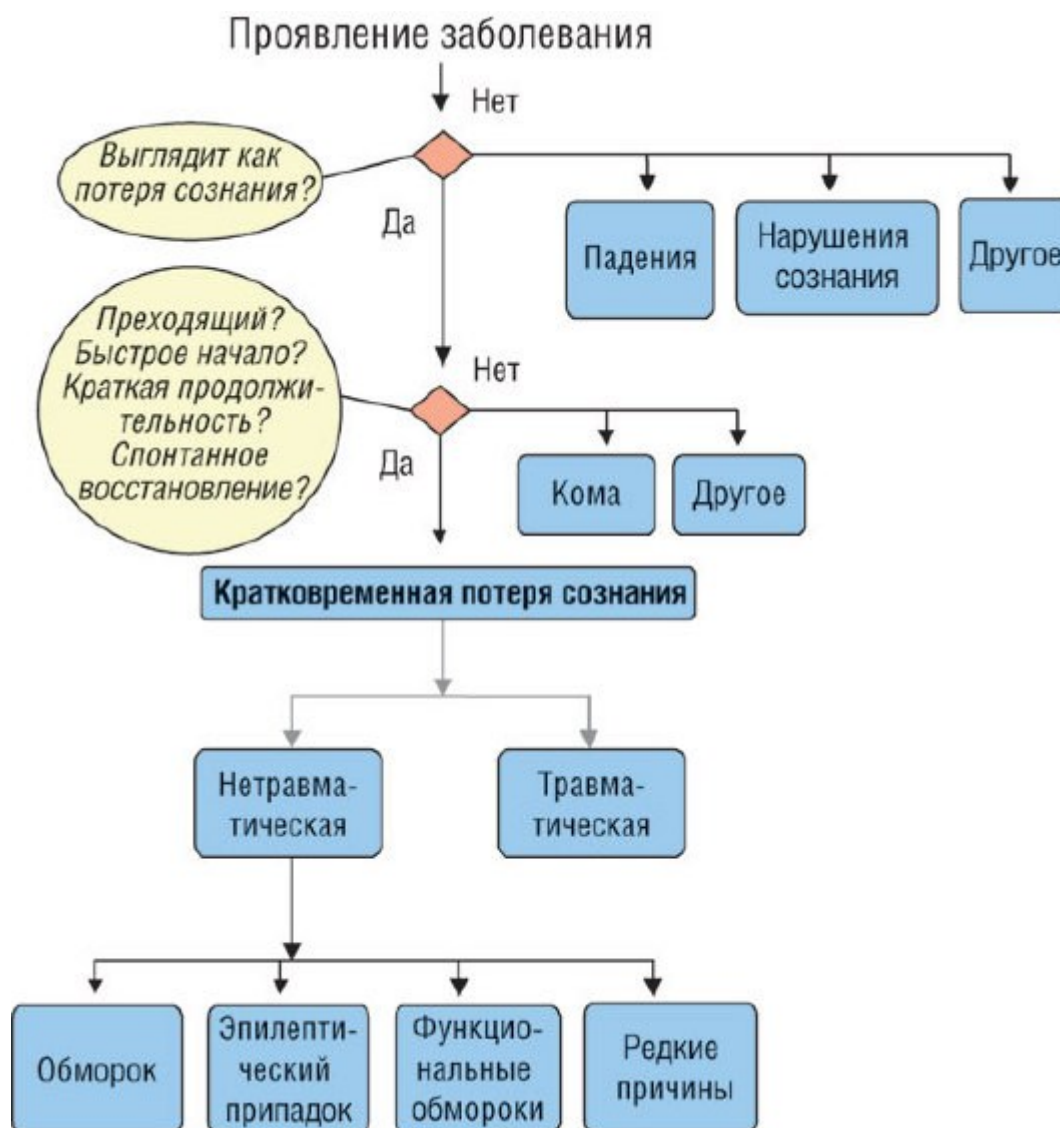


Рис. 26.1. Условия кратковременной потери сознания: два основных отличия кратковременной потери сознания от других состояний, напоминающих потерю сознания, основаны на четырех признаках. Комой, как правило, называют длительную потерю сознания. Не существует единого названия для расстройств с промежуточной (между кратковременной потерей сознания и комой) длительностью бессознательного периода (например, при метаболических нарушениях, таких как гипогликемия и интоксикации).

Обморок - симптом, но не заболевание и не диагноз. Для установления последнего следует определить механизм обморока. При некоторых формах обмороки могут иметь продромальный

период, сопровождающийся различными симптомами (например, головокружением, тошнотой, потливостью, слабостью, нарушениями зрения) и предупреждающий о надвигающемся обморочном эпизоде. Зачастую потеря сознания возникает без предвестников. Редко удается получить точную оценку длительности обморока. Типичные обморочные эпизоды кратковременны. Полная потеря сознания при вазовагальном обмороке обычно продолжается не более 20 с. Тем не менее в редких случаях продолжительность обмороков может быть больше и достигать нескольких минут. В подобных случаях дифференциальная диагностика между обмороком и другими причинами утраты сознания может быть затруднена. Выход из обморока обычно сопровождается почти немедленным восстановлением надлежащего поведения и ориентации. Ретроградная амнезия может развиваться чаще, чем считали ранее (особенно у пожилых людей). Иногда после окончания периода восстановления может возникать слабость [1, 2].

Термин "предобморочное состояние" ("пресинкопе") часто используют для описания состояния, напоминающего продромальный период обморока, но не сопровождающегося полной потерей сознания. Могут оставаться сомнения в том, аналогичны ли механизмы, участвующие в них, таковым при обмороках. Термином "предобморочный" обозначают признаки и симптомы, возникающие перед бессознательным периодом, поэтому его буквальное значение служит синонимом слов "угроза" и "продромальный".

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Обмороки широко распространены в общей популяции. Более 50% людей отмечают в течение жизни обморочный эпизод. Приблизительно у 30-40% молодых людей развивается по крайней мере один эпизод КПС. Пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 30 лет. Среди лиц в возрасте старше 60 лет частота развития КПС увеличивается. По данным Фрамингемского исследования [3], десятилетняя кумулятивная частота возникновения обмороков составила 6%, но она не постоянна и быстро нарастает, начиная с возраста 70 лет. Этот же показатель в отношении обмороков составил 11% как для мужчин, так и для женщин в возрасте 70-79 лет и 17 и 19% соответственно для мужчин и женщин в возрасте старше 80 лет. Можно отметить высокую распространенность единичных обмороков среди лиц в возрасте 10-30 лет, но обмороки не характерны для пациентов среднего возраста [4,5] (рис. 26.2). Максимальным этот показатель становится среди лиц в возрасте старше 65 лет, но лишь небольшую часть этих пациентов госпитализируют в клиники и еще меньше их число подвергают специализированному обследованию [6] (рис. 26.3).

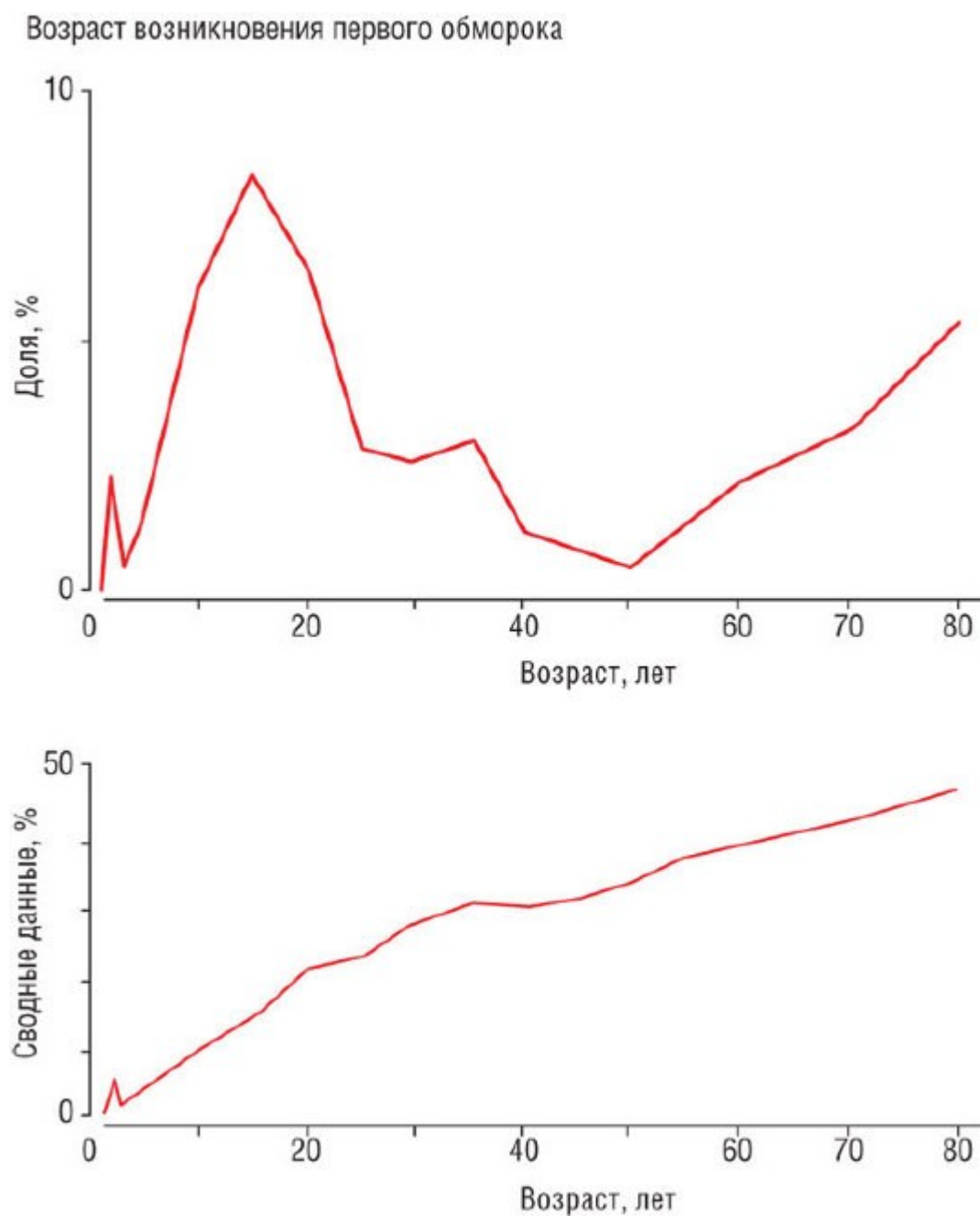


Рис. 26.2. Схема распределения кумулятивной частоты возникновения первых эпизодов обмороков в зависимости от возраста в общей популяции.

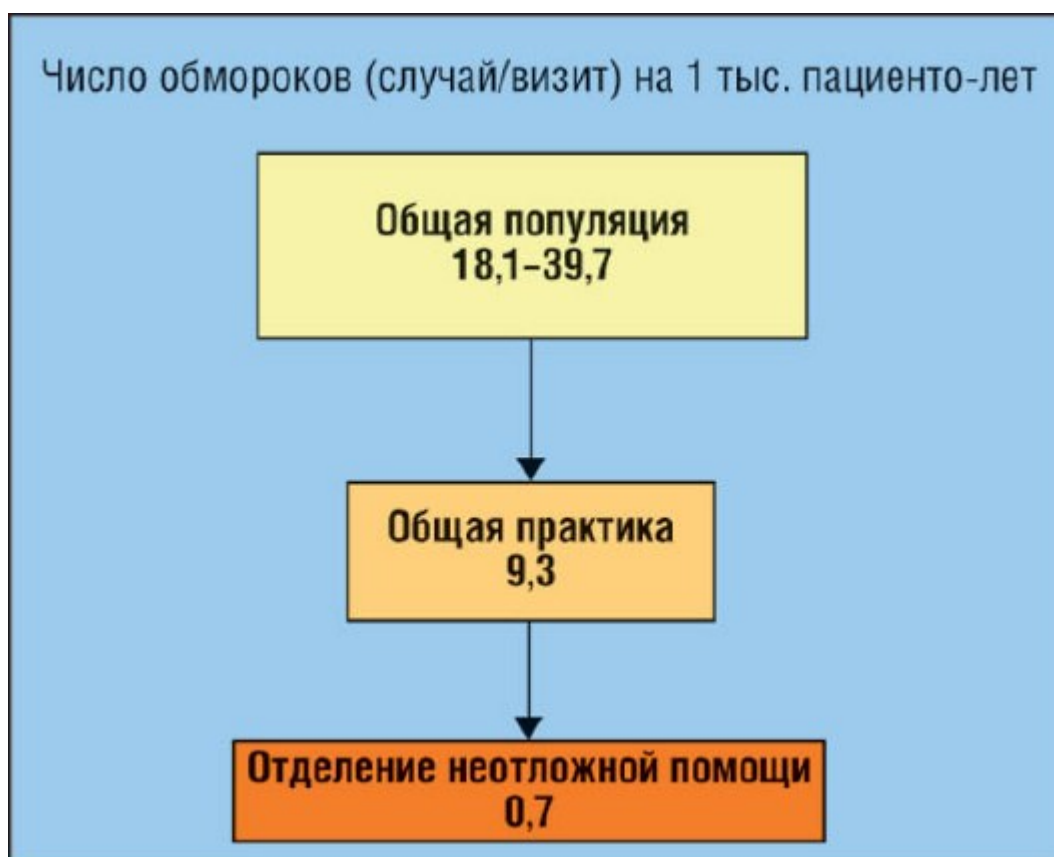


Рис. 26.3. Число обмороков (случай/визит) на 1 тыс. пациенто-лет в Нидерландах. Источник (с разрешения): Olde Nordkamp L.A.R., van Dijk N., Ganzeboom K.S. et al. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process // Am. J. Emerg. Med. - 2009. - Vol. 27. - P. 271-279.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В табл. 26.1 представлена патофизиологическая классификация известных первичных причин обмороков. Некоторые расстройства могут напоминать обмороки по двум различным причинам. В ряде случаев сознание действительно утрачивается, но механизм развития этого процесса отличается от церебральной гипоперфузии (например, эпилепсия, некоторые метаболические расстройства, включая гипоксию и гипогликемию, и интоксикации). При других расстройствах сознание утрачивается только на первый взгляд (например, при психогенных псевдообмороках, катаlepsии и панических атаках). При психогенных псевдообмороках пациенты могут симулировать нарушения сознания. Это состояние можно рассматривать в контексте искусственных расстройств, симуляции и конверсии. Наконец, некоторые больные для получения определенных преимуществ могут самопроизвольно вызвать истинный обморок, привлекая внимание окружающих. В табл. 26.2 перечислены наиболее распространенные состояния, ошибочно диагностируемые как обмороки. Большое значение имеет дифференциальная диагностика, потому что врач, как правило, сталкивается с пациентами с внезапной потерей сознания (реальной или предполагаемой), которая может быть вызвана причинами, не связанными со снижением церебрального кровотока, такими как инсульт и (или) конверсивная реакция.

Таблица 26.1. Классификация обмороков

Рефлекторный (нейромедиаторный) обморок
Вазовагальный обморок
Опосредован эмоциями (страх, боль), эмоциональным стрессом, боязнью крови, обследованием
Опосредован ортостатической нагрузкой

Ситуационный обморок
При кашле, чихании
Гастроинтестинальная стимуляция (глотание, дефекация, висцеральная боль)
Мочеиспускание (после мочеиспускания)
Постнагрузочный
Постпрандиальный
Другие (например, при игре на духовых инструментах, занятиях тяжелой атлетикой)
Связанный с гиперчувствительностью каротидного синуса
Атипичные формы (без очевидных триггеров или с атипичными признаками)
Обморок, связанный с ортостатической гипотензией
Первичная автономная недостаточность
Собственно автономная недостаточность, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона, сопровождающаяся автономной недостаточностью, деменция телец Леви
Вторичная автономная недостаточность
Сахарный диабет, амилоидоз, уремия, повреждения спинного мозга
Медикаментозная ортостатическая гипотензия
Уменьшение объема циркулирующей крови
Кровотечение, диарея, рвота и др.
Избыточное депонирование крови в венах
Ортостатический стресс и др.
Кардиогенный обморок
Обморок, вызванный аритмией
Брадикардия: дисфункция синусового узла (включая синдром брадикардии-тахикардии); нарушения АВ-проводимости; нарушения функционирования постоянного электрокардиостимулятора; медикаментозная

<p>Тахикардия:</p> <p>наджелудочковая;</p> <p>желудочковая (идиопатическая, вторичная при органических заболеваниях сердца или при нарушениях деятельности ионных каналов, медикаментозная двунаправленная)</p>
Обморок, связанный с органическими заболеваниями
<p>Изменения сердца:</p> <p>поражения клапанов сердца;</p> <p>острый ИМ (ишемия);</p> <p>гипертрофическая кардиомиопатия;</p> <p>внутрисердечные образования (миксома предсердия, опухоли и др.);</p> <p>заболевания перикарда (тампонада);</p> <p>врожденные аномалии венечных артерий</p>
<p>Другие:</p> <p>ТЭЛА;</p> <p>острое расслоение аорты;</p> <p>легочная гипертензия</p>

Таблица 26.2. Состояния, часто ошибочно диагностируемые как обмороки

Нарушения с частичной или полной утратой сознания
Метаболические нарушения, включая гипогликемию, гипоксию, гипервентиляцию с гипокапнией
Эпилепсия
Интоксикации
Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне
Нарушения, имитирующие потерю сознания
Падения
Каталепсия
Панические атаки
Психогенные псевдообмороки
Транзиторная ишемическая атака

Классификация обмороков (см. табл. 26.1) охватывает большую группу заболеваний с общим происхождением, связанных с различным профилем риска. Патофизиологические механизмы снижения системного АД - субстрата для возникновения обморока - существенно различаются. Системное АД является производной сердечного выброса и общего периферического сосудистого

сопротивления (ОПСС), и их дисфункция может вызвать обморок. Чаще при обмороке присутствует комбинация обоих механизмов, даже если их относительный вклад в этиологию значительно различается. На рис. 26.4 представлены патофизиологические механизмы, лежащие в основе классификации обмороков: низкое центральное давление, низкое ОПСС и малый сердечный выброс. Низкое ОПСС может быть следствием неполноценной рефлекторной активации в следующем сердечном цикле и приводить к вазодепрессорному или рефлекторному обмороку. Среди других причин низкого ОПСС можно выделить функциональные и структурные нарушения, связанные с действием ЛС, первичной и вторичной автономной недостаточностью. Известны три причины формирования низкого сердечного выброса:

- рефлекс, вызывающий брадикардию (кардиоингибиторный тип рефлекторного обморока);
- кардиальная причина, связанная с аритмией, структурным поражением сердца или ТЭЛА;
- недостаточный венозный возврат вследствие снижения объема циркулирующей крови или депонирования крови в венозной системе.

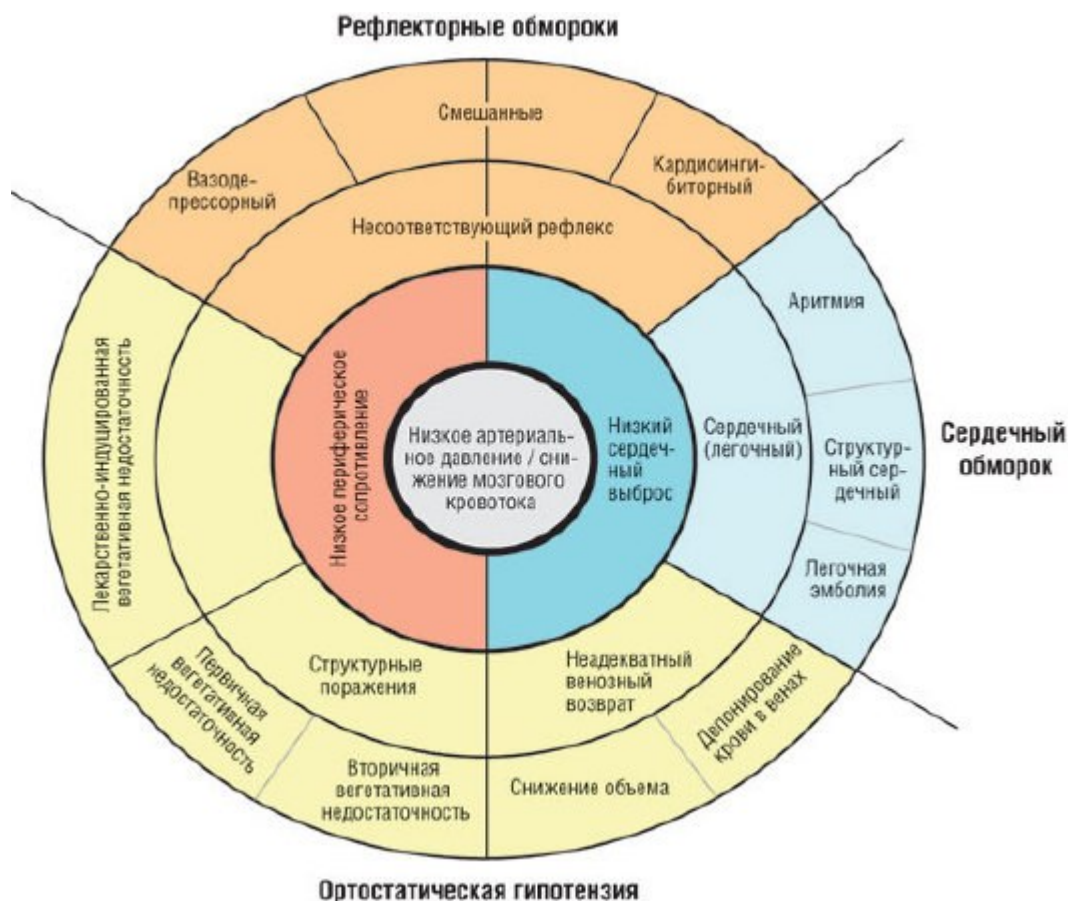


Рис. 26.4. Патофизиологическая классификация обмороков.

Следует обратить внимание, что причиной рефлекторных обмороков может быть комбинация причин.

Снижение кровотока ниже критического уровня приводит к потере сознания и утрате мышечного тонуса, при этом отмечают замедление ритма на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Продолжающаяся гипоперфузия приводит к уплощению ЭЭГ. У детей с парасимпатической асистолией, вызванной давлением на глазные яблоки, уплощение ЭЭГ происходит только в случае минимальной продолжительности асистолии 9 с. Оно длится дольше, если асистолия сохраняется более длительное время [7]. Данные тилт-теста показали, что снижение систолического АД на 40-60 мм рт.ст. ассоциировано с обмороком [8]. Для поддержания достаточного АД и мозгового кровотока важнейшее значение имеет интеграция ряда контрольных механизмов. Среди них выделяют кардиоинотропную функцию артериальных барорецепторов; сократимость сердечной мышцы; системное сосудистое сопротивление, модулирующее циркуляцию; вазоконстрикцию, связанную с активностью ренина, ангиотензина и вазопрессина; регуляцию объема циркулирующей жидкости почками; способность к цереброваскулярной саморегуляции, позволяющую поддерживать постоянный мозговой кровоток в относительно широком диапазоне АД.

РЕФЛЕКТОРНЫЕ (НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ) ОБМОРОКИ

К рефлекторным обморокам традиционно относят гетерогенную группу состояний, при которых нормально функционирующие сердечно-сосудистые рефлексы становятся избыточно активными, что приводит к вазодилатации или брадикардии, а в дальнейшем - к снижению АД и церебральной гипоперфузии. Необходимое условие рефлекторного обморока - интактность вегетативной нервной системы. Термин "вазодепрессорный тип обморока" обычно используют при преобладании вазодилатации, "кардиоингибиторный" - при брадикардии и асистолии, предшествующих обмороку, а "смешанный тип" - если в процессе участвуют оба механизма.

Рефлекторные обмороки можно также классифицировать в зависимости от триггерных механизмов, т.е. афферентных путей. Пусковые факторы у разных пациентов значительно различаются. Знание различных триггеров имеет клиническое значение, так как их распознавание может сыграть важную роль в диагностике обмороков. Вазовагальный (общий) обморок опосредован эмоциями (страх, боль, эмоциональное напряжение, инструментальное обследование, боязнь крови) или ортостатической нагрузкой. Ему обычно предшествуют продромальные симптомы автономной активации: потливость, бледность, тошнота и др. Ситуационные обмороки, традиционно относящиеся к рефлекторным, связаны с некоторыми конкретными обстоятельствами (например, с мочеиспусканием, кашлем, дефекацией и др.), при этом, как правило, отсутствует необходимость в определении одного набора триггеров, отличного от других. Особого упоминания заслуживают синокаротидные обмороки. Эту редкую спонтанную форму вызывают случайные механические воздействия на область каротидного синуса. Такие ситуации следует отличать от синокаротидной гиперчувствительности, которая возникает в ответ на массаж синокаротидной зоны (используют в качестве диагностического теста) и манифестирует спонтанными обмороками у пожилых людей при синокаротидном синдроме.

Рефлекторные обмороки могут возникать при действии неопределенных причин и даже при видимом отсутствии триггеров. Диагностика основана на данных анамнеза, исключении других причин обморока (отсутствие органических заболеваний сердца) и воспроизведении аналогичных симптомов при тилт-тесте или массаже каротидного синуса (например, индуцированный синдром каротидного синуса). Подобные неотчетливые представления совпадают с реальными наблюдениями пациентов: обмороки у одних и тех же субъектов могут быть вызваны различными афферентными путями. Эти факты подтверждают представление о том, что при рефлекторных обмороках функциональные нарушения локализуются преимущественно в центральном или эфферентном звене, нежели отражают нарушения афферентных механизмов.

Тем не менее классическую форму эмоционального вазовагального обморока, обычно возникающую у молодых людей в качестве изолированного состояния, следует отличать от неклассической формы, которая часто манифестирует у пожилых лиц и, как правило, связана с сердечно-сосудистыми, неврологическими и другими расстройствами (например, с ортостатической или постпрандиальной гипотензией). В подобных случаях рефлекторные обмороки служат признаками патологического процесса, связанного с нарушением функционирования вегетативной нервной системы: при активации компенсаторных рефлексов возникает дисбаланс и автономная недостаточность. Состояния, характеризующиеся ортостатической недостаточностью и манифестирующие обмороками, представлены в табл. 26.3.

Таблица 26.3. Синдромы ортостатической недостаточности, способные стать причиной возникновения обморока

Классификация	Диагностический тест	Время от перехода в вертикальное положение до возникновения обморока	Патофизиологический механизм	Самые частые симптомы	Самые частые ассоциированные состояния
Инициальная ортостатическая гипотензия	Позиционное измерение АД во время пробы с	0-30 с	Несоответствие между сердечным выбросом и ОПСС	Легкость в голове (головокружение),	Молодой возраст и астеническое телосложение,

	активным ортостазом			нарушения зрения в течение нескольких секунд после вставания (редко обморок)	старший возраст, медикаментозные состояния (прием α -адреноблокаторов), синдром каротидного синуса
Классическая ортостатическая гипотензия (классическая автономная недостаточность)	Проба с активным или пассивным ортостазом (тилт-тест)	30 с-3 мин	Неадекватный прирост ОПСС при автономной недостаточности в результате депонирования или значительного уменьшения объема крови и недостаточной регуляции рефлексов	Головокружение, предобморочное состояние, усталость, слабость, сердцебиение, расстройства зрения и слуха (обмороки редки)	Пожилой возраст, медикаментозные состояния (вазоактивные препараты)
Замедленная (прогрессирующая) ортостатическая гипотензия	Пребывание в положении стоя, тилт-тест	3-30 мин	Прогрессирующее снижение сердечного выброса, ограниченная способность к вазоконстрикции (ввиду недостаточности адаптационных рефлексов); отсутствует рефлексорная брадикардия	Длительный продромальный период (головокружение, усталость, слабость, сердцебиение, нарушения зрения и слуха, гипергидроз, боль в пояснице и шее, прекардиальная боль) часто с последующим быстрым обмороком	Пожилой возраст, автономная недостаточность, медикаментозные состояния (вазоактивные препараты), сопутствующие заболевания
Замедленная (прогрессирующая) ортостатическая гипотензия + рефлексорный обморок	Тилт-тест	3-45 мин	Прогрессирующее снижение венозного возврата с последующей вазовагальной реакцией (активацией рефлекса, включающей брадикардию и вазодилатацию)	Длительный продромальный период (головокружение, усталость, слабость, сердцебиение, нарушения зрения и слуха, гипергидроз, боль в пояснице и шее и прекардиальная боль)	Пожилой возраст, автономная недостаточность, медикаментозные состояния (вазоактивные препараты), сопутствующие заболевания

				всегда с последующим быстрым обмороком	
Рефлекторный обморок (вазовагальный), вызванный пребыванием в положении стоя	Анамнез ортостатической нагрузки, тилт-тест	3-45 мин	Нормальные адаптационные рефлексы с последующим быстрым снижением венозного возврата и вазовагальной реакцией (активацией рефлекса, включающей брадикардию и вазодилатацию)	Обмороку всегда предшествует отчетливый продромальный период (классический) и триггеры	Молодые здоровые субъекты, преобладают женщины
Синдром постуральной ортостатической тахикардии	Тилт-тест	Различное	Не до конца ясен: серьезные нарушения общего состояния, неадекватный венозный возврат или чрезмерное депонирование крови в венах	Заметное ощущаемое повышение ЧСС (более 30 в минуту) и нестабильность АД. Обморок отсутствует	Женщины молодого возраста

СИНДРОМ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТОЛЕРАНТНОСТИ И ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

Синдром ортостатической недостаточности относят к признакам циркуляторных расстройств, возникающим в вертикальном положении. Обморок - лишь один из симптомов, но при этом существуют и другие: головокружение ("легкость" в голове), нарушения зрения (включая пелену перед глазами, потемнение или усиление яркости и туннельное зрение) и слуха (в том числе ослабление слуха, треск и шум в ушах), боли в шее (затылочной, парацервикальной, плечевой области), пояснице или прекардиальной области, слабость, усталость, вялость, апатия, сердцебиение и потливость [9]. К синдрому ортостатической недостаточности относят все формы ортостатической гипотензии, а также те рефлекторные обмороки, при которых ортостатический стресс служит основным триггерным фактором. Постольку они имеют общие механизмы развития, подходы к их лечению также аналогичны. Позиционные изменения включают как переход из положения лежа в положение сидя или стоя, так и переход из положения сидя в вертикальное положение. Следует отметить, что значение имеет собственно вертикальное положение тела, а не его изменения.

Непосредственное клиническое значение имеет разграничение между тремя основными типами ортостатической гипотензии (см. табл. 26.3).

- Классическая ортостатическая гипотензия - объективный признак, выражающийся в снижении систолического АД более чем на 20 мм рт.ст. и (или) диастолического АД на 10 мм рт.ст. в течение 3 мин ортостаза. Подобное падение давления было описано у больных с изолированной автономной недостаточностью или при других формах вегетативной недостаточности. У таких пациентов скорость снижения АД максимальна непосредственно после подъема, а затем замедляется до достижения стабильного показателя до тех пор, пока пациенты остаются в ортостазе. Это состояние не обязательно должно наступить в течение 3 мин.
- Инициальная ортостатическая гипотензия [10, 11] обусловлена немедленным снижением АД после вставания. В дальнейшем АД спонтанно нормализуется. Период его снижения и сохранения симптомов короток (менее 30 с). Причиной развития этого типа гипотензии считают временное несоответствие между сердечным выбросом и сосудистым сопротивлением. В силу скорости

развития документально подтвердить это состояние можно лишь при непрерывном измерении АД во время активного перехода в ортостаз. Диагностическим критерием считают преходящее снижение систолического АД более чем на 40 мм рт.ст. или диастолического АД на 20 мм рт.ст. Тест с пассивным ортостазом не имеет диагностического значения, так как только активный ортостаз провоцирует развитие этого состояния.

- Отсроченная (прогрессирующая) ортостатическая гипотензия [11-15] часто возникает у лиц пожилого возраста и связана с возрастными нарушениями компенсаторных рефлексов. Она характеризуется медленным прогрессирующим снижением систолического АД в положении стоя. Как правило, в начале ортостаза у таких пациентов жалобы и симптомы отсутствуют. Признаки ортостатической недостаточности развиваются через несколько минут пребывания в вертикальном положении. Эту форму заболевания наиболее часто диагностируют при тилт-тесте, во время которого обнаруживают типичное снижение систолического АД в течение нескольких минут без периода стабилизации. Последняя при использовании классических критериев (3 мин) диагностики ортостатической гипотензии может оставаться незамеченной. Отсутствие четких вагусных рефлексов позволяет различать замедленную ортостатическую гипотензию и вазовагальный тип обморока. Иногда за периодом прогрессирующей ортостатической гипотензии следует рефлекторная брадикардия, манифестирующая чистым вазовагальным обмороком. Рефлекторная брадикардия и вазовагальный обморок в пожилом возрасте отличаются от таковых у молодых людей тем, что падение АД у пожилых лиц менее выражено.

- Автономная недостаточность связана с неполноценным контролем вегетативной нервной системы одной или нескольких функций. Можно сказать, что она стремится к этому, но не способна. В отношении обмороков автономная недостаточность ограничивается дефектами управления сердечно-сосудистой системой. Симпатическая вазомоторная регуляция оказывается не в состоянии увеличить ОПСС в ответ на пребывание в вертикальном положении (ортостаз, ходьба и даже положение сидя). Следует понимать, что гравитационный стресс в сочетании с вазомоторной недостаточностью приводит к депонированию венозной крови ниже диафрагмы, что ведет к уменьшению венозного возврата и, следовательно, сердечного выброса. Если при ортостатической гипотензии ЧСС не повышалась или оставалась неизменной, то, возможно, нарушен контроль сердечного ритма. Автономная недостаточность может быть первичной, вторичной и медикаментозной [16, 17]. Примерами первичной недостаточности служат собственно автономная недостаточность, множественная системная атрофия и болезнь Паркинсона с автономной недостаточностью. К вторичной автономной недостаточности относят автономные нарушения, связанные с заболеваниями, первично поражающими органы, не относящиеся к автономной нервной системе (диабетическая нейропатия или нейропатия при амилоидозе). В то время как при обоих типах недостаточности дисфункция возникает вследствие структурных повреждений центральной или вегетативной нервной системы, при медикаментозной автономной недостаточности она носит функциональный характер. У пациентов с автономной недостаточностью снижение АД могут вызвать физические нагрузки и прием пищи.

АРИТМИЯ

Нарушения ритма сердца могут привести к снижению сердечного выброса, которое обычно происходит независимо от потребностей кровообращения. Тем не менее обмороки при аритмии часто многофакторны и зависят от типа аритмии (предсердная или желудочковая), ЧСС, функции ЛЖ, положения тела и компенсаторных возможностей (см. главы 27, 28, 30). К последним относят барорецепторные рефлексы, активирующиеся в ответ на ортостатическую гипотензию и индуцируемые аритмией. Независимо от перечисленных сопутствующих факторов, ответ на вопрос о том, может ли быть аритмия основной причиной обморока, - клиническая задача. Различные клинические признаки позволяют дифференцировать кардиальные обмороки от рефлекторных и ортостатических (см. "Оценка механизма кратковременной потери сознания как основа этиологической диагностики").

ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Органические заболевания сердца могут приводить к возникновению обмороков, если расстройства циркуляции преобладают над способностью сердца к увеличению сердечного выброса. Тем не менее в ряде случаев обмороки не служат исключительно результатом недостаточного сердечного выброса, а могут быть обусловлены несоответствующими рефлекторными влияниями или ортостатической гипотензией. В связи с этим нацеленность на обследование сердца для установления причины обмороков представляется несколько упрощенным подходом.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПОТЕРЕЙ СОЗНАНИЯ

Существуют две основные причины необходимости оценки пациентов, страдающих КПС. Одна из них состоит в определении конкретных причин обмороков в целях применения в дальнейшем специфической стратегии лечения. Другая причина заключается в оценке индивидуального риска для пациента (смерти, серьезных нежелательных явлений или повторения обмороков). Прогноз, т.е. риск неблагоприятных клинических событий в будущем, которому подвергается пациент, напрямую связан либо с обмороками, либо с основным (причинным) заболеванием. Врачи должны быть осведомлены и не смешивать понятия прогностического значения обмороков и основного заболевания. Лечение обмороков часто отличается от терапии основного заболевания. Оно должно быть направлено либо на устранение причин обморока, либо на лечение основного заболевания, которое предрасполагает к утратам сознания. Клинические решения в обеих ситуациях в значительной степени зависят от относительной прогностической значимости обмороков и основного заболевания.

ОЦЕНКА РИСКА

В отношении прогноза (т.е. стратификации риска) следует установить два принципиально важных момента:

- риск смерти и развития жизнеугрожающих событий;
- риск повторения обмороков.

РИСК СМЕРТИ И СОБЫТИЙ, УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ

Органические заболевания - значимый фактор риска внезапной смерти и общей летальности среди пациентов, страдающих обмороками. Молодые больные без структурных поражений сердца и пациенты, страдающие нейромедиаторными обмороками или ортостатической гипотензией, имеют лучший прогноз в отношении смертности. При неинвазивном первоначальном обследовании на опасные для жизни заболевания (например, ОКС, ТЭЛА, ОСН) могут указывать такие признаки и симптомы, как боль в груди или одышка, сопровождающие обморок. Такие ситуации требуют быстрого и целенаправленного подтверждения при срочном обследовании. Большинство смертей и многие неблагоприятные исходы связаны с тяжестью основного заболевания, а не с обмороком. К опасным для жизни заболеваниям можно также отнести аритмии (например, АВ-блокада III степени или желудочковые тахикардии). В некоторых проспективных валидных когортных исследованиях были установлены клинические факторы прогнозирования исходов (табл. 26.4).

Таблица 26.4. Стратификация риска при первоначальном обследовании в некоторых проспективных популяционных исследованиях, включающих валидные когорты

Исследование	Факторы риска	Шкала	Исходы	Результаты (валидность когорты)
San Francisco Rule [18]	ЭКГ-нарушения (см. в тексте); ХСН; учащение дыхания; гематокрит менее 30%; систолическое АД менее 90 мм рт.ст.	Нет риска - 0 баллов, риск ≥ 1 балла	Серьезные события в течение семи дней (см. в тексте)	98% чувствительность и 56% специфичность [18]; 89% чувствительность и 42% специфичность [19]; 76% чувствительность и 37% специфичность [20];

				74% чувствительность и 57% специфичность [21]
Martin et al. [22]	ЭКГ-нарушения (см. в тексте); желудочковые аритмии в анамнезе; ХСН; возраст старше 45 лет	От 0 к 4 (1 балл за каждый пункт)	Тяжелые аритмии в течение одного года (см. в тексте) или аритмическая смерть	0% при итоге 0; 5% при итоге 1; 16% при итоге 2; 27% при итоге 3 или 4
OESIL-шкала [23]	ЭКГ нарушения (см. в тексте); анамнез ССЗ; отсутствие продромального периода; возраст старше 65 лет	От 0 к 4 (1 балл за каждый пункт)	Одногодичная общая летальность	0% при итоге 0; 0,6% при итоге 1; 14% при итоге 2; 29% при итоге 3; 53% при итоге 4
EGSYS-шкала [24]	Сердцебиение перед обмороком (+4); ЭКГ-нарушения и (или) заболевание сердца (+3); обморок при нагрузке (+3); обморок в горизонтальном положении (+2); отсутствие вегетативной симптоматики (тошнота, рвота) в продромальном периоде (-1); отсутствие предрасполагающих и сопутствующих факторов (душное тесное помещение, длительное стояние, страх, боль, эмоции) (-1)	Сумма положительных и отрицательных баллов	Двухгодичная общая летальность	2% при итоге <3; 21% при итоге ≥3
			Вероятность кардиального обморока	2% при итоге <3; 13% при итоге 3; 33% при итоге 4; 77% при итоге >4

Лишь в немногих исследованиях был оценен непосредственно краткосрочный риск (в течение нескольких дней). В исследовании San Francisco Syncope Rule [18] изменения на ЭКГ или несинусовый ритм, одышка, систолическое АД ≤90 мм рт.ст., гематокрит ≤30% и ХСН (по данным анамнеза или обследования) оказались предикторами серьезных неблагоприятных событий (чувствительность - 98%, специфичность - 56%) в течение семи дней пребывания в отделении неотложной помощи: смерти, ИМ, аритмии, легочной эмболии, инсульта, субарахноидального кровоизлияния, значимого кровотечения или другого состояния, приводящего к повторному поступлению пациента в отделение или увеличению срока госпитализации. Тем не менее эти результаты лишь частично были подтверждены тремя другими внешними валидными исследованиями [19-21], при которых продемонстрирована высокая частота получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов (см. табл. 26.4). Риск развития опасных

для жизни состояний в течение ближайших нескольких дней после обморока, очевидно, служит основным поводом для немедленной госпитализации и проведения углубленного обследования.

В ключевом исследовании Мартина и соавт. [22] ЭКГ-изменения (нарушения ритма и проводимости, гипертрофия ЛЖ, перенесенный в прошлом ИМ и АВ-блокада), желудочковые аритмии в анамнезе, ХСН или возраст старше 45 лет оказались предикторами тяжелых аритмий (ЖТ, симптомной НЖТ, пауз, превышающих 3 с, АВ-блокады) или смертности в течение года. Частота событий (клинически значимых аритмий или аритмической смерти) в течение одного года колеблется от 0% у пациентов без этих факторов риска до 27% среди больных с тремя или четырьмя факторами риска. В исследовании OESIL [23] предикторами годичной летальности оказались: возраст старше 65 лет, ССЗ в анамнезе, отсутствие предвестников обмороков и ЭКГ-изменения (нарушения ритма и проводимости, гипертрофия, перенесенный в прошлом ИМ, возможная острая ишемия, а также АВ-блокада). При оценке риска смертность в течение одного года постепенно увеличивалась от 0% при отсутствии факторов риска до 57,1% при существовании четырех факторов. Шкала EGSYS [24], специально предназначенная для обнаружения кардиальных обмороков, также оказалась полезной в прогнозировании: смертность в течение двух лет у лиц с оценкой ≥ 3 составила 21% по сравнению с 2% среди больных с оценкой менее 3. В исследовании STePS [25] серьезные долгосрочные исходы ассоциировались с возрастом старше 65 лет, новообразованиями в анамнезе, цереброваскулярной болезнью, органическими заболеваниями сердца и желудочковыми аритмиями. Эти данные, вероятно, отражают важность коморбидных состояний (ССЗ, цереброваскулярные болезни и новообразования) в качестве долгосрочных факторов риска.

Таким образом, среди признанных предикторов аритмий и (или) смертности в течение года наиболее важными считают возраст, ЭКГ-нарушения, ССЗ в анамнезе (особенно желудочковые аритмии и ХСН) и обмороки, развивающиеся без предвестников, во время нагрузки или в горизонтальном положении. На основе этих данных были разработаны подходы к стратификации риска. Подобно краткосрочному прогнозу, большинство смертей и серьезных исходов коррелируют с тяжестью основного заболевания, а не обморока. Пациенты с высоким риском нуждаются в тщательном наблюдении, оптимальной диагностике и лечении.

РИСК РЕЦИДИВА ОБМОРОКОВ

По данным популяционных исследований, при наблюдении в течение трех лет примерно у трети пациентов отмечены рецидивы обмороков. Их количество в течение жизни и частота возникновения - самые главные предикторы рецидивирования. У пациентов с низким риском и неопределенным диагнозом (см. "Руководство по стратификации риска") указания на три и менее обморочных эпизода в анамнезе ассоциируются с вероятностью повторения обморока в течение последующих двух лет 20%. Более трех обмороков в анамнезе за тот же период времени увеличивает вероятность повторения обморока до 42% (табл. 26.5). Психическое заболевание и возраст менее 45 лет также ассоциируется с более высокими показателями рецидивирования обмороков. Напротив, в отношении рецидива обморока прогностическая значимость пола, ответа на тилт-тест, тяжести симптомов обморока и существования органических заболеваний сердца минимальна или отсутствует.

Таблица 26.5. Прогноз 590 пациентов в возрасте старше 40 лет с неясным диагнозом и низким риском, участвующих в исследованиях ISSUE 1 и 2

Число обмороков в течение жизни	Риск рецидива обморока после первичного события		
	Актuarный риск в течение одного года, %	Актuarный риск в течение двух лет, %	Оценка риска в течение четырех лет, %*
1-2	15,4	19,7	28,2
3	36,5	41,7	52,2
4-6	37,0	43,8	57,4

7-10	37,5	43,7	56,2
>10	44,3	56,4	80,7

Примечание: * - предполагается линейное увеличение.

Значительные повреждения, такие как переломы и травмы, полученные в результате дорожно-транспортных происшествий, были зарегистрированы у 6% пациентов, а небольшие травмы (царапины и кровоподтеки) - у 29%. Среди больных, находящихся в отделении неотложной помощи, небольшие повреждения были зарегистрированы в 29,1% случаев, а значительные травмы - в 4,7%. Самый высокий показатель распространенности травм (43%) зарегистрирован у пожилых пациентов с гиперчувствительностью каротидного синуса [26]. Повторные обмороки ассоциировались с переломами и травмами мягких тканей у 12% больных. Риск травмирования повышается, если отсутствуют предвестники обмороков [25].

В заключение следует отметить, что, риск, связанный с повторением обмороков, повышается в следующих условиях:

- когда обмороки очень часты и снижают качество жизни;
- когда обмороки повторяются неожиданно (отсутствуют симптомы-предвестники) и грозят пациенту высоким риском получения травм;
- когда обмороки происходят у людей с высокой активностью (например, при вождении транспорта, работе на конвейере, с машинами и механизмами, в полетах, на спортивных состязаниях).

РУКОВОДСТВО ПО СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА

На рис. 26.5 представлена блок-схема руководства Европейского общества кардиологов по обморокам. В соответствии с руководством по обморокам, выпущенным в 2009 г., пациентов с высоким краткосрочным риском, нуждающихся в немедленной госпитализации или раннем интенсивном обследовании, можно обнаружить при первоначальном обследовании (табл. 26.6).



Рис. 26.5. Организационная схема мероприятий при обмороках, соответствующая рекомендациям Европейского общества кардиологов по обморокам (2009): * - могут потребоваться лабораторные исследования; ** - риск возникновения краткосрочных серьезных событий.

- Пациенты с установленными показаниями для ИКД, в соответствии с действующими рекомендациями, должны получать лечение непосредственно до оценки механизма возникновения обмороков.

- Пациенты с сохранной систолической функцией, перенесшие ИМ, должны подвергаться ЭФИ, включающему желудочковую стимуляцию. Имплантацию устройства для длительной регистрации ЭКГ проводят только при получении отрицательных результатов исследования.
- Пациентам с клиническими и ЭКГ-признаками обмороков аритмической этиологии проводят длительный телеметрический ЭКГ-мониторинг в стационаре и, при необходимости, ЭФИ. Имплантацию ЭКГ-регистратора выполняют при получении на этом этапе обследования отрицательных результатов.

Если по окончании интенсивного обследования причина обморока остается не выясненной (например, отсутствуют серьезные сопутствующие заболевания), то пациента можно отнести к категории низкого риска.

При отсутствии признаков высокого риска или если они есть, но результаты обследования отрицательны, то риск возникновения опасных для жизни событий низкий. В этом случае цель обследования состоит в предотвращении рецидивов обмороков в дальнейшем. Пациенты, обмороки у которых сопровождаются тяжелыми симптомами, высоким риском получения травм или случаются часто, могут получить преимущества от специфического лечения. Им следует пройти амбулаторное обследование. При возникновении обмороков в дневное время предпочтительна госпитализация в специализированные отделения.

Таблица 26.6. Стратификация риска: критерии высокого кратко-срочного риска, указывающие на необходимость немедленной госпитализации и проведения обследования

Ситуации, указывающие на необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора или кардиостимулятора, независимо от диагноза, определяющего причину обморока (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоверсии и кардиостимуляции)
Серьезные органические ССЗ, ИБС (ХСН или низкая ФВ или предшествующий ИМ)
Клинические или ЭКГ-признаки, указывающие на аритмическую этиологию обморока: обморок при напряжении или в положении лежа; сердцебиение во время обморока; семейный анамнез внезапной смерти; неустойчивая ЖТ; БНПГ (продолжительность комплекса $QRS \geq 0,12$ с); синусовая брадикардия (менее 50 в минуту) или СА-блокада в отсутствии физической тренировки или приема препаратов с отрицательным хронотропным эффектом; синдром предвозбуждения желудочков; удлинение или укорочение интервала Q-T; БПНПГ в сочетании с подъемом сегмента ST в отведениях V_1-V_3 (синдром Бругада); отрицательный зубец T в правых перикардиальных отведениях, эпсилон волны и поздние потенциалы желудочков, свидетельствующие об аритмогенной кардиомиопатии ПЖ
Серьезные сопутствующие заболевания (тяжелая анемия, электролитные нарушения и др.).

"Золотым стандартом" в анализе причин обмороков служит регистрация всего происходящего во время спонтанных событий. Электрокардиографическое подтверждение спонтанных обмороков можно получить при проведении телеметрии в условиях стационара, амбулаторном мониторинговании ЭКГ с помощью наружных и имплантируемых регистраторов. Имплантируемые устройства - самые важные и полезные инструменты среди них, поскольку результат диагностики зависит от продолжительности периода мониторинга. Тем не менее было показано, что

стационарная телеметрия (холтеровское мониторирование) полезна для отдельных пациентов, госпитализируемых по поводу обморока в неотложном порядке, потому что вероятность подтверждения рецидива в острой фазе заболевания высока [27, 28]. Внешние устройства для регистрации ЭКГ обладают некоторыми преимуществами при применении у пациентов с рецидивирующим обмороками и межприступным интервалом не менее 4 нед. Два последних рандомизированных контролируемых исследования показали, что стратегия ранней имплантации регистраторов ЭКГ безопасна и имеет больше преимуществ по сравнению с подходом, основанным на выполнении лабораторных тестов [29, 30]. При менее тяжелых формах заболевания, как правило, необходимости в проведении углубленного обследования нет, и пациентов следует информировать и убедить в доброкачественности их состояния.

ОЦЕНКА МЕХАНИЗМА КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПОТЕРИ СОЗНАНИЯ КАК ОСНОВА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Первоначальное обследование пациентов с КПС включает тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД в ортостазе и выполнение ЭКГ в 12 отведениях. У больных с подозрением на заболевание сердца в качестве первого этапа обследования рекомендовано проведение ЭхоКГ. При обследовании более пожилых пациентов без подозрения на сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание и периодическими обмороками сначала выполняют массаж синокаротидной зоны. Если потеря сознания связана с ортостазом, то в качестве первоочередного диагностического теста рекомендовано проведение пробы с ортостатической нагрузкой (активная ортостатическая проба или тилт-тест "головой вверх"; табл. 26.7).

Таблица 26.7. Первичное обследование

Для всех
Анамнез
Физикальное обследование
Стандартная ЭКГ
В отдельных случаях (при необходимости)
ЭхоКГ
Телеметрический мониторинг ЭКГ в условиях стационара
Оценка ортостатической устойчивости
Массаж каротидного синуса
Неврологическое обследование

При первичном обследовании необходимо уточнить следующее.

- Обусловлена ли потеря сознания обмороком. Дифференциальная диагностика истинного обморока и псевдообморочных состояний, связанных с реальной или мнимой КПС, как правило, влияет на дальнейшую диагностическую стратегию. В большинстве случаев ее проводят при первоначальном обследовании. На рис. 26.6 представлена блок-схема дифференциальной диагностики обморочных и необморочных причин КПС.

Кратковременная потеря сознания



Рис. 26.6. Схема дифференциальной диагностики кратковременной потери сознания на основе данных анамнеза: определение обморока основано на существовании или отсутствии клинических признаков (пояснение в тексте).

- Существование особенностей анамнеза, позволяющих предположить конкретный диагноз. Ключевой этап - точный сбор анамнеза, во время которого нередко устанавливают диагноз или выстраивают стратегию обследования пациента.
- Существование или отсутствие заболевания сердца. Отсутствие признаков предполагаемого или явного заболевания сердца практически исключает кардиальную причину обмороков, за исключением обморока, сопровождающегося сердцебиением, который может быть связан с пароксизмальной тахикардией (особенно с пароксизмальной НЖТ). Напротив, обнаружение ССЗ на этапе первоначального обследования - предиктор кардиальной этиологии обморока, но его специфичность достаточно низка, поскольку примерно у половины пациентов с поражением сердца присутствуют и некардиальные причины обмороков.

Первоначальное обследование может привести к определенному или неопределенному диагнозу (см. рис. 26.5).

ОПРЕДЕЛЕННЫЙ ДИАГНОЗ

Определенный диагноз при первоначальном обследовании устанавливают на основании жалоб больного, данных физикального обследования и обнаружения изменений ЭКГ. В этом случае необходимости в выполнении каких-либо дополнительных исследований нет и можно составлять план лечения. Результаты первоначального обследования обладают диагностической ценностью в нижеперечисленных ситуациях.

- Классический вазовагальный обморок диагностируют, если предшествующие события, такие как страх, сильная боль, эмоциональный стресс, проведение исследования или длительное пребывание в положении стоя, ассоциированы с типичными продромальными симптомами.
- Ситуационный обморок диагностируют, если потеря сознания происходит во время или сразу после моче-испускания или дефекации, при кашле или глотании.
- Ортостатический обморок диагностируют при верификации ортостатической гипотензии, определяемой как снижение систолического АД на 20 мм рт.ст. и более или до показателя, не превышающего 90 мм рт.ст., и связанной с обмороком или предобморочным состоянием.
- Кардиальный (обусловленный ишемией) обморок диагностируют, если его симптомы сопровождаются ЭКГ-изменениями по типу острой ишемии с признаками ИМ или без таковых. В этом случае может понадобиться определение конкретной этиологии обморока, вызванного ишемией (например, нейромедиаторная гипотензия, тахикардия или АВ-блокада, вызванная ишемией).
- Обморок аритмической этиологии можно диагностировать по изменениям на ЭКГ:
 - ♦ синусовая брадикардия менее 40 в минуту или повторная СА-блокада с паузами, превышающими 3 с, возникающая без применения ЛС с известным отрицательным хронотропным эффектом;
 - ♦ АВ-блокада II (типа Мобитц II) или III степени;
 - ♦ альтернирующая БНПГ;
 - ♦ частая пароксизмальная НЖТ или ЖТ;
 - ♦ нарушения постоянной электрокардиостимуляции с паузами.

Следует учитывать, что этиология обмороков часто многофакторна. Это особенно справедливо в отношении пожилых лиц. Таким образом, серьезное внимание следует уделить нескольким потенциально взаимодействующим факторам (например, прием диуретиков пожилыми пациентами с умеренным аортальным стенозом, склонными к ортостатической гипотензии и ишемии миокарда).

НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ ДИАГНОЗ

Как правило, первоначальное обследование приводит к какому-либо диагностическому предположению в случае, когда присутствует один или несколько признаков, перечисленных в табл. 26.8 и 26.9. Среди пациентов с оценкой по шкале EGSYS, превышающей 4 балла (см. табл. 26.4), в 77% случаев были диагностированы обмороки кардиальной этиологии. У пациентов с

оценкой по шкале EGSYS менее 3 баллов в 98% случаев были получены отрицательные результаты в отношении кардиальных обмороков и отмечен низкий риск смерти (24).

Таблица 26.8. Клинические признаки, указывающие на конкретные причины возникновения обморока

Рефлекторный (нейромедиаторный) обморок
Отсутствие заболеваний сердца
Длительный анамнез обмороков
После внезапного, неожиданного, неприятного зрительного, слухового, обонятельного раздражения или боли
Длительное пребывание в ортостазе или переполненном, душном месте
Тошнота и рвота, связанные с обмороком
Во время или сразу после приема пищи (во время переваривания пищи)
При поворотах головы, надавливании на область каротидного синуса (при опухолках, бритье и ношении одежды с тесным воротником)
После напряжения
Обморок в связи с ортостатической гипотензией
После вставания
Временная связь с началом приема гипотензивного препарата или изменением дозы
Длительное пребывание в ортостазе, особенно в переполненном, душном месте
Автономная нейропатия или паркинсонизм
После напряжения
Сердечные обмороки
Серьезные органические заболевания сердца
При напряжении или в положении лежа
Предшественники в виде сердцебиения или сопутствующие боли в грудной клетке
Семейный анамнез внезапной смерти

Таблица 26.9. Электрокардиографические нарушения, указывающие на аритмогенные обмороки

Двухпучковая блокада (БЛНПГ либо БПНПГ в сочетании с блокадой передневерхней или задненижней ветви ЛНПГ)
--

Другие нарушения внутрижелудочковой проводимости (продолжительность комплекса <i>QRS</i> $\geq 0,12$ с)
АВ-блокада II степени
Бессимптомная синусовая брадикардия (менее 50 в минуту) или СА-блокада
Синдром предвозбуждения ЛЖ
Удлинение интервала <i>Q-T</i>
БПНПГ в сочетании с подъемом сегмента <i>ST</i> в отведениях <i>V₁-V₃</i> (синдром Бругада)
Отрицательный зубец <i>T</i> в правых грудных отведениях, эпсилон-волны и поздние потенциалы желудочков, свидетельствующие об аритмогенной кардиомиопатии ПЖ
Зубцы <i>Q</i> , свидетельствующие об ИМ

Существование некоторых ССЗ или подозрение на них связано с более высоким риском развития аритмий и показателем смертности. Подобным больным рекомендовано провести обследование сердечно-сосудистой системы (ЭхоКГ, стресс-тесты, ЭФИ и длительный мониторинг ЭКГ, включая имплантацию регистратора). Если данные об аритмической этиологии обморока не получены, то обследование, направленное на исключение нейромедиаторного синдрома, назначают только больным с тяжелыми и рецидивирующими обмороками. Оно включает тилт-тест, пробу с массажем каротидного синуса, а также мониторинг ЭКГ. Нередко в дальнейшем требуется имплантация регистратора ЭКГ. У большинства пациентов с одним или немногочисленными обмороками высока вероятность диагностики нейромедиаторного обморока, но для подтверждения этого диагноза специальные тесты обычно не проводят.

Причиной КПС могут быть неврологические нарушения (например, некоторые припадки), но они практически никогда не приводят к обморокам. Таким образом, для дифференциальной диагностики припадков и обмороков некоторым пациентам может потребоваться неврологическое обследование, но его не следует рассматривать в качестве существенного элемента оценки этиологии истинных обмороков. ЭЭГ, КТ и МРТ головного мозга позволяют обнаружить нарушения, вызванные эпилепсией, при этом других специфических изменений ЭЭГ при обмороках нет. В ряде исследований убедительно показана низкая информативность ЭЭГ-мониторинга у пациентов с обмороками. Таким образом, больным, у которых наиболее вероятной причиной КПС служит обморок, проведение ЭЭГ не рекомендовано. Транзиторная ишемическая атака в бассейне сонных артерий не сопровождается потерей сознания, т.е. в проведении ультразвуковой доплерографии сонных артерий больные с обмороками не нуждаются (табл. 26.10).

Если причина обморока после завершения обследования не установлена, то необходим пересмотр полученных результатов, так как мельчайшие детали или новая анамнестическая информация могут привести к изменению стратегии. Переоценка может состоять в получении дополнительной анамнестической информации, повторном обследовании пациента, установке имплантируемого регистратора ритма сердца, а также анализе всего предыдущего обследования. Повторное кардиологическое и неврологическое обследование проводят, если при анализе ранее полученной информации обнаружены какие-либо признаки возможного сердечного или нервного заболевания. В этих условиях могут быть полезны консультации с соответствующими специалистами. Психиатрическое обследование назначают пациентам с частыми повторными обмороками, предъявляющим множественные соматические жалобы, при первоначальном обследовании которых обнаружены признаки страха, тревоги. Если по окончании полного обследования диагноз сформулировать невозможно, то обмороки следует считать необъяснимыми.

Таблица 26.10. Наиболее и наименее полезные тесты

Характер-	Тест	Предполагаемый диагноз
-----------	------	------------------------

ристика		
Самые полезные	Массаж каротидного синуса	Нейрогенный
	Тилт-тест	Нейрогенный
	ЭхоКГ	Кардиальный
	Электрофизиологическое исследование	Кардиальный
	Стресс-тест	Кардиальный
	Холтеровское мониторирование	Нейрогенный и кардиальный
	Имплантируемый регистратор	Нейрогенный и кардиальный
Менее полезные (указывают только в отдельных случаях)	ЭЭГ	Эпилепсия и транзиторная ишемическая атака
	КТ головного мозга	Эпилепсия и транзиторная ишемическая атака
	MPT головного мозга	Эпилепсия и транзиторная ишемическая атака
	Допплеровское исследование сонных артерий	Эпилепсия и транзиторная ишемическая атака
	Коронарография	Кардиальный
	КТ (сцинтиграфия легких)	Кардиопульмональные заболевания
	Рентгенография грудной клетки	Кардиальный
	УЗИ брюшной полости	Сопутствующие заболевания

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ (см. главу 4) информативна при тяжелом аортальном стенозе и миксеме предсердия. Это исследование также позволяет оценить тип и тяжесть основного заболевания сердца. При обнаружении его умеренных и серьезных структурных поражений можно предположить кардиальную этиологию обморока, тогда как при регистрации незначительных отклонений вероятность сердечных причин возникновения обморока низкая. В этом случае дальнейшее обследование соответствует таковому у пациентов без органических заболеваний сердца.

МАССАЖ КАРОТИДНОГО СИНУСА

Синдром каротидного синуса диагностируют у пациентов, демонстрирующих аномальную реакцию на массаж каротидного синуса (гиперчувствительность каротидного синуса), а также при получении негативных результатов других исследований, проводимых для уточнения причин возникновения обморока. Каротидный синус интенсивно попеременно (справа и слева) массируют в течение 5-10 с. Массаж следует сосредоточить на переднем крае грудино-ключично-сосцевидной мышцы на уровне перстневидного хряща. При массаже обычно активируется кардиоингибиторный и вазодепрессорный рефлекс (смешанная форма), но их относительный вклад варьирует. Корректное определение вазодилататорного компонента рефлекса имеет практическое значение для выбора электростимулирующей терапии, более эффективной при преобладании кардиоингибиторных форм (рис. 26.7). Положительный ответ связан с регистрацией желудочковых пауз, превышающих 3 с, и (или) при снижении систолического АД на 50 мм рт.ст. и более. Аномальные ответы часто получают и у пациентов, не страдающих обмороками [32]. Специфичность теста возрастает при воспроизведении спонтанных обмороков во время массажа каротидного синуса, что считают необходимым условием получения положительного результата теста [33, 34]. Неверный диагноз ставят в половине случаев, что, как правило, связано с проведением массажа пациенту, находящемуся не в вертикальном положении [33, 35]. Существует взаимосвязь между синокаротидной гиперчувствительностью и возникновением спонтанных или необъяснимых обмороков [36, 37]. Синдром каротидного синуса - частая причина обмороков, особенно у пожилых мужчин. Частота их возникновения возрастает с 4% у больных в возрасте младше 40 лет до 41% у пациентов в возрасте старше 80 лет. В группе из 1719 больных (средний возраст - 66 ± 17 лет) с необъяснимыми обмороками после первоначального обследования синокаротидная гиперчувствительность была обнаружена в 56% случаев, а обмороки воспроизводились у 26% из них [33]. Реакции были кардиоингибиторными у 46% пациентов, смешанными - в 40% случаев и вазодилататорными - в 14%. Основные осложнения массажа синокаротидной зоны - неврологические (транзиторная ишемическая атака и инсульт). По данным трех исследований, их распространенность составляет 0,17-0,45% [33, 38, 39]. При высоком риске возникновения инсульта (см. главу 15), связанном с поражением сонной артерии, массажа следует избегать. Таким образом, проведение синокаротидного массажа после первоначального обследования рекомендовано пациентам в возрасте старше 40 лет с обмороками неизвестной этиологии.

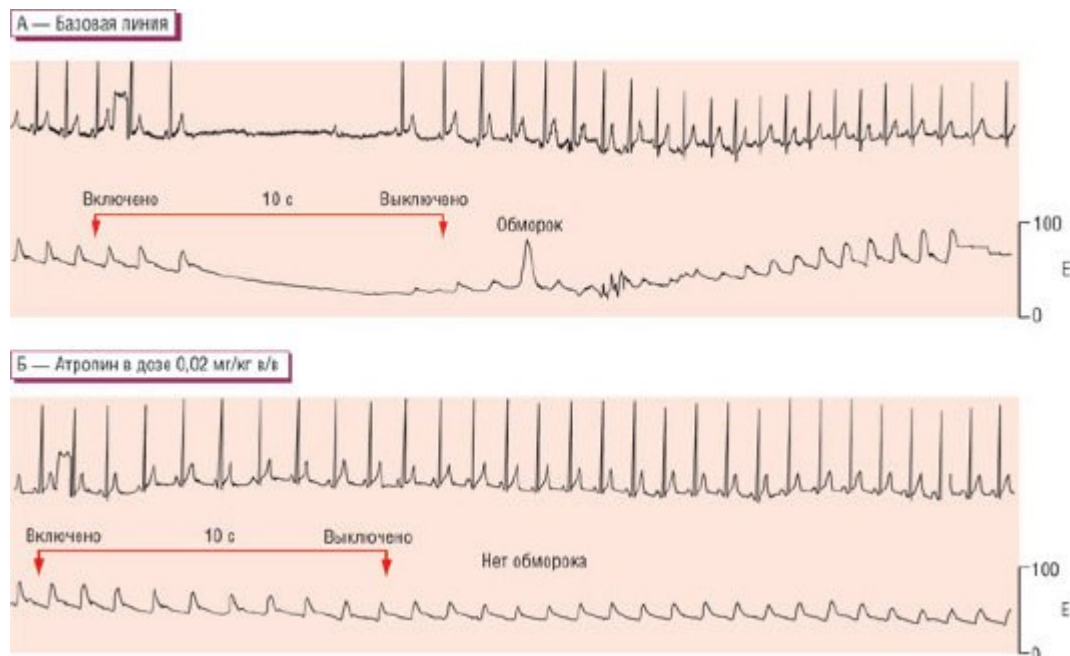


Рис. 26.7. Преобладание при синокаротидном синдроме кардиоингибирования, диагностированного посредством массажа синокаротидной зоны в соответствии с методом симптомов [8, 9]. А - на фоне непрерывного мониторинга ЭКГ (верхняя кривая) и АД (нижняя кривая) пациенту в течение 10 мин был проведен массаж на поворотном столе с углом наклона 60° в вертикальном положении (указано стрелкой). Вскоре после начала массажа зарегистрирована асистолия, продолжающаяся 6,5 с. Систолическое АД уменьшилось ниже 50 мм рт.ст. Вазодилататорный компонент рефлекса сохранялся дольше, чем кардиоингибиторный. Обморок развился после окончания массажа, когда ритм сердца уже

восстановился. Б - в целях определения относительного вклада кардиоингибиторный компонент был подавлен путем в/в инфузии атропина в дозе 0,02 мг/кг, после чего вновь был проведен массаж. Несмотря на заметное снижение АД обморок не был воспроизведен, т.е. кардиоингибиторный компонент рефлекса можно считать основным определяющим фактором возникновения обмороков у этого пациента.

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

При изменении положения тела с горизонтального на вертикальное происходит значительное гравитационное перемещение крови из грудной клетки в емкостную венозную систему, располагающуюся ниже диафрагмы. Недостаточность компенсационных рефлексов в ответ на ортостатической стресс вызывает развитие клинических признаков синдрома ортостатической недостаточности, перечисленных в табл. 26.3. На практике для диагностики ортостатической гипотензии и вазовагальных обмороков, вызванных длительным пребыванием в положении стоя или синдромом ортостатической недостаточности, широко применяют два вида ортостатической нагрузки [12]: тесты с активным и пассивным (тилт-тест) ортостазом. Имитацию ортостатической нагрузки путем создания отрицательного давления в нижней части тела используют в основном в научных исследованиях.

В клинической практике для рутинных измерений АД используют anerоидный сфигмоманометр, известный своей надежностью и простотой. В соответствии с этим стандартным способом валидируют все иные неинвазивные приборы для измерения АД. Автоматические приборы запрограммированы для повторных измерений и не позволяют в полной мере верифицировать некоторые, в том числе и противоречивые, результаты, включающие быстрое снижение АД, характерное для ортостатической гипотензии. Неинвазивное измерение АД в режиме от цикла к циклу широко используют в научно-исследовательских лабораториях и рекомендуют при выполнении теста с пассивным ортостазом. Наиболее приемлемы устройства, использующие для записи сигнала артериальной волны с помощью пальцевой манжеты косвенный метод Пенъяза. В некоторых исследованиях обнаружены существенные различия его точности при сопоставлении с интраартериальным измерением давления. По данным 20 опубликованных исследований [40], различие систолического АД в среднем составило $2,2 \pm 12,4$ мм рт.ст. Регистрация сердечного ритма - неотъемлемая часть теста с ортостатической нагрузкой, играющая важную роль в дифференциальной диагностике.

При выполнении теста с активным и пассивным ортостазом четко регистрируют заметную вариабельность постуральных реакций АД. В одном из исследований воспроизводимость типичной ортостатической гипотензии у пожилых людей составила лишь 67% [41]. Широко изучена воспроизводимость тилт-теста. Общая воспроизводимость первоначального отрицательного результата (85-94%) выше, чем воспроизводимость первоначального положительного ответа (31-92%) [42-44]. По данным контролируемых исследований, примерно у 50% больных с положительным начальным результатом теста реакции становятся отрицательными, если исследование повторяют с применением плацебо [45]. Более того, для постуральных реакций характерна суточная (хуже в первой половине дня) и сезонная (хуже летом) вариабельность. Кроме того, у больных с постпрандиальной гипотензией эффект снижения АД возникает практически сразу же после приема пищи и достигает максимума в течение 30-60 мин [12].

Для установления диагноза обычно достаточно проведения однократной позитивной постуральной ортостатической пробы. Показано, что, поскольку ортостатическая недостаточность плохо воспроизводится, для ее обнаружения может потребоваться несколько измерений при неоднократных отрицательных исследованиях.

ТЕСТ С АКТИВНЫМ ОРТОСТАЗОМ

Самый распространенный протокол очень краткий. При проведении прикроватной ортостатической пробы АД у пациента измеряют через несколько минут отдыха в положении лежа на спине. После подъема больного измерения повторяют, когда он стоит неподвижно в течение 3 мин с манжетой на руке, поддерживаемой на уровне сердца. Преимущества теста состоят в его соответствии реальной жизни, простоте, доступности и незначительном участии пациента. С его помощью можно диагностировать начальные и классические формы ортостатической гипотензии.

ТИЛТ-ТЕСТ

Основные особенности широко используемого протокола перечислены ниже.

- Горизонтальная претилт-фаза, продолжающаяся по крайней мере 5 мин при отсутствии венозной или артериальной катетеризации и минимум 20 мин после ее проведения.

- Угол наклона стола составляет 60-70°.
- Пассивная фаза должна продолжаться ≥ 20 мин и ≤ 45 мин.
- Для медикаментозной провокации используют в/в введение изопроterenола^P или сублингвальный прием нитроглицерина. Если пассивная фаза была отрицательной, то продолжительность медикаментозной фазы должна составлять 15-20 мин.
- Инфузию изопроterenола^P со скоростью, повышающейся от 1 мкг/мин до 3 мкг/мин, для увеличения средней ЧСС примерно на 20-25% по сравнению с исходной, следует проводить без возвращения пациента в горизонтальное положение.
- Сублингвальный прием нитроглицерина в фиксированной дозе 300-400 мкг следует осуществлять в вертикальном положении.
- Конечные точки теста - возникновение обморока или завершение тилт-теста запланированной продолжительности, включая медикаментозную провокацию.

Результаты теста с пассивным ортостазом [54, 55] показали, что вазовагальная реакция до потери сознания продолжается ≤ 3 мин. Снижение систолического АД до 90 мм рт.ст. и ниже ассоциируется с предобморочным состоянием, а до 60 мм рт.ст. и ниже - с обмороком. Продромальные симптомы возникают практически во всех случаях тилт-индуцированных вазовагальных обмороков, и манифестируют, в среднем, через 1 мин после появления предвестников. В предромальной фазе АД снижается резко. Его падение нередко предшествует урежению ЧСС, которого может и не быть, по крайней мере, в начале этой фазы. В период обморока активность кардиоингибиторного рефлекса изменяется от небольшого уменьшения ЧСС до длительной асистолии, способствующей утрате сознания (рис. 26.8). Отсроченную (прогрессирующую) ортостатическую гипотензию, как правило, диагностируют при тилт-тесте, но не распознают при активной ортостатической пробе (рис. 26.9).

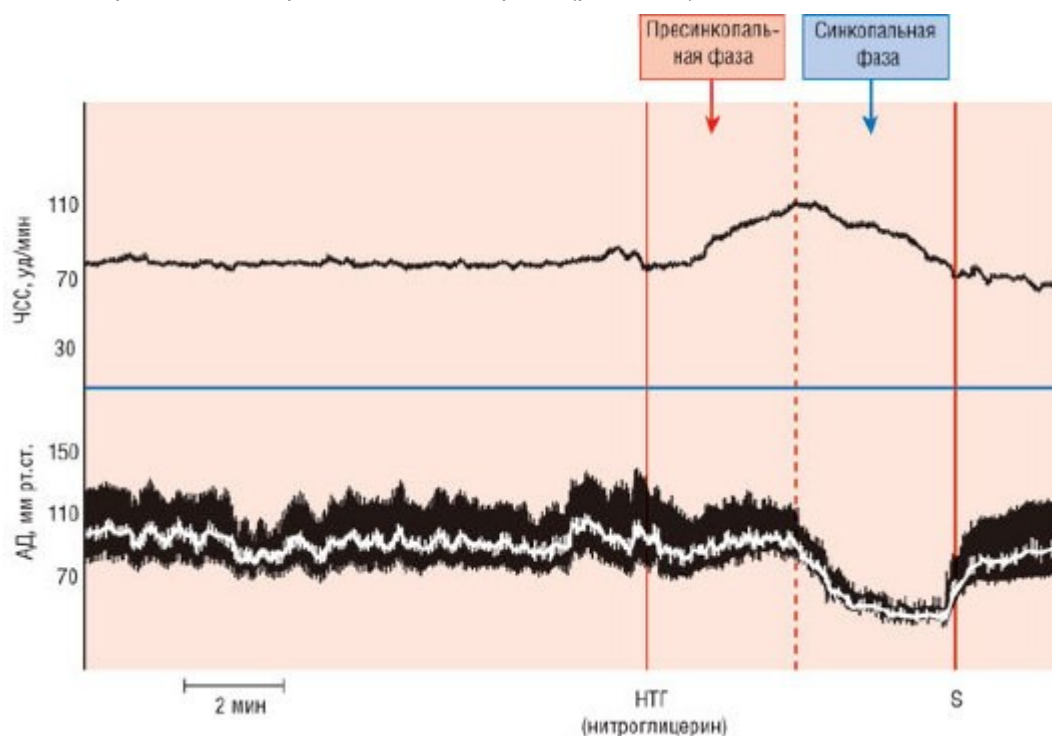


Рис. 26.8. Классический смешанный (вазовагальный) обморок, возникший при проведении пробы с нитроглицерином: рисунок растянут, и первая часть пассивной фазы тестирования не показана. Верхняя кривая демонстрирует ЧСС; нижняя - систолическое, диастолическое и среднее АД. Сразу же после введения нитроглицерина в дозе 0,4 мг отмечено незначительное снижение АД, что связано с гемодинамическим эффектом препарата. Предобморочная фаза, продолжающаяся около 2 мин, характеризуется увеличением диастолического давления на 15 мм рт.ст., что свидетельствует о полной рефлексорной компенсаторной адаптации путем периферической вазоконстрикции. ЧСС повышается примерно на 35 в минуту. Вертикальная пунктирная линия указывает на время наступления вазовагальной реакции, которая характеризуется быстрым снижением АД и ЧСС, что привело к возникновению обморока примерно через 3 мин. S - обморок; НТГ - нитроглицерин.

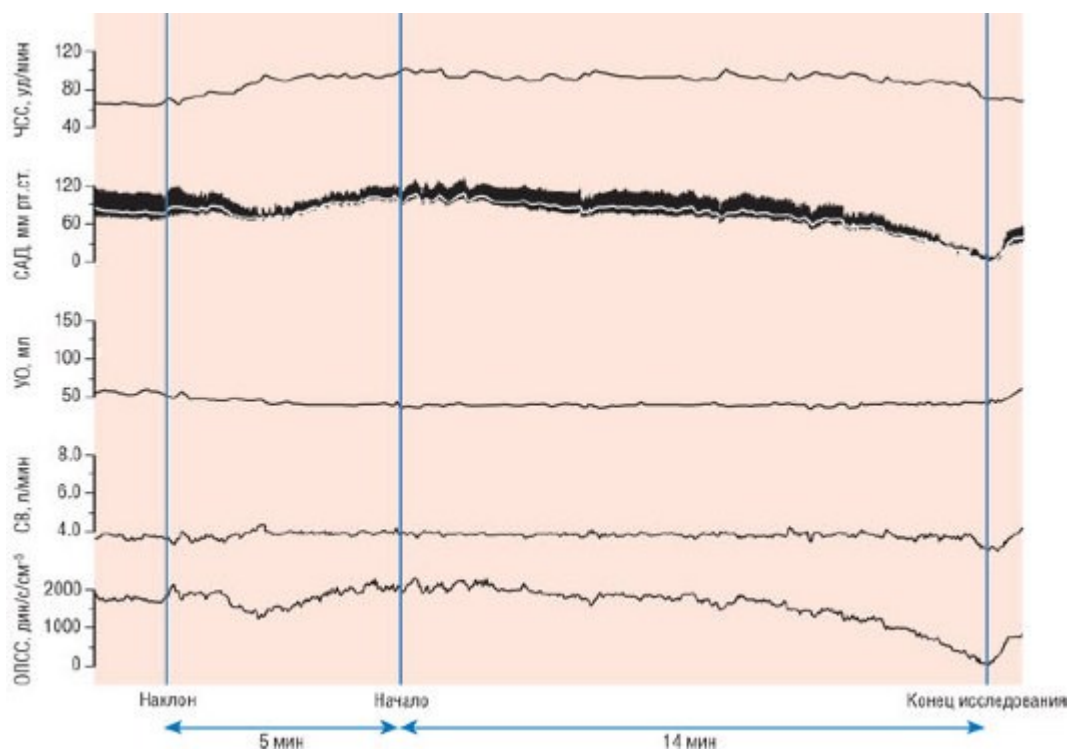


Рис. 26.9. Гемодинамические типы пациентов с синдромом прогрессирующей ортостатической гипотензии: рефлекторная реакция начинается через несколько минут после остановки и сохраняется в следующей гипотензивной фазе. Через 5 мин после остановки (начало) АД и общее сосудистое сопротивление постепенно снижаются вплоть до критического значения, при этом возникает предобморочное состояние (завершение). УО и сердечный выброс изменяются незначительно.

У пациентов без органических заболеваний сердца результат тилт-теста можно считать положительным при воспроизведении обмороков и отсутствии необходимости в каких-либо дальнейших исследованиях. У больных с органической патологией сердца аритмии или другие кардиальные причины следует исключить до получения положительных результатов тилт-теста. Клиническое значение аномального ответа на тилт-тест (кроме индукции обморока) не определено.

Следует отметить, что связь между симптомами, возникающими при ортостатической пробе, проводимой в условиях лаборатории, и имеющимися в реальной жизни пациента, не всегда однозначна [56]. По данным некоторых исследований, механизм возникновения обмороков, вызванных тилт-тестом, часто отличается от такового спонтанных обмороков, зарегистрированных с помощью имплантируемых устройств [57, 58]. Таким образом, помимо низкой воспроизводимости тест с пассивным ортостазом, применяемый для оценки эффективности различных методов лечения, имеет серьезные ограничения.

МОНИТОРИНГ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ (ВНЕШНИЙ ИЛИ С ПОМОЩЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ УСТРОЙСТВ)

Мониторинг ЭКГ (см. главу 2) проводят при высокой вероятности обнаружения аритмии, ответственной за развитие обморока. Подобные состояния перечислены в табл. 26.8 и 26.9. Результаты ЭКГ-мониторинга считают положительными при установлении корреляции между обмороком и ЭКГ-нарушениями (бради- или тахикардия). С другой стороны, мониторинг ЭКГ позволяет исключить аритмические причины в тех случаях, когда обмороки возникают при отсутствии нарушений ритма. Предобморочное состояние нельзя считать признаком обморока, и, следовательно, лечение не должно основываться на обнаружении предобморочного состояния. В отсутствие такой корреляции рекомендовано проведение дополнительного обследования с возможным исключением желудочковых пауз, превышающих 3 с, блокады типа Мобитц II, АВ-блокады III степени или частой устойчивой (≥ 160 в минуту) пароксизмальной предсердной или желудочковой тахикардии.

Мониторирование ЭКГ в стационарных условиях (прикроватное или телеметрическое) проводят только в том случае, если пациент страдает значимым органическим заболеванием сердца и при

высоком риске возникновения опасных для жизни аритмий. Мониторинг ЭКГ в течение нескольких дней может быть полезным при проведении исследования немедленно после обморока [27, 28].

У подавляющего большинства пациентов интервал между обмороками исчисляется неделями, месяцами или годами, поэтому при холтеровском мониторингировании корреляцию данных ЭКГ и симптомов обнаруживают редко. По данным обзора результатов восьми исследований амбулаторного мониторингирования при обмороках, только у 4% пациентов (диапазон составлял от 1 до 20%) была обнаружена связь между возникновением симптомов и развитием аритмии. Реальный положительный результат обычного ЭКГ-мониторинга при обмороках может быть столь же низким и составлять 1-2% в популяции. Именно поэтому холтеровское мониторингирование рекомендовано только пациентам с очень частыми обмороками или предобморочными состояниями, при клинических или ЭКГ-признаках, указывающих на аритмическую этиологию обморока, и для определения необходимости в дальнейшем обследовании (т.е. в проведении ЭФИ).

Большое значение отводят длительной регистрации ЭКГ с помощью внешних устройств у пациентов с частыми предобмороками, когда спонтанные симптомы повторяются в течение 4-6 нед. Проведение мониторинга ЭКГ в течение нескольких суток рекомендовано пациентам с высокой вероятностью рецидива обморока, поскольку истинные обмороки обычно характеризуются непредсказуемостью и рецидивируют спустя месяцы или годы. В одном из исследований [59] длительная внешняя регистрация ЭКГ обладала низкой диагностической ценностью у пациентов без заболевания сердца с отрицательными результатами тилт-теста и 3-4 обмороками (более двух) в течение предыдущих 6 мес. Длительный мониторинг ЭКГ более информативен, когда истинные обмороки сопровождаются частыми предобморочными симптомами. В исследовании COLAPS [60] связь симптомов с данными ЭКГ была установлена у 44 из 78 пациентов (56%), но аритмия была идентифицирована только в одном случае. В многоцентровом исследовании [61] корреляция аритмии с симптомами была обнаружена в 15% случаев, а отсутствие связи симптомов с аритмией - у 25% из 51 пациента. При использовании новых устройств с автозапуском регистрируют множество бессимптомных тахиаритмий [61]. Следует подчеркнуть, что, учитывая отсутствие данных о связи аритмий с обмороками, положительное прогностическое значение мониторинга неизвестно. Его продолжают до тех пор, пока диагноз не подтверждают данными клинической картины.

Применение вышеупомянутых систем у пациентов с нечастыми обмороками вряд ли окажет помощь в диагностике. В таких случаях преимуществами обладают имплантируемые регистраторы ЭКГ (рис. 26.10). Объединенные данные девяти исследований [57, 62-69], проведенных с участием 506 пациентов с необъяснимыми обмороками, показывают, что связь между ними и ЭКГ-изменениями была установлена в 176 случаях (35%). 56% таких пациентов во время зарегистрированного обморока страдали асистолией (реже - брадикардией). У 11% больных была обнаружена тахикардия, а у 33% аритмии не было (рис. 26.11). Оказалось, что имплантируемый регистратор был особенно полезен у пациентов с БНПГ и отрицательным результатом ЭФИ. Он позволял подтвердить или исключить существование АВ-блокады и спланировать последующее лечение, т.е. имплантацию электрокардиостимулятора [65]. Диагностическая польза применения имплантируемого регистратора ЭКГ была выше у пожилых пациентов. В одном из исследований [70] у больных в возрасте старше 65 лет повторные обмороки возникали в 2,7 раза чаще (56% против 32%), чем среди лиц в возрасте младше 65 лет. Вероятность развития аритмии во время обморока была выше в 3,1 раза (44% против 20%). Крахмом и соавт. было отмечено повышение частоты обнаружения брадикардии с увеличением возраста больных [71]. Диагностическое значение этого факта было сопоставимо у пациентов с органическим заболеванием сердца (включая больных с изменениями на ЭКГ) и без них ([72]. По данным двух рандомизированных исследований [29, 30], ранняя имплантация устройств для регистрации ЭКГ пациентам с низким риском безопасна и обладает более высокой диагностической ценностью, чем рутинные исследования. Наконец, доказано, что на раннем этапе диагностики она более полезна у пациентов с низким риском и подозрением на нейромедиаторные обмороки, так как позволяет понять точный механизм их возникновения и назначить специфическое лечение [70].



Рис. 26.10. Установка имплантируемого регистратора под местной анестезией под кожу: длительность работы аккумулятора - 36 мес. Устройство имеет полупроводниковую длительную память. В последней версии можно хранить до 42 мин непрерывной записи ЭКГ. Устройство позволяет ретроспективно после потери сознания восстановить ЭКГ. В случае возникновения заданных аритмий автоматическая активация также возможна.

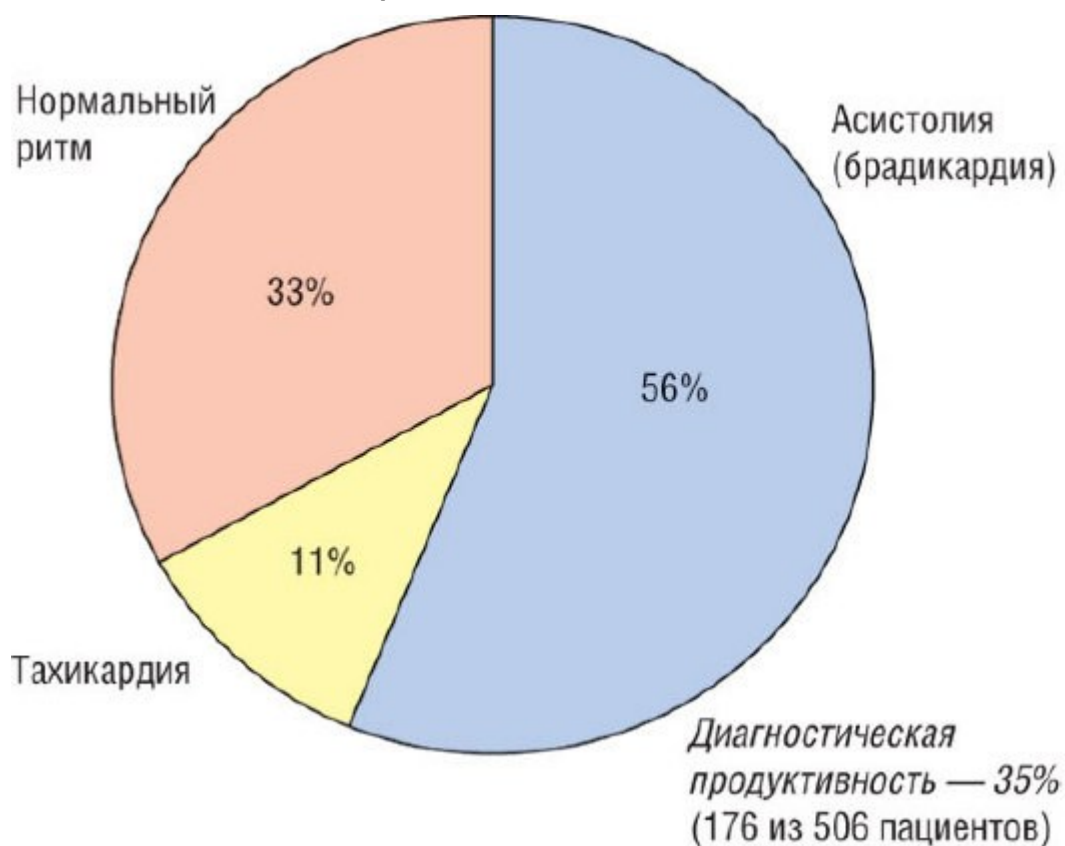


Рис. 26.11. Причины неясных обмороков, диагностированные при имплантации регистраторов ритма (объединенные данные 509 пациентов, участвовавших в девяти

исследованиях). В группе больных с асистолией и брадикардией у большинства было первое состояние (асистолия).

Таким образом, когда механизм возникновения обморока остается неясным даже после проведения полного обследования, больным с клиническими или ЭКГ-признаками аритмической этиологии обморока рекомендована имплантация устройств для регистрации ЭКГ (см. табл. 26.8 и 26.9). Она может быть полезной на начальном этапе обследования, а также у пациентов с повторными обмороками неясной этиологии и вероятностью возникновения повторного обморока в пределах долговечности батареи устройства (т.е. три или более обморока в течение двух лет), но при отсутствии критериев риска, требующих немедленной госпитализации или интенсивного обследования (см. табл. 26.6).

Кроме того, имплантация регистратора ЭКГ позволяет подтвердить наличие брадикардии (перед отбором для кардиостимуляции) у пациентов с нейромедиаторными обмороками, манифестирующими частыми травмирующими падениями [73], и исключить аритмическое происхождение обмороков неясной этиологии [74].

В связи с разнородностью результатов и большим разнообразием нарушений ритма, зарегистрированных имплантируемыми устройствами во время обмороков, была предложена классификация, позволяющая объединить наблюдения в однородные типы с целью создания приемлемого стандарта для будущих исследований и клинической практики (табл. 26.11) [75]. Чаще всего (в 63% случаев) регистрировали тип 1 (асистолия). Тип 2 (брадикардия) обнаруживали у 5% пациентов, тип 3 (отсутствие или незначительные изменения ритма) - в 18% случаев, а тип 4 (тахикардия) - у 14% пациентов. Классификацию *ISSUE* широко используют и при других исследованиях [74, 76, 77]. Она отражает некоторые патофизиологические состояния, позволяющие дифференцировать различные типы аритмических обмороков. При типах 1А, 1В и 2 прогрессирующая синусовая брадикардия с исходом в асистию желудочков из-за ареста синусового узла или прогрессирующая тахикардия, сменяющаяся прогрессирующей брадикардией и, в конечном счете, желудочковой асистолией в результате остановки синусового узла служат следствием вероятного нейромедиаторного обморока (рис. 26.12). При типе 1С развитие длительных асистолических эпизодов, связанное с внезапно возникающей пароксизмальной АВ-блокадой и повышением частоты синусового ритма, отражает поражение системы Гиса-Пуркинье, отмечаемое при приступах Морганьи-Адамса-Стокса (рис. 26.13). При типах 4В, 4С, и 4D первичная сердечная аритмия обычно обуславливает обморок. При иных типах (3 и 4А), когда нарушения ритма отсутствуют, точная этиология обморока остается неясной, что связано с проблемами регистрации АД. Обнаружение прогрессирующего повышения и (или) уменьшения ЧСС во время обморока предполагает первичную или вторичную активацию сердечно-сосудистой системы и, возможно, ее гипотензивный механизм.

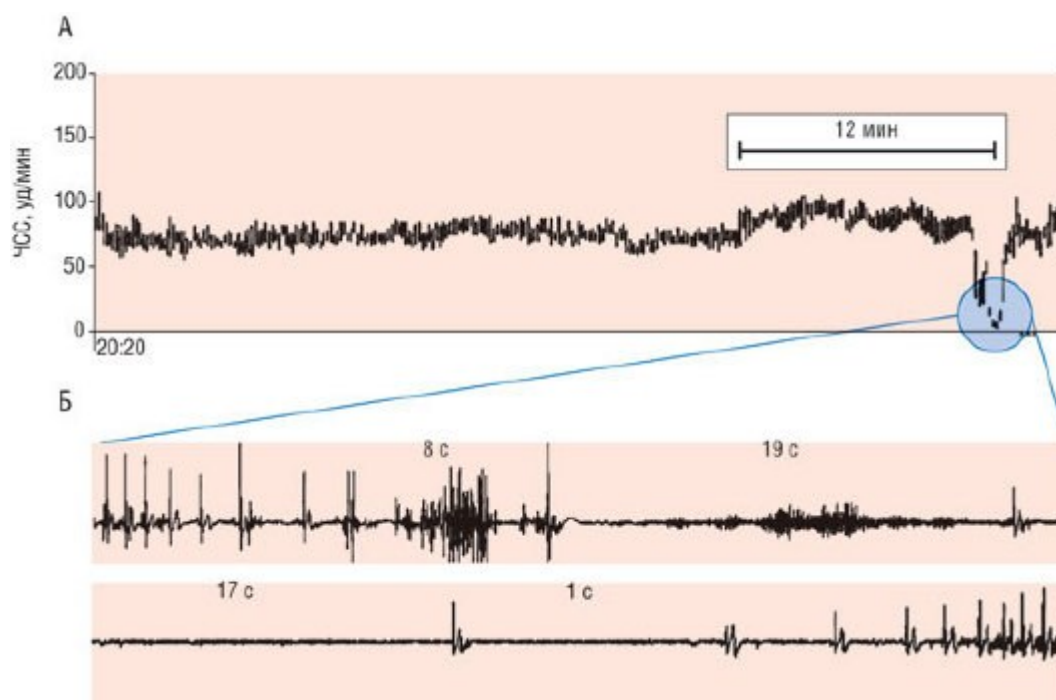


Рис. 26.12. Обморок, зарегистрированный с помощью имплантируемого регистратора и связанный с остановкой синусового узла (тип 1А по классификации исходов). А -

сердечный ритм в течение 42 мин. Первоначально ЧСС была стабильной и составляла около 70 в минуту. В начале эпизода она увеличилась до 100 в минуту, а затем быстро уменьшилась до очень низкого показателя. Б - масштабированная ЭКГ во время обморока показывает несколько длительных пауз при синус-аресте. Шумы, записанные во время эпизодов асистолии длительностью 8 с и 19 с, вероятно, отражают судороги пациента. Обнаружение первичной синусовой тахикардии и прогрессирующей синусовой брадикардии с последующей остановкой синусового узла указывает на нейрогенный механизм обморока.

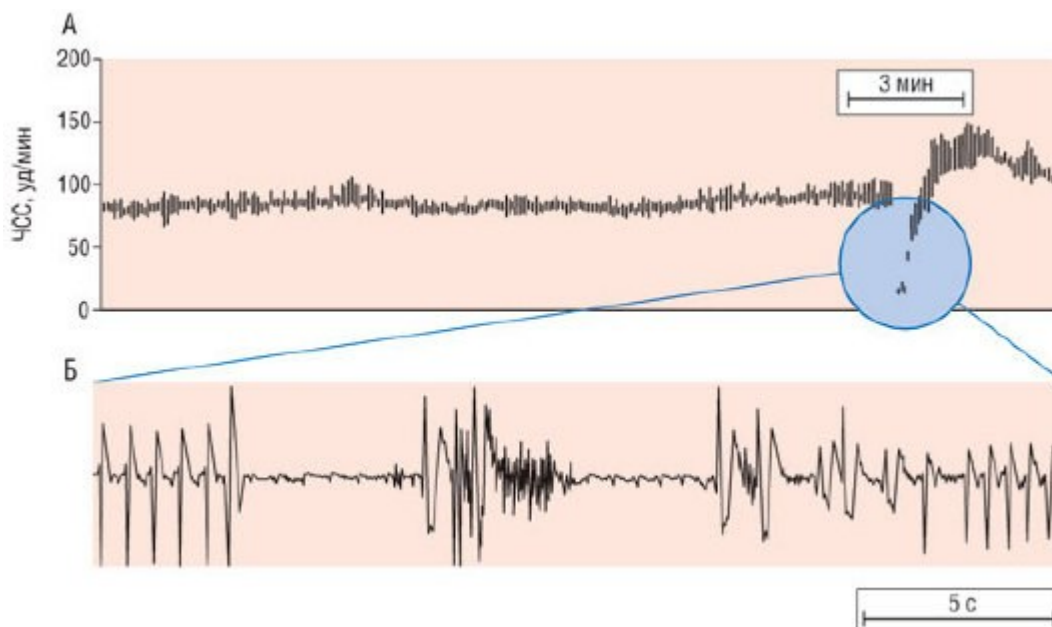


Рис. 26.13. Обморок, зарегистрированный при мониторинге с помощью имплантируемого устройства и связанный с преходящей АВ-блокадой (тип 1С по классификации исходов). А - сердечный ритм при записи в течение 21 мин. Первоначально ЧСС стабильна, составляет около 80 в минуту и внезапно снижается во время обморока. Б - на масштабированной ЭКГ показана блокада проведения волн Р с двумя основными паузами продолжительностью 5 с и 6 с. Синусовый ритм участился во время АВ-блокады. Шумы, зарегистрированные в ходе второй паузы, вероятно, отражают судороги пациента. Внезапное развитие АВ-блокады (и желудочковой паузы) с одновременным увеличением синусового ритма свидетельствует о поражении волокон Гиса-Пуркинье, наблюдаемом при эпизодах Морганьи-Адамса-Стокса.

Таблица 26.11. Упрощенная классификация исходов спонтанных обмороков, подтвержденных с помощью электрокардиографии

Классификация	Механизм
Тип 1. Асистолия (интервал $R-R \geq 3$)	
Тип 1А. Остановка СА-узла. Прогрессирующая синусовая брадикардия или исходная синусовая тахикардия с последующей прогрессирующей синусовой брадикардией до остановки СА-узла	Вероятно, вазовагальный
Тип 1В. Синусовая брадикардия и АВ-блокада. Прогрессирующая синусовая брадикардия следует за АВ-блокадой (и желудочковой паузой) с одновременным замедлением синусового ритма. Внезапное развитие АВ-блокады (и желудочковой паузы) с одновременным замедлением синусового ритма	Вероятно, вазовагальный
Тип 1С. АВ-блокада.	Вероятно,

Внезапное наступление АВ-блокады (и желудочковой паузы) с одновременным учащением синусового ритма	внутренний
Тип 2. Брадикардия. Снижение ЧСС на 30% и более (менее 40 в минуту на протяжении 10 с и более)	Вероятно, вазовагальный
Тип 3. Низкая ВСР. Вариабельность ЧСС менее 30 (ЧСС более 40 в минуту)	Неопределенный
Тип 4. Тахикардия. Увеличение ЧСС более чем на 30% или (менее 120 в минуту)	
Тип 4А. Прогрессирующая синусовая тахикардия	Неопределенный
Тип 4В. ФП	Аритмический
Тип 4С. Суправентрикулярная тахикардия (кроме синусовой)	Аритмический
Тип 4D. ЖТ	Аритмический

Источник: Brignole M., Moya A., Menozzi C. et al. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder // Europace. - 2005. - Vol. 7. - P. 14-18.

Так как продолжительная асистолия - самая частая находка во время рецидива обморока, в качестве специфического лечения пациентов с имплантируемыми регистраторами наиболее часто использовали электрокардиостимуляцию: более чем у 12% больных с нейромедиаторными обмороками [73] и у 44% пациентов с БНПГ [65]. Установку ИКД и катетерную абляцию последовательно проводили примерно у 1% пациентов. Об исходах у пациентов, которым выполняли электрокардиостимуляцию, доступны лишь некоторые данные. Имплантация кардиостимулятора была очень эффективной в отношении снижения частоты рецидивов у больных с обмороками типа 1С [76], но во время длительного наблюдения (2-3,6 года) у 12% они все же повторялись, особенно среди пациентов с нейромедиаторными обмороками типа 1А или 1В и с сопутствующей активацией вазодепрессорного рефлекса, которую нельзя преодолеть с помощью кардиостимуляции [70, 73, 76]. У больных с диагностированными нейромедиаторными обмороками [73] частота возникновения последних за год уменьшилась с $0,83 \pm 1,57$ эпизода в течение одного пациенто-года в контрольной группе без проведения лечения при имплантации регистратора ЭКГ, до $0,05 \pm 0,15$ эпизода у больных с имплантированным кардиостимулятором (относительное снижение риска - 87%, $p=0,001$).

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ И НАРУЖНЫХ РЕГИСТРАТОРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

- Следует исключить из лечения пациентов высокого риска, т.е. имеющих отчетливые показания для ИКД, кардиостимулятора или проведения других видов подобного лечения, независимо от причин обмороков.
- В лечение включают только пациентов с высокой степенью вероятности повторения обморока в течение разумного периода времени (см. табл. 26.6).
- Следует помнить, что предтестовый отбор больных влияет на последующие результаты.
- Идеальная цель состоит в установлении связи между данными ЭКГ и возникновением обморока. Ситуации, когда ЭКГ-изменения коррелируют с предобморочными состояниями или аритмии носят бессимптомный характер, считают сомнительными конечными точками исследования.
- Ввиду непредсказуемости времени повторения обморока, необходимо быть готовыми к длительному ожиданию момента установления такой корреляции.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Диагностическая эффективность инвазивного ЭФИ в значительной степени зависит не только от существования подозрения на наличие аритмии, но и от протокола (табл. 26.12) и критериев, используемых для диагностики клинически значимых нарушений. Положительные результаты ЭФИ почти исключительно получают у пациентов с явным заболеванием сердца или нарушениями проводимости. Следует подчеркнуть, что нормальные результаты ЭФИ не позволяют полностью исключить аритмическую этиологию обморока. Если наиболее вероятным считают подобное происхождение обмороков, то рекомендовано проведение дальнейшего обследования (например, имплантация устройств регистрации). Наконец, даже явно аномальные электрофизиологические данные (например, относительно длительный интервал *H-V*, индуцируемая агрессивной стимуляцией ФЖ) и связанные с ними нарушения нельзя расценивать в качестве причины обморока [78-80].

Таблица 26.12. Минимальный протокол электрофизиологического исследования для диагностики обмороков

Измерение времени восстановления синусового узла и скорректированного времени восстановления синусового узла после навязанного на 30-60 с ритма по крайней мере один раз при низкочастотной стимуляции (на 10-20 ударов в минуту выше, чем синусовый ритм) и два раза - при более высокочастотной стимуляции*
Оценка системы Гиса-Пуркинье, включающая измерение исходного интервала <i>H-V</i> , с нарастающим предсердным ритмом. Если исследование в покое не дает результатов, то при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение фармакологической провокации с медленным введением аймалина (в дозе 1 мг/кг), прокаинамида (в дозе 10 мг/кг в/в) или дизопирамида ^а (в дозе 2 мг/кг в/в)
Оценка воспроизводимости желудочковой аритмии путем программированной стимуляции (до двух экстрасистол) двух участков ПЖ (вершина и выходной тракт) на двух частотных отрезках (100 или 120 в минуту и 140 или 150 в минуту)**
Оценка воспроизводимости наджелудочковой аритмии с помощью любого протокола предсердной стимуляции

Примечания: * - при подозрении на дисфункцию синусового узла после блокады автономной нервной системы можно выполнить повторное исследование; ** - это может повысить чувствительность, но уменьшает специфичность (желудочковый экстрасистол с интервалом сцепления менее 200 мс также уменьшит специфичность).

Показания для проведения ЭФИ у пациентов, страдающих обмороками:

- подозрение на синдром слабости синусового узла (см. главу 27);
- БНПГ, предшествующая АВ-блокаде высокой степени (см. главу 27);
- подозрение на НЖТ (см. главу 28);
- подозрение на ЖТ (см. главу 30).

ПОДОЗРЕНИЕ НА СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

При бессимптомной синусовой брадикардии (менее 50 в минуту) или паузе, возникающей в отсутствии приема ЛС, обладающих отрицательным хронотропным эффектом, предтестовая вероятность того, что преходящая симптомная брадикардия служит причиной возникновения обморока, достаточно высока. Дисфункция синусового узла может манифестировать снижением ВСП, хронотропной недостаточностью и удлинением времени восстановления функции синусового узла. Прогностическое значение последнего неизвестно. Общепризнано, что при его увеличении более 2 с или скорректированном времени восстановления функции синусового узла, превышающем 1 с, причиной обморока может стать дисфункция синусового узла [81, 82]

БЛОКАДА НОЖЕК ПУЧКА ГИСА

У больных с обмороками и двухпучковой БНПГ ЭФИ обладает диагностической ценностью. Как правило, необходимости в проведении дополнительных исследований нет в следующих случаях:

- исходный интервал $H-V$ составляет 100 мс и более;
- в ходе инкрементной предсердной стимуляции регистрируют блокаду в системе Гиса-Пуркинье II или III степени;
- высокие степени блокады системы Гиса-Пуркинье спровоцированы в/в введением аймалина (в дозе 1 мг/кг), прокаинамида (в дозе 10 мг/кг) или дизопирамида^P (в дозе 2 мг/кг).

ЭФИ - высокочувствительный метод (чувствительность превышает 80%), позволяющий диагностировать преходящую или развивающуюся АВ-блокаду высокой степени. Тем не менее его отрицательный результат не исключает существования в качестве причины обморока пароксизмальной АВ-блокады [83-89].

АВ-блокада является вероятной причиной обморока в большинстве случаев, но невысокая смертность среди этих пациентов связана в основном с лежащими в основе этой блокады органическими заболеваниями сердца и желудочковыми тахикардиями. К сожалению, программированная стимуляция желудочков не позволяет обнаружить эти нарушения, а определение индуцибельных желудочковых аритмий следует интерпретировать с осторожностью [90].

ПОДОЗРЕНИЕ НА НАДЖЕЛУДОЧКОВУЮ ТАХИКАРДИЮ

НЖТ (см. главу 28), манифестирующая обмороком без сопутствующего сердцебиения, как правило, встречается редко. Индукцию частой наджелудочковой аритмии, при которой возникает обморок, связанный с гипотензией, обычно считают диагностическим критерием. Сочетание НЖТ и ортостаза может служить причиной обморока.

ПОДОЗРЕНИЕ НА ЖЕЛУДОЧКОВУЮ ТАХИКАРДИЮ

Исход в значительной мере зависит от клинических особенностей пациентов. Индукция мономорфной устойчивой ЖТ (см. главу 30) и (или) значительное снижение систолической функции - основные предикторы обмороков аритмической этиологии, угрожающих жизни. Напротив, их отсутствие свидетельствует о более благоприятных исходах.

ЭФИ с программируемой электрической стимуляцией - эффективный диагностический тест у пациентов с ИБС, заметным снижением насосной функции сердца и необъяснимыми обмороками [91, 92]. Например, в исследовании ESVEM [93] обмороки ассоциировались с ЖТ, индуцированными при ЭФИ, и сопровождались высоким риском смерти, сопоставимым с таковым у пациентов с документально подтвержденными спонтанными желудочковыми тахикардиями. Напротив, индукция полиморфной ЖТ или ФЖ обладала низкой специфичностью и не имела значения для стратификации риска и назначения лечения [94].

Программируемая стимуляция желудочков имеет низкое прогностическое значение у больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией [95].

НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ

Нагрузочные тесты (см. главы 2 и 25) необходимо проводить у пациентов, перенесших обморок во время или вскоре после нагрузки.

Обморок, возникающий у больных с органическими заболеваниями сердца во время физической нагрузки, вероятно, обусловлен кардиальной причиной.

Тахизависимая АВ-блокада II и III степеней, возникающая при нагрузке, указывает на ее вероятную дистальную локализацию и служит признаком прогрессирования с исходом в постоянную блокаду сердца. На ЭКГ в покое часто можно обнаружить нарушения внутрижелудочковой проводимости [96]. При отсутствии органических заболеваний сердца обмороки, происходящие во время физических нагрузок, могут быть признаком чрезмерной рефлекторной вазодилатации [97]. Серьезной проблемой может быть обморок у спортсменов (см. главу 32). Тем не менее при отсутствии органических заболеваний сердца обмороки, происходящие у них во время или сразу после тренировки, считают доброкачественным состоянием с благоприятным отдаленным прогнозом. Вероятно, они имеют нейрогенную этиологию [97].

КОРОНАРОГРАФИЯ

Проведение коронарографии рекомендовано больным с обмороками, предположительно обусловленными ишемией миокарда (см. главу 8).

Собственно ангиография редко позволяет установить причину обморока.

ТЕСТ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ

В ходе теста под контролем ЭКГ быстро (в течение менее 2 с) болюсно вводят трифосаденин в дозе 20 мг. Индукцию АВ-блокады с желудочковой асистолией продолжительностью более 6 с или АВ-блокады длительностью более 10 с расценивают как положительный ответ. В отличие от контрольной группы, тест вызывает аномальные реакции у больных с обмороками неизвестной этиологии (особенно у пожилых женщин без органических заболеваний сердца). Возможно, это свидетельствует о том, что АВ-блокада может служить причиной необъяснимых обмороков [99-101]. К сожалению, некоторые недавние исследования не показали связь между АТФ-индуцированной АВ-блокадой и ЭКГ-изменениями при спонтанных обмороках, зарегистрированных с помощью имплантированных устройств [58, 77, 102]. Таким образом, низкая прогностическая ценность теста исключает его потенциальное применение при отборе больных для постоянной электрокардиостимуляции. По-прежнему не изучена роль высвобождения эндогенного АТФ в провокации некоторых вариантов обмороков, связанных с пароксизмальной АВ-блокадой (так называемой аденозинчувствительной АВ-блокадой).

НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Неврологические нарушения (например, припадки) могут привести к КПС, но почти никогда не служат причиной обморока. Таким образом, неврологическое обследование проводят для подтверждения припадка и его дифференциальной диагностики с обмороком у некоторых пациентов. Его нельзя рассматривать в качестве важнейшего элемента оценки этиологии обморока. ЭЭГ, КТ и МРТ головного мозга позволяют диагностировать эпилепсию, но не другие заболевания, сопровождающиеся потерей сознания. В ряде исследований убедительно доказано, что пациенты с обмороками не нуждаются в мониторинге ЭЭГ. Таким образом, это исследование не следует рекомендовать для обследования больных, у которых обморок служит наиболее вероятной причиной КПС [103-107].

Транзиторная ишемическая атака не сопровождается потерей сознания, поэтому доплеровское исследование сонных артерий больным с обмороками обычно не назначают.

РАСПОЗНАВАНИЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ОБМОРОКОВ

В табл. 26.13 показана сравнительная распространенность причин обмороков, рассчитанная по данным шести популяционных исследований с участием 1499 человек [108-113], выполненных в 80-х годах прошлого столетия, четырех более новых популяционных исследований [31, 114-116], проведенных в 2000 г. (1640 человек), и исследования EGSYS [27], являющегося проспективным системным анализом обмороков при строгом соблюдении рекомендаций по обморочным состояниям Европейского общества кардиологов. Результаты исследования EGSYS, вероятно, отражают настоящие стандарты по обморокам.

Таблица 26.13. Причины возникновения кратковременной потери сознания

Диагностика	1980 г.*	2000 г.**	2006 г.***
Рефлекторные и ортостатические причины	37%	56%	76%
Аритмия	13%	11%	11%
Структурные сердечно-легочные патологические изменения	4%	3%	5%
Необморочная КПС	10%	9%	6%
Неизвестная причина	36%	20%	2%

Примечания: * - объединенные данные из шести популяционных исследований (1499 пациентов); ** - объединенные данные из четырех популяционных исследований (1640 пациентов); *** - данные исследования EGSYS-2 (465 пациентов).

Рефлекторная (нейромедиаторная) и ортостатическая гипотензия - наиболее частая причина КПС. Частота ее распространенности в последние годы увеличилась, что, вероятно, связано с улучшением осведомленности о диагностических критериях и более широким применением массажа каротидного синуса и пробы с пассивным ортостазом. Кардиальные обмороки - следующая по частоте причина возникновения КПС, которая остается стабильной на протяжении многих лет. При первоначальном обследовании доля КПС в качестве причин обморока при неврологических и психических заболеваниях была не очень высока и несколько уменьшилась со временем. Резко сократилась и частота возникновения необъяснимых обмороков.

По данным исследований, первичное обследование позволило установить диагноз приблизительно в 50% случаев. Наряду с ним, по данным исследования EGSYS [27], для установления диагноза требовалось проведение в среднем $1,9 \pm 1,1$ соответствующих тестов на одного пациента. Частота обнаружения соответствующих показаний и диагностическая ценность наиболее широко используемых тестов представлены в табл. 26.14. В госпитализации нуждались 25% пациентов, но в 13% случаев она была необходима по другим причинам. Медиана пребывания в стационаре составила 5,5 сут.

Таблица 26.14. Диагностическая эффективность наиболее часто используемых исследований у 465 больных в исследовании EGSYS

Тесты	Соответствующие показаниям, % пациентов	Диагностическая эффективность, % тестов	Количество исследований, необходимое для установления диагноза
Стандартная ЭКГ	100	7	14
Тилт-тест	16	61	1,6
Массаж каротидного синуса	14	28	3,6
Стандартный биохимический анализ крови	11	40	2,5
ЭхоКГ	11	10	10
ХМ	8	48	2,1
КТ и (или) МРТ головного мозга	4	23	4,3
ЭФИ	3	33	3.0
ЭЭГ	3	31	3.2
Тест с физической нагрузкой	2	30	3.3
Коронарография	2	62	1,6
Каротидная доплерография	0	0	∞

Рентгенография грудной клетки	0	0	∞
УЗИ органов брюшной полости	0	0	∞

Источник: Brignole M., Menozzi C., Bartoletti A. et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 76-82.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели лечения:

- предотвращение повторения обморока с помощью применения индивидуальной стратегии патогенетического лечения;
- лечение основного заболевания, которое может быть причиной повторения обмороков.

НЕОБЪЯСНИМЫЕ ОБМОРОКИ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СМЕРТИ

У большинства пациентов при высоком краткосрочном и долгосрочном риске смерти (см. раздел "Руководство по стратификации риска" выше) лечение конкретных заболеваний способствует уменьшению риска смерти и возникновения угрожающих жизни событий, даже если механизм обморока после проведения полного обследования остался неизвестным.

- Риск смерти у пациентов с острой или хронической ИБС прямо пропорционален тяжести дисфункции ЛЖ. Необходима оценка ишемии и при обнаружении показаний - реваскуляризация. Кроме того, проводят ЭФИ с желудочковой стимуляцией, потому что при существовании субстрата для развития ЖТ и опасных для жизни желудочковых аритмий реваскуляризация может не улучшить прогноз (см. главы 16 и 17).
- В соответствии с современными руководствами (например, рекомендациями Европейского общества кардиологов), пациенты с ХСН и определенными показаниями к ИКД, независимо от механизма развития обмороков должны получать лечение до его установки [117-119] (см. главу 23). Это касается, например, больных с ишемической кардиомиопатией и низкой ФВ (менее 30% или 35%, ХСН II ФК по NYHA и тяжелее). Последний анализ исследования SCD-HeFT показал, что у больных с обмороками ИКД срабатывает чаще, но он не защищает ни от повторного обморока, ни от риска внезапной смерти. Пациенты с обмороками и ХСН, независимо от этиологии КПС, имеют высокий риск смерти [121].
- Когда обмороки тесно связаны с хирургическими заболеваниями (например, с клапанным аортальным стенозом, миксомой предсердия и врожденными пороками сердца), то возможна прямая коррекция. Такие неотложные состояния, как расслоение аорты и ТЭЛА, требуют неотложного и интенсивного лечения. С другой стороны, когда обмороки связаны с некоторыми трудно поддающимися коррекции состояниями, такими как первичная легочная гипертензия (см. главу 24) или рестриктивная кардиомиопатия (см. главу 18), часто невозможно ожидать кардинального разрешения проблем.
- Обморок - важный фактор риска внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии (относительный риск более 5; см. главу 18), особенно если обмороки повторяются или возникают на фоне физической нагрузки. Помимо самостоятельно проходящих желудочковых аритмий, обмороки при гипертрофической кардиомиопатии могут быть вызваны некоторыми другими причинами, в том числе наджелудочковой аритмией (см. главу 28), тяжелой обструкцией выходного тракта ЛЖ, брадиаритмией, снижением АД в ответ на нагрузку и рефлексными обмороками. Существование или отсутствие других факторов риска внезапной сердечной смерти (семейный анамнез внезапной смерти, частые эпизоды неустойчивой ЖТ и др.) может помочь в определении последнего. Обсервационные исследования показали, что в группах высокого риска при гипертрофической кардиомиопатии эффективно применение ИКД [122-125].
- Необъяснимые обмороки у больных с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и наследственными нарушениями функционирования ионных каналов (синдром удлиненного интервала Q-T, синдром Бругада, синдром укороченного интервала Q-T, полиморфная ЖТ) рассматривают в качестве угрожающего состояния. При отсутствии конкурирующего диагноза или если причиной обмороков

служит желудочковая тахикардия, следует тщательно взвесить необходимость установки ИКД. Тем не менее механизмы обморока могут быть неоднородными. В некоторых случаях они связаны с опасными для жизни аритмиями, а в других имеют доброкачественное происхождение (например, вазовагальную этиологию). Таким образом, обмороки не всегда сопряжены с высоким риском возникновения угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий, и их существование считают менее опасным фактором, чем документально подтвержденная остановка сердца в анамнезе [126-129]. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных форм наследственных заболеваний на основе обычного обследования, как правило, затруднена. В связи с этим многим пациентам перед установкой ИКД для уточнения диагноза необходимо провести обследование (имплантация ЭКГ-регистратора).

- Следует тщательно диагностировать и соответствующим образом лечить тяжелую анемию и другие сопутствующие состояния, часто способствующие более тяжелому течению обмороков.

Следует отметить, что даже при назначении эффективного специфического лечения основного заболевания у пациентов может сохраняться риск рецидивирования обмороков. Например, у больных после установки ИКД может сохраняться риск развития обморока, потому что в результате этого лечения устраняется только причина внезапной смерти, а не обморока. Анализ исследования SCD-Heft [120] показал, что имплантация этого устройства не предотвращает повторение обморока у больных по сравнению с пациентами, получающими лечение амиодароном или плацебо. Это подразумевает необходимость четкого установления механизма обморока и назначения специфического лечения.

КАРДИОГЕННЫЙ ОБМОРОК

АРИТМИЯ

Аритмия, приводящая к возникновению обмороков, должна подвергаться соответствующей коррекции. Кардиостимуляция, установка ИКД и катетерная абляция - обычные методы лечения, выбор которых зависит от механизма развития аритмогенного обморока.

Установка кардиостимулятора (см. главу 27) доказала свою высокую эффективность у больных с дисфункцией синусового узла, приводящей к брадикардии, сопровождающейся обмороком (см. "Мониторинг электрокардиограммы"), или увеличению времени восстановления функции синусового узла (см. "Электрофизиологическое исследование") [130-134]. Хотя рандомизированных контролируемых исследований по этой проблеме не проводили, из данных нескольких обсервационных исследований стало ясно, что установка кардиостимулятора улучшает выживаемость и предотвращает рецидивирование обмороков у пациентов с блокадами сердца [135, 136]. Можно предположить, но не доказано, что кардиостимулятор также может быть эффективен при БНПГ и обмороках, предположительной причиной возникновения которых служит преходящая АВ-блокада (см. "Электрофизиологическое исследование") [84].

Благодаря своим лечебным эффектам катетерную абляцию (см. главы 28 и 29) считают методом первого выбора для лечения наиболее распространенных форм предсердных аритмий, провоцирующих обмороки. Эффективность обычной антиаритмической терапии в случае, когда аритмия манифестирует обмороками, недостаточна.

Ятрогенную предсердную и желудочковую аритмию лечат посредством устранения основной причины заболевания.

Установка ИКД - метод выбора у пациентов с органическими заболеваниями сердца, при которых ЖТ и ФЖ (см. главу 30) служат причиной обморока и зарегистрированы с помощью ЭКГ (см. "Мониторинг электрокардиограммы"), или возникли при стимуляции желудочков (см. "Электрофизиологическое исследование"). В ряде нерандомизированных исследований была оценена эффективность ИКД у пациентов с тяжелой ишемией и неишемической кардиомиопатией, сопровождающейся документально неподтвержденными обмороками, возможно, связанными с желудочковой тахикардией. У них была зарегистрирована высокая частота дефибрилляций, что свидетельствовало о потенциальной пользе выполнения указанной манипуляции [137-144]. В табл. 26.15 представлены общепринятые показания к установке ИКД для профилактики внезапной смерти у больных с обмороками. Проведение катетерной абляции оправдано у пациентов без органических заболеваний сердца. Напротив, эффективность традиционного антиаритмического лечения считают недостаточной.

Таблица 26.15. Ситуации, в которых наиболее оправданна имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Сопровождавшаяся обмороком зарегистрированная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков без поддающихся коррекции провоцирующих факторов (например, устранения провоцирующей лекарственной терапии)
Обморок, который, вероятно, сопровождался незарегистрированной желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков без провоцирующих факторов
Провоцируемая продолжительная мономорфная желудочковая тахикардия с тяжелыми гемодинамическими нарушениями в отсутствие других возможных заболеваний, приводящих к обмороку
Выраженное снижение систолической функции левого желудочка - в соответствии с последними (самыми новыми) рекомендациями
Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, доказанный синдром удлиненного интервала Q-T, синдром Бругада, аритмогенная дисплазия правого желудочка при отсутствии других заболеваний, которые могут являться причиной обморока, или в тех случаях, когда нельзя исключить желудочковую тахикардию в качестве причины обморока

ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ

Лечение направлено на устранение специфических структурных поражений или их последствий.

РЕФЛЕКТОРНЫЕ (НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ) ОБМОРОКИ

Пациенты, обращающиеся за медицинской консультацией после возникновения вазовагальных расстройств, требуют обследования для подтверждения этиологии заболевания, а также рекомендаций, касающихся предупреждения развития обмороков. Обычно разъяснения и подтверждения достаточны для большинства пациентов. Изменение или прекращение гипотензивной терапии и лечение сопутствующих состояний - другое первоочередное мероприятие, направленное на профилактику обмороков [145]. Не считают обязательным назначение лечения пациентам с одиночными или редкими обмороками. Дополнительное лечение может потребоваться при злокачественных или частых обмороках (см. "Риск рецидива обмороков").

Немедикаментозные (физические) методы занимают одно из важных мест в лечении вазовагальных обмороков. Два недавно проведенных клинических исследования [146, 147] показали, что изометрические упражнения для ног (перекрещивание ног) или рук (динамометрическая проба) предотвращают снижение давления и вызывают его значительное увеличение во время фазы, предшествующей вазовагальному обмороку. В большинстве случаев это позволяет пациенту избежать или замедлить наступление потери сознания (рис. 26.14). Эти результаты были подтверждены рандомизированным многоцентровым проспективным исследованием [148], в котором была оценена эффективность физических упражнений в предупреждении снижения давления в повседневной жизни у 223 пациентов в возрасте 38 ± 15 лет с периодическими вазовагальными обмороками, сопровождающимися предвестниками. В группу стандартного лечения были включены 117 пациентов, а 106 больных в дополнение к традиционной терапии обучали методам борьбы со снижением давления. Медиана годовой частоты обмороков была значительно ниже в группе физических тренировок по противодействию снижению давления (контрприемы), чем в контрольной группе ($p < 0,004$). Всего у 51% больных при обычном лечении и у 32% пациентов, проходивших обучение контрприемам, были отмечены рецидивы обмороков ($p < 0,005$). Актuarный безрецидивный период был длительнее в группе физических тренировок ($p < 0,018$), что привело к относительному снижению риска на 39% (95% ДИ 11-53%). Никаких сообщений о неблагоприятных событиях не было.



Рис. 26.14. Наиболее распространенные способы предотвращения снижения давления: пациентов следует информировать об использовании этих способов в качестве превентивных мер в моменты возникновения каких-либо предобморочных симптомов. А - произвольное максимальное сжатие резинового шарика диаметром около 5-6 см, взятого в доминирующую руку, в течение максимально-переносимого времени или до полного исчезновения симптомов расстройства (статическая нагрузка). Б - максимально возможное изометрическое сокращение обеих рук, выполненное захватом одной руки с помощью другой и одновременным отведением (отталкиванием) рук в течение максимально допустимого времени или до полного исчезновения симптомов расстройства. В - перекрест ног выполняют в сочетании с напряжением ног, мышц брюшной полости и ягодиц на максимальное время или до полного исчезновения симптомов расстройства.

У высокомотивированных молодых пациентов с рецидивирующими вазовагальными симптомами, вызванными ортостатическим стрессом, отмечено постепенное увеличение периода пребывания в вертикальном положении (так называемые тилт-тренировки), которое может способствовать уменьшению частоты рецидивирования обмороков [149-151]. Тем не менее это лечение осложняет низкая приверженность пациентов к длительным тренировочным программам. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях краткосрочная эффективность ортостатических тренировок для уменьшения частоты позитивных ответов при проведении пробы с пассивным ортостазом подтверждена не была [152-155].

Для лечения вазовагальных обмороков используют множество ЛС (β -адреноблокаторы, дизопирамид^а, скополамин, клонидин, теофиллин, флудрокортизон, эфедрин, этилефрин^Р, мидодрин^а, ингибиторы обратного захвата серотонина и др.). Хотя результаты их применения в неконтролируемых или краткосрочных контролируемых исследованиях были удовлетворительными, долгосрочные проспективные плацебо-контролируемые исследования не сумели доказать какую-либо пользу их применения по сравнению с плацебо. β -Адреноблокаторы не продемонстрировали эффективность в пяти из шести завершившихся долгосрочных контролируемых исследований [156-161]. Сосудосуживающие средства потенциально более эффективны при ортостатической гипотензии, вызванной автономной дисфункцией, чем при нейромедиаторных обмороках [162-164]. Этилефрин^Р оказался неэффективным в большом двойном слепом рандомизированном исследовании [45]. На сегодняшний день нет достаточных оснований для использования любого другого медикаментозного лечения при вазовагальных обмороках.

Применение кардиостимуляции при вазовагальных обмороках было предметом изучения в пяти крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, которые дали противоположные результаты [165-169]. У всех пациентов перед имплантацией был получен положительный ответ на тилт-тест. При сложении результатов пяти исследований были оценены 318 больных. Обмороки повторились у 21% больных с кардиостимуляторами и у 44% пациентов без них ($p < 0,001$). Субоптимальные результаты не вызывают удивления, если считать, что кардиостимулятор может повлиять на кардиоингибиторный компонент вазовагального рефлекса,

но не оказывает никакого воздействия на вазодилататорную составляющую, которая зачастую доминирует. В основе исследования *ISSUE-2* [27] лежало предположение, что отбор пациентов для постоянной кардиостимуляции должен быть основан на регистрации спонтанной асистолии, а не на положительном ответе на тилт-тест. В это исследование были включены 392 пациента с предполагаемым вазовагальным обмороком и имплантированным ЭКГ-регистратором. Из 102 больных с симптомами, коррелирующими с нарушениями ритма, 53 пациентам в связи с асистолией установлено имплантируемое устройство, а затем и электрокардиостимулятор. У этих больных отчетливо уменьшалось число рецидивов обмороков по сравнению с пациентами без кардиостимуляторов (10% против 41%; $p < 0,002$). Таким образом, кардиостимуляция играет минимальную роль в лечении вазовагальных обмороков при обнаружении в процессе длительного наблюдения спонтанной брадикардии.

Кардиостимуляция эффективна при синокаротидном синдроме [170-173], и, хотя были проведены только два относительно небольших рандомизированных контролируемых исследования, кардиостимуляция признана методом выбора при зарегистрированной брадикардии [32, 174]. Однокамерная предсердная стимуляция не подходит для лечения синокаротидного синдрома. Как правило, более предпочтительной считают установку двухкамерного стимулятора [175, 176].

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И СИНДРОМЫ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТОЛЕРАНТНОСТИ

Хотя существует целый ряд нозологических форм, обуславливающих ортостатическую недостаточность (см. табл. 26.3), глобальная стратегия направлена на противодействие ортостатическому стрессу, приводящему к возникновению симптомов. Поскольку эти формы имеют сходный финальный механизм, лечат их одинаково. В отличие от рефлекторных обмороков, при которых обморочные и предобморочные состояния сопровождаются разнообразными симптомами, при синдроме ортостатической интолерантности часто обнаруживают необморочные симптомы, зависящие от положения тела (головокружение, усталость, слабость, сердцебиение, нарушение слуха и др.), а обмороки регистрируют реже. Цель лечения состоит прежде всего в предупреждении рецидивов и связанных с ними травм, а также в улучшении качества жизни.

Первоначальное лечение включает образование и информирование пациента о том, как избежать провоцирующих обстоятельств (например, во время жары или при снижении объема циркулирующей плазмы), о раннем распознавании предвестников и выполнении упражнений для прекращения обморока (например, принятие горизонтального положения, контрманиевры для предотвращения рефлекторных обмороков). Чаще всего развитие ортостатической гипотензии провоцируют ЛС. Главное направление лечения - устранение влияния провоцирующих препаратов, главным образом прекращение приема диуретиков и вазодилататоров. Прием алкогольных напитков также обычно связан с возникновением ортостатической интолерантности.

Дополнительные методы лечения, применяемые изолированно или в комбинации и подбираемые индивидуально для каждого пациента:

- увеличение внутрисосудистого объема путем превышения обычного потребления соли и жидкости (около 2-2,5 л в день) [177];
- тилт-тренировка для молодых пациентов с рецидивирующими вазовагальными расстройствами, провоцируемыми ортостатической нагрузкой (см. "Рефлекторные обмороки");
- назначение низких доз флудрокортизона (по 0,1-0,2 мг в день) [178];
- сон с приподнятым изголовьем на блоках с целью гравитационного воздействия [178, 179];
- снижение индуцированного гравитацией депонирования крови путем ношения брюшного бандажа и (или) поддерживающих чулок или одежды до пояса [13, 180];
- употребление препаратов, увеличивающих ОПСС (мидодрин[®] по 5-15 мг три раза в день) [181, 182].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Важный этап обследования пациентов с обмороками - первоначальная оценка. Дальнейшая диагностическая стратегия основана именно на ней. Именно поэтому широко поддерживается создание рекомендаций по диагностике, основанных на тщательной оценке и, по возможности, на доказательствах.

Конечная цель диагностического теста состоит в поиске убедительной связи между обмороком и обнаруженными нарушениями. Регистрация происходящих изменений непосредственно во время

спонтанного обморока - "золотой стандарт" обследования. В связи с этим вполне вероятно, что длительный мониторинг ЭКГ с помощью наружных и имплантируемых устройств будет все более востребованным и оправданным при обследовании больных с обмороками, чем многие ранее используемые методы. Этот подход подразумевает необходимость осторожной первоначальной стратификации риска для исключения пациентов с состояниями, потенциально опасными для жизни. Новые технологии в дополнение к ЭКГ позволяют записывать другие сигналы (например, кровоток или давление и ЭЭГ) и автоматически немедленно передавать по радио соответствующие данные в центральную станцию мониторинга. Такие достижения не только позволяют регистрировать и уточнять особенности спонтанных эпизодов, но и снижают доверие к диагностическим методам, которые базируются в основном на провокации обмороков в условиях медицинского учреждения.

Несмотря на существование ряда руководств и технических достижений, последовательность оценки разными врачами КПС, подобной обмороку, широко варьирует. Обследование и лечение КПС часто бывает бессистемным и нестратифицированным. Это, как правило, приводит к ненадлежащему использованию диагностических тестов и установлению неверного диагноза. По мнению группы по обморокам Европейского общества кардиологов, объединенный структурный подход следует использовать либо при простых обмороках, либо как мультифакторный способ оптимизации качественного обследования. Кроме того, значительного повышения диагностической пользы и эффективности затрат (т.е. расходов на надежную диагностику) можно достичь при выборе хорошо изученных стандартизированных процедур и лечебно-диагностических подходов.

По возможности следует использовать подход, основанный на контролируемых клинических исследованиях (в том числе при явных обмороках). Клинические исследования последних лет предоставили важные клинические доказательства:

- несостоятельности медикаментозного лечения для профилактики рецидивов у больных с вазовагальными обмороками;
- эффективности применения физических методов для профилактики рецидивов у больных с вазовагальными обмороками (неясность в отношении тилт-тренировки сохраняется);
- эффективности специфического лечения (установка имплантируемого устройства) для предотвращения рецидивов у больных с подозрением на нейрогенные обмороки.

Хотя в настоящее время знания о патофизиологии и диагностике обмороков можно считать достаточными, все еще мало фактических данных о прогнозе и эффективности лечения. В частности, направления дальнейших исследований следует сосредоточить на:

оценке в ходе контролируемых исследований прогностического значения возникновения обмороков у больных с наследственными синдромами (например, синдром удлиненного интервала Q-T, синдром Бругада и др.) и эффективности специфического лечения (например, ИКД);

определении в ходе контролируемых исследований прогностического значения причин обмороков и пользы специфического лечения у пациентов с органическими заболеваниями сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Benditt D.G., Blanc J.J., Brignole M. (eds.) et al. The Evaluation and Treatment of Syncope. A Handbook for Clinical Practice, 2nd edn., 2006. New York: Blackwell Futura.
2. Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope: Update 2004 // Euro PACE. - 2004. - Vol. 6. - P. 467-537.
3. Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope: Update 2004. Executive summary and recommendations // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 2054-2072.
4. Brignole M., Vardas P., Hoffman E. et al. EHRA Position Paper: Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders // Euro PACE. - 2009. - Vol. 11. - P. 671-687.
5. Huff J.S., Decker W.W., Quinn J. et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope // Ann. Emerg. Med. - 2007. - Vol. 49. - P. 431-444.
6. Linzer M., Yang E.H., Estes N.A. 3rd et al. Diagnosing syncope. Part II: Unexplained syncope // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 127. - P. 76-86.
7. Moya A. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope // Eur. Heart J. in press.

8.Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.- J. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

9.Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006. guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 2099-2140.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Lempert T., Bauer M., Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56. episodes of transient cerebral hypoxia // Ann. Neurol. - 1994. -

Vol. 36. - P. 233-237.

2.Hoefnagels W.A.J., Padberg G.W., Overweg J. et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope // J. Neurol. - 1991. - Vol. 238. - P. 39-43.

3.Soteriades E.S., Evans J.C., Larson, M.G. et al. Incidence and prognosis of syncope // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347. - P. 878-885.

4.Ganzeboom K.S., Colman N., Reitsma J.B. et al. Prevalence and triggers of syncope in medical students // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 91. - P. 1006-1008.

5.Serletis A., Sheldon A.G., Sheldon R.S. Vasovagal syncope in medical students and their first- degree relatives // Eur. Heart J. - 2006. -

Vol. 27. - P. 1965-1970.

6.Olde Nordkamp L.A.R., van Dijk N., Ganzeboom K.S. et al. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process // Am. J. Emerg. Med. in press.

7.Stephenson J. Fits and faints, 1990. Oxford: Blackwell Scientific Publications, pp.41-57.

8.Sheldon R., Killam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. -

P. 773-779.

9.Mathias C.J., Mallipeddi R., Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy // J. Neurol. - 1999. - Vol. 246. - P. 893-898.

10.Wieling W., Krediet P., van dijk N. et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. Clinical // Science. - 2007. - Vol. 112. - P. 157-165.

11.Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension // Clin. Auton. Res. - 2008. - Vol. 18 (Suppl. 1). - P. 2-7.

12.Naschitz J., Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome // Postgrad. Med. J. - 2007. - Vol. 83. - P. 568-574.

13.Podoleanu C., Maggi R., Brignole M. et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 1425-1432.

14.Gibbons C.H., Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance // Neurology. - 2006. - Vol. 67. - P. 28-32.

15.Verheyden B., Gisolf J., Beckers F. et al. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. Clinical // Science. - 2007. - Vol. 113. - P. 329-337.

16.Bannister R., Mathias C. Introduction and classification of autonomic disorders. In Mathias CJ, Bannister R (eds.) Autonomic failure 4th edn., 1999. Oxford: Oxford University Press: xvii-xxii.

17.Tonkin A.L., Frewin D.B. Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function. In Mathias CJ, Bannister R (eds.) Autonomic failure, 4th edn., 1999. Oxford: Oxford University Press. - P. 527-333.

18.Quinn J., McDermott D., Stiell I. et al. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes // Ann. Emerg. Med. - 2006. - Vol. 47. - P. 448-454.

19.Sun BC, Mangione CM, Merchant G. et al. External validation of the San Francisco Syncope Rule // Ann. Emerg. Med. - 2007. - Vol. 49. - P. 420-427.

20.Schladenhaufen R., Feilinger S., Pollack M. et al. Application of San Francisco Syncope Rule in elderly ED patients // Am. J. Emerg. Med. - 2008. - Vol. 26. - P. 773-778.

21. Birnbaum A., Esses D., Bijur P. et al. Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population // *Ann. Emerg. Med.* - 2008. - Vol. 52. - P. 151-159.
22. Martin T.P., Hanusa B.H., Kapoor W.N. Risk stratification of patients with syncope // *Ann. Emerg. Med.* - 1997. - Vol. 29. - P. 459-466.
23. Colivicchi F., Ammirati F., Melina D. et al. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 811-819.
24. Del Rosso A., Ungar A., Maggi R. et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to general hospital: the EGSYS score // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 1620-1626.
25. Costantino G., Perego F., Dipaola F. et al. Short and long-term prognosis of syncope, risk factors and role of hospital admission. Results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 276-283.
26. Bartoletti A., Fagiani P., Bagnoli L. et al. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 618-624.
27. Brignole M., Menozzi C., Bartoletti A. et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 76-82.
28. Benezet-Mazuecos J., Ibanez B., Rubio J.M. et al. Utility of in-hospital cardiac remote telemetry in patients with unexplained syncope // *Euro PACE.* - 2007. - Vol. 9. - P. 1196-1201.
29. Krahm A., Klein G. J., Yee R. et al. Randomized Assessment of Syncope Trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 46-51.
30. Farwell D., Freemantle N., Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 351-356.
31. Alboni P., Brignole M., Menozzi C. et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1921-1928.
32. Kerr S.R., Pearce M.S., Brayne C. et al. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 515-520.
33. Puggioni E., Guiducci V., Brignole M. et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'methods of symptoms' // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 89. - P. 599-601.
34. Brignole M., Menozzi C., Lolli G. et al. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 69. - P. 1039-1043.
35. Parry S.W., Richardson D., O'Shea D. et al. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential // *Heart.* - 2000. - Vol. 83. - P. 22-23.
36. Menozzi C., Brignole M., Lolli G. et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 72. - P. 1152-1155.
37. Maggi R., Menozzi C., Brignole M. et al. Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope // *Euro PACE.* - 2007. - Vol. 9. - P. 563-567.
38. Davies A.G., Kenny R.A. Neurological complications following carotid sinus massage // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 81. - P. 1256-1257.
39. Munro N., McIntosh S., Lawson J. et al. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 1994. - Vol. 42. - P. 1248-1251.
40. Silke B., McAuley D. Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics // *J. Hum. Hypertens.* - 1998. - Vol. 12. - P. 403-409.
41. Ward C., Kenny R.A. Reproducibility of orthostatic hypotension in symptomatic elderly // *Am. J. Med.* - 1996. - Vol. 100. - P. 418-422.
42. Sheldon R., Splawinski J., Killam S. Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 69. - P. 1300-1305.

43. Blanc J.J., Mansourati J., Maheu B. et al. Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 72. - P. 469-471.
44. Foglia Manzillo G., Giada F., Beretta S. et al. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 84. - P. 284-288.
45. Raviele A., Brignole M., Sutton R. et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 1452-1457.
46. Kenny R.A., Ingram A., Bayliss J. et al. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope // *Lancet.* - 1986. - Vol. 1. - P. 1352-1355.
47. Almquist A., Goldenberg I.F., Milstein S. et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 320. - P. 346-351.
48. Fitzpatrick A.P., Theodorakis G., Vardas P. et al. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 125-130.
49. Morillo C.A., Klein G.J., Zandri S. et al. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol // *Am. Heart J.* - 1995. - Vol. 129. - P. 901-906.
50. Raviele A., Menozzi C., Brignole M. et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 76. - P. 267-272.
51. Raviele A., Giada F., Brignole M. et al. Diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. A comparative study // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 1194-1198.
52. Bartoletti A., Gaggioli G., Bottoni N. et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope // *Euro PACE.* - 1999. - Vol. 1. - P. 183-186.
53. Del Rosso A., Ungar A., Bartoli P. et al. Usefulness and safety of shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual glyceril trinitrate in older patients with recurrent unexplained syncope // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2002. - Vol. 50. - P. 1324-1328.
54. Brignole M., Menozzi C., Del Rosso A. et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge // *Euro PACE.* - 2000. - Vol. 2. - P. 66-76.
55. Alboni P., Dinelli M., Gruppillo P. et al. Haemodynamic changes early in prodromal symptoms of vasovagal syncope // *Euro PACE.* - 2002. - Vol. 4. - P. 333-338.
56. Kapoor W.N., Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A nonspecific test // *Ann. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 116. - P. 358-363.
57. Moya A., Brignole M., Menozzi C. et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 1261-1267.
58. Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2232-2239.
59. Schuchert A., Maas C., Kretzschmar C. et al. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 26. - P. 1837-1840.
60. Sivakumaran S., Krahn A., Klein G. et al. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitoring in patients with syncope or presyncope // *Am. J. Med.* - 2003. - Vol. 115. - P. 1-5.
61. Rothman S., Laughlin J., Seltzer J. et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multicenter randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 241-247.
62. Krahn A., Klein G., Norris C. et al. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing // *Circulation.* -

1995. - Vol. 92. - P. 1819-1826.

63.Krahn A.D., Klein G.J., Yee R. et al. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators // *Circulation*. - 1999. - Vol. 26. - P. 99. - P. 406-410.

64.Nierop P., Vam Mechelen R., Elsacker A. et al. Heart rhythm during syncope and presyncope // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2000. - Vol. 23. - P. 1532-1538.

65.Brignole M., Menozzi C., Moya A. et al. The mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test // *Circulation* 2001, 104. - P. 2045-2050.

66.Menozzi C., Brignole M., Garcia-Civera R. et al. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 2741-2745.

67.Boersma L., Mont L., Sionis A. et al. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope // *Euro PACE*. - 2004. - Vol. 6. - P. 70-76.

68.Lombardi F., Calosso E., Mascioli G. et al. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus®) in the diagnosis of unexplained syncope // *Euro PACE*. - 2005. - Vol. 7. - P. 19-24.

69.Pierre B., Fauchier L., Breard L. et al. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 477-481.

70.Brignole M., Menozzi C., Maggi R. et al. The usage and diagnostic yield of the implantable loop-recorder in detection of the mechanism of syncope and in guiding effective antiarrhythmic therapy in older people // *Euro PACE*. - 2005. - Vol. 7. - P. 273-279.

71.Krahn A., Klein G., Fitzpatrick A. et al. Predicting the outcome of patients with unexplained syncope undergoing prolonged monitoring // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 37-41.

72.Solano A., Menozzi C., Maggi R. et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1116-1119.

73.Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1085-1092.

74.Pezawas T., Stix G., Kastner J. et al. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease // *Heart*. - 2008. - Vol. 94. - P. 17-24.

75.Brignole M., Moya A., Menozzi C. et al. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an Implantable Loop Recorder // *Euro PACE*. - 2005. - Vol. 7. - P. 14-18.

76.Sud S., Klein G., Skanes A. et al. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope // *Euro PACE*. - 2007. - Vol. 9. - P. 312-318.

77.Deharo J.C., Jegou C., Lantaeume A. et al. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or ATP test // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 587-593.

78.Sagrasta-Sauleda J., Romero-Ferrer B., Moya A. et al. Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 857-865.

79.Fujimura O., Yee R., Klein G. et al. The diagnostic sensitivity of electrophysiologic testing in patients with syncope caused by transient bradycardia // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321. - P. 1703-1707.

80.Garcia-Civera R., Ruiz-Granell R., Morell-Cabedo S. et al. Selective use of diagnostic tests in patients with syncope of unknown cause // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 787-790.

81.Narula O., Samet P., Javier R.P. Significance of the sinus node recovery time // *Circulation*. - 1972. - Vol. 45. - P. 55-61.

82.Menozzi C., Brignole M., Alboni P. et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavourable outcome // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 82. - P. 1205-1209.

83.McAnulty J.H., Rahimtoola S.H., Murphy E. et al. Natural history of "high risk" bundle branch block. Final report of a prospective study // *N. Engl. J. Med.* - 1982. - Vol. 307. - P. 137-143.

84. Scheinman M.M., Peters R.W., Sauvé M.J. et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing // *Am. J. Cardiol.* - 1982. - Vol. 50. - P. 1316-1322.
85. Gronda M, Magnani A., Occhetta E. et al. Electrophysiologic study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects // *G. Ital. Cardiol.* - 1984. - Vol. 14. - P. 768-773.
86. Kaul U., Dev V., Narula J. et al. Evaluation of patients with bundle branch block and "unexplained" syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1988. - Vol. 11. - P. 289-297.
87. Twidale N., Heddle W., Tonkin A. Procainamide administration during electrophysiologic study - Utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1988. - Vol. 11. - P. 1388-1397.
88. Gaggioli G., Bottoni N., Brignole M. et al. Progression to second or third-degree atrioventricular block in patients electrostimulated for bundle branch block: a long-term study // *G. Ital. Cardiol.* - 1994. - Vol. P. 24. - P. 409-416.
89. Dhingra R.C., Palileo E., Strasberg B. et al. Significance of the HV interval in 517. patients with chronic bifascicular block // *Circulation.* - 1981. - Vol. 64. - 1265-1271.
90. Englund A., Bergfeldt L., Rehnqvist N. et al. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 1508-1515.
91. Bigger J.T. Jr, Reiffel J.A., Livelli F.D. et al. Sensitivity, specificity, and reproducibility of programmed ventricular stimulation // *Circulation.* - 1986. - Vol. 73(Suppl.II). - P. 73-78.
92. Wellens H.J.J., Brugada P., Stevenson W.G. Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and what is the correct stimulation protocol? // *Circulation.* - 1986. - Vol. 72. - P. 1-7.
93. Olshansky B., Hahn E.A., Hartz V.L. et al. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial // *Am. Heart J.* - 1999. - Vol. 137. - P. 878-886.
94. Mittal S., Hao S., Iwai S., Stein K.M., Markowitz S.M., Slotwiner D.J., Lerman B.B. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 371-376.
95. Brilakis E., Shen W., Hammill S. et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2001. - Vol. 24. - P. 1623-1630.
96. Woeifel A.K., Simpson R.J., Gettes L.S. et al. Exercise-induced distal atrio-ventricular block // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1983. - Vol. 2. - P. 578-582.
97. Colivicchi F., Ammirati F., Biffi A. et al. Exercise-related syncope in young competitive athletes without evidence of structural heart disease: clinical presentation and long-term outcome // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 1125-1130.
98. Sakaguchi S., Shultz J.J., Remole S.C. et al. Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally mediated syncope // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 75. - P. 476-481.
99. Flammang D., Church T., Wayneberger M. et al. Can Adenosine 5' triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 1201-1208.
100. Brignole M., Gaggioli G., Menozzi C. et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP test // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 3921-3927.
101. Perennes A., Borel M.L., Lebras Y. et al. Epidemiology, clinical features and follow-up of patients with syncope and positive adenosine triphosphate test // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 594-597.
102. Donato P., Brignole M., Menozzi C. et al. Mechanism of syncope in patients with positive ATP test // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 93-98.

- 103.Davis T.L., Freemon F.R. Electroencephalography should not be routine in the evaluation of syncope in adults // Arch. Intern. Med. - 1990. - Vol. 150. - P. 2027-2029.
- 104.Hoefnagels W.A., Padberg G.W., Overweg J. et al. Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. - 1991. - Vol. 54. - P. 953-956.
- 105.Kapoor W., Karpf M., Wieand S. et al. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope // New Engl. J. Med. - 1983. - Vol. 309. - P. 197-204.
- 106.Kapoor W., Karpf M., Maher Y. et al. Syncope of unknown origin: the need for a more cost-effective approach to its diagnostic evaluation // JAMA. - 1982. - Vol. 247. - P. 2687-2691.
- 107.Abubakr A., Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope // Epilepsy Behav. - 2005. - Vol. 6. - P. 433-4.
- 108.Day S.C., Cook E.F., Funkenstein H. et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness // Am. J. Med. - 1982. - Vol. 73. - P. 15-23.
- 109.Martin G.J., Adams S.L., Martin H.G. et al. Prospective evaluation of syncope // Ann. Emerg. Med. - 1984. - Vol. 13. - P. 499-504.
- 110.Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope // Medicine. - 1990. - Vol. 69. - P. 169-175.
- 111.Eagle K.A., Black H.R. The impact of diagnostic tests in evaluating patients with syncope // Yale J. Biol. Med. - 1983. - Vol. 56. - P. 1-8.
- 112.Ben-Chetrit E., Flugeiman M., Eliakim M. Syncope: a retrospective study of 101. hospitalized patients // Isr. J. Med. Sci. Med. - 1985. - Vol. 21. - P. 950-953.
- 113.Kapoor W.N., Fortunato M., Hanusa S.H. et al. Psychiatric illnesses in patients with syncope // Am. J. Med. - 1995. - Vol. P. 99. - 505-512.
- 114.Blanc J.J., L'Her C., Touiza A. et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 815-820.
- 115.Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2. study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio) // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 935-940.
- 116.Sarasin F., Louis-Simonet M., Carballo D. et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study // Am. J. Med. - 2001. - Vol. 111. - P. 177-184.
- 117.Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 877-878.
- 118.Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 225-37.
- 119.Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al. for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 2151-2158.
- 120.Olshansky B., Poole J., Johnson G. et al. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients. Analysis of the SCD-HeFT Study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 1277-1282.
- 121.Middlekauff H.R., Stevenson W.G., Stevenson L.W. et al. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 21. - P. 110-116.
- 122.Spirito P., Seidman C., McKenna W.J. et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 775-785.
- 123.Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // JAMA. - 2002. - Vol. 287. - P. 1308-1320.
- 124.Elliott P.M., Poloniecki J., Dickie S. et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 2212-2218.

125. Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 365-373.
126. Sacher F., Probst V., Lesaka Y. et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with brugada syndrome: a multicenter study // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 2317-2324.
127. Sarkozy A., Boussy T., Kourgiannides G. et al. Long-term follow-up of prophylactic ICD in Brugada syndrome // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 334-244.
128. Paul M., Gerss J., Schulze-Bahr E. et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2126-2133.
129. Sauer A., Moss A., McNitt S. et al. Long QT Syndrome in Adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 329-337.
130. Lamas G.A., Dawley D., Splaine K. et al. Documented symptomatic bradycardia and symptom relief in patients receiving permanent pacemakers: an evaluation of the joint ACC/AHA pacing guidelines // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1988. - Vol. 11. - P. 1098-1104.
131. Rosenqvist M., Brandt J., Schuller H. Long-term pacing in sick sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality // *Am. Heart J.* - 1988. - Vol. 116. - P. 16-22.
132. Andersen H.R., Thuesen L., Bagger J.P. et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome // *Lancet.* - 1994. - Vol. 344. - P. 1523-1528.
133. Lamas G., Orav E.J., Stambler B. et al. Quality of life and clinical outcome in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1097-1104.
134. Alboni P., Menozzi C., Brignole M. et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome. The THEOPACE study: a randomized controlled trial // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 260-266.
135. Edhag O., Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers // *Acta. Med. Scand.* - 1976. - Vol. 200. - P. 457-463.
136. Michaelsson M., Jonzon A., Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 442-449.
137. Knight B., Goyal R., Pelosi F. et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 1964-1970.
138. Brilakis E., Shen W., Hammill S. et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2001. - Vol. 24. - P. 1623-1630.
139. Link M.S., Costeas X.F., Griffith J.L. et al. High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular tachycardia // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 370-375.
140. Militianu A., Salacata A., Seibert K. et al. Implantable cardioverter defibrillator utilization among device recipients presenting exclusively with syncope or near-syncope // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1997. - Vol. 8. - P. 1087-1097.
141. Mittal S., Iwai S., Stein K. et al. Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 1082-1089.
142. Andrews N., Fogel R., Pelargonio G. et al. Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 2023-2030.
143. Pires L., May L., Ravi S. et al. Comparison of event rates and survival in patients with unexplained syncope without documented ventricular tachyarrhythmias versus patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias both treated with implantable cardioverter-defibrillator // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 725-758.

- 144.Fonarow G., Feliciano Z., Boyle N. et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 981-985.
- 145.Gaggioli G., Bottoni N., Mureddu R. et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 1092-1094.
- 146.Brignole M., Croci F., Menozzi C. et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 2054-2060.
- 147.Krediet P., Dijk N., Linzer M. et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 1684-1689.
- 148.van Dijk N., Quartieri F., Blanc J.J. et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope. The Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1652-1657.
- 149.Ector H., Reybrouck T., Heidbuchel H. et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope or severe orthostatic intolerance // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 21. - P. 193-196.
- 150.Reybrouck T., Heidbuchel H., Van De Werf F. et al. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1441-1446.
- 151.Abe H., Kondo S., Kohshi K. et al. Usefulness of orthostatic self-training for the prevention of neurocardiogenic syncope // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1454-1458.
- 152.Foglia-Manzillo G., Giada F., Gaggioli G. et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study // *Euro PACE.* - 2004. - Vol. 6. - P. 199-204.
- 153.On Y.K., Park J., Huh J. et al. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurocardiogenic syncope? A prospective and randomized study // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30. - P. 638-643.
- 154.Gurevitz O., Barsheshet A., Bar-Lev D. et al. Tilt training: does it have a role in preventing vasovagal syncope? // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30. - P. 1499-1505.
- 155.Duygu H., Zoghi M., Turk U. et al. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 592-596.
- 156.Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L. et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 70. - P. 339-342.
- 157.Sheldon R., Rose S., Flanagan P. et al. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test // *Am. J. Cardiol.* - 1996. - Vol. 78. - P. 536-539.
- 158.Flevari P., Livanis E., Theodorakis G. et al. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 499-504.
- 159.Madrid A., Ortega I., Rebollo G.J. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 554-557.
- 160.Ventura R., Maas R., Zeidler D. et al. A randomized and controlled pilot trial of β -blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 816-821.
- 161.Sheldon R., Connolly S., Rose S. et al. - POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 1164-1170.
- 162.Ward C.R., Gray J.C., Gilroy J.J. et al. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope // *Heart.* - 1998. - Vol. 79. -

P. 45-49.

163.Sra J., Maglio C., Biehl M. et al. Efficacy of midodrine hydrochloride in neurocardiogenic syncope refractory to standard therapy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1997. - Vol. 8. - P. 42-46.

164.Perez-Lugones A., Schweikert R., Pavia S. et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 935-938.

165.Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 52-57.

166.Connolly S.J., Sheldon R., Roberts R.S. et al. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 33. - P. 16-20.

167.Connolly S.J., Sheldon R., Thorpe K.E. et al. therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2224-2229.

168.Raviele A., Giada F., Menozzi C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE) // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 1741-1748.

169.Sutton R., Brignole M., Menozzi C. et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 294-299.

170.Morley C.A., Perrins E.J., Grant P.L. et al. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrio ventricular sequential pacing // Br. Heart J. - 1982. - Vol. 47. - P. 411-418.

171.Sugrue D.D., Gersh B.J., Holmes D.R. et al. Symptomatic "isolated" carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker // J. Am Coll. Cardiol. - 1986. - Vol. 7. - P. 158-162.

172.Madigan N.P., Flaker G.C., Curtis J.J. et al. Carotid sinus hypersensitivity: Beneficial effects of dual-chamber pacing // Am. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 53. - P. 1034-1040.

173.Deschamps D., Richard A., Citron B. et al. Hypersensibilite sino-carotidienne. Evolution a moyen et a long terme des patients traites par stimulation ventriculaire // Arch. Mal. Coeur. - 1990. - Vol. 83. - P. 63-67.

174.Claesson J.E., Kristensson B.E., Edvardsson N. et al. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study // Euro PACE. - 2007. - Vol. 9. - P. 932-936.

175.Brignole M., Sartore B., Barra M. et al. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study // Pacing Clin. Electrophysiol. - 1988. - Vol. 11. - P. 1902-1910.

176.Brignole M., Sartore B., Barra M. et al. Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome // Pacing Clin. Electrophysiol. - 1989. - Vol. 12. - P. 582-590.

177.Mathias C.J., Kimber J.R. Treatment of postural hypotension // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 1998. - Vol. 65. - P. 285-289.

178.Ten Harkel A.D.J., van Lieshout J.J., Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up position, alone and in combination with fludrocortisone // J. Int. Med. - 1992. - Vol. 232. - P. 139-145.

179.Van Lieshout J.J., Ten Harkel A.D.J., Wieling W. Physiological basis of treatment of orthostatic hypotension by sleeping head-up tilt and fludrocortisone medication // Clin. Auton. Res. - 2000. - Vol. 10. - P. 35-42.

180.Smit A.A., Wieling W., Fujimura J. et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction // Clin. Auton. Res. - 2004. - Vol. 14. - P. 167-175.

181. Jankovic J., Gilden J.L., Hiner B.C. et al. orthostatic hypotension: a double-blind placebo-controlled study with midodrine // Am. J. Med. - 1993. - Vol. 95. - P. 38-48.

182. Low P.A., Gilden J.L., Freeman R. et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension // JAMA. - 1997. - Vol. 13. - P. 1046-1051.

ГЛАВА 27. БРАДИКАРДИЯ

Panos E. Vardas, Hercules E. Mavrakakis и William D. Toff

РЕЗЮМЕ

Брадикардия - частое клиническое состояние, требующее тщательной и всесторонней оценки для правильной установки диагноза и выбора адекватного метода лечения. Брадикардию считают доброкачественным состоянием, не требующим никакого вмешательства, но если она приводит к возникновению симптоматики или становится результатом нарушений проведения, связанных с неблагоприятным прогнозом, может потребоваться электрокардиостимуляция, если только выявленная причина не считается обратимой или излечимой. При выборе адекватной терапии учитывают точный электрокардиографический диагноз, фон, на котором возникло данное состояние, и подтверждение временной связи с какими-либо симптомами.

При необходимости постоянной стимуляции для обеспечения оптимального клинического результата выбирают адекватный режим стимуляции и уделяют внимание его программированию. Новые данные рандомизированных исследований предоставляют доказательную базу для выбора режима стимуляции и подготавливают основу для применения физиологической стимуляции, при которой сохраняется естественная последовательность активации и сокращения. При увеличении возможности выбора современных симуляторов и их передовых функций прочный клинический опыт и профессиональное мышление считаются необходимыми для проведения эффективного лечения и минимизации риска осложнений. При адекватном лечении можно ожидать, что у значительного большинства пациентов уменьшатся клинические проявления, и они вернутся к нормальной активности с хорошим ее качеством при отсутствии негативного влияния на продолжительность жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Слово "брадикардия" берет свое начало в древнегреческом языке. Этимологически это соединение прилагательного "*brady*", означающего "медленный", и слова "*cardia*", означающего "сердце". В настоящее время термин "брадикардия" используют для описания всех нарушений сердечного ритма, связанных с уменьшением нормальной частоты сердца. Детальное изучение и улучшенное понимание процессов генерации импульса и функционирования проводящей системы сердца обогатили наши знания и дали возможность выделить различные типы брадикардии в зависимости от локализации нарушения формирования или распространения электрического импульса (нарушения автоматизма и/или проведения).

В повседневной медицинской практике брадикардия встречается часто: от доброкачественной синусовой (наиболее часто) до остановки синусового узла и полной АВ-блокады. Это представляет определенную клиническую проблему для врача, поскольку последствия брадикардии находятся в широком диапазоне от их отсутствия до фатального исхода. Перед тем как подобрать эффективное лечение отдельному пациенту, необходимо выполнить тщательное диагностическое обследование для установления типа брадикардии, оценить сопутствующие симптомы, выявить потенциально обратимые причины брадикардии и оценить риск последствий.

Электрокардиостимуляцию используют в лечении брадикардии с начала 1950-х годов, за это время клиническая практика и большое количество исследований подтвердили ее эффективность.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Клиновидный синусовый узел - совокупность специализированных клеток, находящихся под эпикардиальной поверхностью в пограничной борозде (*sulcus terminalis*) ПП, у места впадения верхней полой вены в ПП (рис. 27.1). Регулярная спонтанная деполяризация его Р (пейсмейкерных) клеток приводит посредством Т (транзитных) клеток к координированному электрическому импульсу, который инициирует деполяризацию, активацию и последующее сокращение окружающих их кардиомиоцитов предсердий. Электрический импульс

распространяется сквозь ткань предсердий и пути преимущественного проведения от ПП к АВ-узлу, а также к ЛП. Кровоснабжение синусового узла, как правило, происходит из проксимальной правой венечной артерии [1-5].

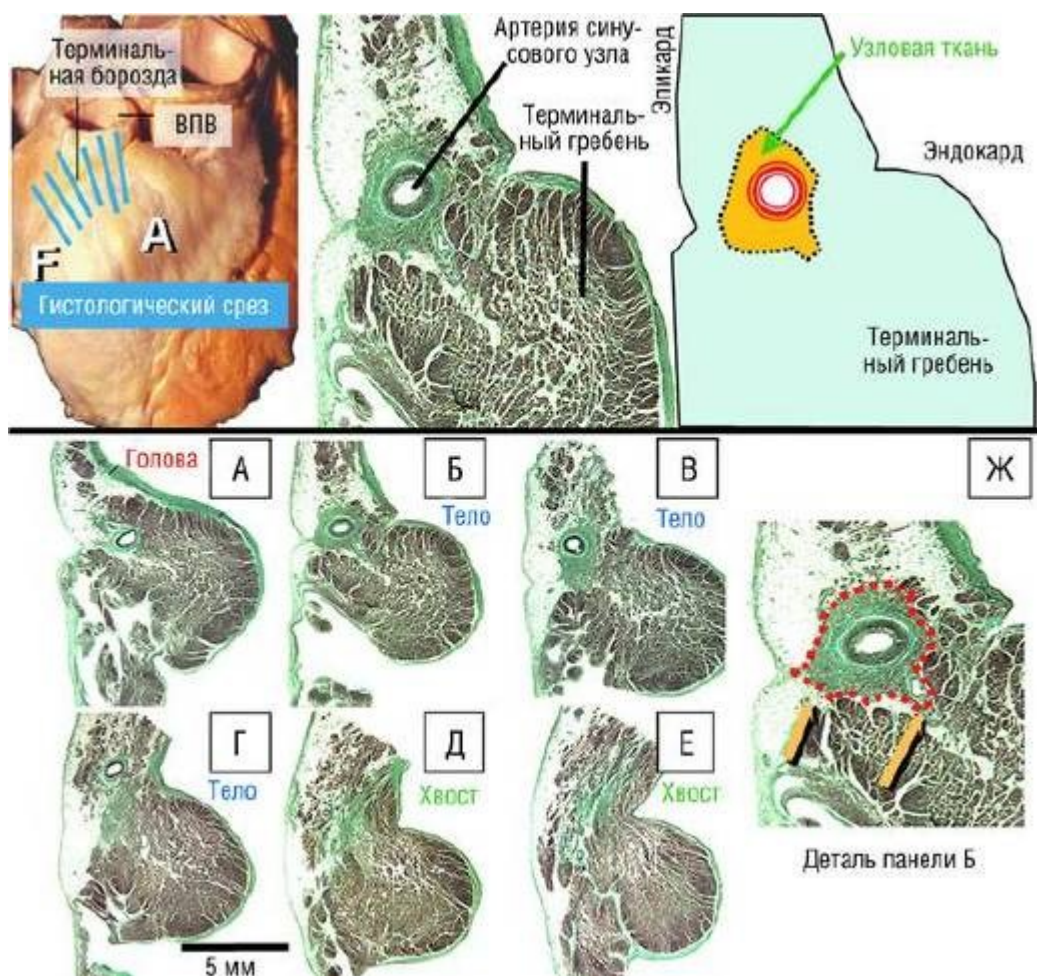


Рис. 27.1. Верхняя часть: макроскопический препарат и пример гистологического среза в сочетании со схемой, показывающей протяженность ткани узла. Нижняя часть: гистологические срезы (окраска трихром по Массону), по линии А-Е, обозначенные на макропрепарате. Ж - красная пунктирная линия очерчивает границы узла. Обратите внимание на неровный контур узла и распространение по направлению к прилежащему миокарду (стрелки). ВПВ - верхняя полая вена. Источник (с разрешения): Sanchez-Quintana D., Cabrera J.A., Farre J. et al. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation // Heart. - 2005. - Vol. 91. - P. 189-194.

АВ-узел - субэндокардиальная анатомическая структура, расположенная в нижней части межпредсердной перегородки, спереди от устья коронарного синуса и прямо над прикреплением септальной створки трикуспидального клапана, в анатомически определяемом треугольнике Коха (Koch). Он получает кровоснабжение из артерии АВ-узла, ветви задней нисходящей артерии, являющейся ветвью правой венечной артерии примерно в 80% случаев, и огибающей венечной артерии в остальных случаях. Формирование автоматического импульса может также возникать в АВ-узле и давать начало узловому замещающему ритму при нарушении функции синусового узла [4].

Из АВ-узла импульсы проводятся к пучку Гиса, который проходит через фиброзное кольцо, затем проникает сквозь мембранозную часть МЖП, после чего делится на левую и правую ножки (рис. 27.2). Пучок Гиса кровоснабжается преимущественно артерией АВ-узла, но также частично получает кровоснабжение от септальных артерий, отходящих от левой передней нисходящей венечной артерии [5].

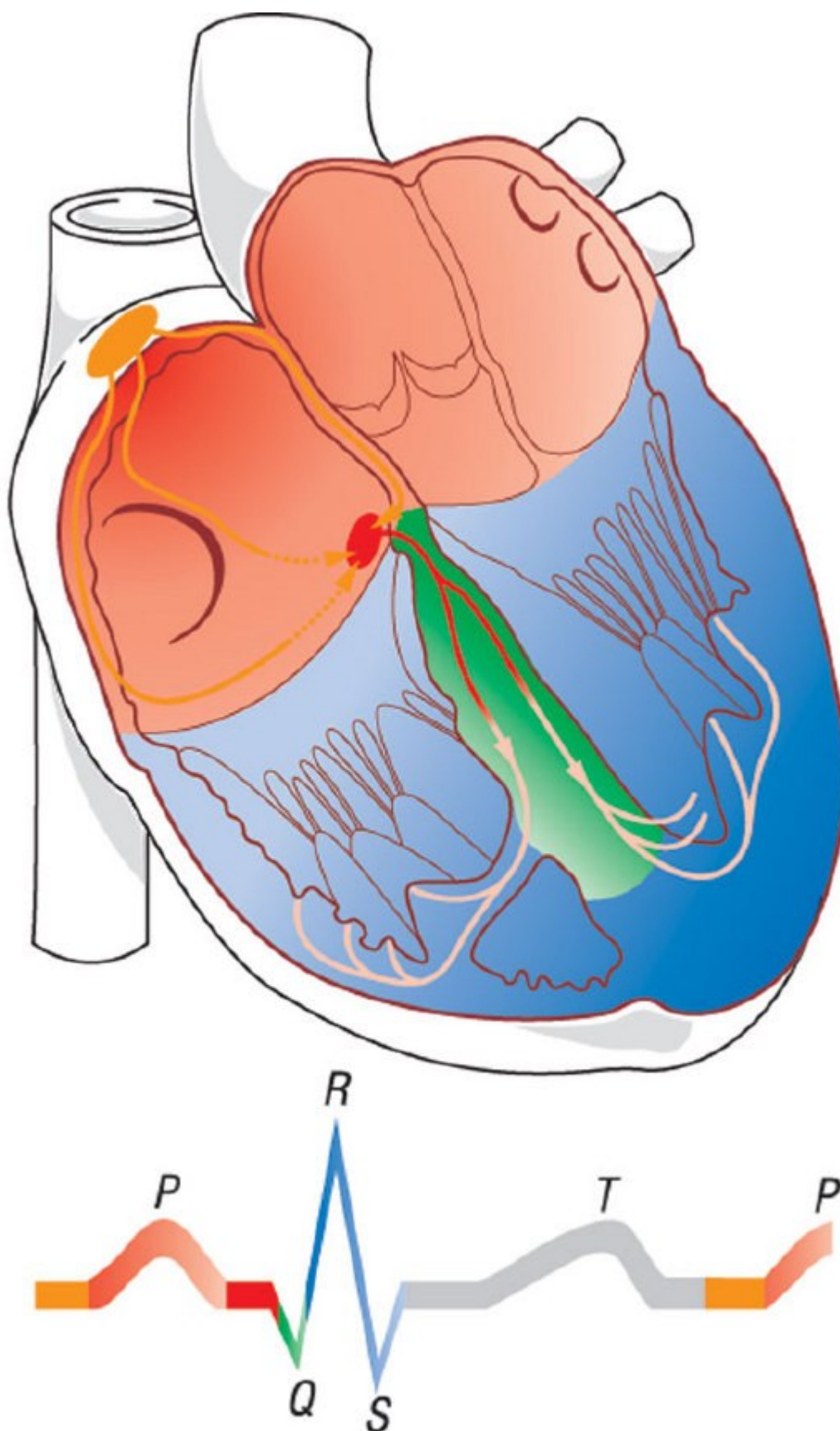


Рис. 27.2. Электрическая проводящая система сердца. Синусовый узел локализуется в верхней части ПП между верхней поллой веной и ушком ПП. Импульсы из синусового узла проводятся к АВ-узлу. Из АВ-узла импульсы проводятся по пучку Гиса. Ниже пучка Гиса проводящая система делится на правую и левую ножки пучка. В то время как правая ножка

практически полностью обособлена, левая ножка делится на одну переднюю и одну заднюю ветви.

ПНПГ пересекает переднюю часть МЖП и достигает вершины ПЖ и основания передней папиллярной мышцы. ЛНПГ, которая анатомически менее обособлена, как правило, подразделяется на передневерхний и задне-нижний пучки, создавая таким образом бифасцикулярную систему. В завершение ветви пучка разделяются, давая начало локализованным в эндокарде терминальным волокнам Пуркинье, которые обеспечивают активацию обоих желудочков [5].

Проводящая система хорошо иннервируется симпатической и парасимпатической нервной системой на всех уровнях (СА и АВ); эти системы оказывают вегетативные эффекты, обеспечивающие сбалансированный контроль частоты сердца и внутрисердечного проведения [6-8]. Парасимпатический тонус уменьшает автоматизм синусового узла и замедляет АВ-узловое проведение, в то время как симпатическое воздействие повышает автоматизм и улучшает проведение. Нарушение неврологического контроля работы сердца, наблюдаемое во время пробы с вагусной стимуляцией, после введения симпатомиметических или парасимпатомиметических препаратов, или вследствие повреждения ЦНС, длительной ишемии или инфекции, может, таким образом, приводить к развитию брадиаритмий или тахикардий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРАДИКАРДИИ

Базовая (исходная) ЧСС у отдельного пациента определяется преимущественно балансом между парасимпатической и симпатической нервной системой. "Нормальная" ЧСС определена произвольным образом как 60-100 уд/мин в покое, хотя предлагается также интервал 50-90 уд/мин [9]. Интересно, что "собственная" частота синусового узла после симпатической и вагусной блокады составляет около 110 уд/мин [10]. Частота сердечного ритма может меняться у различных пациентов в зависимости от возраста, уровня тренированности и времени наблюдения [11]. Выявлено, что у здоровых людей в отсутствие клинических симптомов "нормальный" диапазон ЧСС днем составляет 46-93 уд/мин у мужчин и 51-95 уд/мин у женщин [12-14], при этом частота в ночное время ниже. Во время отдыха или ночного сна даже низкая ЧСС 40 уд/мин может быть нормальной, в том числе и у здоровых людей. Напротив, синусовая или предсердная брадикардия <40 уд/мин может быть сигналом тревоги у пациентов с дисфункцией синусового узла, особенно при наличии симптоматики [14]. ЧСС может колебаться физиологически во время дыхания, при пробе Вальсальвы и других вагусных воздействиях, свидетельствуя о нормальном вегетативном контроле синусового узла.

Брадикардию часто диагностируют у тренированных спортсменов (глава 32), а ЧСС ниже 40 уд/мин наблюдают и в покое [15-17]. Паузы до 2,5 с на фоне синусового ритма наблюдают у 10% здоровых людей,

паузы >2 с - у 20% спортсменов [15], а паузы длительностью 2-3 с - у 37% спортсменов во время сна [17]. Однако даже у спортсменов при паузах >3 с необходимо дальнейшее обследование, особенно при наличии в анамнезе обмороков [18].

Другим важным компонентом определения брадикардии считают хронотропный ответ на физическую нагрузку, который отражает способность ритма сердца ускоряться в соответствии со степенью физического напряжения (главы 2 и 25). Хронотропная недостаточность характеризуется нарушенным ответом ЧСС на нагрузку и обычно определяется как невозможность достижения 85% максимальной ЧСС, рассчитанной для данного возраста (определенная как 220 минус возраст в годах) на пике нагрузки. Хронотропная недостаточность, несомненно, свидетельствует о том, что относительная брадикардия может потребовать дальнейшего внимания [9, 19-21].

Во время ФП (глава 29) частота желудочковых сокращений определяется рефрактерностью АВ-узла. Пациентам, страдающим этим заболеванием, необходимо пристальное внимание, поскольку у них выявляется более выраженная вариабельность интервалов между сокращениями по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [22]. Во время ФП паузы длительностью до 2,8 с днем и до 4 с ночью могут рассматриваться как допустимые, если они хорошо переносятся пациентами [23].

Таким образом, на уровне отдельного пациента брадикардия может быть определена как несоответственно низкая ЧСС с учетом возраста, пола, активности и состояния физической подготовки. Клиническое внимание необходимо только в том случае, если брадикардия сопровождается симптомами в покое или при физической нагрузке, причиняет беспокойство пациенту или подвергает его риску осложнений.

ЭТИОЛОГИЯ БРАДИКАРДИИ

Брадикардию могут вызывать множество внутренних и внешних воздействий на сердце, повреждение синусового узла или проводящей системы. Причины, приводящие к брадикардии, представлены в табл. 27.1. Если патофизиологическая причина считается полностью обратимой - например, в случае влияния медикаментозных препаратов (самая часто выявляемая форма обратимой брадикардии) или электролитных нарушений - или с большой долей вероятности обратимой, как при ишемии или воспалении миокарда, брадикардию следует лечить первоначально без использования постоянных имплантируемых устройств. Конечно, в повседневной практике причина нарушений формирования и проведения импульса часто неоднозначна и неизменность состояния может быть неясной. Однако ранняя идентификация потенциально обратимых причин брадикардии считается первым шагом по направлению к лечению. Взаимодействия препаратов и их "соперничество" за метаболические пути или пути выведения могут потенцировать отрицательные хронотропные и батмотропные эффекты. Батмотропный эффект (от греческого слова "*bathmos*", означающий "степень" или "пороговая величина") относится к модификации степени возбудимости мышечной ткани сердца. Препаратами, обладающими отрицательным батмотропным эффектом, являются β -адреноблокаторы, хинидин и другие антиаритмические препараты IA класса, блокаторы медленных кальциевых каналов.

Таблица 27.1. Причины брадикардии

Внутренние причины
Идиопатическая дегенерация (старение)
ИБС
Инфильтративные заболевания: саркоидоз [25, 26], амилоидоз [27], гемохроматоз [28]
Заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка [29], ревматоидный артрит [30], склеродермия
Миотоническая мышечная дистрофия
Хирургическая травма: протезирование клапана, трансплантация сердца [31], ангиография
Врожденные заболевания, включая патологию синусового и АВ-узла
Инфекционные болезни: болезнь Чагаса [32, 33], дифтерия, эндокардит, сепсис, вызванный грамотрицательной микрофлорой, брюшной тиф [33]
Внешние причины
Физическая тренированность (спорт), возможно, вследствие повышенного вагусного тонуса
Повышенный вагусный тонус: вазовагальные обмороки, гиперчувствительность каротидного синуса
Вагусная гиперреактивность: кашель, мочеиспускание, дефекация, рвота, офтальмологические вмешательства
Препараты с отрицательным хронотропным и/или батмотропным действием: β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, клонидин, дигоксин, литий, антиаритмические препараты (амиодарон, пропафенон), включая их местное применение [24]

Наркотическая зависимость: кокаин [34]
Электролитный дисбаланс: гипокалиемия или гиперкалиемия
Метаболические нарушения: гипотиреоз, гипотермия, нервная анорексия [35, 36]
Неврологические нарушения: повышенное внутричерепное давление, опухоли ЦНС
Синдром обструктивного сонного апноэ [37, 38]

Даже при местном капельном введении препараты, например β -адреноблокаторы при лечении глаукомы, могут вызывать брадикардию и провоцировать или усугублять СА-дисфункцию или нарушения АВ-проведения у восприимчивых пациентов [24].

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ЖАЛОБЫ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Брадикардию часто диагностируют в повседневной медицинской практике. Задача клинициста - выявление пациентов, имеющих клинические проявления, риск осложнений (низкий сердечный выброс, СН, обмороки) нуждающихся в дальнейшем обследовании, в отличие от тех, у кого брадикардия бывает физиологичной [12-15, 18].

Возможные симптомы зависят от сердечного выброса, определяемого как произведение ударного объема ЛЖ и ЧСС. До тех пор, пока изменения ударного объема компенсируются снижением ЧСС, даже пациенты с выраженной брадикардией могут оставаться бессимптомными, а нарушение регистрируют случайно при клиническом обследовании или регистрации ЭКГ по другому поводу [16, 17].

В то же время пациент с брадикардией может иметь множество признаков и симптомов. Наиболее тяжелым симптомом считают обморок или предобморочное состояние, хотя обычно требуется остановка сердца длительностью >6 с до возникновения полной потери сознания [39]. Однако симптомы часто становятся неспецифичными и хроническими: например, транзиторное головокружение, состояние неясного или спутанного сознания, отражающие снижение перфузии головного мозга вследствие сниженного сердечного выброса, или эпизоды общей или мышечной слабости с непереносимостью физической нагрузки. Выраженные проявления СН в покое или при физической нагрузке также могут быть результатом брадикардии, особенно у пациентов со сниженной насосной функцией ЛЖ. Брадиаритмия может проявляться сердцебиением, которое просто означает ощущение биения сердца. Пациент может жаловаться на "паузы" или "сильные удары", которые часто становятся проявлением преждевременных сокращений или только повышенного восприятия работы сердца во время периода эмоциональной чувствительности.

Какой бы ни была симптоматика, следует определить причинную связь путем временного совпадения документированных эпизодов брадиаритмии с симптомами, вне зависимости от того, являются они специфичными или нет. Это особенно важно при оценке ожиданий пациента в отношении результатов лечения.

СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

СССУ (в некоторых источниках упоминается как "болезнь синусового узла") - распространенная причина брадикардии. Он содержит весь спектр СА-дисфункции, которая варьирует от доброкачественной синусовой брадикардии до синус-ареста или так называемого синдрома брадикардии-тахикардии. Последний характеризуется развитием пароксизмальных предсердных тахиаритмий, чередующихся с периодами медленного предсердного и желудочкового ритма у пациентов с синусовой брадикардией или СА-блокадой [40, 41].

Другие проявления СССУ включают в себя тяжелую персистирующую и необъяснимую другими причинами синусовую брадикардию; остановку синусового узла с предсердными ЭС или узловыми выскальзывающими ритмами; пароксизмальную или персистирующую ФП, вторичную по отношению к остановке синусового узла; СА-блокаду выхода и неадекватный хронотропный ответ на физическую нагрузку. В разных случаях у одного и того же пациента может быть

зарегистрировано несколько таких состояний. CCCУ как нозологическая единица охватывает не только расстройства формирования импульса в синусовом узле или его проведения к ПП, но также более широко распространенные нарушения внутрипредсердного проведения, служащих причиной для развития предсердных тахиаритмий. Кроме того, у некоторых пациентов с дисфункцией синусового узла могут наблюдаться нарушения АВ-проведения, в таком случае используют термин "бинодальная слабость" [42, 43]. Для определения анатомической основы CCCУ и его различных клинических и электрокардиографических проявлений необходимы контролируемые патологические исследования, которые в настоящее время отсутствуют. Ткань синусового узла широко представлена в месте впадения верхней полой вены в ПП, поэтому для развития значимого CCCУ может требоваться диффузное нарушение структуры предсердий.

Синусовая брадикардия определяется как деполяризация синусового узла с частотой <60 уд/мин, с нормальным зубцом *P* перед каждым комплексом *QRS*. Синусовая брадикардия - распространенное и обычно доброкачественное состояние. Транзиторную синусовую брадикардию можно наблюдать у пациентов после ИМ, а также после успешной реанимации по поводу остановки синусового узла, в последнем случае она ассоциируется с плохим прогнозом [44].

Синусовые паузы (остановка длительностью >150% длины сердечного цикла) могут быть следствием нарушения формирования импульса в синусовом узле (остановка синусового узла) или нарушением проведения из узловой зоны в прилегающую область предсердий (блокада выхода синусового узла). При паузах, обусловленных СА-блокадой выхода, интервал *P-P* во время паузы, как правило, кратен основному интервалу *P-P*, в то время как при остановке синусового узла такая связь не наблюдается (рис. 27.3).

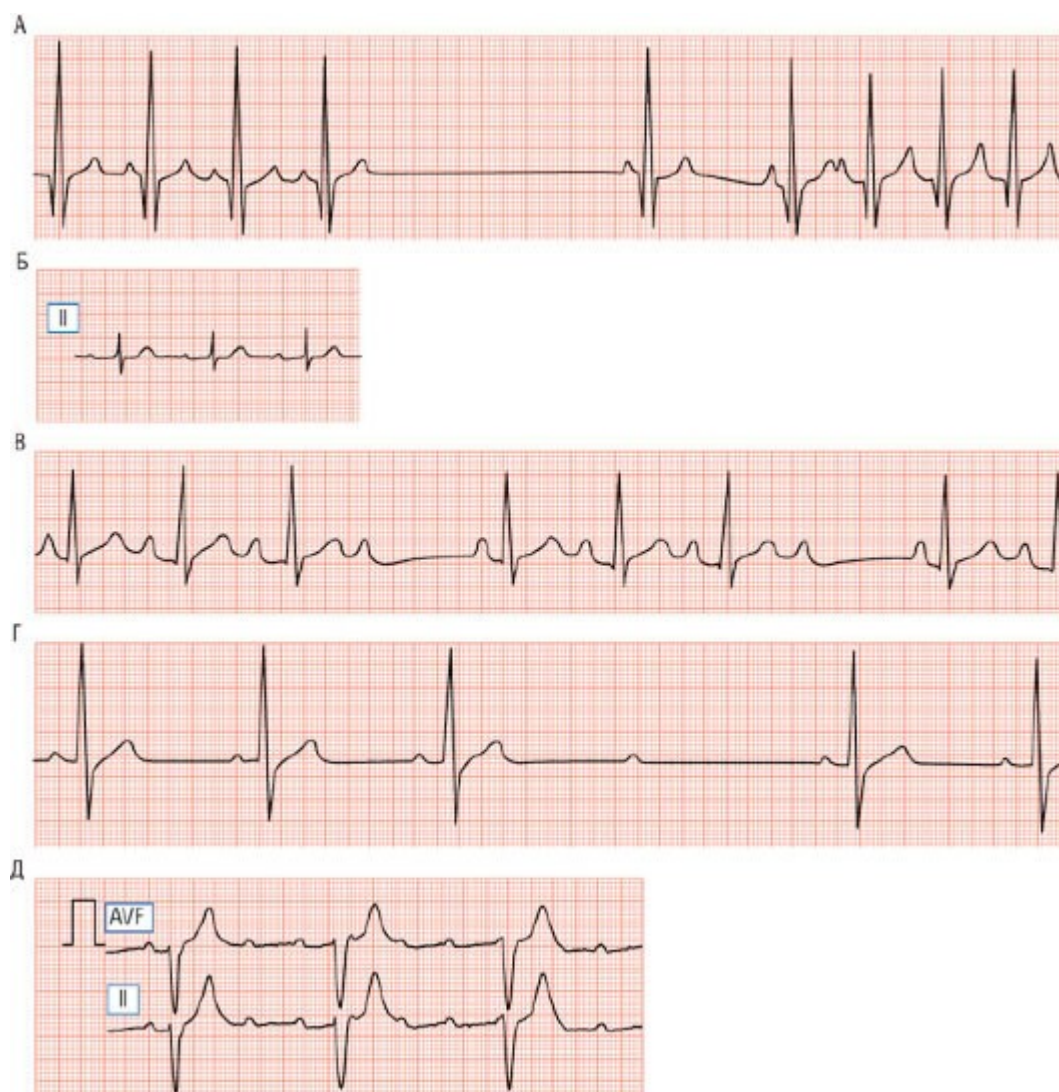


Рис. 27.3. ЭКГ при CCCУ и различных типах АВ-блокады. А - остановка синусового узла. Б - АВ-блокада первой степени. В - АВ-блокада второй степени типа Мобитц I (Mobitz I). Г - АВ-блокада второй степени типа Мобитц II (Mobitz II). Д - АВ-блокада третьей степени.

Хотя синусовые паузы и остановки синусового узла могут не иметь существенного клинического значения, появление замещающих предсердных или узловых водителей ритма для предотвращения асистолии желудочков повышает риск ФП или ТП и, как следствие, тромбоэмболических эпизодов [45]. Синдром брадикардии-тахикардии обычно ассоциируется с клиническими проявлениями, поскольку сверхчастое подавление автоматизма синусового узла во время тахикардической фазы [46] может приводить к длительным паузам в результате увеличенного времени восстановления синусового узла и обморока при купировании тахикардии. Кроме того, попытки снизить частый ритм сердца (например, с помощью β -адреноблокаторов или дигоксина) могут еще больше подавить автоматизм синусового узла или АВ-проведение и усугубить нарушение.

Представляется, что СССУ не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость, если у пациента не диагностируют такие прогностически значимые состояния, как ишемия миокарда, СН или системные эмболии. Таким образом, для устранения симптоматики, связанной с брадикардией, требуется только постоянная стимуляция [43, 47].

НАРУШЕНИЯ ПРОВЕДЕНИЯ К ЖЕЛУДОЧКАМ

Нарушения АВ-проведения могут возникать на любом уровне, от АВ-соединения вниз до системы внутрижелудочкового проведения. Они включают различные степени блокады в АВ-узле, пучке Гиса, правой или левой ножках пучка и/или передних и задних разветвлениях левой ножки пучка (блокада левой передней или левой задней ветви).

Блокада может появиться либо на одном участке, либо поражать два и более компонентов проводящей системы [48]. Атриовентрикулярный узел и пучок Гиса чрезвычайно чувствительны к ишемии и травматическому повреждению, так как они создают узкий путь преимущественного проведения между предсердиями и желудочками.

При АВ-блокаде возбуждение предсердий передается на желудочки с задержкой или не проводится совсем. Традиционно, основываясь на ЭКГ-критериях, АВ-блокаду классифицируют на первую, вторую или третью степень, в то время как в зависимости от анатомической зоны, в которой нарушено проведение волны возбуждения, она описывается как супрагисальная, интрагисальная и инфрагисальная.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

При первой степени АВ-блокады каждый предсердный импульс проводится на желудочки, но интервал $P-R$ удлиннен до >200 мс (см. рис. 27.3, Б). Задержка проведения может возникнуть на уровне АВ-узла или в системе Гиса-Пуркинье. Если комплекс QRS узкий, то задержка проведения, как правило, находится в АВ-узле или, реже, в пучке Гиса. Если комплекс QRS широкий, то задержка проведения может быть или в АВ-узле, или в системе Гиса-Пуркинье, и только электрограмма пучка Гиса может определить это точно. АВ-блокада не вызывает брадикардию, если она не прогрессирует периодически до второй или третьей степени, или сочетается с дисфункцией синусового узла. У пациентов с передним ИМ и нарушениями проведения, локализующимися ниже пучка Гиса, блокада первой степени может прогрессировать до полной инфрагисальной блокады и приводить к асистолии желудочков, а нижний инфаркт более часто сочетается с относительно доброкачественной внутриузловой и атропин-чувствительной блокадой [48-52].

АВ-блокада второй степени характеризуется отсутствием проведения одного или более предсердных импульсов к желудочкам. Она классифицируется на типы Мобитц I (Венкебаха) или Мобитц II.

- АВ-блокада второй степени типа Мобитц I (или блокада Венкебаха) характеризуется прогрессивным удлинением интервалов $P-R$ до тех пор, пока не наступит после P блокада проведения на желудочки (см. рис. 27.3, В). Во время следующего цикла интервал $P-R$ вновь принимает свое исходное значение и снова прогрессивно удлиняется до блокирования после очередного зубца P . Исследование пульса на яремной вене может выявить повторные внезапные выпадения волны "v", соответствующие паузе желудочков, несмотря на неизменность волны "a". Этот тип блокады редко проявляется обмороком. Задержка обычно происходит в АВ-узле и прогрессирование в более высокую степень АВ-блокады происходит редко. Однако в случаях регистрации широкого комплекса QRS необходимо проведение электрофизиологического исследования для определения уровня блокады [53, 54].

- АВ-блокада второй степени типа Мобитц II характеризуется внезапным прерыванием проведения и, при условии нормального синусового ритма, интервал $P-R$ одинаков до и после заблокированного комплекса QRS (см. рис. 27.3, Г). Блокада типа Мобитц II, как правило, возникает в результате

повреждения ниже пучка Гиса (инфراجиссально), может сочетаться с широким комплексом QRS, прогрессирует резко в полную АВ-блокаду и часто проявляется обмороками [53, 54].

АВ-блокада третьей степени (полная блокада сердца) характеризуется полной диссоциацией работы предсердий и желудочков, имеющих каждый свой ритм. При этом типе блокады предсердные стимулы не проводятся к желудочкам, а желудочки деполяризуются замещающим ритмом (см. рис. 27.3, Д). Обычно АВ-блокада третьей степени протекает с выраженной симптоматикой в виде обморока или одышки.

Частота замещающего ритма имеет значение для развития симптоматики, в отношении безопасности пациента важна локализация источника замещающего ритма. Характер замещающего ритма может указывать на место блокады: устойчивый ритм с частотой 40-60 уд/мин с узкими комплексами QRS говорит об узловом ритме, связанным с супрагиссальной блокадой, в то время как широкие комплексы QRS с более низкой ЧСС свидетельствуют о блокаде на более низком уровне в системе Гиса-Пуркинье и диктуют необходимость срочного терапевтического вмешательства [53, 54].

Клинические исследования показывают, что постоянная кардиостимуляция в случаях АВ-блокады третьей степени улучшает выживаемость [53], особенно у пациентов с обмороками, поскольку приводит к предотвращению внезапной сердечной смерти и двунаправленной ЖТ.

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВАЯ БЛОКАДА

Замедление внутрижелудочкового проведения (блокада ножек пучка Гиса) на любом уровне системы Гиса-Пуркинье приводит к потере синхронизма возбуждения и сокращения желудочков. Внутрижелудочковая блокада может быть фасцикулярной (левый верхний или левый нижний полублок), приводящей к внутрижелудочковой диссинхронии, или поражать ножку пучка Гиса (блокада левой или правой ножки пучка Гиса), приводя к межжелудочковой диссинхронии. Термин "двухпучковая блокада" относится к ЭКГ-картине полной БЛНПГ с верхним или нижним левым полублоком, или изолированной полной БЛНПГ. Термин "трехпучковая блокада" означает нарушение проведения по всем трем ветвям в одно и то же либо разное время, так как этот термин используют также для описания двухпучковой блокады в сочетании с АВ-блокадой первой степени. Термин "альтернирующая блокада ножек пучка Гиса" относится к электрокардиографически доказанной блокаде во всех трех ветвях на одних и тех же или последовательных записях ЭКГ [53, 54].

Различные типы блокады могут быть изолированными или комбинированными, зависящими или не зависящими от ЧСС, и указывать на повышенный риск развития более высокой степени АВ-блокады [55]. Однако в отсутствие доказанной АВ-блокады или необъяснимых симптомов, свидетельствующих о брадикардии, изолированная одно- или двухпучковая блокада, как правило, не актуальна. Подсчитано, что количество случаев прогрессирования в АВ-блокаду высокой степени у пациентов с задержкой проведения по левой или правой ножкам пучка Гиса составляет 1-4% в год [56, 57-60]. При этом установлено, что обморок - единственный прогностический фактор, а число случаев прогрессирования у пациентов с обмороками составляет 5-11% в год и только 0,6-0,8% у пациентов без обмороков [61, 62].

В результате исследований у пациентов с двух- или трехпучковой блокадой с использованием электрофизиологического исследования было показано, что выявление времени проведения от пучка Гиса к желудочкам >100 мс или интра- или инфراجиссальной блокады во время нарастающей стимуляции предсердий с частотой <150 уд/мин служит значимым предиктором развития АВ-блокады высокой степени, но распространенность этих состояний очень низка, следовательно, такова же их чувствительность [55, 60, 63, 64].

ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ БРАДИКАРДИИ

Успешность ведения брадикардии зависит от определения правильного вида лечения для "правильного" пациента, всегда помня о возможности не лечить, если в этом нет необходимости. Цель диагностического обследования - выявление тех пациентов, у которых брадикардия влияет на качество жизни и/или подвергает их риску потенциально тяжелых осложнений, таких как обмороки, СН, аритмии с риском эмболии или внезапная смерть.

Обследование пациента начинают с тщательного сбора анамнеза, включая попытку выявить потенциально обратимые причины брадикардии (особое внимание обращают на медикаментозную терапию, в том числе препараты не сердечно-сосудистого действия), с последующим физикальным осмотром, включая аускультацию сердца. В большинстве случаев пациенты отмечают сердцебиение, предобморочные или обморочные состояния, а также одышку или слабость. Эти симптомы могут быть приступообразными или хроническими, провоцироваться или

усиливаться при физической нагрузке либо возникать только в определенной ситуации (например, ночью). Стандартная исходная ЭКГ в 12 отведениях завершает начальную диагностику и может быть совмещена с пробой Вальсальвы, массажем каротидного синуса и тилт-тестом, что позволяет получить более детальную информацию о состоянии вегетативной нервной системы [39]. Проба с физической нагрузкой часто бывает полезной, так как может выявить хронотропную недостаточность или обратимость АВ-блокады второй степени у молодых пациентов [19-21].

У пациентов с симптомами, вероятно обусловленными брадикардией, важным фактором, определяющим дальнейшие врачебные решения, будет установление причинной связи между имеющимися симптомами и эпизодами брадикардии. Иерархия диагностических тестов зависит от глубины клинического мышления, так как некоторые из них могут быть более предпочтительны, чем другие, для быстрой и точной диагностики.

ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ЭКГ

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ

Амбулаторная регистрация ЭКГ (см. главу 2) в течение 24-48 ч применяется у пациентов с предполагаемой преходящей клинически выраженной брадикардией с целью сопоставления симптомов с эпизодами брадикардии [65, 66]. Такие часто выявляемые формы брадикардии, как синусовая брадикардия, АВ-блокада первой степени и даже АВ-блокада второй степени типа Мобитц I (Венкебаха), могут считаться нормальными проявлениями у молодых и/или хорошо тренированных людей. Однако те же состояния считаются патологическими, если, например, их появление усиливает левожелудочковую декомпенсацию, проявляющуюся симптомами СН. Напротив, признаки СССУ, синдрома брадикардии-тахикардии, АВ-блокады второй степени типа Мобитц II и АВ-блокады третьей степени с паузами желудочков >3 с, хотя встречаются и менее часто, всегда являются патологическими. Паузы до 2,8 с в дневное время и до 4,0 с в ночное время при ФП могут быть допустимыми, если хорошо переносятся пациентом [23].

РЕГИСТРАТОРЫ СОБЫТИЙ И ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ЗАПИСЫВАЮЩИЕ УСТРОЙСТВА

При ХМ, даже при увеличении его длительности до 48 ч, часто не удается выявить причину жалоб пациента, особенно, если эпизоды брадикардии преходящие, с длительными периодами нормального синусового ритма и/или минимальными симптомами. В таких случаях поможет использование двух других диагностических устройств.

- Регистраторы транзиторных событий можно носить в течение месяца или более, они позволяют проводить цифровую регистрацию ЭКГ длительностью до 30 с при инициации пациентами в то время, когда они испытывают симптомы. Учитывая, что пациент остается в сознании к моменту начала симптомов, показано, что процедура более эффективна и экономична, чем ХМ у пациентов с периодическим ощущением сердцебиения [67]. Самые современные регистраторы ЭКГ с петлевой памятью (loop recorders) дают возможность регистрировать до 3 каналов ЭКГ и также запускать сохранение брадикардии и аритмии с автоматической передачей данных посредством мобильной связи через Bluetooth-соединение.

- Имплантируемые мониторы (см. главу 26) могут быть особенно полезными в изучении нечасто повторяющихся симптомов, особенно если не удастся установить диагноз с помощью ХМ или регистратора преходящих событий. Имплантируемые мониторы позволяют проводить мониторинг пациентов в течение продолжительного периода времени, увеличивая диагностическую результативность до 85% при трудно диагностируемых причинах обмороков [68]. В связи с возможным продолжительным периодом наблюдения, в некоторых случаях превышающим 3 года, имплантируемый монитор стал ключевым фактором в установлении временной связи с обмороком у пациентов с подозрением на редкие эпизоды аритмии (рис. 27.4). Показано, что они наиболее полезны у пациентов с нечастыми, необъяснимыми обмороками, если неинвазивные тесты отрицательны [69].

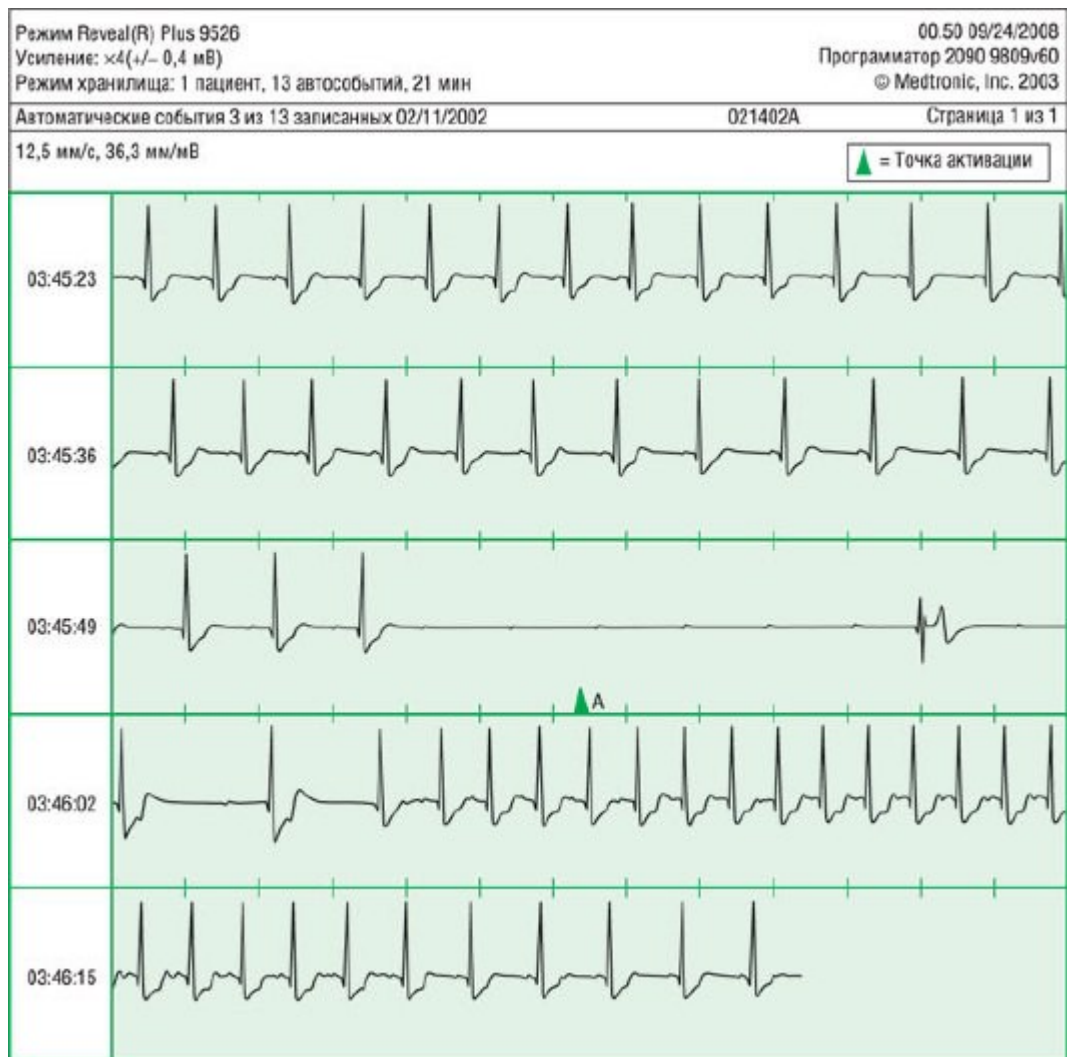


Рис. 27.4. Записи имплантируемых мониторов, демонстрирующие АВ-блокаду третьей степени у пациентки 68 лет с 3-летним анамнезом повторных обмороков и отрицательным результатом электрофизиологического исследования.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Необъяснимые обмороки могут быть результатом дисфункции синусового узла или АВ-блокады и считаются показанием к ЭФИ (см. главы 28 и 30), если неинвазивной оценкой не удалось установить этиологию заболевания [70]. Хотя более чем у 50% пациентов причину обморока диагностируют неинвазивным путем (анамнез, физикальный осмотр, ЭКГ, ХМ, регистратор ЭКГ), ЭФИ могут быть показаны с целью установления причины у остальных пациентов, особенно при наличии известного заболевания сердца [71]. Однако по своей природе преходящие нарушения проведения трудно идентифицировать даже при ЭФИ [72], и диагноз иногда может быть установлен путем исключения других потенциальных причин обмороков кардиального происхождения.

При ЭФИ функции синусового узла измеряют время восстановления синусового узла, которое потом корректируется по частоте спонтанного синусового ритма вычитанием длины синусового цикла. Нормальные значения скорректированного времени восстановления функции синусового узла составляют <550 мс, а более продолжительное время восстановления наблюдают у пациентов с дисфункцией синусового узла. Прогностическая значимость удлиненного времени восстановления функции синусового узла неизвестна. Однако принято, что если скорректированное время восстановления функции синусового узла превышает 800 мс, то СССУ может быть причиной обморока [53]. У всех пациентов для оценки АВ-проведения следует зарегистрировать электрограмму пучка Гиса, а также измерить основные интервалы *A-H* (предсердия-пучок Гиса) и *H-V* (пучок Гиса-желудочки), поскольку часто встречаются сопутствующие нарушения проведения. Нормальные значения интервалов *A-H* и *H-V* у взрослых варьируют в пределах 60-125 мс и 35-55 мс соответственно.

ЭФИ можно использовать для уточнения характера АВ- или внутрижелудочковых нарушений проведения, когда уровень блокады не может быть установлен по ЭКГ. ЭФИ помогают диагностировать пациентов с высоким риском прогрессирования в полную АВ-блокаду, которым может потребоваться имплантация стимулятора. Таким образом, у асимптомных пациентов с двух- или трехпучковой блокадой постоянную стимуляцию считают целесообразной только в случае выявления АВ-блокады второй или третьей степени или признаков тяжелого нарушения проведения ниже уровня АВ-узла ($HV > 100$ мс, а также внутрисердечная или интрагисальная блокада во время частой стимуляции предсердий) при ЭФИ (рис. 27.5).



Рис. 27.5. Записи электрофизиологического исследования, демонстрирующие интрагисальную блокаду, вызванную частой стимуляцией предсердий. В каждом блоке представлены четыре поверхностных отведения и внутрисердечные электрограммы, зарегистрированные в высоких отделах ПП (HRA), области пучка Гиса [проксимальной (HSp), срединной (HSm), дистальной (HISd)] и в верхушке ПЖ (RVA). Обозначены потенциалы Н (зеленая стрелка) и Н' (синяя стрелка). PCL - продолжительность цикла стимуляции. А - при продолжительности цикла стимуляции предсердий 900 мс наблюдают расщепление потенциала Гиса (Н-Н') с интервалами А-Н 75 мс, Н-Н' 60 мс и Н'-V 42 мс. Б - при длине цикла стимуляции предсердий 700 мс, расщепленные потенциалы пучка Гиса наблюдают во время проведенных комплексов, но только начальный компонент (Н) присутствует во время блокированных комплексов, свидетельствуя об интрагисальной АВ-блокаде. Источник (с разрешения): Bilchick K.C., Rade J.J., Marine J.E. Change in H-H' interval during intrahisian block: What is the mechanism? // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 104-105.

ЭФИ считается нормальным при отсутствии нижеперечисленного:

- патологическое время восстановления синусового узла;
- исходный интервал $H-V \geq 70$ мс;
- блокада в системе Гиса-Пуркинье второй или третьей степени, выявляемая во время учащающейся стимуляции предсердий, или блокада в системе Гиса-Пуркинье высокой степени, вызванная в/в введением аймалина;

- индукция устойчивой мономорфной ЖТ при программированной электрической стимуляции;
- индукция быстрой НЖТ, приводящей к нестабильности гемодинамики, особенно если воспроизводятся спонтанные симптомы.

ЭФИ связано с низким риском осложнений. Однако возможны повреждение артерий, тромбофлебит, системные артериальные эмболии, легочные эмболии, прободение сердца. Кроме того, могут появляться индуцированная катетером полная АВ-блокада, ФП и другая тахикардия, иногда требующая проведения кардиоверсии [73]. Следовательно, как и при любой инвазивной процедуре, обязательны тщательная оценка вероятной пользы исследования для диагностики и получение полного информированного согласия.

ЛЕЧЕНИЕ БРАДИКАРДИИ

Первый шаг лечения - выявление обратимой или ситуационной брадикардии, отмена вызывающих ее ЛС либо других провоцирующих факторов во всех случаях. При отсутствии устранимой причины могут потребоваться медикаментозная терапия или лечение с применением временной или постоянной стимуляции.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Обычно не требуется лечение пациентов с синусовой брадикардией, синусовой брадиаритмией, синусовыми паузами или остановкой синусового узла длительностью менее 3 с. При более значимой брадикардии в острых случаях можно использовать в/в атропин (0,5 мг, при необходимости повторно) или изопrenalин для острого ускорения сердечного ритма и улучшения работы сердца. Однако в ряде случаев могут возникать парадоксальные реакции [74, 75]. Некоторые пациенты с клинически выраженной брадикардией могут чувствовать улучшение при приеме внутрь теofilлина [76], хотя это редко дает эффект при длительном применении. Пациентов с CCCY и/или нарушениями АВ-проведения необходимо рассматривать и оценивать на предмет имплантации временного или постоянного искусственного водителя ритма.

УСТАНОВКА ВРЕМЕННОГО КАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Как правило, временную стимуляцию осуществляют трансвенозно, хотя процедура может также выполняться через пищевод, чрескожно или эпикардially. Трансвенозную стимуляцию проводят под местной анестезией и всегда в строго асептических условиях. После чрескожной пункции подключичной, внутренней яремной или бедренной вены катетеры-баллоны (без рентгеновского контроля) или жесткие катетеры (под рентгеновским контролем) продвигают в правые камеры сердца. Временную трансвенозную стимуляцию считают относительно безопасной процедурой. Однако как инвазивная процедура она приводит к таким осложнениям, как инфекция, местная гематома, венозный тромбоз, перфорация артерии, пневмоторакс, гемоторакс и перфорация миокарда.

Чреспищеводная стимуляция считается простой и безопасной, но этим способом можно достоверно выполнить только стимуляцию предсердий, но не желудочков. Чрескожная стимуляция желудочков может быть выполнена с помощью электродов для наружных дефибрилляторов большой площади и с высоким импедансом. Кроме того, такую стимуляцию можно использовать в неотложных случаях при выраженной брадикардии или асистолии. Однако этот вид стимуляции плохо переносится некоторыми пациентами, поскольку вызывает болезненную стимуляцию скелетной мускулатуры. Временная эпикардially стимуляция сердца требует хирургического введения электродов и используется у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде.

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Если в начале 1950-х годов стимуляторы были большими наружными устройствами, которые использовались, главным образом, по жизненным показаниям, то в настоящее время имплантируемые водители ритма стали "золотым стандартом" лечения брадикардии с выраженными клиническими проявлениями при наличии определенных показаний. Первая имплантация стимулятора у человека была выполнена в 1958 г. Элмквистом (Elmqvist) и Сеннингом (Senning) [77], вскоре после имплантации первого эндокардially электрода Фурманом (Furman) и Робинсоном (Robinson) [78]. Через два десятилетия после первой успешной имплантации объектом исследований стала разработка более надежных источников питания и электродов. В настоящее время миллионы пациентов по всему миру имеют имплантируемые стимуляторы, которые выполнены по усовершенствованным технологиям. Согласно данным опубликованного всемирного наблюдения по кардиостимуляции, в 2005 г. в 43 странах было

зарегистрировано >540 000 новых имплантаций стимулятора, и их число увеличивается [79]. Однако существует разнообразие частоты имплантаций на национальном и региональном уровне. В США в 2007 г.

было примерно 880 новых имплантаций на 1 млн населения, в то время как в Западной Европе эти цифры колебались от 419 на миллион (Ирландия) до 1200 на миллион (Германия) [80]. Этот разброс может частично отражать различия в распределении по возрасту и заболеваемости в соответствующих популяциях, но, возможно, связан с наличием ресурсов, финансовыми параметрами и разными вариантами реализации опубликованных методических рекомендаций.

Импантированные кардиостимуляторы производят локальную электрическую стимуляцию сердечной ткани, которая, распространяясь, активирует миокард, приводя к мышечному сокращению. Распространение инициированного стимулятором электрического импульса продолжается нефизиологическим путем, что может иметь важные электрические и механические последствия, особенно при длительной стимуляции. Следовательно, искусственную стимуляцию следует применять только в тех случаях, когда это действительно требуется, при этом следует имитировать или сохранять естественную последовательность активации при любой возможности. Именно поэтому необходимо разработать индивидуально адаптированные показания к установке стимулятора.

Достижения микроэлектроники позволили выпускать очень маленькие устройства с повышенным сроком службы и широким диапазоном опций программирования, а электроды для стимуляции стали тоньше и более долговечными. Это способствовало достижению первичной цели, которой считается проведение адекватной коррекции дефектов формирования и проведения импульса таким путем, чтобы как можно точнее симулировать естественную, присущую организму электрическую функцию сердца, а также удовлетворение потребностей пациента при минимизации побочных эффектов. Данная концепция физиологической стимуляции привела к разработке сложных двух-, трех- и четырехкамерных стимуляторов, предназначенных для сохранения или восстановления АВ- и/или внутрижелудочковой синхронии [81-83], а также модуляции ЧСС с помощью сенсорного управления, предназначенного для устранения хронотропной недостаточности. В последние годы электрическая стимуляция применяется в области ресинхронизации сердца как дополнительного способа лечения пациентов с рефрактерной к медикаментозной терапии СН и замедлением желудочкового проведения.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

Пятибуквенный код для идентификации кардиостимуляторов и режимов стимуляции (NBG код) был создан North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE, Североамериканским обществом стимуляции и электрофизиологии) и British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG, Британской группой стимуляции и электрофизиологии) в 1987 г. [84] и пересмотрен в 2002 г. [85].

Первая буква обозначает стимулируемую (-ые) камеру (-ы) сердца (А - предсердие, V - желудочек, D - обе), вторая буква - воспринимающую (-ие) камеру (-ы), а третья буква - ответ кардиостимулятора на восприятие [Т - триггер (запуск); I - подавление; D - обе функции]. Таким образом, кардиостимулятор AA1 стимулирует предсердия, воспринимает в предсердиях и подавляет стимуляцию, если наблюдается спонтанная электрическая активность. В стимуляторе DDD стимуляция и восприятие происходят и в предсердиях, и в желудочках, а реагирование идет двояким способом: импульс, воспринятый в предсердиях, подавляет стимуляцию предсердий и вызывает стимуляцию желудочков после задержки, имитируя физиологическую последовательность АВ-проведения. Четвертая буква обозначает наличие (R) или отсутствие (O) частотно-адаптивного механизма (реактивность частоты ритма), который модулирует ЧСС независимо от внутренней активности сердца (например, во время физической нагрузки). Пятую букву используют для обозначения мультисайтовой стимуляции, присутствует ли она в предсердиях (A), желудочках (V), в предсердиях и желудочках (D) или ни в предсердиях, ни в желудочках (O; табл. 27.2).

Таким образом, модифицированный код обеспечивает описание трехкамерных стимуляторов, используемых для бивентрикулярной стимуляции или PCT. В отличие от одно- или двухкамерных кардиостимуляторов, которые имеют только один или два электрода (предсердный и/или правожелудочковый электрод), трехкамерные устройства имеют дополнительный электрод для стимуляции ЛЖ, наиболее часто расположенный внутри одной из вышележащих вен сердца, доступ к которым осуществляется через коронарный синус. В то время как стимуляция ПЖ может приводить к внутрижелудочковой диссинхронии, имитируя картину проведения, обусловленную БЛНПГ, бивентрикулярная стимуляция может сохранить синхронную активацию и сокращение обоих желудочков, улучшая сердечную гемодинамику. Примеры ЭКГ во время одно- и

двухкамерной стимуляции приведены на рис. 27.6 и 27.7 соответственно. На рис. 27.8 показаны ЭКГ-особенности при РСТ.

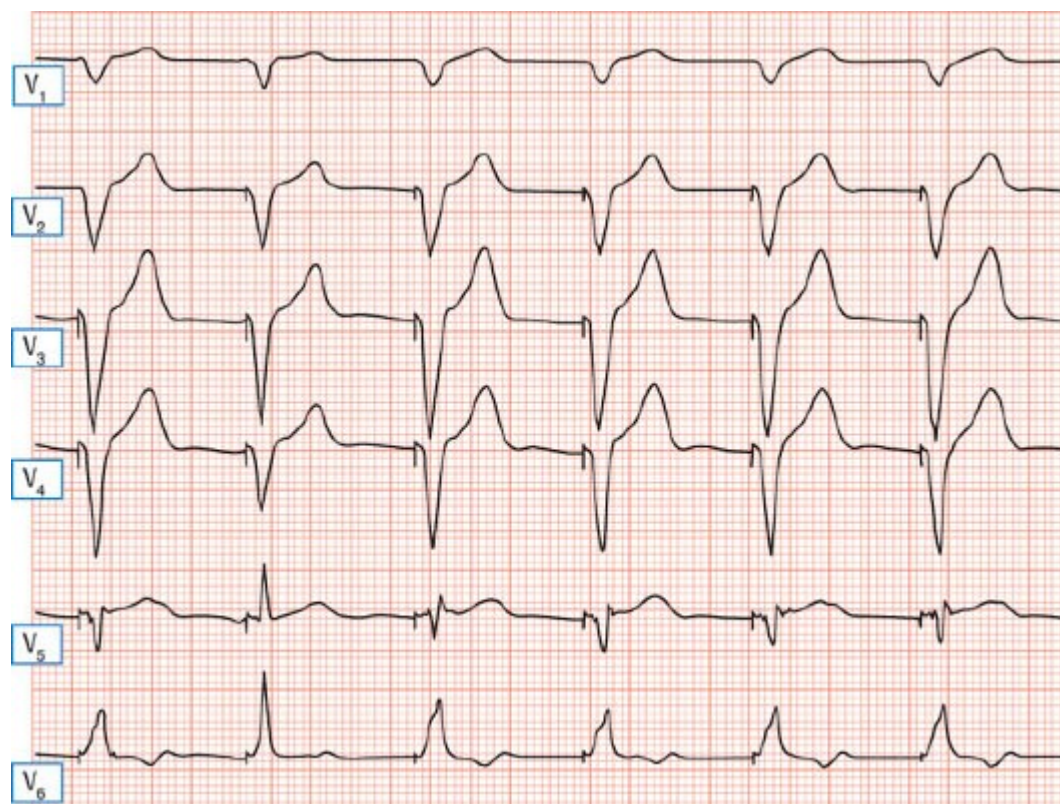


Рис. 27.6. ЭКГ при однокамерной стимуляции желудочков.

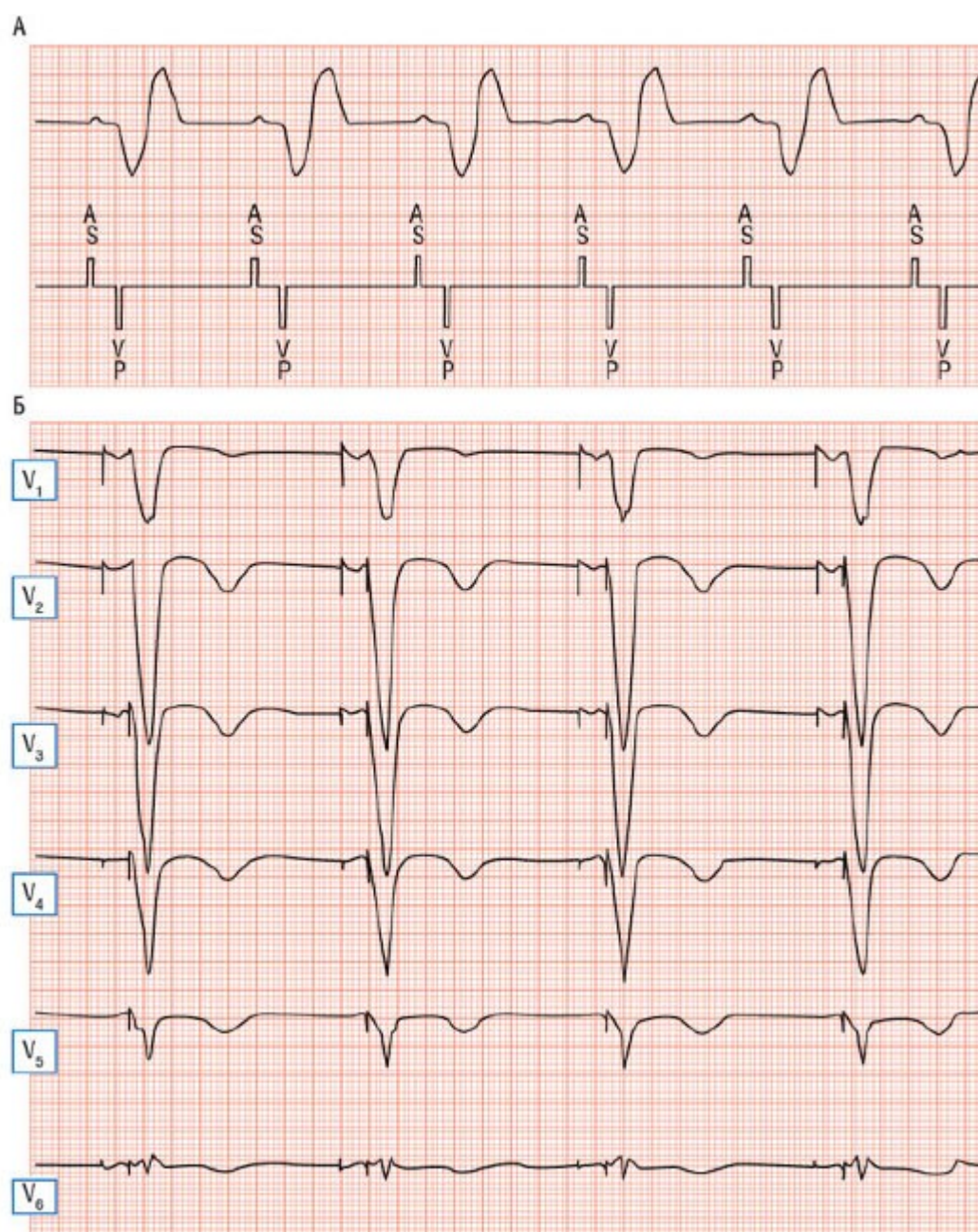


Рис. 27.7. ЭКГ при двухкамерной стимуляции. А - ЭКГ с одновременной регистрацией действий кардиостимулятора, демонстрирующая сенсинг в предсердиях синусового ритма (AS) и синхронизированную стимуляцию желудочков (VP). Б - ЭКГ, демонстрирующая синхронизированную стимуляцию предсердий и желудочков.

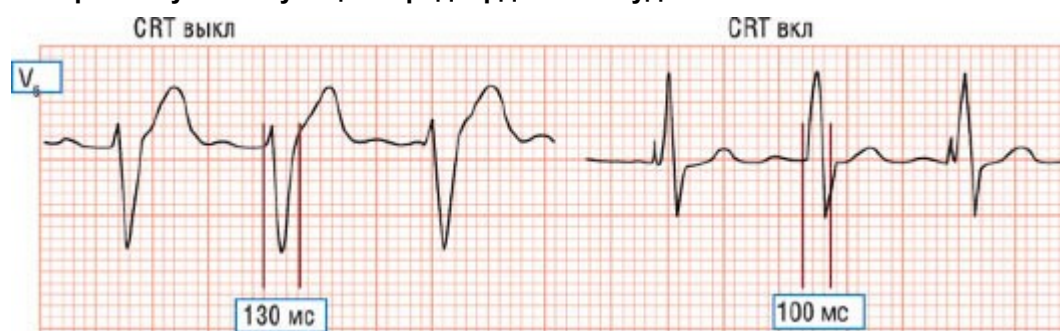


Рис. 27.8. Особенности ЭКГ при ресинхронизирующей терапии (CRT), демонстрирующие укорочение длительности комплекса QRS.

ТЕХНИКА ИМПЛАНТАЦИИ

Большинство кардиостимуляторов имплантируют под местной анестезией и всегда в строго асептических условиях. В начале процедуры необходимо тщательное очищение хирургического поля, как и дооперационная дезинфекция рук хирурга путем повторной обработки рук подходящим антисептиком. Как правило, используют периоперативную системную антибиотикопрофилактику, которая может снизить число серьезных инфекционных осложнений [86]. У пациентов с протезированными клапанами сердца или клапанными пороками сердца обязательно профилактическое применение антибиотиков (подробности см. в главе 22). Кардиостимулятор помещают в подкожный карман, который формируют в передней верхней части грудной стенки над большой грудной мышцей. У пациентов без выраженного развития жировой ткани, окружающей большую грудную мышцу, для имплантации стимулятора могут использовать область, расположенную под грудной мышцей [87]. Электроды кардиостимулятора имплантируют трансвенозно с использованием либо выделения головной вены с венесекцией или слепой пункции подключичной вены, если размер головной вены недостаточен для размещения всех электродов стимулятора. Метод слепой пункции подключичной вены потенциально более рискованный, чем венесекция головной вены [88]. При данной процедуре требуется первоначальное введение гибкого проводника, вслед за которым вводят интродюсер. Затем используют специальные канюли для введения электродов стимулятора. Подключичный доступ позволяет легко имплантировать два электрода и уменьшает длительность процедуры имплантации. Однако если электроды стимулятора вводят путем срединной подключичной пункции, существует вероятность компрессионного повреждения вследствие малого реберно-ключичного угла. Другими возможными осложнениями слепой пункции подключичной вены могут быть пневмоторакс или гемоторакс (<2% имплантаций), воздушные эмболии, подкожная эмфизема, повреждение грудного протока и повреждение нервов [89, 90].

Таблица 27.2. Код кардиостимуляторов NBG (Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии, Британской группы стимуляции и электрофизиологии и Generic)

I: стимулируемая (-ые) камера (-ы)	II: воспринимающая (-ие) камера (-ы)	III: ответ на восприятие	IV: модуляция частоты	V: мультисайтная стимуляция
O, нет	O, нет	O, нет	O, нет	O, нет
A, предсердие	A, предсердие	T, запускает стимуляцию	R, модуляция частоты	A, предсердие
V, желудочек	V, желудочек	I, подавляет стимуляцию	-	V, желудочек
D, обе камеры (A и V)	D, обе камеры (A и V)	D, обе функции (T и I)	-	D, обе камеры (A и V)
S*, однокамерный (A или V)	S*, однокамерный (A или V)	-	-	-

Примечание: * - используется только производителями и означает, что устройство может быть использовано в предсердии или в желудочке.

Другой способ трансвенозного введения электрода кардиостимулятора - подмышечный: доступ в подмышечную вену выполняют у медиального края малой грудной мышцы. Поскольку подмышечная вена расположена вне грудной клетки, то отсутствует риск пневмоторакса или гемопневмоторакса. В некоторых случаях, когда трансвенозный доступ к ПЖ невозможен (например, из-за врожденной аномалии или при наличии протеза трикуспидального клапана), можно использовать эпикардальные электроды.

После имплантации электродов кардиостимулятора необходимо проведение некоторых внутриоперационных измерений. Наиболее важным считают определение порога предсердной и желудочковой стимуляции и измерение сопротивления электрода, а также амплитуд электрограмм предсердий и желудочков. Кроме того, следует использовать стимуляцию с высоким напряжением

(10 V) для оценки возможной стимуляции диафрагмы от предсердных и желудочковых электродов. Важно измерять АД с целью диагностики развития синдрома кардиостимулятора.

Для подтверждения правильного расположения стимуляционных электродов и исключения пневмоторакса после имплантации кардиостимулятора обязательно выполняют рентгенографию грудной клетки в прямой и боковой проекциях в вертикальном положении (рис. 27.9). Перед выпиской из стационара необходимо выполнить регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и полное тестирование кардиостимулятора для подтверждения адекватной стимуляции и восприятия в предсердиях и желудочках.

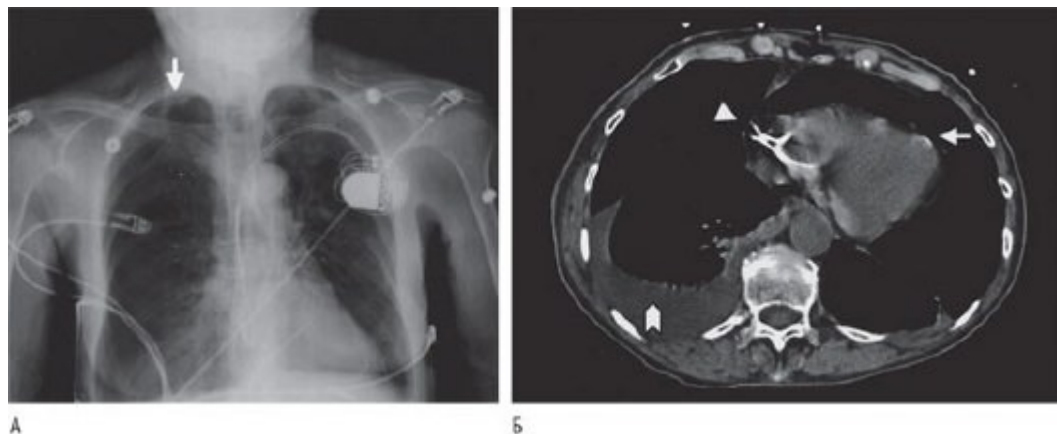


Рис. 27.9. А - рентгенограмма грудной клетки, демонстрирующая правосторонний пневмоторакс (стрелка) через 8 ч после установки левостороннего постоянного двухкамерного кардиостимулятора по поводу брадикардии с выраженными клиническими проявлениями. Б - срез грудной клетки, полученный при КТ, демонстрирующий выбухание спирали предсердного электрода через ушко ПП (стрелка-указатель), ставшее причиной пневмоперикарда (стрелка). Также наблюдается плевральный выпот справа. Источник (с разрешения): Srivathsan K., Byrne R.A., Appleton C.P. et al. Pneumopericardium and pneumothorax contralateral to venous access site after permanent pacemaker implantation //

Europace. - 2003. - Vol. 5. - P. 361-363.

ПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Хотя временные и наружные стимуляторы могут использоваться временно для начальной стабилизации состояния при обратимых или потенциально обратимых эпизодах брадикардии, терапевтической задачей считают выявление пациентов, которым имплантация постоянного кардиостимулятора принесет пользу. Показания к постоянной стимуляции подробно рассматриваются в руководствах по кардиостимуляции и РСТ, опубликованных рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) и разработанных в сотрудничестве с Европейской ассоциацией ритма сердца [53] (табл. 27.3-27.5). Подобные рекомендации также были опубликованы объединенной рабочей группой Американского кардиологического колледжа (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, AHA) [91].

Таблица 27.3. Рекомендации по кардиостимуляции при синдроме слабости синусового узла согласно методическим рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии [53]

Класс	Клиническое показание	Уровень доказательности
I	<p>СССУ проявляется клинически выраженной брадикардией с брадисинусовой тахикардией или без нее. Связь симптомов и ритма должна быть возникающей спонтанно либо вызывающейся ЛС, если альтернативная медикаментозная терапия отсутствует.</p> <p>Обмороки при СССУ, возникающие либо спонтанно, либо во время ЭФИ.</p> <p>СССУ проявляется клинически выраженной хронотропной</p>	C

	недостаточностью: возникающей спонтанно; вызываемой медикаментозными препаратами, если альтернативная медикаментозная терапия отсутствует	
IIa	СССУ, протекающий с симптоматикой, возникающей спонтанно или на фоне медикаментозного влияния при отсутствии альтернативной медикаментозной терапии, но связь ритма и симптоматики не документирована. Частота ритма в покое должна быть <40 уд/мин. Обмороки, которым нет другого объяснения, но имеются отклоняющиеся от нормы электрофизиологические данные (корректированное время восстановления функции синусового узла >800 мс)	C
IIb	Пациенты с минимальной симптоматикой СССУ, с частотой ритма в покое <40 уд/мин в состоянии бодрствования и при отсутствии доказательств хронотропной недостаточности	C
III	СССУ без симптоматики, включая применение препаратов, вызывающих брадикардию. ЭКГ-признаки дисфункции синусового узла с симптоматикой, не обусловленных напрямую или косвенно брадикардией. Дисфункция синусового узла с симптоматикой, когда симптомы можно с большой долей вероятности объяснить препаратами, применение которых не является важным	C

Примечание. Когда установлено заболевание синусового узла, предсердные тахикардии также могут диагностироваться с достаточной частотой, если уже к этому времени не выявлены. Следовательно, должна быть рассмотрена возможность проведения антикоагулянтной терапии.

Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

Таблица 27.4. Рекомендации по кардиостимуляции при приобретенной атриовентрикулярной блокаде согласно методическим рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии [53]

Класс	Клиническое показание	Уровень доказательности
I	Хроническая АВ-блокада третьей или второй (Мобитц I или II) степени с симптоматикой. Нейромышечные заболевания (например, миотоническая мышечная дистрофия, синдром Кернса-Сэйра и т.д.) с АВ-блокадой третьей или второй (Мобитц I или II) степени.;	C
	АВ-блокада третьей или второй (Мобитц I или II) степени: после катетерной аблации АВ-соединения	B
	после хирургического вмешательства на клапанах, если не ожидается, что блокада разрешится	C
IIa	Бессимптомная АВ-блокада третьей или второй (Мобитц I или II) степени.	C C

	АВ-блокада первой степени с длинным интервалом <i>P-Q</i> и симптоматикой	
IIb	Нейромышечные заболевания (например, миотоническая мышечная дистрофия, синдром Кернса-Сэйра и т.д.) с АВ-блокадой первой степени	B
III	Бессимптомная АВ-блокада первой степени. Бессимптомная блокада второй степени Мобитц I с супрагиссальной блокадой проведения. АВ-блокада, если ожидается, что она разрешится	C C C

Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

ОПТИМАЛЬНЫЙ РЕЖИМ СТИМУЛЯЦИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

После принятия решения об имплантации кардиостимулятора выбирают подходящий режим и тип системы стимуляции. На выбор будут оказывать влияние первичные показания к стимуляции и общее состояние пациента, а также ожидаемый уровень активности пациента.

Каждое показание охватывает большое количество пациентов, поэтому необходимо предусмотреть наиболее подходящее устройство и оптимальное индивидуальное программирование. Кардиологи, электрофизиологи и инженеры разрабатывают все более усовершенствованные устройства, часто на границе знаний физиологии, совершенствуя технические возможности. Положительный эффект первого использования кардиостимуляторов при приступах Морганьи-Адамса-Стокса стал значительным [92]. В настоящее время показания к постоянной стимуляции расширились, и значительно увеличилось количество типов устройств, режимов стимуляции и параметров программирования. В результате этого величина эффективности новых разработок стала менее значимой, хотя и потенциально клинически применимой. Дальнейшее развитие технологий и оптимизация разработок происходят вследствие инновационного мышления и накопления данных рандомизированных клинических исследований, проводимых в соответствии с принципами качественной клинической практики.

Показано, что у пациентов с нормальной активностью предсердий двухкамерная синхронизированная стимуляция предсердий и желудочков (DDD) гемодинамически превосходит стимуляцию желудочков (VVI), главным образом, в результате сохранения или восстановления вклада предсердий в наполнение ЛЖ. Это приводит к увеличению ударного объема и сердечного выброса вследствие оптимизации сердечного цикла со своевременным закрытием АВ-клапанов. При отсутствии АВ-синхронизации совпадение сокращения предсердий и желудочков может привести к резкому падению АД и множеству симптомов, составляющих синдром кардиостимулятора (см. последующие разделы). Однако не у всех пациентов со стимуляцией в режиме VVI развивается синдром кардиостимулятора, а у некоторых пациентов со стимуляцией в режиме DDD не происходит увеличения сердечного выброса. Данные наблюдения можно объяснить, хотя бы частично, индивидуальными колебаниями давления наполнения ЛЖ и способностью ударного объема к быстрой адаптации [93]. В повседневной практике стимуляция в режиме DDD воспринимается как наилучший вариант у большинства пациентов для улучшения функциональной переносимости и повышения качества жизни.

Во время стимуляции ПЖ электрический импульс, как правило, наносится в верхушку желудочка, откуда он деполяризует окружающий медленнопроводящий миокард (вместо продвижения через быстропроводящие волокна Гиса-Пуркинье), имитируя таким образом БЛНПГ. Показано, что больные с БЛНПГ имеют более низкую ФВ и более короткое время диастолического наполнения по сравнению с пациентами без блокады [94]. Кроме того, установлено, что наиболее низкая ФВ отмечается при стимуляции желудочков, средняя - при последовательной стимуляции предсердий и желудочков и наилучшая - при стимуляции предсердий и активации желудочков по естественным проводящим путям [95]. Неблагоприятные последствия стимуляции верхушки ПЖ включают в себя индуцированную стимуляцией митральную регургитацию, снижение ФВ, перераспределение аднергической иннервации миокарда, а также нарушения регионарного тока крови миокарда, экспрессии белков, усвоения глюкозы, потребления кислорода, наряду с регионарными нарушениями движения стенок сердца и структурными отклонениями, сходными с истинной

БЛНПГ [96-99]. Стимуляцию ПЖ можно рассматривать как причину развития внутрижелудочковой диссинхронии и ее клинических последствий. Следовательно, благоприятное действие на сердечный выброс, обусловленное синхронизацией стимуляции предсердий и желудочков в режиме DDD, может быть частично нивелировано внутрижелудочковой диссинхронией, вызванной стимуляцией верхушки ПЖ.

За последние два десятилетия несколько рандомизированных исследований с клиническими конечными точками углубили наши знания, что, вместе с улучшением конструкции кардиостимуляторов, расширило возможности оптимальной электрокардиотерапии. Главными конечными точками исследований по сравнению предсердной и желудочковой стимуляции были смертность, ФП, частота тромбоэмболических эпизодов и инсультов, СН, синдром кардиостимулятора, а также качество жизни пациента. Включенные пациенты страдали в основном клинически выраженной брадикардией по причине СССУ при нормальном АВ-проведении или без него [100], хотя в одном исследовании внимание было сосредоточено на пожилых пациентах с АВ-блокадой высокой градации [101]. Основные признаки исследований и включенных пациентов показаны в табл. 27.6.

Таблица 27.5. Рекомендации по кардиостимуляции при постоянной двухпучковой и трехпучковой блокаде, согласно методическим рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии [53]

Класс	Клиническое показание	Уровень доказательности
I	Интермиттирующая АВ-блокада третьей степени. АВ-блокада II степени типа Мобитц II. Альтернирующая блокада ножек пучка Гиса. Выявление во время ЭФИ значительно удлиненного интервала <i>H-V</i> (≥ 100 мс) или инфрагисальной блокады у пациентов с симптоматикой на фоне стимуляции	C
IIa	Обмороки, связь которых с АВ-блокадой не наблюдается, но исключены другие вероятные причины, особенно ЖТ.	B
	Нейромышечные заболевания (например, миотоническая мышечная дистрофия, синдром Кернса-Сэйра и т.д.) с фасцикулярной (пучковой) блокадой любой степени.	C
	Случайное выявление во время ЭФИ значительно удлиненного интервала <i>H-V</i> (≥ 100 мс) или вызванной стимуляцией инфрагисальной блокады у пациентов без симптоматики	C
IIb	Нет	-
III	Блокада ножек пучка Гиса без АВ-блокады или без симптоматики. Блокада ножек пучка Гиса с первой степенью АВ-блокады без симптоматики	B

Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

Таблица 27.6. Рандомизированные клинические исследования по выбору режима электрокардиостимуляции

Ссылка (название исследования)	Год	Режимы стимуляции	N	Показание	Средний возраст (годы)	Длительность (годы)
--------------------------------	-----	-------------------	---	-----------	------------------------	---------------------

Андерсен и др. (Andersen et al.) [102]	1994	AAI против VVI	225	ДСУ с нормальным АВ-проведением	76	3,3
Андерсен и др. (Andersen et al.) [42]	1997	-				5,5
Нильсен и др. (Nielsen et al.) [103]	1998	-				
Андерсен и др. (Andersen et al.) [104]	1999	-				
Ламас и др. (Lamas et al.) [105] (PASE)	1998	DDD(R) против VVI(R)	407	ДСУ и АВ-блокада	76	2,5
Конноли и др. (Connolly et al.) [106] (CTOPP)	2000	AAI(R) или DDD(R)* против VVI(R)	2568	ДСУ и АВ-блокада	73	3,0
Скэйнс и др. (Skane et al.) [107] (CTOPP)	2001	-				3,0
Ньюмэн и др. (Newman et al.) [108] (CTOPP)	2003	-				Не определялась
Керр и др. (Kerr et al.) [106] (CTOPP)	2004	-				6,4
Ламас и др. (Lamas et al.) [110] (MOST)	2002	DDD(R) против VVI(R)	2010	ДСУ	74	2,7
Тофф и др. (Toff et al.) [101] (UKPACE)	2005	DDD(R) против VVI(R)	2021	АВ-блокада	80	4,6

Примечания. * - 95% пациентов стимулировалось в режиме DDD(R). PASE - Pacemaker Selection in the Elderly (выбор кардиостимулятора у пожилых); CTOPP - Canadian Trial of Physiologic Pacing (канадское исследование физиологической стимуляции); MOST - Mode Selection Trial in sinus-node dysfunction (исследование по выбору режима стимуляции при дисфункции синусового узла); ДСУ - дисфункция синусового узла; UKPACE - United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (случаи электрокардиостимуляции и сердечно-сосудистые события в Великобритании)

ОБЩАЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ

Единственное рандомизированное исследование, сравнивающее предсердную стимуляцию (AAI) с желудочковой (VVI) у пациентов с CCCУ, нормальным АВ-проведением и нормальными комплексами QRS, было опубликовано в 1994 г. Андерсеном (Andersen) и соавт. [102]. В конце 5,5-летнего периода наблюдения у пациентов, которым проводилась стимуляция в режиме AAI, имелось значительно меньше случаев ФП, эпизодов тромбоэмболии, СН, смерти от ССЗ и меньшая общая смертность по сравнению с пациентами, которым проводилась стимуляция в режиме VVI [42]. Уникальным в этом исследовании считают то, что в настоящее время это единственное рандомизированное исследование, в котором сравнивались изолированные режимы AAI и VVI в течение длительного периода наблюдения; исследование было единственным,

показавшим явное преимущество предсердной стимуляции у пациентов в отношении всех клинических оцениваемых параметров, и в первую очередь смертности. В остальных клинических исследованиях сравнивались предсердно-ориентированная стимуляция [преимущественно DDD (R)] и стимуляция в режиме VVI (R). Значимой разницы в общей и сердечно-сосудистой смертности между группами через 2,5-4,6 года лечения [101, 105, 106, 110], равно как и при более длительном наблюдении в одном исследовании через 6,4 года, обнаружено не было [109] (рис. 27.10).

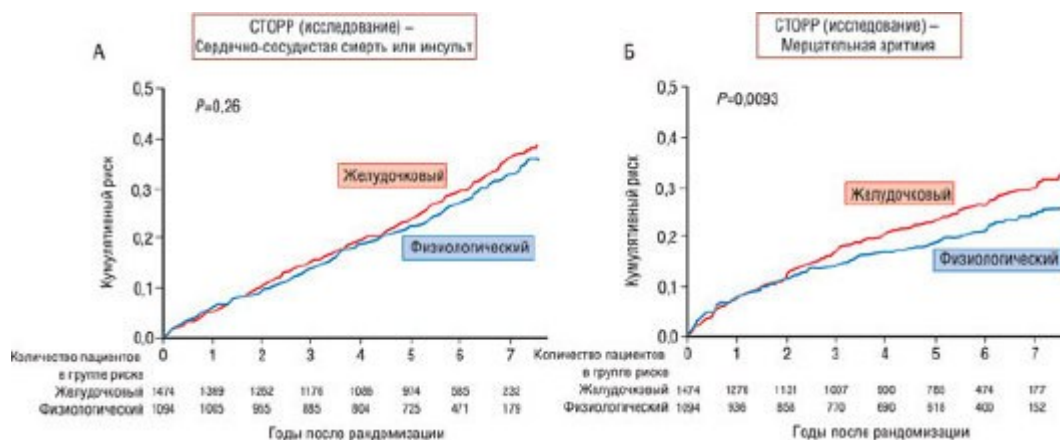


Рис. 27.10. Частота достижения первичной конечной точки и ФП в исследовании STOPP (продолженное наблюдение). Источник (с разрешения): Kerr C.R., Connolly S.J., Abdollah H. et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: effects of physiological pacing during long-term follow-up // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 357-362.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ И ИНСУЛЬТ

Сходные результаты получены и в отношении риска тромбоэмболий и инсульта. Андерсен (Andersen) и соавт. отмечали значительно больше случаев тромбоэмболии в группе стимуляции в режиме VVI по сравнению с группой AAI через 3,3 года наблюдения у пациентов с CCCУ (20/115 против 6/110 случаев, $p=0,0083$) [102], что сохранялось и через 5,5 года наблюдения (39/115 против 19/110, $p=0,0065$) [42].

Риск артериальной тромбоэмболии был в первую очередь связан с синдромом брадикардии-тахикардии на момент рандомизации при желудочковой стимуляции, в то время как он был низким у пациентов со стимуляцией предсердий, где ФП никогда не подтверждалась документально [104]. В других исследованиях по сравнению стимуляции в режимах DDD (R) и VVI (R) не было выявлено достоверных различий в частоте тромбоэмболий или инсульта ни через 2,5-3,0 года терапии [101, 105, 106, 110], ни при более продолжительном наблюдении в одном из исследований через 6,4 года [109]. Ежегодная частота инсульта варьировала от 1% в исследовании STOPP [106] до 2,2% в исследовании MOST [110]. Учитывая, что инсульт имеет множественные кардиальные и некардиальные причины, а также непостоянство применения антиагрегантной терапии, даже в крупных клинических исследованиях не удается установить, какой из режимов стимуляции лучше другого в отношении риска инсульта.

ПРОВОЦИРОВАНИЕ И КУПИРОВАНИЕ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Считается, что частота возникновения ФП (см. главу 29) выше у пациентов со стимуляцией в режиме VVI (R) по сравнению с пациентами со стимуляцией предсердий [режимы AAI (R) или DDD (R)], хотя в исследовании UKPACE не наблюдалось статистически значимых различий [101]. В исследовании Андерсена и соавт. [102], у 23% пациентов, которым проводили стимуляцию в режиме VVI, через 3 года развилась ФП, по сравнению с 14% пациентов, которым стимуляцию проводили в режиме AAI. Различия не достигли статистической значимости, возможно вследствие небольшого числа включенных пациентов ($n=225$). Однако в исследовании STOPP [106] ФП возникала значимо реже в группе с предсердной стимуляцией по сравнению с группой со стимуляцией в режиме VVI (R). В исследовании MOST относительный риск развития ФП был значимо ниже (на 21%, $p=0,008$) через 2,7 года в группе со стимуляцией в режиме DDD (R) по сравнению с группой с VVI (R)-режимом стимуляции [110]. Такое снижение относительного риска согласовалось со снижением риска на 20,1% ($p=0,009$), выявленном через 6,4 года в продолжении исследования STOPP [109] (см. рис. 27.10) и снижением относительного риска на 27,1% ($p=0,016$) для хронической ФП в пользу предсердной стимуляции в этом же исследовании [107]. Были выявлены следующие предикторы риска хронической ФП: возраст ≥ 74 лет, CCCУ и

предшествующие эпизоды ФП [107]. Однако у пациентов с частотой собственного ритма сердца ≤ 60 уд/мин (наиболее вероятно преобладание ритма кардиостимулятора) благоприятное действие стимуляции в режиме DDD в отношении уменьшения риска ФП было еще более выраженным [111].

Следовательно, имеются доказательства того, что предсердная стимуляция уменьшает риск ФП у пациентов с CCCУ. Предлагают следующие механизмы уменьшения риска фибрилляции: подавление преждевременных предсердных комплексов, которые могли бы вызывать развитие устойчивой ФП, поддержание оптимального диастолического наполнения желудочков путем сохранения синхронизированного сокращения предсердий. Действительно, отдаленные результаты исследования Андерсена и соавт. через 5,5 года после имплантации показали, что у пациентов со стимуляцией в режиме AAI размер ЛП увеличивался значительно меньше, чем в группе с VVI стимуляцией [103]. Полученные в этом исследовании данные согласуются с повышенным риском ФП у пациентов с VVI-режимом стимуляции. В тех случаях, когда предсердные аритмии не подавляются просто путем возрастания частоты ритма предсердий в покое и, при необходимости, при нагрузке, современные модели кардиостимуляторов предлагают множество профилактических и терапевтических алгоритмов стимуляции против предсердных тахикардий. Показано, что они оказывают благоприятное действие у некоторых пациентов, однако в клинических исследованиях [112-117] не было получено убедительных доказательств их эффективности.

СИНДРОМ КАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Классически синдром кардиостимулятора отражает потерю предсердно-желудочковой синхронизации, приводящей к снижению работы предсердий во время желудочковой стимуляции. В настоящее время признают, что синдром кардиостимулятора является результатом комплексного взаимодействия нейрогуморальных, вегетативных и сосудистых изменений. Признаки синдрома:

- симптомы застоя и признаки, имитирующие СН - одышка, ортопноэ, набухшие вены шеи, хрипы в легких, увеличение печени и отеки нижних конечностей;
- симптомы и признаки гипотензии - обмороки (или предобморочные состояния) в начале стимуляции, с падением АД (рис. 27.11);
- неспецифические симптомы (слабость и головокружение).

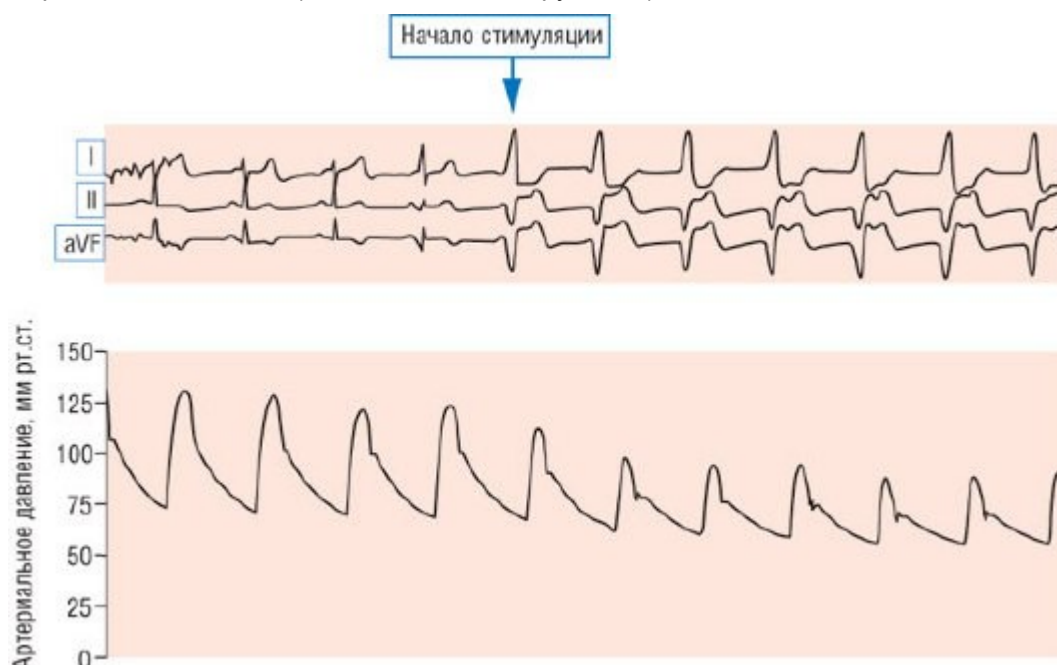


Рис. 27.11. Синдром кардиостимулятора: синхронная запись ЭКГ и кривой давления в бедренной артерии у 64-летнего мужчины с периодическим головокружением, сердцебиением и одышкой спустя 3 года после имплантации стимулятора в режиме VVI по поводу CCCУ. Уровень АД падал с 131/72 до 88/55 мм рт.ст. при начале стимуляции в режиме VVI во время замедления частоты синусового ритма (стрелка). Видны ретроградные

зубцы Р после стимулированных комплексов QRS. Источник (с разрешения): Ahn Y., Cho JG. Pacemaker syndrome // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 58.

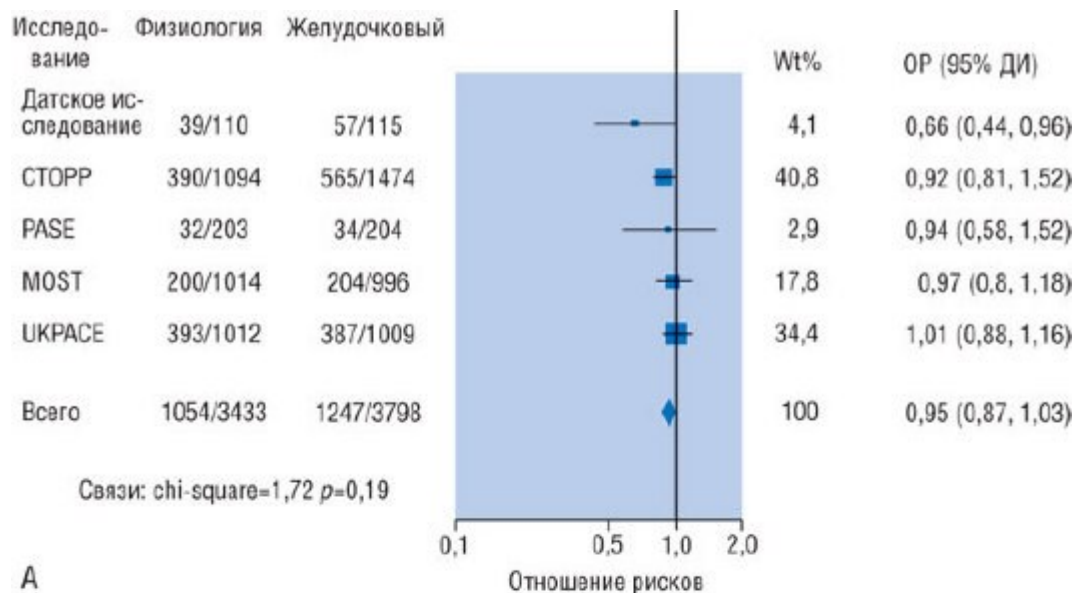
В клинических исследованиях, где переход на альтернативный вид стимуляции (с VVI на AAI либо DDD) требовал повторного вмешательства, синдром кардиостимулятора отмечали редко, с частотой 1,8% в течение 5,5 года [42] и 5% в течение 3 лет [106]. В противоположность этому, в исследованиях, где переход требовал только неинвазивного чрескожного программирования режима стимуляции, синдром кардиостимулятора отмечали в 18,3% случаев в течение 2,7 года [110] и 26% в течение 2,5 года [105], при использовании определения, основанного на гемодинамике (повышенное давление наполнения правых или левых отделов сердца или гипотензия при желудочковой стимуляции). Применение более распространенного рабочего определения синдрома кардиостимулятора (т.е. непереносимость стимуляции желудочков), возможно, привело бы к еще более высоким цифрам. Приводились сведения о таких высоких цифрах, как 83% при стимуляции в режиме VVI в тех случаях, когда пациентов сравнивали со стимуляцией в режиме DDD [118].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

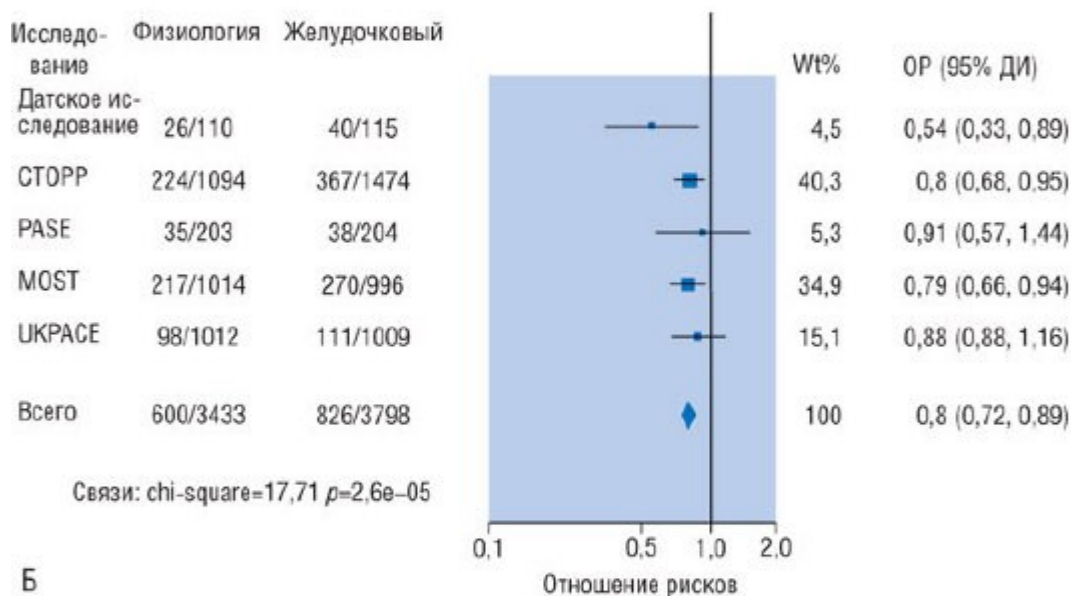
В то время, как все пациенты с имплантированным кардиостимулятором испытывают значительное улучшение качества жизни по сравнению с исходным (т.е. до имплантации), в крупных клинических исследованиях, опубликованных к настоящему моменту, не показано преимущества одного вида стимуляции перед другим в отношении улучшения общих критериев качества жизни [105, 108]. Однако в небольших одноцентровых перекрестных исследованиях, с использованием специфичных для заболевания методов оценки, показано улучшение качества жизни при физиологической стимуляции [119, 120], также отмечалось улучшение толерантности к физической нагрузке [121, 122].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

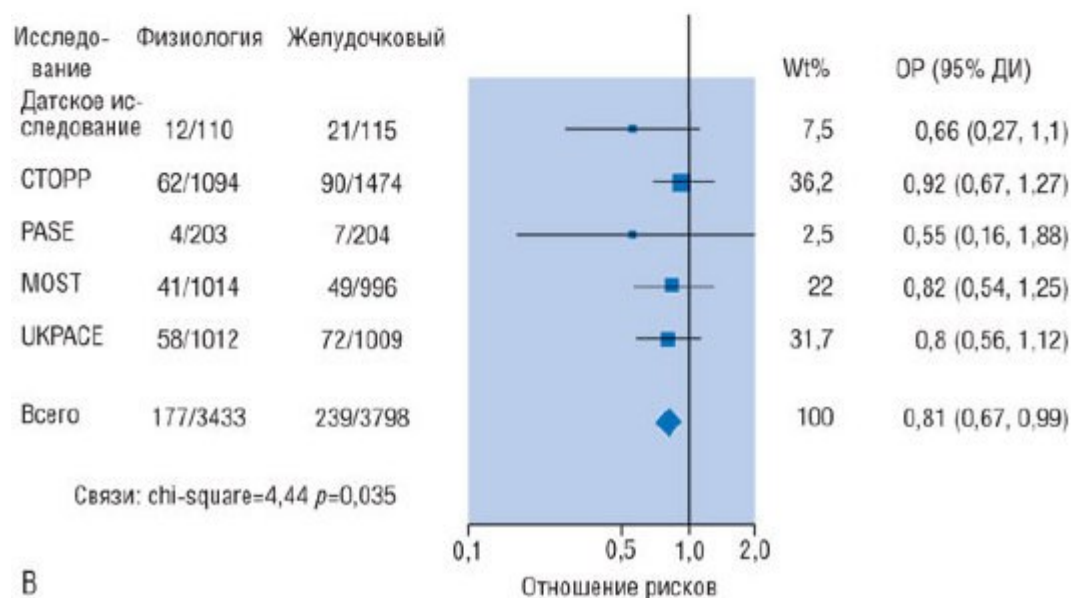
Суммируя результаты проспективных рандомизированных исследований, метаанализов и систематических обзоров [123, 124], можно сделать вывод, что у пациентов с CCCУ частота возникновения ФП ниже, чем у больных с имплантированными предсердными и двухкамерными кардиостимуляторами по сравнению с теми, у кого проводилась терапия только желудочковой стимуляцией. Более того, в метаанализе данных пациентов из 5 исследований (The Danish Trial, PASE, STOPP, MOST, and UKPACE) показано уменьшение риска ФП и инсульта при предсердной стимуляции (рис. 27.12) [125]. В обзоре Кокрейна (Cochrane review), который включал 5 параллельных и 26 перекрестных рандомизированных исследований, отмечена статистически значимая тенденция в отношении более благоприятного действия двухкамерной стимуляции при физической активности и синдроме кардиостимулятора [126].



А



Б



В

Рис. 27.12. Влияние режима стимуляции на общую смертность (А); частоту ФП (Б); инсульт (В) , выраженные в виде относительного риска и 95% ДИ. Относительный риск <1,0 показан слева от центральной линии и свидетельствует в пользу стимуляции предсердий. ДИ, который пересекает значение 1,0, означает статистически незначимое действие. Источник (с разрешения): Healey JS, Toff WD, Lamas GA et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 11-17.

Учитывая СН и смертность, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что различий между однокамерной желудочковой и двухкамерной стимуляцией нет. Однако однокамерная стимуляция предсердий при изолированном CCCУ и отказе от ненужной стимуляции желудочков может быть предпочтительней.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ РЕЖИМА СТИМУЛЯЦИИ

Как правило, пациенты с изолированной дисфункцией синусового узла и отсутствием нарушений АВ-проведения рассматриваются как кандидаты для однокамерной стимуляции в режиме AAI (R), так как показано, что ежегодная частота возникновения АВ-блокады второй или третьей степени не превышает 1% [42, 43]. Продолжающееся исследование DANPACE (The Danish multicenter randomized study on atrial inhibited versus dual-chamber pacing in sick sinus syndrome, Датское мультицентровое рандомизированное исследование предсердной ингибиции против двухкамерной стимуляции при CCCУ) предоставит дальнейшую информацию о сравнительных характеристиках предсердной и двухкамерной стимуляции в данном контексте [127]. Для пациентов с дисфункцией синусового узла и сопутствующими нарушениями проведения наиболее подходящей считается двухкамерная стимуляция в режиме DDD, если хронотропная функция синусового узла сохранена, и DDDR, если не сохранена. Если CCCУ сопровождается синдромом брадикардии-тахикардии, предпочтение отдают режиму стимуляции DDI (R) или устройствам с возможностью переключения режимов (т.е. автоматическое переключение с режима отслеживания предсердий на VVI при детекции предсердной тахикардии) для исключения быстрого ритма стимуляции желудочков в ответ на частый предсердный ритм [128].

В настоящее время отмечают тенденцию к проведению двухкамерной стимуляции со сведением к минимуму стимуляции ПЖ (с целью недопущения изменений, приводящих к десинхронизации желудочков в результате происходящей в них деполяризации от верхушки ПЖ) и множеству антитахикардических алгоритмов, возможно, чаще сочетающихся со стимуляцией предсердий из перегородки, чем со стимуляцией из ушка. Однако отсутствуют соответствующие данные больших рандомизированных исследований в пользу альтернативного применения стимуляции предсердий в одном участке, стимуляции ПП во множественных участках или стимуляции обоих предсердий у пациентов с CCCУ. Выбор режима стимуляции у данных пациентов согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и РСТ показан на рис. 27.13.

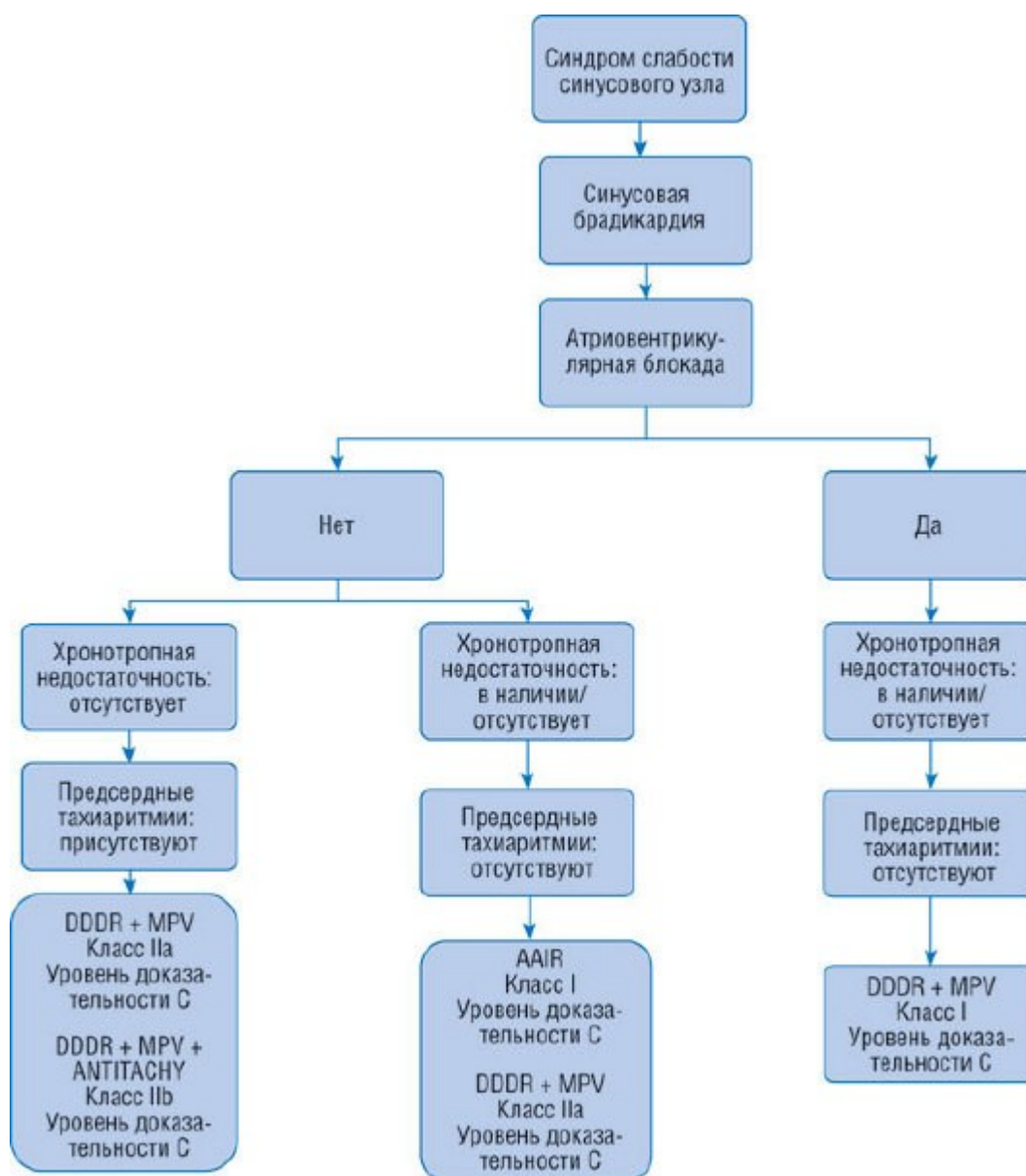


Рис. 27.13. Выбор режима кардиостимулятора при СССУ. ANTITACHY - антитахикардические алгоритмы кардиостимуляторов; MPV - минимизация стимуляции желудочков. Примечание: при СССУ режимы VVIR и VDDR считают неприемлемыми и не рекомендуют для применения. При АВ-блокаде режим AAIR считают неподходящим. Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J-J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

У пациентов с АВ- или полифасцикулярной блокадой предпочтительны устройства для двухкамерной стимуляции с режимом стимуляции DDD или DDD (R), хотя в качестве допустимой альтернативы у пожилых пациентов можно использовать стимуляцию в режиме VVI (R) [101]. При постоянной ФП необходимо использовать однокамерный желудочковый кардиостимулятор с режимом стимуляции VVI или VVI (R). Не существует универсального режима стимуляции, подходящего для всех пациентов, и решающее значение имеет тщательный выбор подходящей системы стимуляции с индивидуализированным программированием, подобранным под каждого пациента. Не секрет, что литературные данные по настройке системы под индивидуальные параметры пациента недостаточны, и нет замены клиническому опыту. Выбор режима кардиостимулятора при приобретенной АВ-блокаде, хронической двухпучковой и трехпучковой блокадах согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и PCT показан на рис. 27.14.

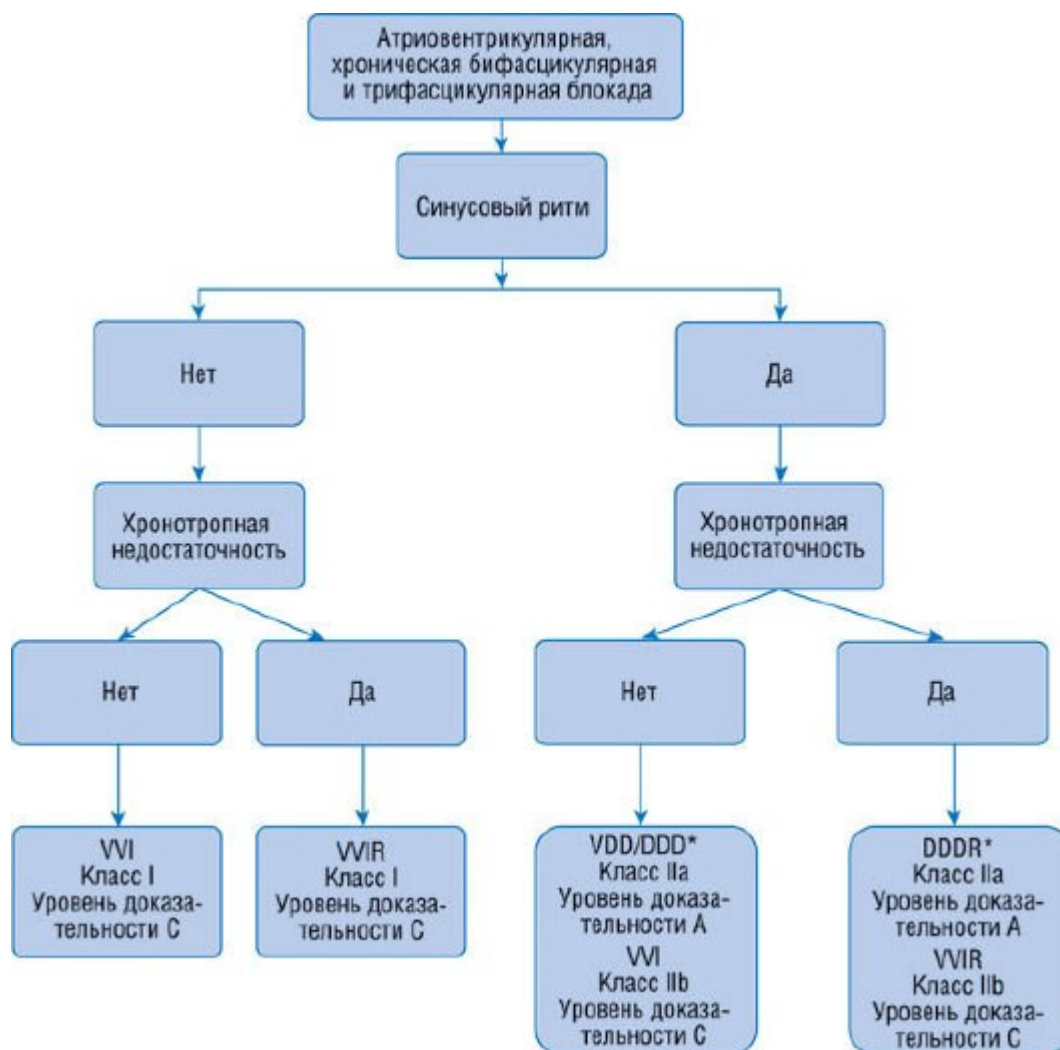


Рис. 27.14. Выбор режима стимуляции при приобретенной АВ-блокаде, хронической двухпучковой и трехпучковой блокадах. Если АВ-блокада не постоянная, следует выбрать кардиостимуляторы с алгоритмами для сохранения естественного АВ-проведения. * VVIR может быть альтернативой, особенно у пациентов, имеющих низкий уровень физической активности, и у больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни. Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J-J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

Выделяют две дополнительные позиции, оказывающие влияние на подход к выбору режима стимуляции, ориентированного на пациента.

- Показано, что стимуляция верхушки ПЖ способствует электрическому ремоделированию сердца и вызывает межжелудочковую диссинхронию, что может иметь негативное действие на сердечную гемодинамику и приводить к развитию/ухудшению предсуществующей СН [103, 110]. В исследовании DAVID (Trial the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator, Исследование двухкамерного и имплантированного однокамерного дефибриллятора) включили пациентов с ФВ $\leq 40\%$ без показаний к кардиостимуляции, которым был вживлен ИКД с возможностью двухкамерной частотно-адаптивной стимуляции. Пациентов случайным образом распределили на группы лечения с помощью двухкамерной частотно-адаптивной стимуляции с частотой 70 уд/мин или желудочковой стимуляции с частотой 40 уд/мин в качестве резервного метода лечения. Через 1 год наблюдения частота возникновения комбинированной конечной точки (смерти или госпитализации по поводу СН) была значительно выше в группе двухкамерной частотно-адаптивной стимуляции при 70 уд/мин (HR 1,61, 95% ДИ 1,06-2,44) [129]. Сходным образом, при анализе подгруппы исследования MADIT II (Multicenter Autonomic Defibrillator Implantation Trial II, Мультицентровое исследование автономного имплантируемого дефибриллятора II), в который были включены пациенты с ишемической кардиомиопатией и ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ (оценивался эффект имплантации ИКД с профилактической целью), установлено: больные, у которых чаще совершалась стимуляция,

имели более высокую частоту возникновения новой или усугубления имеющейся СН [130]. Эти данные свидетельствуют о том, что в дополнение к поддержанию предсердно-желудочковой синхронизации физиологическая стимуляция требует максимального сохранения собственной активации желудочков, чем стимулированной. Идеально сконфигурированной системой стимуляции считается лишь такая, при которой осуществляется только необходимая стимуляция. У многих пациентов с кардиостимуляторами имеется только транзиторная брадиаритмия, с адекватной нестимулируемой частотой ритма сердца большую часть времени. Такие больные независимы от кардиостимулятора. Некоторые производители разработали кардиостимуляторы с алгоритмами, которые, как показано, эффективны в плане минимизации желудочковой стимуляции и максимизации истинного сердечного проведения [131, 132] (рис. 27.15). В опубликованном исследовании SAVE PACE (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction, Изучение удлинения АВ-проведения при желудочковом ритмовождении для активации АВ-проведения) в ходе периода наблюдения со средней продолжительностью в 1,7 года выявлено, что у пациентов с CCCУ и нормальным АВ-проведением частота возникновения ФП ниже при использовании алгоритмов АВ-поискового гистерезиса и минимизации желудочковой стимуляции по сравнению с традиционной двухкамерной стимуляцией ($p=0,009$) [133]. Однако необходимы дальнейшие исследования и получение данных уже идущих клинических исследований для оценки эффективности этих новых алгоритмов [134-136].



Рис. 27.15. Режим управляемой (регулируемой) желудочковой стимуляции (MVP) обеспечивает функциональную стимуляцию в режиме AAI/R безопасной двухкамерной желудочковой поддержкой при наличии транзиторной или персистирующей потери проведения и способствует АВ-проведению путем уменьшения ненужной стимуляции ПЖ. Режим MVP разработан для перехода в подходящий режим функционирования при наличии ТП/ФП. Источник (с разрешения): Medtronic Inc, <http://www.medtronic.com/>.

• У пациентов с СН (см. главу 23), сохраняющейся симптоматикой и III-IV ФК по NYHA, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию, низкой ФВ ($\leq 35\%$), дилатацией ЛЖ, нормальным синусовым ритмом и широкими комплексами QRS (≥ 120 мс), имеются показания к РСТ с целью уменьшения заболеваемости и смертности, они относятся классу I, уровень доказательности A [53]. Именно поэтому подходящим вариантом для пациентов, у которых прогнозируемая выживаемость с хорошим функциональным состоянием составляет не менее 1 года, считается

РСТ с ИКД в качестве запасного устройства: класс I, уровень доказательности B [53]. Показано, что РСТ, с интегрированной функцией ИКД или без нее, улучшает функциональный класс по NYHA, результаты теста 6-минутной ходьбы, качество жизни и максимальное потребление кислорода. Отмечено также резкое снижение количества госпитализаций по поводу СН [137, 138], уменьшение комбинированного риска смерти и госпитализаций по любой причине [139], так же как и уменьшение общей и сердечной смертности [140] (рис. 27.16). У пациентов с СН III-IV ФК по NYHA, низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), дилатацией ЛЖ и сопутствующим показанием к постоянной электрокардиостимуляции (первая имплантация или имплантация более совершенного кардиостимулятора) имеются показания к РСТ, относящиеся к классу IIa, уровень доказательности C [53]. Более низкий уровень доказательности отражает тот факт, что пациенты с общепринятыми показаниями к кардиостимуляции исключались из крупных исследований, оценивающих РСТ. Имеются данные наблюдательных и перекрестных исследований о благоприятном эффекте у пациентов с СН и кардиостимуляцией, которым выполнили усовершенствование устройств до РСТ [141-143]. Обнадеживающие результаты получены и в небольших исследованиях сравнения РСТ с традиционной электрокардиостимуляцией при первой имплантации стимуляторов [144-146]. Избегая внутрижелудочковую и межжелудочковую диссинхронию, ассоциированную со стимуляцией верхушки ПЖ, РСТ может снижать риск ухудшения или возникновения СН вследствие минимизации внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии, связанной со стимуляцией верхушки ПЖ. Текущие исследования в дальнейшем дадут возможность оценить роль РСТ как альтернативы традиционной кардиостимуляции у пациентов с нарушением функции ЛЖ или без таковой и/или с СН на момент имплантации [147, 148]. РСТ рассматривается в главе 23.

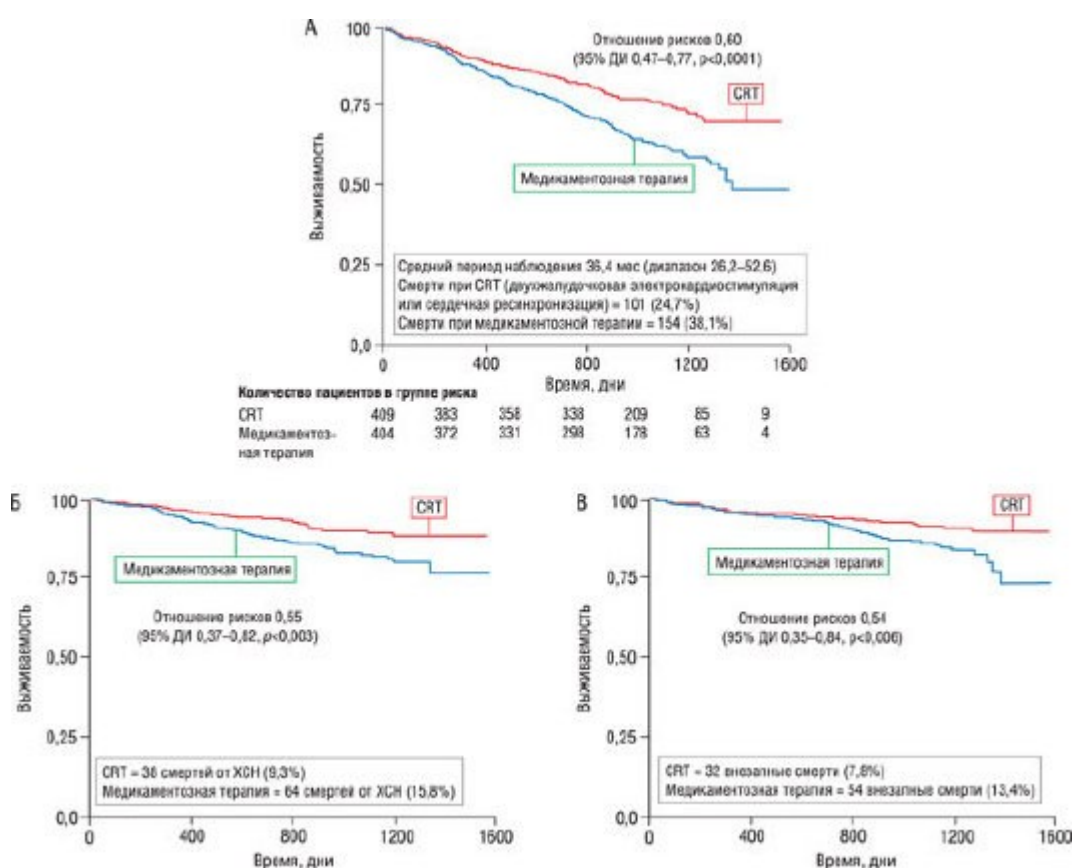


Рис. 27.16. Фаза продолжения исследования CARE-HF (The CArdiac REsynchronization-Heart Failure. Сердечная ресинхронизация при СН). А - оценка срока до смерти от любой причины по кривой Каплана-Майера. Б - оценка срока до смерти в результате ухудшения СН (I) или ВСС (II) по кривой Каплана-Майера. Источник (с разрешения): Cleland J.G., Daubert J-C, Erdmann E. et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase] // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1928-1932.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Имплантация кардиостимулятора считается относительно безопасной процедурой. Однако, являясь инвазивной процедурой, она неизбежно влечет за собой риск осложнений и неудач, не

только во время периоперационного периода, но также и в отдаленном периоде. Могут возникать все осложнения, характерные для любого хирургического вмешательства, и множество осложнений, специфичных для данной процедуры. На риск осложнений могут оказывать влияние как человеческий фактор, связанный с процедурой имплантации, такой как техника и опыт хирурга, так и факторы, связанные с пациентом, такие как сопутствующая патология или сопутствующая медикаментозная терапия. Возможные осложнения электрокардиотерапии многочисленны и разнообразны, но встречаются нечасто (табл. 27.7). Общие периоперационные осложнения включают дискомфорт, инфекцию (как правило, <1% [149]) и кровоподтек или гематому в месте имплантации. Риск гематомы более высок у пациентов, получающих антитромботическую или антикоагулянтную терапию. Общепринятым считается прерывание антикоагулянтной терапии за 3-5 дней до имплантации под прикрытием лечения гепарином до периода в несколько часов перед операцией. Пациентам, для которых это прерывание будет приводить к нежелательному риску тромбоэмболии, можно провести имплантацию безопасно и на фоне антикоагулянтной терапии, при условии применения тщательной хирургической техники квалифицированным специалистом [150, 151]. Специфические осложнения процедуры имплантации - травматический пневмоторакс и гемопневмоторакс (обычно <2% имплантаций) [89, 90], повреждение плечевого сплетения, перфорация артерий, проникновение в ЛЖ или его повреждение, что связано с дополнительным риском тромбоэмболии. Кроме того, могут возникать перфорация миокарда с выпотом в перикард или, более редко, тампонадой, воздушные эмболии, подкожная эмфизема и тромбоз подключичной, верхней полой вены, ПП или ПЖ. Венозный тромбоз может приводить к появлению легочной эмболии или синдрому верхней полой вены.

Среди осложнений, специфичных для процедуры имплантации, особого внимания заслуживают смещение электрода (чаще предсердного электрода, когда не используется ввинчивающая технология), неплотное соединение электрода с кардиостимулятором, перелом электрода и разрыв изоляции. Смещение электрода отмечается в 4,2% случаев имплантации двухкамерных кардиостимуляторов по сравнению с 1,4% случаев при имплантации однокамерных стимуляторов [106]. Как и ожидалось, нарушения процессов стимуляции и сенсинга более часты при двухкамерной стимуляции, чем однокамерной. Наблюдают наджелудочковые и желудочковые аритмии во время имплантации кардиостимулятора, однако в дальнейшем они встречаются редко. Непрерывная круговая тахикардия, обусловленная кардиостимулятором, - известное осложнение двухкамерной стимуляции, но отмечается реже при использовании современных устройств можно избежать путем тщательного программирования. Стимуляция диафрагмы может возникать в результате стимуляции диафрагмального нерва от латерально расположенного предсердного электрода или вследствие прямой активации из-за близости желудочкового электрода. Данная проблема может быть разрешена снижением выходного напряжения или репозицией электрода. Стимуляция мышц грудной клетки может быть следствием неправильного размещения кардиостимулятора, контактом его активной поверхности с мышцами либо в результате утечки тока из нарушенной изоляции электрода или оголенного соединительного элемента.

Таблица 27.7. Осложнения при электрокардиостимулирующей терапии

Интраоперационные
<i>Общие</i>
Кровотечение/кровоподтек/гематома
Боль/дискомфорт
Инфекция
Расхождение краев раны
Специфические
Пневмоторакс/гемоторакс/гемомедиастинит
Аритмия (асистолия, предсердная/желудочковая аритмия)

Воздушная эмболия/подкожная эмфизема
Перфорация миокарда/тампонада
Смещение левостороннего электрода
Повреждение плечевого сплетения
Механические
<i>Связанные с электродом</i>
Дислокация электрода
Разрыв проведения
Нарушение изоляции
Синдром Твиддлера
Венозный тромбоз/синдром верхней полой вены/легочная эмболия
Связанные с устройством
Эрозия (рис. 27.17)
Миграция
Травматическое повреждение
Функциональные
<i>Электрические</i>
Стимуляция диафрагмы
Стимуляция грудной мышцы
Сенсинг миопотенциалов
Внешние электромагнитные помехи
Гипердетекция
Гиподетекция
Повышение порога
Преждевременное истощение батареи
Поломка кардиостимулятора

Связанные с ритмом
Кардиостимулятор-опосредованная тахикардия
Гемодинамические
Синдром кардиостимулятора
Нарушение вегетативной регуляции
Психологические
Тревога/депрессия/проблемы адаптации



Рис. 27.17. Инфекция и эрозия кармана кардиостимулятора.

ОТДЕЛЕНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

Требования для имплантации кардиостимуляторов и РСТ-устройств детально сформулированы в рекомендациях Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и РСТ [53]. Следующие разделы описывают практические и технические аспекты, относящиеся к: 1) требованиям к операционным; 2) требованиям к персоналу.

- В операционной, подходящей для имплантации кардиостимуляторов, необходимо иметь следующее оснащение и оборудование:
 - ♦ защитный экран от рентгеновского облучения для персонала и пациентов;
 - ♦ подвесной потолочный и/или напольный смонтированный рентгеновский защитный экран;
 - ♦ фиксированное или мобильное рентгеновское оборудование высокого качества, способное выполнять косые проекции;
 - ♦ обеспечение полного мониторингирования гемодинамики (ЭКГ в 12 отведениях, инвазивное и неинвазивное измерение АД, мониторингирование насыщения кислородом);

- ♦ немедленная доступность наружного дефибриллятора;
- ♦ анализатор системы стимуляции и программатор для имплантированного устройства;
- ♦ аппаратура для подачи кислорода, аспирации и интубации;
- ♦ легкий и быстрый доступ к отделению интенсивной терапии.

Постоянная анестезиологическая поддержка необязательна, но при развитии критической клинической ситуации немедленная анестезиологическая помощь должна быть доступной. Отделение кардиохирургии необязательно размещать в структуре того же лечебного учреждения, но оно должно быть легкодоступным.

• Рекомендации экспертов заключаются в том, что центры, предназначенные для имплантации кардиостимуляторов и РСТ-устройств, должны соответствовать следующим условиям:

- ♦ два или более кардиолога, прошедших подготовку по имплантации устройств и их дальнейшему обслуживанию;
- ♦ все врачи должны владеть знаниями и опытом по мониторингованию гемодинамики и назначению сердечно-сосудистой поддержки, включая препараты с положительным инотропным действием, опытом сердечно-сосудистой реанимации и манипуляций при синдроме малого выброса и в обеспечении жизнедеятельности;
- ♦ в идеале необходимы две медицинские сестры. Одна контролирует состояние пациента и проводит все необходимые терапевтические вмешательства, включая введение в/в препаратов. Вторая обеспечивает помощь при имплантации;
- ♦ техническая рентгенологическая помощь настоятельно рекомендована, а в некоторых странах обязательна;
- ♦ постоянное медицинское обучение врачей, медицинских сестер и лаборантов обязательно;
- ♦ настоятельно рекомендуется минимальная базисная нагрузка на оперирующего хирурга: минимум 20 имплантаций РСТ-устройств в год [53]. Любому врачу, который хочет ходатайствовать об аккредитации при Европейской ассоциации ритма сердца, требуется журнал регистрации со 100 имплантациями, выполненными в качестве первого оператора (включающими 70 кардиостимуляторов, 20 ИКД, 10 устройств для РСТ), проведенными за 3-летний период.

ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА КАРДИОСТИМУЛЯТОРАМИ

Помимо успешного расположения электрода (-ов) и генератора, современные технологии стимуляции, параллельно с возросшей стоимостью сложносостроенных устройств, требуют длительного наблюдения, для того чтобы пациент мог получить максимальную пользу от электрокардиостимуляции, а лечение было бы экономически выгодным [152, 153]. Длительное наблюдение за пациентом со стимулятором требует хорошей организации клиники, занимающейся применением кардиостимуляторов, инфраструктуры и персонала, достаточного для обеспечения периодического осмотра пациента в целом и оценки функции кардиостимулятора в частности. Задачи такой клиники представлены в табл. 27.8. В штат необходимо включать хорошо подготовленный персонал медицинских сестер, техника-лаборанта по кардиостимуляторам на полный или неполный рабочий день и специально обученного кардиолога, имеющего опыт работы по имплантации устройств, программированию, поиску и устранению неполадок в работе кардиостимулятора. Персонал также должен отвечать за оценку медикаментозной терапии пациента, поскольку некоторые антиаритмические препараты (особенно препараты IC класса, такие как пропафенон и флекаинид) могут повышать порог стимуляции и восприятия.

Клинике следует поставить своей целью обеспечение оптимального функционирования кардиостимулятора в соответствии с нуждами пациента, максимальное увеличение срока службы устройства, выявление любых проблем или осложнений, имеющих отношение к системе стимуляции, и принятие мер по своевременному обнаружению истощения батареи, что дает возможность запланировать возможную замену устройства. Лечебное учреждение также отвечает за информирование официальных национальных организаций или Европейского регистра по кардиостимуляции о частоте имплантаций кардиостимуляторов, их поломках и отзывах и обращениях. В клинике необходимо иметь соответствующие площади, технический персонал, средства для традиционного и электронного архива документации пациентов, а также необходимое оборудование и оснащение (табл. 27.9 и 27.10).

Таблица 27.8. Цели клиники, занимающейся кардиостимуляторами

Оценка общего клинического состояния пациентов со стимуляторами
Своевременная регистрация поломок или нарушений электрокардиостимулятора (генератора импульса), электродов и коррекция выявленных проблем
Регистрация проблем или осложнений, относящихся к хирургической процедуре и расположению генератора и электрода (-ов)
Специфические тесты на чувствительность и соответствующее оптимальное программирование
Тестирование порогов и выходное программирование, в целях корректировки параметров стимуляции соответственно нуждам пациента и увеличения до максимума срока службы генератора
Неинвазивное программирование с использованием полного набора программируемых опций с целью оптимизации функции устройства для специфических нужд пациентов
Правильная оценка окончания срока службы электрокардиостимулятора, чтобы избежать его ненужной и преждевременной замены
Организация базы данных, содержащей детали системы стимуляции каждого пациента для мониторингирования эффективности работы и надежности кардиостимулятора и электродов
Предоставление обучения и поддержки - медицинской и психологической - пациентам с кардиостимуляторами
Предоставление обучения и повышения квалификации врачам, техникам-лаборантам и медицинским сестрам касательно постоянной кардиостимуляции

Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

Таблица 27.9. Логистические потребности клиники, занимающейся наблюдением за пациентами с кардиостимуляторами

Оборудование
Мультиканальный электрокардиограф с возможностью регистрации непрерывной ЭКГ для определения ритма в режиме реального времени
Электронное устройство для измерения и оценки длительности импульса и межстимуляционного интервала
Магнит
Программаторы, соответствующие типам устройств, применяемых в данном центре. Набор программаторов должен быть более полным, если центр проводит обследование проходящих пациентов (из других регионов и стран)
Большое разнообразие руководств по кардиостимуляторам и их программирующим устройствам

Наружный дефибриллятор, система для чрескожной стимуляции и реанимационное оборудование
Хорошо организованные базы данных с телефонными номерами всех необходимых поставщиков кардиостимуляторов и технических работников
Оснащение
Легкая доступность рентгенологической лаборатории
Полный спектр неинвазивных кардиологических методов диагностики
Консультационная телефонная линия, доступная в течение 24 ч в сутки

Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

На частоту и тип визитов наблюдения могут влиять разновидности имплантированного кардиостимулятора (например, одно- или двухкамерный), клиническое состояние (например, симптоматика, сопутствующие заболевания, зависимость от кардиостимулятора) и первичное показание к имплантации. В типичный график необходимо включать осмотр перед выпиской, последующий визит через 4-8 нед после выписки и следующий визит через 3-6 мес. После этого, как правило, бывает достаточно ежегодного осмотра до времени прогнозируемого или наблюдаемого истощения батареи, когда дальнейшие визиты вновь станут более частыми (т.е. раз в 3 мес или чаще) вплоть до замены кардиостимулятора. Для сложных двухкамерных кардиостимуляторов эпизодически могут понадобиться дополнительные визиты первые 6 мес после имплантации, для оптимизации или точной настройки программируемой АВ-задержки или других параметров.

Таблица 27.10. Функциональные аспекты клиники, занимающейся кардиостимуляторами

Соответствующим образом обновляемая история болезни, включающая следующие данные: демографические, анамнез заболевания, электрокардиографические и электрофизиологические детали, рентгенологические признаки имплантации, долгосрочные изменения в программировании сенсинга и параметров стимуляции
Архивирование информации относительно кардиостимуляторов, электродов и программаторов
Редактирование Европейской карты регистрации кардиостимулятора для каждого пациента
Подготовка на современном уровне всего персонала клиники
Периодический инструктаж и обучение пациентов
Полноценный инструктаж врачей общей практики относительно пациентов с кардиостимуляторами
Информирование официальных национальных организаций об имплантациях кардиостимуляторов, поломках и изъятии их из обращения

Источник (с разрешения): Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

В дополнение к вышесказанному может быть ценным телефонное мониторирование. Если в наличии имеются устройства для телефонного мониторирования, то контрольные проверки могут

выполняться чаще (т.е. раз в 3 мес). Эта услуга обеспечивает возможность частой оценки состояния системы стимуляции, также позволяя клинике, занимающейся кардиостимуляторами, получать и записывать ритм сердца во время появления симптомов, таких как головокружение и сердцебиение. Телефонное мониторирование особенно удобно пациентам, которые живут далеко от центров наблюдения в отдаленных районах или имеющих ограниченную мобильность. Это дает возможность подтверждения адекватного функционирования кардиостимулятора, оценки срока службы батареи и выявления каких-либо аритмий. Визиты в клинику необходимы для оценки состояния раны, полного обследования пациента или устройства и для устранения проблем, выявленных при телефонном мониторинге.

В последние годы разработки в области технологий сделали возможным конструирование и реализацию дистанционных беспроводных систем мониторинга, независимых от пациента. Эти системы имеют возможность получения и передачи данных в домашних условиях через специальный, подобный мобильному телефону, аппарат, обеспечивая полноценный обзор информации, относящейся к ритму сердца, а также диагностику и функцию устройства. Ряд исследований в настоящее время продолжается, а другие уже оценили выполнимость, безопасность и эффективность дистанционного наблюдения у пациентов с кардиостимуляторами и ИКД [154-156]. Результаты этих исследований показывают, что данная методика легка в использовании и с удовлетворением принимается и пациентами, и врачами.

Более того, клиницисты способны обнаружить возникновение важных эпизодов (например, вновь возникшая предсердная тахикардия или ФП, потеря захвата в устройстве, значительные изменения импеданса электрода или порогового напряжения стимуляции) быстрее, чем при традиционном визите наблюдения и при применении устройств для транстефонного мониторинга. Дистанционные беспроводные стратегии, вероятно, будут иметь большое значение в наблюдении за кардиостимуляторами и оценке их работы.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОСТИМУЛЯТОРАМИ

Новейшие разработки в области технологии устройств для стимуляции и электродов позволяют пациентам со стимуляторами вести нормальную активную жизнь, включая большинство форм труда и даже спорта, при условии, что не имеется опасности повреждения или перенапряжения области кардиостимулятора. Вождение автомобиля также разрешается обычно через 1 нед после имплантации при условии, что нет дополнительных ограничивающих факторов или если местное законодательство не требует обратного [157]. Пациентов следует информировать о риске электромагнитной интерференции и рекомендовать избегать сильных электромагнитных полей и известных специфических вредных факторов, таких как аппарат для дуговой сварки (электросварочный аппарат). Источники электромагнитной интерференции могут быть ориентировочно разделены на 2 категории: те, которые встречаются вне стационара, такие как мобильные телефоны и аппаратура для электронного осмотра вещей, и те, которые могут возникнуть в условиях стационара как результат диагностических и терапевтических процедур.

Возможные эффекты электромагнитной интерференции: неадекватное подавление работы или срабатывание кардиостимулятора, асинхронная стимуляция, изменения запрограммированных настроек или повреждение электронных схем устройства, что может привести к внезапному увеличению частоты стимуляции, известному как "бесконтрольный стимулятор". В сильных магнитных полях также имеется вероятность замыкания или деформации магнитных язычковых переключателей, дислокации кардиостимулятора или электрода и нагревания головки электрода. Клинические последствия будут зависеть от многих факторов, особенно зависимости пациента от стимулятора [158].

Бытовая электрическая техника редко приводит к каким-либо проблемам (если только она неисправна) [159]. Мобильные телефоны действительно обладают потенциалом воздействовать на кардиостимуляторы при непосредственном близком расположении (<15 см), хотя при нормальном использовании клинически значимая электромагнитная интерференция маловероятна. Пациенту необходимо рекомендовать использовать ухо с противоположной стороны от импланта и не носить телефон в кармане над кардиостимулятором, так как при соблюдении этих условий выявляется лишь минимальная интерференция [160]. Системы электронного осмотра вещей, которые используют во многих магазинах и библиотеках, и проходные арки металлодетекторов в аэропортах также могут воздействовать на кардиостимуляторы. Однако возможность значительных побочных эффектов считается низкой в том случае, если пациент проходит через эти поля быстро. По этой причине пациентам рекомендуется всегда носить с собой идентификационную карту кардиостимулятора, быстро проходить через системы электронного осмотра и арки металлодетекторов, не прислоняться и не задерживаться [158, 161].

Имеется ряд потенциальных источников опасности для пациентов с кардиостимуляторами в медицинской и терапевтической среде [162]. МРТ противопоказана и ее не следует проводить, кроме случаев абсолютной необходимости, в таких случаях пациента необходимо тщательно мониторировать во время процедуры и тестировать кардиостимулятор после ее окончания. В табл. 27.11 суммированы недавно опубликованные данные по проблемам безопасности и рекомендации относительно МРТ у пациентов с кардиостимуляторами и ИКД [163].

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия в терапии нефролитиаза или холелитиаза влечет за собой риск электромагнитной интерференции и механического повреждения от генерируемой гидравлической ударной волны. Однако это относительно безопасно при условии, что кардиостимулятор не располагается в абдоминальной позиции, и ударная волна синхронизирована с ЭКГ [164]. В двухкамерных устройствах, где удар синхронизируется с импульсом, стимулирующим предсердия, может возникнуть подавление желудочкового канала, но этого можно избежать перепрограммированием на режим VVI или VOO. Повышение частоты в устройствах, реагирующих на активность пациентов, может быть исключено временным отключением функции частотной адаптации. Рекомендуется тщательное наблюдение за стимулятором в течение нескольких месяцев, чтобы убедиться, что язычковый переключатель не поврежден.

Таблица 27.11. Магнитно-резонансная томография и кардиостимуляторы: проблемы безопасности и рекомендации

Пациенты разделены на три группы	
(1) Пациенты, зависимые от кардиостимулятора (очень высокий риск)	Если основной ритм слишком медленный - пересмотреть показания. Порог для томографии и требования по безопасности считаются более высокими, но абсолютные противопоказания отсутствуют
(2) Пациенты с ИКД (отсутствие зависимости*, высокий риск)	Пациент должен иметь подтвержденное крайне серьезное, жизнеугрожающее или выраженно ограничивающее качество жизни состояние
(3) Пациенты с кардиостимуляторами (отсутствие зависимости, низкий риск)	Пациент должен иметь подтвержденное крайне серьезное, жизнеугрожающее или выраженно ограничивающее качество жизни состояние

Примечание: * - вследствие высокой степени взаимодействия МРТ и ИКД порог для томографии выше, чем у стимуляторов.

Источник (с разрешения): Roguin A., Schwitter J, Vahlhaus C. et al. Magnetic resonance imaging in individuals with cardiovascular implantable electronic devices // Europace. - 2008. - Vol. 10. - P. 336-346

Ионизирующая радиация в терапевтических дозах может оказывать кумулятивное повреждающее действие на полупроводниковую схему стимуляторов, и при лучевой терапии устройство необходимо экранировать с целью защиты. Если устройство расположено в области, подвергающейся лучевой терапии (например, у пациентки с ипсилатеральной злокачественной опухолью молочной железы), может возникнуть необходимость релокации кардиостимулятора, поскольку экранирование способно снизить эффективность лучевой терапии. Терапия β -блокаторами может вызвать серьезные радиопомехи и должна быть исключена [165-166].

Для пациентов, которым требуется хирургическое лечение, важно, чтобы хирург и анестезиолог были осведомлены о наличии и типе устройства, основной патологии и возможных рисках в периоперационном периоде [167]. Хорошо известными источниками электромагнитных помех считаются хирургическая диатермия и электрокоагуляция. Их использование и мощность выхода должны быть сведены к требуемому минимуму с использованием коротких импульсов и исключением нанесения импульса вблизи устройства. При использовании монополярных систем термокоагуляции индифферентный электрод следует располагать на значительном отдалении от кардиостимулятора (например, на задней поверхности бедра), так, чтобы стимулятор не располагался между электродами. Биполярная коагуляция менее рискованна, но электромагнитные помехи также возможны. Если электротермокоагуляция планируется у пациента, зависимого от стимулятора, следует рассмотреть возможность проведения предоперационного перепрограммирования устройства в асинхронный или триггерный режим. Во всех других случаях для обеспечения активации асинхронного режима с фиксированной частотой

стимуляции в случае ингибции стимулятора программатор или магнит должны находиться в непосредственной доступности. Отключение функции частотной адаптации также можно рекомендовать во избежание риска идиосинкратического ускорения ритма.

Сходные взгляды применимы и для катетерной абляции, поскольку практически все процедуры в настоящее время проводят с использованием радиочастотного тока с частотой 400-500 кГц [168]. Перед радиочастотной абляцией необходимо провести диагностику имплантированного устройства водителя ритма и зарегистрировать настройки. По завершении процедуры последующая диагностика устройства выявит, необходимо ли репрограммирование. У пациентов, которым требуется экстренная кардиоверсия или дефибрилляция, переднезаднее расположение пластин уменьшит риск нарушения работы устройства и повреждения миокарда. После электроимпульсного воздействия всегда следует проверить работу кардиостимулятора.

НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Вышеприведенное обсуждение основывалось на использовании кардиостимуляторов в лечении брадикардии, вызванной заболеванием синусового узла, АВ-блокадой или хронической би- и trifасцикулярной блокадой. В последние годы появилось большое количество новых показаний и в настоящее время понятно, что электрокардиостимуляция может быть полезной у некоторых пациентов с другими состояниями, даже в отсутствие брадикардии.

- РСТ у некоторых пациентов с СН уже упоминалась и более полно обсуждается в главе 23.
- У пациентов с обструктивной ГКМП (см. главу 18) предвозбуждение верхушки ЛЖ, вызванное стимуляцией, может уменьшить градиент в выходном тракте ЛЖ. В ряде рандомизированных исследований было отмечено это клиническое улучшение [169-171]. Хотя имеются доказательства того, что у некоторых пациентов проведение стимуляции может быть полезным, до настоящего времени невозможно с надежностью предположить характер ответа, а клинический эффект не коррелирует с уменьшением градиента. Пациенты с ГКМП, рефрактерной к медикаментозной терапии, со значительным градиентом выходного тракта ЛЖ в покое или индуцируемом чем-либо и противопоказаниями к септальной абляции и мизотомии, имеют показания для кардиостимуляции, относящиеся к классу IIb, уровень доказательности A [53].
- У пациентов с тяжелым синдромом каротидного синуса роль электрокардиостимуляции хорошо изучена [172]. Она также рекомендована пациентам с рецидивирующими обмороками без четких провоцирующих состояний, у которых, однако, отмечается гиперчувствительный ингибиторный ответ на массаж каротидного синуса [53]. Использование электрокардиостимуляции при тяжелом вазовагальном синдроме с кардиоингибиторным ответом на ортостатический тилт-тест вызывает больше сомнения. Хотя в некоторых исследованиях показано уменьшение числа обмороков при стимуляции с использованием алгоритмов распознавания падения частоты [173] и частотного гистерезиса [174], в более поздних исследованиях не было получено четкого положительного результата [175, 176]. Имплантация стимулятора рекомендуется (класс IIa, уровень доказательности C) только пациентам старше 40 лет с рецидивирующими тяжелыми вазовагальными обмороками, у которых диагностируют длительную асистолию во время записи ЭКГ или тилт-теста при неэффективности других видов лечения и информированности о противоречивости результатов клинических исследований [53].
- У пациентов с синдромом ночного апноэ, которым уже проводится кардиостимуляция по общепринятым показаниям, сверхчастая предсердная стимуляция с частотой выше, чем среднечасовая ЧСС, использовалась для уменьшения эпизодов апноэ. Однако результаты доступных клинических исследований противоречивы, необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения возможного влияния предсердной стимуляции на ночное апноэ и выяснения, у каких пациентов такой подход может быть полезным [177-179].
- При синдроме удлинённого интервала Q-T (см. главы 9 и 30) стимуляция показана у пациентов с сопутствующей АВ-блокадой с проведением 2:1 или третьей степени, брадикардией с выраженными клиническими проявлениями (спонтанной или вследствие терапии β-адреноблокаторами) или паузозависимой ЖТ в качестве дополнения к терапии β-адреноблокаторами [53, 180] (класс IIa, уровень доказательности C).

Детальное обсуждение данных новых показаний к стимуляции находится за пределами данной дискуссии, но они обсуждаются в разных разделах данной книги в главах, касающихся этих специфических состояний.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ КОММЕНТАРИИ

Быстрое развитие биомедицины и микроэлектроники и введение в практику дистанционных беспроводных, независимых от пациента, систем мониторинга привело к значительному улучшению диагностических и терапевтических возможностей. Устройства для кардиостимуляции становятся все меньших размеров, более надежными, с большим сроком службы, предлагают множество алгоритмов высокого уровня и возможностей программирования и диагностики. Однако роль кардиолога остается решающей и фундаментальной. Клиническое понимание и мышление, дополненное адекватными диагностическими методами, приведет к правильному диагностическому подходу к брадикардии, выбору подходящего метода лечения, наиболее подходящего устройства и типа стимуляции, если она показана. Неоценимы в данной связи и результаты рандомизированных клинических исследований, а также опубликованные руководства по электрокардиостимуляции. Однако ключевые факторы для успеха лечения - опыт, знания и навыки врача, занимающегося кардиостимуляцией [181], которые определяют удовлетворенность и благополучие пациента на всех этапах лечения и последующего наблюдения.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Имплантируемые электрокардиостимуляторы служат в настоящее время "золотым стандартом" в лечении брадикардии с выраженными клиническими проявлениями. Полвека клинических и технологических инноваций привели к появлению в последние годы высокотехнологичных устройств. Доказательная база для практики кардиостимуляции была усилена результатами многочисленных рандомизированных исследований. Вместе с тем результаты исследований часто отличались от ожидаемых и показывали несоответствие технологических улучшений и клинического прогноза. Исследования также подчеркнули тот факт, что физиологическая стимуляция требует сохранения и восстановления не только предсердно-желудочкового, но и меж- и внутривентрикулярной синхронизации. В следующее десятилетие скорее всего внимание будет сосредоточено на минимизации диссинхронии путем отказа от ненужной стимуляции и улучшения последовательности сердечной активации при стимуляции с использованием альтернативных очагов стимуляции, таких как межпредсердная перегородка и септальная часть выносящего тракта ЛЖ. В некоторых случаях стимуляция множественных очагов желудочков может быть необходимой для подтверждения сердечной синхронизации, что будет требовать разработки более специализированных эндокардиальных электродов и возможного использования эпикардиального подхода при применении торакоскопических методов. Новейшие технологии могут представлять собой альтернативу стандартным электродам, и уже имеются предварительные данные по использованию ультразвуковой энергии для кардиостимуляции [182]. Интеграция анатомических данных, полученных с помощью различных визуализирующих методов с картами электрической активации, может способствовать прицельному расположению электрода для достижения оптимальной функции сердца при стимуляции. Наиболее ближайшие разработки, вероятно, будут включать применение систем стимуляции, совместимых с МРТ [163], и более частого использования программирования и мониторинга функции стимулятора на расстоянии, наряду с множеством гемодинамических и клинических параметров. Включение гемодинамических и других биосенсоров в систему для стимуляции также может способствовать автоматической и динамической оптимизации программируемых параметров. В более длительной перспективе при использовании генной терапии и методов, связанных со стволовыми клетками, возможна разработка биологических стимуляторов, которые могут полностью заменить системы, используемые в настоящее время [183]. Каким бы ни было направление будущих разработок, главными при отборе пациентов и выборе варианта электрокардиотерапии для улучшения клинических результатов лечения останутся компетентность и наблюдение кардиолога, информированного о результатах клинических исследований, проводимых в соответствии с требованиями качественной клинической практики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Benditt D., Blanc J.-J., Brignole M. et al. The Evaluation and Treatment of Syncope. A Handbook for Clinical Practice, 2nd edn., 2006. The ESC Education Series. Oxford. Blackwell Publishing.

Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. Executive Summary // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 2054-2072.

Cleland J.G., Daubert J.-C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 1539-1549.

- Healey J.S., Toff W.D., Lamas G.A. et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 11-17.
- Knight B.P., Gersh B.J., Carlson M.D. et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: Science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology [Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias] and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 240-243.
- Roguin A., Schwitter J., Vahlhaus C. et al. Magnetic resonance imaging in individuals with cardiovascular implantable electronic devices // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 336-346.
- Sweeney M.O., Bank A.J., Nsah E. et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 1000-1008.
- Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.-J. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bouman L.N., Jongsma H.J. Structure and function of the sino-atrial node: a review // *Eur. Heart J.* - 1986. - Vol. 7. - P. 94-104.
- Dobrzynski H., Boyett M.R., Anderson R.H. New insights into pacemaker activity. Promoting understanding of sick sinus // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 1921-1932.
- Sánchez-Quintana D., Cabrera J.A., Farré J. et al. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation // *Heart*. - 2005. - Vol. 91. - P. 189-194.
- Anderson R.H., Ho S.Y. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 9. - P. 1233-1248.
- James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human // *Heart: part II - function* // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2003. - Vol. 45. - P. 327-360.
- Hildreth V., Anderson R.H., Henderson D.J. Autonomic innervation of the developing // *Heart: Origins and function* // *Clin. Anat.* - 2009. - Vol. 22. - P. 36-46.
- Crick S.J., Wharton J., Sheppard M.N. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89. - P. 1697-1708.
- Chow L.T., Chow S.S., Anderson R.H. et al. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility - an immunohistochemical and histochemical analysis // *Anat. Rec.* - 2001. - Vol. 264. - P. 169-182.
- Spodick D.H. Normal sinus heart rate: sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 124. - P. 1119-1121.
- Kappenberger L. Die Elektrophysiologische Herzuntersuchung, 1983. Stuttgart. Verlag W. Kohlhammer.
- Jose A.D., Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man // *Cardiovasc. Res.* - 1970. - Vol. 4. - P. 160-167.
- Spodick D.H. Survey of selected cardiologists for an operational definition of normal sinus heart rate // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 72. - P. 487-488.
- Spodick D.H. Normal sinus heart rate: appropriate rate thresholds for sinus tachycardia and bradycardia // *South. Med. J.* - 1996. - Vol. 89. - P. 666-667.
- Spodick D.H., Raju P., Bishop R.L. et al. Operational definition of normal sinus heart rate // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 69. - P. 1245-1246.
- Ector H., Bourgois J., Verlinden M. et al. Bradycardia, ventricular pauses, syncope, and sports // *Lancet*. - 1984. - Vol. 2. - P. 591-594.
- Kala R., Viitasalo M.T. Atrioventricular block, including Mobitz type II-like pattern, during ambulatory ECG recording in young athletes aged 14. to 16 years // *Ann. Clin. Res.* - 1982. - Vol. 14. - P. 53-56.

Viitasalo M.T., Kala R., Eisalo A. Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes // Br. Heart J. - 1982. - Vol. 47. -

P. 213-220.

Ector H., Rolies L., Geest H. Dynamic electrocardiography and ventricular pauses of 3 seconds and more: etiology and therapeutic implications // Pacing Clin. Electrophysiol. - 1983. - Vol. 6. - P. 548-551.

Crook B., Nijhof P., der Kemp P. et al. The chronotropic response of the sinus node to exercise: a new method of analysis and a study of pacemaker patients // Eur. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 993-998.

Hammond H.K., Froelicher V.F. Normal and abnormal heart rate responses to exercise // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1985. - Vol. 27. -

P. 271-296.

Wiens R.D., Lafia P., Marder C.M. et al. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing // Am. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 54. - P. 74-78.

Farshi R., Kistner D., Sarma J.S. et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 33. - P. 304-310.

Pitcher D., Papouchado M., James M.A. et al. Twenty four hour ambulatory electrocardiography in patients with chronic atrial fibrillation // Br. Med. J. - 1986. - Vol. 292. - P. 594.

Frishman W.H., Kowalski M., Nagnur S. et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade // Heart Dis. - 2001. - Vol. 3. - P. 386-397.

Kashiwabara K., Nakamura H., Kishi K. et al. Holter electrocardiogram monitoring as an indicator of cardiac involvement of sarcoidosis // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. - 1999. - Vol. 37. - P. 45-50.

Schwock J., Thiele H., Wittekind C. Sudden cardiac death in a case of systemic sarcoidosis // Dtsch Med. Wochenschr. - 2003. - Vol. 128. -

P. 26-30.

Bharati S., Lev M., Denes P. et al. Infiltrative cardiomyopathy with conduction disease and ventricular arrhythmia: electrophysiologic and pathologic correlations // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol. 45. -

P. 163-173.

Rosenqvist M., Hultcrantz R. Prevalence of a haemochromatosis among men with clinically significant bradyarrhythmias // Eur. Heart J. - 1989. - Vol. 10. - P. 473-478.

Brucato A., Frassi M., Franceschini F. et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100. women // Arthritis Rheum. - 2001. - Vol. 44. - P. 1832-1835.

Pudil R., Hrnčir Z. Severe bradycardia after a methylprednisolone 'minipulse' treatment // Arch. Intern. Med. - 2001. - Vol. 161. - P. 1778-1779.

Weinfeld M.S., Kartashov A., Piana R. et al. Bradycardia: a late complication following cardiac transplantation // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78. - P. 969-971.

Caeiro T., Iosa D. Chronic Chagas' disease: possible mechanism of sinus bradycardia // Can. J. Cardiol. - 1994. - Vol. 10. - P. 765-768.

Hoffner R.J., Slaven E., Perez J. et al. Emergency department presentations of typhoid fever // J. Emerg. Med. - 2000. - Vol. 19. -

P. 317-321.

Castro V.J., Nacht R. Cocaine-induced bradyarrhythmia: an unsuspected cause of syncope // Chest. - 2000. - Vol. 117. - P. 275-277.

Galetta F., Franzoni F., Prattichizzo F. et al. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa // J. Adolesc. Health. - 2003. - Vol. 32. - P. 416-421.

Mont L., Castro J., Herreros B. et al. Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. - 2003. - Vol. 42. - P. 808-813.

Garrigue S., Bordier P., Barold S.S. et al. Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing? // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 27. - P. 204-211.

Koehler U., Becker H.F., Grimm W. et al. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol. 139. - P. 142-148.

Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 2054-2072.

Ferrer M.I. The sick sinus syndrome in atrial disease // *JAMA.* - 1968. - 206. - P. 645-646.

Ferrer M.I. The sick sinus syndrome // *Hosp. Pract.* - 1980. - Vol. 15. - P. 79-89.

Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E. et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome // *Lancet.* - 1997. - Vol. 350. - P. 1210-1216.

Sutton R., Kenny R.A. The natural history of sick sinus syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1986. - Vol. 9. - P. 1110-1114.

Myerburg R.J., Estes D., Zaman L. et al. Outcome of resuscitation from bradyarrhythmic or asystolic prehospital cardiac arrest // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1984. - Vol. 4. - P. 1118-1122.

Sgarbossa E.B., Pinski S.L., Maloney J.D. et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities // *Circulation.* - 1993. - Vol. 88. - P. 1045-1053.

Manios E.G., Kanoupakis E.M., Mavrakis H.E. et al. Sinus pacemaker function after cardioversion of chronic atrial fibrillation: is sinus node remodeling related with recurrence? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2001. - Vol. 12. - P. 800-806.

Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing // *Eur. Heart J.* - 1981. - Vol. 2. - P. 455-459.

Simons G.R., Sgarbossa E., Wagner G. et al. Atrioventricular and intraventricular conduction disorders in acute myocardial infarction: a reappraisal in the thrombolytic era // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 21. - P. 2651-2663.

Zimetbaum P.J., Josephson M.E. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 933-940.

Hindman M., Wagner G.S., JaRo M. et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality and one year follow-up // *Circulation.* - 1978. - Vol. 58. - P. 679-688.

Behar S., Zissman E., Zion M. et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - Vol. 72. - P. 831-834.

Col J.J., Weinberg S.L. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1972. - Vol. 29. - P. 344-350.

Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.-J., et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2256-2295.

Josephson M.E. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 4th edn, 2008. Philadelphia, PA: Solution (Lippincott Williams & Wilkins).

Rosen K.M., Rahimtoola S.H., Chuquimia R. et al. Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance // *Circulation.* - 1971. - Vol. 43. - P. 491-502.

Dhingra R.C., Palileo E., Strasberg B. et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block // *Circulation.* - 1981. - Vol. 64. - P. 1265-1271.

McAnulty J.H., Rahimtoola S.H. Bundle branch block // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1984. - Vol. 26. - P. 333-354.

Dhingra R.C., Denes P., Wu D. et al. Syncope in patients with chronic bifascicular block: significance, causative mechanisms and clinical implications // *Ann. Intern. Med.* - 1974. - Vol. 81. -

P. 302-306.

Wiberg T.A., Richman H.G., Gobel F.L. The significance and prognosis of chronic bifascicular block // *Chest*. - 1977. - Vol. 71. -

P. 329-334.

Scheinman M.M., Peters R.W., Sauve M.J. et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing // *Am. J. Cardiol.* - 1982. - Vol. 50. -

P. 1316-1322.

McAnulty J.H., Rahimtoola S.H., Murphy E. et al. Natural history of 'high risk' bundle branch block: final report of a prospective study // *N. Engl. J. Med.* - 1982. - Vol. 307. - P. 137-143.

Englund A. Electrophysiological studies in patients with bifascicular block (thesis). Stockholm: karolinska Institute.

Dhingra R.C., Wyndham C., Bauernfeind R. et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block // *Circulation*. - 1979. - Vol. 60. - P. 1455-1464.

Petrac D., Radic B., Birtic K. et al. Prospective evaluation of infrahisal second-degree AV block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1996. -

Vol. 19. - P. 784-792.

Lichstein E., Aithal H., Jonas S. et al. Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24. hour Holter monitoring // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1982. - Vol. 5. - P. 185-189.

Nicolin M., Dragulescu S.I., Petrescu L.P. Electrophysiologic noninvasive parameters in patients with sick sinus syndrome and syncopal attacks. Rom // *J. Intern. Med.* - 1994. - Vol. 32. - P. 143-152.

Kinlay S., Leitch J.W., Neil A. et al. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 124. - P. 16-20.

Krahn A.D., Klein G.J., Skanes A.C. et al. Use of the implantable loop recorder in evaluation of patients with unexplained syncope // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14(Suppl.9): S70-S73.

Krahn A.D., Klein G.J., Skanes A.C. et al. Insertable loop recorder use for detection of intermittent arrhythmias // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 27. - P. 657-664.

Wu D.L., Yeh S.J., Lin F.C. et al. Sinus automaticity and sinoatrial conduction in severe symptomatic sick sinus syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1992. - Vol. 19. - P. 355-364.

Linzer M., Yang E.H., Estes N.A. III, et al. Diagnosing syncope. Part 2: unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 127. - P. 76-86.

Krahn A.D., Klein G.J., Yee R. et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 46-51.

Horowitz L.N., Kay H.R., Kutalek S.P. et al. Risks and complications of clinical cardiac electrophysiologic studies: a prospective analysis of 1,000. consecutive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1987. - Vol. 9. -

P. 1261-1268.

Das G., Talmers F.N., Weissler A.M. New observations on the effects of atropine on the sinoatrial and atrioventricular nodes in man // *Am. J. Cardiol.* - 1975. - Vol. 36. - P. 281-285.

Hoffman JR. Emergency department management of life-threatening arrhythmias // *Emerg. Med. Clin. North Am.* - 1986. - Vol. 4. - P. 761-774.

Alboni P., Menozzi C., Brignole M. et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome. The THEOPACE study: a randomized controlled trial // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96. - P. 260-266.

Elmqvist R., Senning A., Smyth C.N. (eds.). *Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, 24-27. June 1959, 1960.* London. - P. [Iliffe & Sons,] pp. 253-254.

Furman S., Robinson G. The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block // *Surg. Forum*. - 1958. - Vol. 9. -

P. 245-248.

Mond H.G., Irwin M., Ector H., Proclemer A. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2005 // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 1202-1212.

Pacemaker implant rates 2007. Available at: [http:// www.eucomed.org](http://www.eucomed.org) (accessed 21. November 2008).

Vagnini F.J., Gourin A., Antell H.I. et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility // *Ann. Thorac. Surg.* - 1967. - Vol. 4. - P. 431-439.

Tyers G.F. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1970. - Vol. 59. - P. 211-217.

Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1994. - Vol. 17. - P. 1974-1979.

Bernstein A.D., Camm A.J., Fletcher R.D. et al. The NASPE/BPEG generic pacemaker code for antibradyarrhythmia and adaptive-rate pacing and antitachyarrhythmia devices // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1987. - Vol. 10. - P. 794-799.

Bernstein A.D., Daubert J.C., Fletcher R.D. et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 260-264.

Da Costa A., Kirkorian G., Cucherat M. et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation. A meta-analysis // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1796-1801.

Kistler P.M., Fynn S.P., Mond H.G. et al. The subpectoral pacemaker implant: it isn't what it seems! // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 27. - P. 361-364.

Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: part I: arrhythmias // *Heart.* - 2009. - Vol. 95. - P. 259-264.

Chauhan A., Grace A.A., Newell S.A. et al. Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1994. - Vol. 17. - P. 2012-2015.

Aggarwal R.K., Connelly D.T., Ray S.G. et al. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems // *Br. Heart J.* - 1995. - Vol. 73. - P. 571-575.

Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/HRS 2008. guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002. guideline for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117: e350-408 // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. e1-e62.

Edhag O., Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101. patients // *Acta Med. Scand.* - 1976. - Vol. 200. - P. 457-463.

Greenberg B., Chatterjee K., Parmley W.W. et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output // *Am. Heart J.* - 1979. - Vol. 98. - P. 742-751.

Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H. et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony // *Circulation.* - 1989. - Vol. 79. - P. 845-853.

Rosenqvist M., Isaaz K., Botvinick E.H. et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 67. - P. 148-156.

Parthenakis F.I., Patrianakos A.P., Simantirakis E.N. et al. CRT and exercise capacity in heart failure: the impact of mitral valve regurgitation // *Euro PACE.* - 2008. - Vol. 10(Suppl.3): iii96-100.

Puggioni E., Brignole M., Gammage M. et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 234-238.

Marketou M.E., Simantirakis E.N., Prassopoulos V.K. et al. Assessment of myocardial adrenergic innervation in patients with sick sinus syndrome: effect of asynchronous ventricular activation from ventricular apical stimulation // *Heart.* - 2002. - Vol. 88. - P. 255-259.

Spragg D.D., Leclercq C., Loghmani M., Prassopoulos V.K. et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 929-932.

Lamas G.A., Ellenbogen K.A. Evidence base for pacemaker mode selection: from physiology to randomized trials // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 443-451.

Toff W.D., Camm A.J., Skehan J.D. - for the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 145-155.

Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome // *Lancet*. - 1994. - Vol. 344. - P. 1523-1528.

Nielsen J.C., Andersen H.R., Thomsen P.E. et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 987-995.

Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E. et al. Arterial thromboembolism in patients with sick sinus syndrome: prediction from pacing mode, atrial fibrillation, and echocardiographic findings // *Heart*. - 1999. - Vol. 81. - P. 412-418.

Lamas G.A., Orav E.J., Stambler B.S. et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1097-1104.

Connolly S.J., Kerr C.R., Gent M. et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 1385-1391.

Skanes A.C., Krahn A.D., Yee R, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 167-172.

Newman D., Lau C., Tang A.S. et al. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 145. - P. 430-437.

Kerr C.R., Connolly S.J., Abdollah H. et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: effects of physiological pacing during long-term follow-up // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 357-362.

Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O. et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 1854-1862.

Tang A.S., Roberts R.S., Kerr C. et al. Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 3081-3085.

Padeletti L., Purefellner H., Adler S.W. et al. Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 1189-1195.

Mitchell A.R.J., Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? // *Euro PACE*. - 2004. - Vol. 6. - P. 351-362.

Israel C.W., Hohnloser S.H. Pacing to prevent atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14(Suppl.9): S20-S26.

Carlson M., Ip J., Messenger J., Beau S. et al. Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial [ADOPT] Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Overdrive Pacing Trial [ADOPT] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 627-633.

Lee M.A., Weachter R., Pollak S. et al. ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1926-32.

Knight B.P., Gersh B.J., Carlson M.D. et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: Science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology [Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias] and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 240-243.

Heldman D., Mulvihill D., Nguyen H. et al. True incidence of pacemaker syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1990. - Vol. 13. - P. 1742-1750.

- Sulke A.N., Chambers J.B., Sowton E. The effect of atrio-ventricular delay programming in patients with DDDR pacemakers // *Eur. Heart J.* - 1992. - Vol. 13. - P. 464-472.
- Sulke N., Dritsas A., Chambers J. et al. Is accurate rate response programming necessary? // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1992. - Vol. 13. - P. 1031-1044.
- Perrins E.J., Morley C.A., Chan S.L. et al. Randomised controlled trial of physiological and ventricular pacing // *Br. Heart J.* - 1983. - Vol. 50. - P. 112-117.
- Kristensson B.E., Arnman K., Smedgård P. et al. Physiological versus single-rate ventricular pacing: a double-blind cross-over study // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1985. - Vol. 8. - P. 73-84.
- Connolly S.J., Kerr C., Gent M. et al. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 578-583.
- Rinfret S., Cohen D.J., Lamas G.A. et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 165-172.
- Healey J.S., Toff W.D., Lamas G.A. et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 11-17.
- Dretzke J., Toff W.D., Lip G.Y.H. et al. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. - S. 2: CD003710.
- Andersen H.R., Svendsen J.H. The Danish multicenter randomized study on atrial inhibited versus dual-chamber pacing in sick sinus syndrome (the DANPACE study) // *Heart Drug.* - 2001. - Vol. 1. - P. 67-70.
- Mond H.G., Barold S.S. Dual chamber, rate adaptive pacing in patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: protective measures for rate control // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1993. - Vol. 16. - P. 2168-2185.
- Wilcock B.L., Cook J.R., Epstein A.E. et al. DAVID. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 3115-3123.
- Steinberg J.S., Fischer A., Wang P. et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 359-365.
- Gillis A.M., Pürerfellner H., Israel C.W. et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 29. - P. 697-705.
- Pioger G., Leny G., Nitzsché R. et al. AAsafeR limits ventricular pacing in unselected patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30(Suppl.1): S66-S70.
- Sweeney M.O., Bank A.J., Nsah E. et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 1000-1008.
- Funck R.C., Boriani G., Manolis A.S. et al. The MINERVA study design and rationale: A controlled randomized trial to assess the clinical benefit of minimizing ventricular pacing in pacemaker patients with atrial tachyarrhythmias // *Am. Heart J.* - 2008. - Vol. 156. - P. 445-451.
- Quesada A., Botto G., Erdogan A. et al. Managed ventricular pacing vs. conventional dual-chamber pacing for elective replacements: the PreFER MVP study: clinical background, rationale, and design // *Euro PACE.* - 2008. - Vol. 10. - P. 321-326.
- Medtronic-Vitatron. - Vitatron GmbH. A randomized, prospective multicenter study to determine the incidence of atrial fibrillation and heart failure in correlation to stimulation modes of pacemakers (Mode Evaluation in Sick Sinus Syndrome Trial - MODEST). In *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00161551>. NLM Identifier: nCT00161551. (accessed 23. October 2008).
- Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 1845-1853.

Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 873-880.

Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2140-2150.

Cleland J.G., Daubert J.-C., Erdmann E. et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase] // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1928-1932.

Baker C.M., Christopher T.J., Smith P.F. et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60. consecutive patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1166-1171.

Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N. et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 1258-1263.

Leclercq C., Cazeau S., Lellouche D. et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30(Suppl.1): S23-S30.

Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C. et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study) // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 1160-1165.

Kindermann M., Hennen B., Jung J. et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1927-1937.

Albertsen A.E., Nielsen J.C., Poulsen S.H. et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50. consecutive patients // *Euro PACE.* - 2008. - Vol. 10. - P. 314-320.

Curtis A.B., Adamson P.B., Chung E. et al. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 965-971.

Funck R.C., Blanc J.-J., Mueller H.H. et al. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study // *Euro PACE.* - 2006. - Vol. 8. - P. 629-635.

Aggarwal R.K., Connelly D.T., Ray S.G. et al. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems // *Br. Heart J.* - 1995. - Vol. 73. - P. 571-575.

Goldstein D.J., Losquadro W., Spotnitz H.M. Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 21. - P. 1730-1734.

Giudici M.C., Barold S.S., Paul D.L. et al. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 27. - P. 358-360.

Bernstein A.D., Irwin M.E., Parsonnet V. Report of the NASPE Policy Conference on antibradycardia pacemaker follow-up: antibradycardia-pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1994. - Vol. 17. - P. 1714-1729.

Sutton R. Guidelines for pacemaker follow up. Report of a British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) policy conference on pacemaker follow up // *Heart.* - 1996. - Vol. 76. - P. 458-460.

Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30(Suppl.1): S2-S12.

Marzegalli M., Lunati M., Landolina M. et al. Remote Monitoring of CRT-ICD: The Multicenter Italian CareLink Evaluation-Ease of Use, Acceptance, and Organizational Implications // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 1259-1264.

Chen J., Wilkoff B.L., Choucair W. et al. Design of the Pacemaker REmote Follow-up Evaluation and Review (PREFER) trial to assess the clinical value of the remote pacemaker interrogation in the management of pacemaker patients // *Trials*. - 2008. - Vol. 3. - P. 18.

Petch M. Driving and heart disease // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 1165-1177.

Pinski S.L., Trohman R.G. Interferences in implantable cardiac devices, Part I // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1367-1381.

Niehaus M., Tebbenjohanns J. Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators // *Heart*. - 2001. - Vol. 86. - P. 246-248.

Hayes D.L., Wang P.J., Reynolds D.W. et al. Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 36. - P. 1473-1479.

Kolb C., Schmieder S., Lehmann G. et al. Do airport metal detectors interfere with implantable pacemakers or cardioverter-defibrillators? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 2054-2059.

Pinski S.L., Trohman R.G. Interferences in implantable cardiac devices, Part II // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1496-1509.

Roguin A., Schwitter J., Vahlhaus C. et al. Magnetic resonance imaging in individuals with cardiovascular implantable electronic devices // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 336-346.

Streem S.B. Contemporary clinical practice of shock wave lithotripsy: a reevaluation of contraindications // *J. Urol.* - 1997. - Vol. 157. - P. 1197-1203.

Last R. Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers. // *Br. J. Radiol.* - 1998. - Vol. 71. - P. 4-10.

Solan A.N., Solan M.J., Bednarz G. et al. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2004. - Vol. 59. - P. 897-904.

Senthuran S., Toff W.D., Vuylsteke A. et al. Implanted cardiac pacemakers and defibrillators in anaesthetic practice // *Br. J. Anaesth.* - 2002. - Vol. 88. - P. 627-631.

Pfeiffer D., Tebbenjohanns J., Schumacher B. et al. Pacemaker function during radiofrequency ablation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1995. - Vol. 18. - P. 1037-1044.

Kappenberger L., Linde C., Daubert C. et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group // *Eur. Heart J.* - 1997. - Vol. 18. - P. 1249-1256.

Kappenberger L.J., Linde C., Jeanrenaud X. et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group // *Euro PACE*. - 1999. - Vol. 1. - P. 77-84.

Maron B.J., Nishimura R.A., McKenna W.J. et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind crossover study (M-PATHY) // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2927-2933.

Brignole M., Menozzi C., Lolli G. et al. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 69. - P. 1039-1043.

Connolly S.J., Sheldon R., Roberts R.S. et al. - on behalf of the Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 16-20.

Sutton R., Brignole M., Menozzi C. et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 294-299.

Connolly S.J., Sheldon R., Thorpe K.E. et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: second vasovagal pacemaker study (VPS II): a randomized trial // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289. - P. 2224-2229.

Raviele A., Giada F., Menozzi C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE) // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1741-1748.

- Garrigue S., Bordier P., Jais P. et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 404-412.
- Simantirakis E.N., Schiza S.E., Chrysostomakis S.I. et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 2568-2577.
- Pepin J.-L., Defaye P., Garrigue S. et al. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 25. - P. 343-347.
- Viskin S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2000. - Vol. 11. - P. 593-600.
- Parsonnet V., Bernstein A.D., Lindsay B. Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors // J. Am. Coll. Cardiol. - 1989. - Vol. 13. - P. 917-921.
- Lee K.L., Lau C.P., Tse H.F. et al. First human demonstration of cardiac stimulation with transcutaneous ultrasound energy delivery: implications for wireless pacing with implantable devices // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 877-883.
- Rosen M.R., Brink P.R., Cohen I.S. et al. Cardiac pacing: from biological to electronic - to biological? // Circ. Arrhythmia Electrophysiol. - 2008. - Vol. 1. - P. 54-61.

ГЛАВА 28. НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Jerónimo Farré, Hein J.J. Wellens, José M. Rubio

и Juan Benezet

РЕЗЮМЕ

Термин "наджелудочковые аритмии" включает в себя предсердные ЭС, наджелудочковую тахикардию (НЖТ) и фибрилляцию предсердий (ФП). Понятие НЖТ включает в себя предсердную тахикардию и АВ-узловую тахикардию. ТП считается наиболее частой формой предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*. По частоте встречаемости среди наджелудочковых аритмий на первом месте стоят предсердные ЭС, затем ФП и ТП. Хотя жизненный прогноз у пациентов с пароксизмальными НЖТ нередко благоприятный, их качество жизни чаще всего снижено. У пациентов с WPW-синдромом часто развивается пароксизмальная НЖТ или ФП; в исключительных случаях - внезапная смерть из-за возникновения ФП и трансформации в ЖТ вследствие очень короткого антероградного рефрактерного периода дополнительного проводящего пути. Непароксизмальные формы НЖТ встречаются редко. Постоянные НЖТ могут приводить к тахикардической кардиомиопатии с систолической дисфункцией ЛЖ, которая часто бывает обратима после купирования аритмии. Для установления типа НЖТ необходима ЭКГ в 12 отведениях в сочетании с вагусными или фармакологическими пробами. Пароксизмальная НЖТ может купироваться вагусными приемами, антиаритмическими препаратами, наружной электрической кардиоверсией и стимуляцией. Пароксизмальное ТП обычно купируется наружной электрической кардиоверсией и сверхчастотной стимуляцией предсердий. Хотя пароксизмальные и постоянные НЖТ разнообразны по локализации и механизмам возникновения, их обычно можно лечить с помощью техники катетерной абляции. Электроанатомическое картирование и навигационные системы способствуют проведению абляции сложных форм предсердной тахикардии. В современной практике хирургическое лечение НЖТ не играет существенной роли. Пациентам, у которых нельзя выполнить абляцию, может потребоваться длительная антиаритмическая медикаментозная терапия для профилактики рецидивов НЖТ.

ВВЕДЕНИЕ

НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Наджелудочковые аритмии представляют собой нарушения образования импульса, которые возникают в структурах, расположенных выше места деления пучка Гиса. Наджелудочковые тахикардии, характеризующиеся формированием более частого импульса, чем необходимо, включают в себя НЖТ и ФП. Понятие НЖТ включает предсердную тахикардию и АВ-узловые

тахикардии и исключает ФП. ТП представляет собой наиболее распространенную форму предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*. Синусовая тахикардия считается физиологически активным ответом, за исключением так называемой неадекватной синусовой тахикардии и синдрома постуральной ортостатической тахикардии. АВ-узловые тахикардии - это АВ-узловая реципрокная тахикардия; АВ-реципрокная тахикардия, включающая дополнительный путь проведения, непароксизмальную узловую тахикардию и постоянную узловую реципрокную тахикардию, использующую дополнительный путь проведения с удлинением времени проведения в качестве ретроградного пути круга. Наджелудочковые аритмии также охватывают предсердные и АВ-узловые ЭС, нарушения функции синусового узла, миграцию синусового водителя ритма и нижнепредсердные ритмы.

В течение последних 40 лет с помощью катетерного картирования и стимуляционных методов были установлены источники происхождения и проводящие пути НЖТ. Это позволило определить новые ЭКГ-признаки и привело к развитию абляционной техники, вначале хирургических, а затем и катетерных методов. Недавно с помощью электроанатомического катетерного картирования и навигационных систем стала возможной 3D-реконструкция камер сердца, соединяющей эти морфологические модели с анатомией сердечно-сосудистой системы, полученной с помощью МРТ, МСКТ или ротационной рентгеноконтрастной ангиографии. Правильно расположить катетеры-электроды в сердце можно без рентгеновского контроля, используя инструменты для навигации катетера с помощью дистанционного управления.

ВИДЫ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ

Термин "пароксизмальная" относится к НЖТ, представляющей внезапный, обычно периодически повторяющийся, эпизод, а "непароксизмальная" - употребляется по отношению к фазово-продолжающейся наджелудочковой тахиаритмии. Этот вид тахиаритмии может быть "вторичной" (связанной с дополнительными триггерами), такими как непароксизмальная узловая тахикардия, или "первичной" (возникающей без провоцирующих факторов), такой как первичная постоянная НЖТ. "Постоянные" или "непрерывные" - это НЖТ, которые регистрируются постоянно или продолжаются более 50% времени при длительном мониторинге. Устойчивыми НЖТ считаются такие тахикардии, длящиеся более 30 с; неустойчивые - характеризуются менее длительными эпизодами. У пациентов с постоянной формой НЖТ может развиваться систолическая дисфункция ЛЖ (тахикардическая кардиомиопатия).

С точки зрения эпидемиологии, только предсердные ЭС (ФП не включены в эту главу, см. главу 29) и ТП считаются относительно распространенными аритмиями. Риск развития наджелудочковых аритмий меняется с возрастом. Частота возникновения заболеваний с использованием графиков Каплана-Майера была бы более значимой, чем доступные величины "частота заболеваний", "распространенность" или "совокупная частота заболеваний".

ПРЕДСЕРДНЫЕ И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ УЗЛОВЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Предсердные ЭС, или предсердные преждевременные сокращения представляют собой участки деполяризации в миокарде предсердий, которые возникают раньше ожидаемого волнового фронта нормальной СА-активации (рис. 28.1). Предсердные экстрасистолы отличаются от АВ-узловых экз-импульсов, первичными в развитии которых становятся структуры, лежащие за пределами предсердий. Предсердные ЭС обычно берут начало в областях, отличных от нормального водителя ритма (синусового узла), и также относятся к "предсердным эктопиям". Предсердные ЭС могут быть изолированными или возникать парами (две последовательные предсердные ЭС); могут вызвать пробежку повторных предсердных ответов, ФП, ТП или реже какую-либо форму НЖТ.

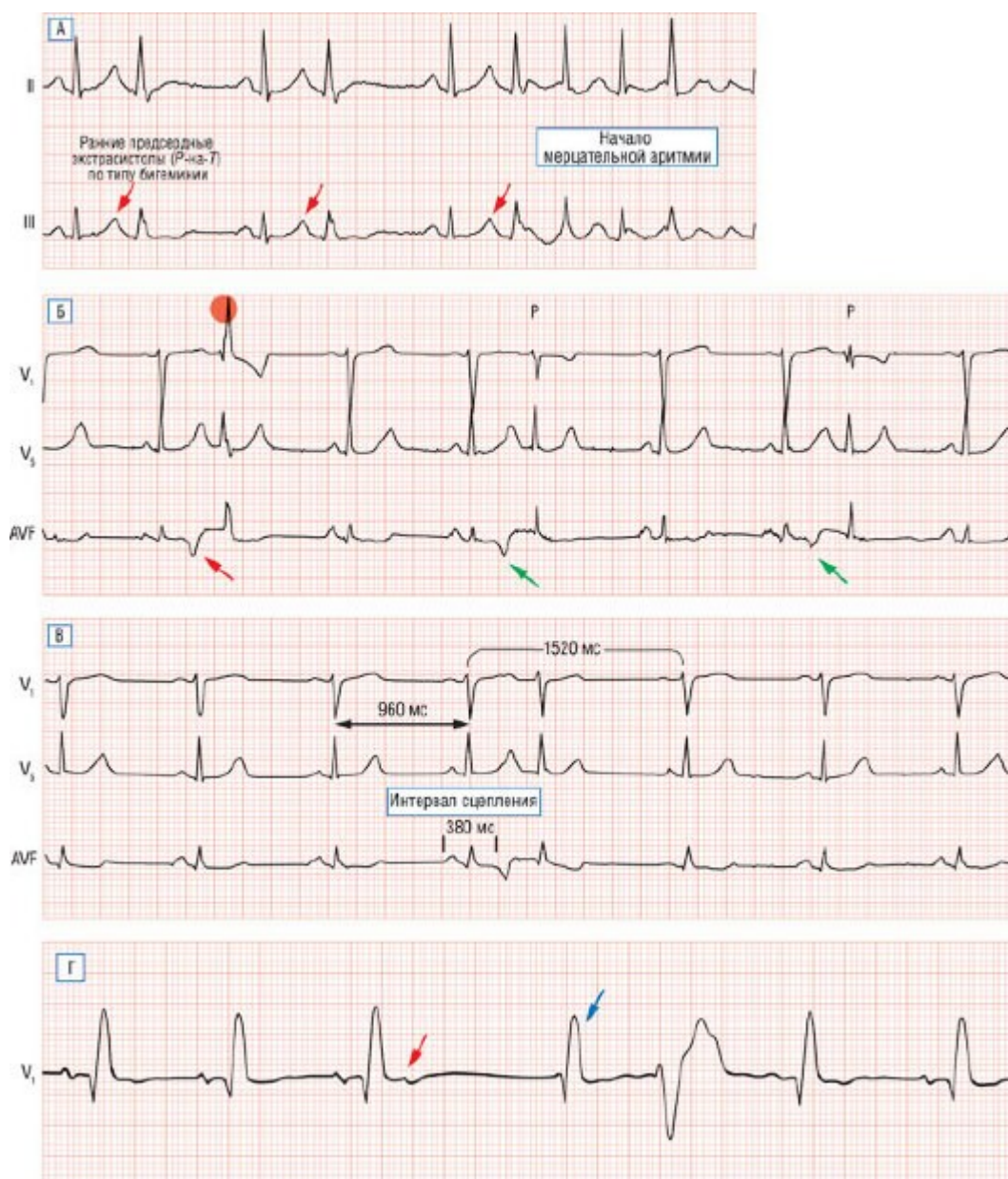


Рис. 28.1. А - ранние предсердные ЭС (Р-на-Т) по типу бигеминии, предшествующие началу ФП. Б - предсердные ЭС (красная стрелка) проводятся на желудочки с абберацией по типу БПНПГ (красный круг). В отведении AVF реполяризация, предшествующая ранним желудочковым деполяризациям (стрелки), независимо от морфологии комплекса QRS, отличается от таковой, наблюдаемой в сердечных циклах, следующих за преждевременным сокращением. Две последние предсердные ЭС (зеленые стрелки) сопровождаются узким QRS, форма которого отличается от желудочкового комплекса, следующего за нормальным синусовым зубцом Р. В - тот же пациент, что и на вставке А. Предсердная ЭС с интервалом сцепления 380 мс сопровождается комплексом QRS, идентичным по морфологии таковому после синусового зубца Р. Постэкстрасистолическая пауза является некомпенсаторной (см. текст). Г - блокированная предсердная ЭС (красная стрелка) приводит к "непредвиденной" паузе. Обратите внимание на изменение конфигурации реполяризации желудочков, включающей блокированную предсердную ЭС. Постэкстрасистолическая пауза в этом случае сопровождается не нормально проведенным синусовым зубцом Р,

а высказывающим комплексом из АВ-соединения (синяя стрелка).

Предсердная ЭС считается наиболее распространенной наджелудочковой аритмией. Низкая частота предсердных ЭС регистрируется при ХМ примерно у 60% молодых здоровых мужчин и женщин и почти постоянно после 50 лет. Их частота увеличивается с возрастом, при наличии органического заболевания сердца и состояний, склонных к развитию ФП (гипертиреоз, артериальная гипертензия, курение, алкогольная интоксикация, СН). У пациентов с "фокальной

ФП" предсердные ЭС обычно регистрируются во время периодов синусового ритма. Хотя предсердные ЭС распространены в раннем периоде после успешной электрической кардиоверсии ФП, остается спорным взаимосвязь их частоты и последующего рецидива ФП. Частые предсердные ЭС во время суточной регистрации ЭКГ у пациентов с острым ишемическим инсультом и недокументированными эпизодами ФП считаются маркерами повышенного риска последующей ФП.

АВ-узловые преждевременные сокращения - это деполяризации, происходящие из АВ-узла и пучка Гиса. Их следует отличать от АВ-узловых эхо-импульсов. Они менее распространены, чем предсердные или желудочковые ЭС.

ПАТОГЕНЕЗ

Предсердные ЭС происходят в результате повышенного автоматизма, триггерной активности или механизма *re-entry*. Предсердные ЭС, возникающие по механизму *re-entry*, следует отличать от АВ-узловых реципрокных эхо-ответов, возникающих в случае возвращения синусового импульса к предсердиям через медленный АВ-узловой путь или скрытый медленно-проводящий дополнительный тракт. Предсердные ЭС, ассоциированные с физической нагрузкой, могут свидетельствовать об их адренергической зависимости, в то время как более высокое распространение ночью или во время отдыха будет указывать на вагусный механизм. ЭС из АВ-соединения возникают из-за повышенного автоматизма или триггерной фокусной активности.

ДИАГНОСТИКА

Предсердные ЭС часто бывают бессимптомными или могут ощущаться как пропущенное сокращение сердца, сердцебиение или тяжелый удар, "биение" в области шеи или покашливание. Предсердные ЭС с клиническими проявлениями обычно отмечаются в покое. Предсердные ЭС с очень коротким интервалом сцепления приводят к сокращению предсердий, которое совпадает с механической систолой желудочков (феномен *P*-на-*T*), приводя к "пушечным волнам" пульса на яремных венах, проявляющихся в виде ударов на шее. Некоторые пациенты с клиническими проявлениями предсердных ЭС становятся чрезвычайно тревожными, иногда могут развиваться панические атаки с потливостью, одышкой, дискомфортом в груди, головокружением, онемением или чувством покалывания вследствие гипервентиляции. Предсердные ЭС часто протекают бессимптомно у пожилых людей, особенно с заболеваниями сердца. Время АВ-проведения, следующее за предсердной ЭС, а также психологический профиль пациентов влияют на проявления клинической симптоматики. Пациенты, перенесшие абляцию по поводу НЖТ, могут объяснять ощущения, обусловленные предсердными ЭС, как "начало тахикардии". В дальнейшем эти ощущения исчезают в результате либо лечения, либо уменьшения частоты предсердных ЭС. Предсердные ЭС с выраженной клинической симптоматикой могут длиться от нескольких минут или даже часов до нескольких недель или месяцев.

Электрокардиографически предсердные ЭС проявляются в виде преждевременного зубца *P*, форма которого обычно отличается от нормального импульса синусового происхождения. Интервал сцепления предсердных ЭС представляет собой время от начала предсердной ЭС до начала предыдущего синусового зубца *P* (см. рис. 28.1, В). Большинство предсердных ЭС "разряжают" синусовый узел, так что пауза, следующая за предсердной ЭС, меньше компенсаторной [интервал от синусового зубца *P*, предшествующего предсердной ЭС, до следующего синусового зубца *P* меньше, чем удвоенная длина синусового цикла (см. рис. 28.1, В)]. Если предсердная ЭС не "разряжает" синусовый узел вследствие входящего блока внутри этой структуры или большого расстояния между местом ее образования и синусовым узлом, постэкстрасистолическая пауза будет компенсаторной. В случаях выраженной синусовой аритмии пауза после предсердной ЭС может быть больше, чем компенсаторная.

У предсердных ЭС с коротким интервалом сцепления экстрасистолический зубец *P* совпадает с предшествующей волной *T*. Этот феномен "*P*-на-*T*" может предвещать развитие ФП (см. рис. 28.1, А). Чем короче интервал сцепления, тем короче рефрактерный период предсердий и тем выше восприимчивость миокарда предсердий к фибрилляции.

Предсердные ЭС обычно проводятся на желудочки. Комплекс *QRS*, следующий за ЭС, может быть идентичным, немного отличающимся или абберантным по сравнению с желудочковыми комплексами синусового ритма (см. рис. 28.1, Б-Г). Абберантные широкие комплексы *QRS* могут возникать в результате развития функциональной блокады ножки пучка Гиса или наличия дополнительного пути проведения, как при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Кроме того, предсердные ЭС могут блокироваться в системе АВ-проведения, приводя к "паузам без видимой причины" на ЭКГ. Важно в таких случаях увидеть деформацию сегмента *ST* и зубца *T* для выявления предсердных ЭС (см. рис. 28.1, Г).

Морфология зубца P определяется местом его образования и нарушением проведения в предсердиях в результате их дилатации, катетерных и хирургических вмешательств, фиброза и влияния антиаритмических препаратов. Предсердные ЭС с коротким интервалом сцепления скрываются предыдущей волной T . Левопредсердные ЭС могут быть отрицательными в отведениях I и AVL и обычно положительными в V_1 . Исключение составляют предсердные ЭС, происходящие из нижнеперегородочной области и коронарного синуса, при этом регистрируются отрицательный зубец P в нижних отведениях и положительный или изоэлектричный зубец P в отведениях I и AVL. Предсердные ЭС из области легочных вен и верхней полой вены могут вызывать ФП. Предсердные ЭС из области левой верхней и правой верхней легочных вен положительные в отведениях II, III и AVF, отрицательные в AVL и преимущественно положительны в V_1 (рис. 28.2). Анатомические срезы сердца, показанные на рис. 28.2, получены с использованием Visible Human Slice and Surface Server с набором данных Visible Human Male and Female Project. Критериями дифференцировки ЭС из области правой верхней легочной вены по сравнению с левой верхней легочной веной считаются длительность зубца P < 120 мс, амплитуда зубца P в отведении I $> 0,05$ мВ и отношение амплитуд зубцов P в отведениях II/III $> 1,25$. О наиболее вероятном происхождении предсердной ЭС из верхних легочных вен свидетельствует сумма амплитуд зубцов P во всех нижних отведениях более 0,3 мВ, но этот критерий имеет ограниченное значение. Предсердные ЭС из области верхней полой вены часто имеют двухфазный или изоэлектричный зубец P в отведении V_1 или двухфазный зубец P в отведении AVL.

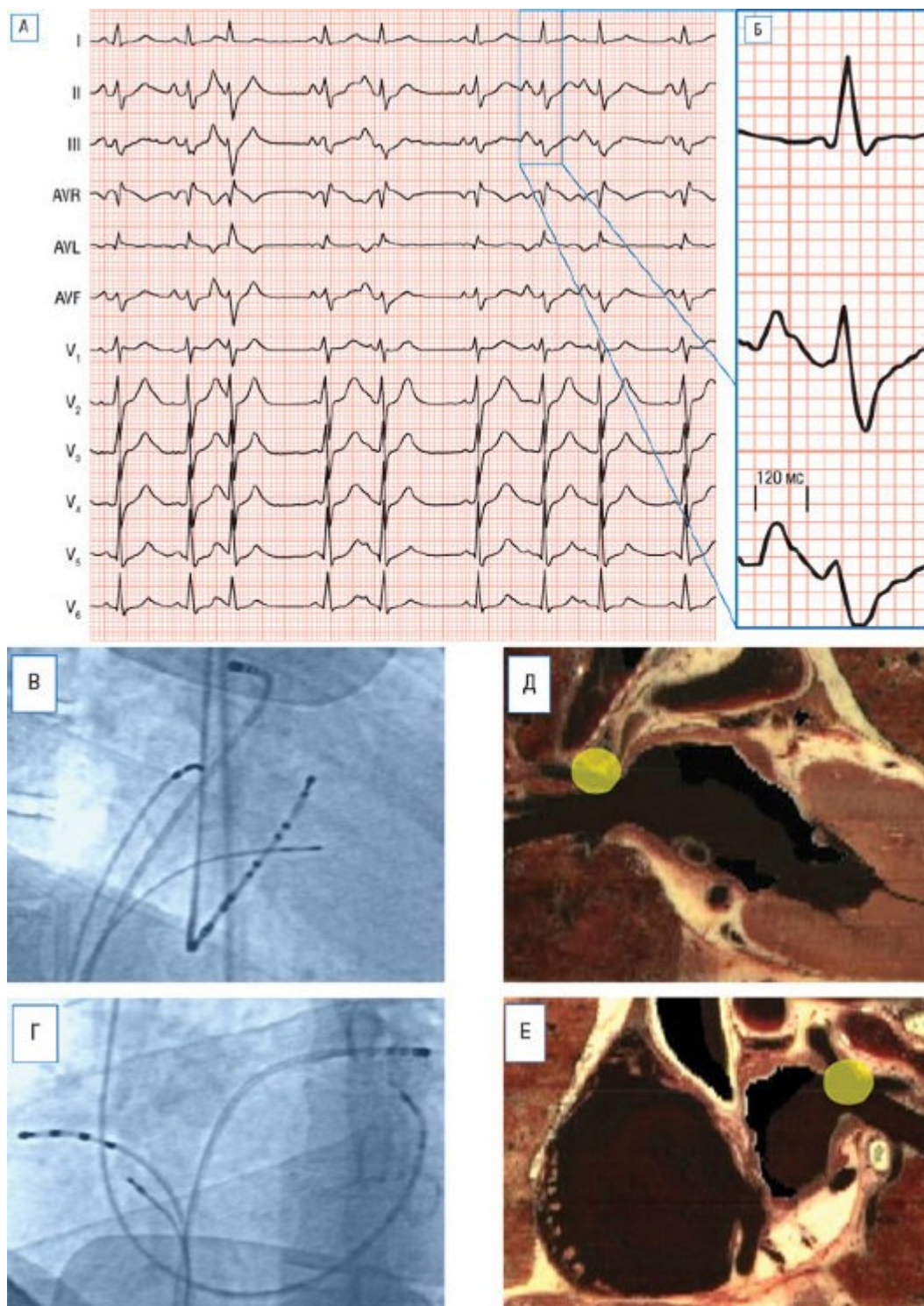


Рис. 28.2. А - предсердная ЭС из соединения между левой верхней легочной веной и ЛП. Экстрасистолические зубцы Р плоские в отведениях I, отрицательные в AVL и AVR, положительные и со сходной амплитудой в отведениях II и III и положительные в V1. Сумма амплитуд зубцов Р во II и III отведениях равна 0,55 мВ. Б - увеличение синего фрагмента, показанного в части (А). Экстрасистолический зубец Р длительностью 120 мс. В, Г - флюорографические изображения в правой передней косой и левой передней косой проекциях, демонстрирующие место абляции этих экстрасистолических комплексов (у пациента также имелась предсердная тахикардия из этого участка). Д, Е - генерированные компьютером срезы сердца в правой передней косой и левой передней косой проекциях соответственно. Желтыми кружками обозначены участки абляции. Источник: EPFL's Visible Human Surface Server, 1998 [14].

Симптоматика, обусловленная АВУРТ, сходна с таковой при желудочковых преждевременных сокращениях и не очень отличается от таковой при предсердных ЭС. Интервал сцепления

измеряется от начала преждевременного комплекса *QRS* до начала предшествующей деполяризации желудочков. Комплекс *QRS* узкий или идентичный нормальному синусовому сокращению либо несколько измененной конфигурации, но все равно длится менее 120 мс. Хотя ЭС могут проводиться на желудочки с аберрантным проведением и шириной комплекса *QRS* более 120 мс, электрокардиографически их необходимо рассматривать как желудочковые по происхождению. Регистрация внутрисердечных потенциалов пучка Гиса позволила бы определить желудочковое или наджелудочковое происхождение этих преждевременных комплексов, но инвазивное исследование никогда не выполняется для установления такого диагноза. После комплекса *QRS* возможно определение ретроградного зубца *P*, но такие зубцы могут быть скрыты деполяризацией желудочков либо деформировать его конечную часть. Приблизительно в 30-50% случаев вентрикулоатриальное проведение отсутствует. В этом случае при отсутствии "разрядки" синусового узла ретроградным зубцом *P* постэкстрасистолическая пауза будет компенсаторной.

ЛЕЧЕНИЕ

Если у пациента нет клинической симптоматики предсердной ЭС, лечение не проводят. При минимальных жалобах пациентам даются некоторые общие рекомендации (исключить курение табака, прием алкоголя, кофеина, снизить массу тела). Приступы предсердной ЭС могут купироваться физическими упражнениями. Если это не помогает, можно попробовать назначить препараты из группы β -адреноблокаторов и, если необходимо, антиаритмические препараты I класса. Большинство пациентов с клиническими проявлениями предсердных ЭС - это относительно молодые люди со структурно нормальными сердцами, которые могут безопасно получать препараты IC класса. Длительные тяжелые спортивные тренировки считаются фактором риска развития ФП или ТП у мужчин старше 30 лет. При жалобах на сердцебиения в покое следует уменьшить интенсивность спортивных тренировок.

НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НЖТ - это тахикардия, исходящая из структур выше места деления пучка Гиса. Включает в себя предсердные тахикардии, ТП, АВ-узловую *re-entry* тахикардию, АВ-реципрокную тахикардию, содержащую один или более дополнительных путей проведения, непароксизмальную узловую тахикардию и первичную постоянную НЖТ. Ширина комплекса *QRS* во время НЖТ обычно составляет 80-100 мс. В особых случаях ЖТ может сопровождаться комплексом *QRS* длительностью менее 120 мс. Напротив, комплекс *QRS* при НЖТ характеризуется длительностью более 120 мс в следующих случаях: наличие постоянной блокады левой или правой ножки пучка Гиса; развитие во время тахикардии функциональной блокады ножки пучка Гиса (абберация); проведение во время тахикардии осуществляется по дополнительному пути. Частота желудочковых сокращений во время НЖТ обычно составляет более 120 в минуту, нередко 140-250 в минуту. Частота предсердных сокращений может быть выше, чем частота сокращений желудочков при предсердных тахикардиях, ТП, и в исключительных случаях при АВ-узловой *re-entry* тахикардии. При АВ-реципрокной тахикардии и наличии дополнительного пути проведения частота сокращений предсердий и желудочков всегда одинаковая.

Большинство пациентов с пароксизмальной НЖТ отмечают сердцебиение, которое начинается внезапно и часто, но не всегда, резко прекращается. Для описания сердцебиения пациенты с АВ-узловой *re-entry* тахикардией или АВ-реципрокной тахикардией могут использовать такие термины, как "вибрирование, частые удары в шее и пульсация рубашки". Хотя пароксизмальная НЖТ всегда заканчивается внезапно, пациент может не ощущать окончания эпизода, если частота сокращений последующего синусового ритма повышается из-за возросшей адренергической активности по эмоциональным или гемодинамическим причинам. Непароксизмальные НЖТ могут быть постоянными или эпизодическими ускоренными ритмами, частота которых составляет более 100 в минуту, но чаще находится в пределах 120-190 в минуту. Первичные непароксизмальные НЖТ называются "постоянными" или "непрерывными" и характеризуются отрезками НЖТ, которые периодически чередуются в течение как минимум 50% времени с нормальным синусовым ритмом или полностью заменяют его.

Примерная распространенность пароксизмальной НЖТ, исключая ТП и предсердную тахикардию, составляет 2,25 на 1000 человек, а частота возникновения - 35 на 100 000 человеко-лет. ТП более распространена - 88/100 000 человеко-лет, составляя от 5 на 100 000 у лиц в возрасте младше 50 лет до 587 на 100 000 у лиц в возрасте старше 80 лет. Непароксизмальные формы НЖТ встречаются реже. Среди пациентов, подвергающихся катетерной абляции, наиболее часто встречающимися аритмиями (около 90%) становятся АВ-узловая *re-entry* тахикардия, АВ-

реципрокная тахикардия с участием дополнительного пути проведения и ТП (ФП в данном случае исключена). Остальные 10% представлены предсердными тахикардиями и непрерывными формами НЖТ.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Хотя большинство пациентов имеют нормальную ожидаемую продолжительность жизни, их качество жизни может быть снижено вследствие:

- симптоматики во время НЖТ;
- частоты и продолжительности приступов;
- необходимости обращения в стационар для лечения;
- чувства тревоги при занятии определенными видами спорта и профессиональной деятельностью;
- опасения появления приступа во время вождения;
- ощущения продолжительной усталости после окончания эпизода НЖТ.

Проблемы, возникающие при применении антиаритмических препаратов, минимизируются, если проводится лечение НЖТ с использованием радиочастотной катетерной абляции. В общей популяции вероятность рецидивирования пароксизмальной НЖТ, исключая ТП, составляет 20% за два года, большинство рецидивов возникает в течение первого года.

В виде исключения, НЖТ может негативно влиять на ожидаемую продолжительность жизни либо по причине прямых последствий аритмии, либо косвенно в результате антиаритмической медикаментозной терапии, осложнений процедуры катетерной абляции или ассоциированных состояний, приводящих к внезапной аритмической смерти. Пароксизмальная НЖТ может быть фатальной, если:

- обмороки приводят к жизнеугрожающей травме;
- перерождается в ФЖ;
- возникают тяжелые эмболии (как при ФП или ТП);
- вызывает острый отек легких у пациентов с систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ;
- приводит к ишемии миокарда у пациентов с основным заболеванием - ИБС.

Постоянная НЖТ может укорачивать ожидаемую продолжительность жизни, если у пациента развивается тахикардическая кардиомиопатия - форма дисфункции ЛЖ, обычно обратимая после устранения аритмии путем радиочастотной абляции. Внезапная смерть может также быть одним из исходов у пациентов с тахикардической кардиомиопатией.

Перерождение ФП в ФЖ у пациентов с синдромом WPW, к сожалению, не единственная ситуация, при которой во время НЖТ может наступить внезапная смерть. Ускоренное АВ-узловое проведение способствует перерождению НЖТ в ФЖ. НЖТ, исключая ФП, может быть основным триггерным механизмом, ответственным за 5-8% предотвращенных случаев внезапной смерти, а менее чем в 50% этих случаев вовлеченными являются дополнительные проводящие пути. Это осложнение чаще встречается у пациентов с органическими болезнями сердца. Обмороки во время НЖТ могут быть вазовагального происхождения и не всегда связаны с очень большой частотой сокращения желудочков. У пациентов с синдромом Бругада может развиться ФП либо АВ-узловая *re-entry* тахикардия или АВ-реципрокная тахикардия. В этих случаях внезапная смерть возникает вследствие ФЖ, а не вследствие НЖТ.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ В 12 ОТВЕДЕНИЯХ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)

Во время эпизодов НЖТ необходимо регистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Большинство доступных устройств цифрового хранения ЭКГ в компьютеризированных системах информации стационара позволяют сохранить лишь десятисекундное изображение ЭКГ в четырех частях по три отведения длительностью по 2,5 с, а также отведение, снятое на ритм во II или V₁ отведениях. Такое представление и хранение ЭКГ приемлемо для амбулаторных пациентов, но не для диагностики и лечения НЖТ, включая вагусные, фармакологические или стимуляционные пробы.

ЭКГ в 12 отведениях во время тахикардии необходимо сравнить с таковой, полученной во время синусового ритма, что позволяет определить место локализации и наличие проводящих путей аритмии. Опытные кардиологи могут идентифицировать АВ-узловую *re-entry* тахикардию, АВ-реципрокную тахикардию, постоянную форму узловой реципрокной тахикардии, истмус-зависимое

ТП и предсердную тахикардию, а также предположить место происхождения фокальной предсердной тахикардии и дифференцировать последнюю форму с предсердной тахикардией с механизмом макро-*re-entry*. У пациентов с повторными сердцебиениями на ЭКГ во время синусового ритма могут проявиться маркеры высокой вероятности НЖТ, такие как:

- предвозбуждение или признаки, соответствующие скрытой форме синдрома WPW;
- блокада пучка Бахмана, определяемая по зубцу *P* ≥ 110 мс, бимодальному в различных отведениях, двухфазному в нижних отведениях, где он имеет широкую положительную начальную часть и узкий отрицательный конечный участок. Эта электрокардиографическая находка считается маркером повышенного риска развития ФП, предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* и ТП (рис. 28.3).

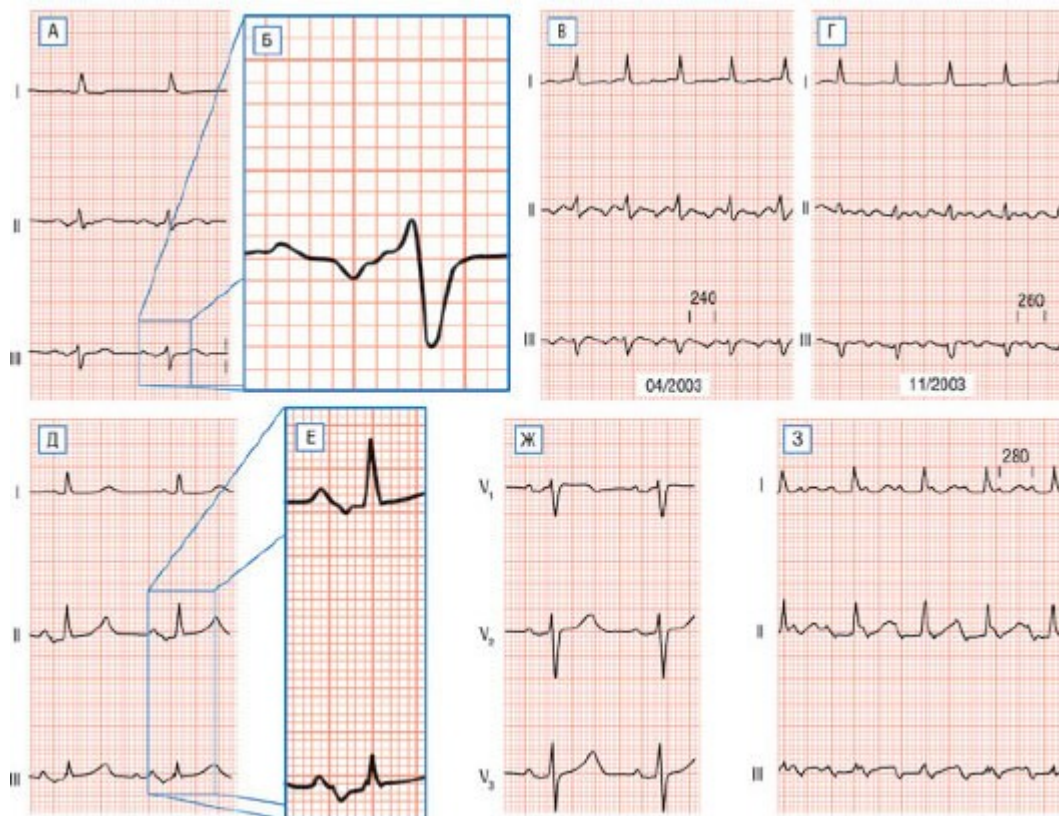


Рис. 28.3. Внутрипредсердная блокада и предсердная тахикардия с механизмом макро-*re-entry*. А - отведения I, II и III у пациента с ХОБЛ. Б - увеличение отведения III, демонстрирующего широкий зубец *P* (180 мс) с отрицательным конечным компонентом, также наблюдаемый в отведении II на (А). В и Г - запись во время двух эпизодов сердцебиений на фоне терапии амиодароном. Демонстрируемый пациент с истмус-зависимым ТП подвергся катетерной абляции. В - ТП можно считать типичным с циркуляцией импульса против часовой стрелки, а демонстрирует атипичное ТП (Г) с циркуляцией импульса по часовой стрелке. Д-З - пациентка с механическим протезом МК: (Д) синусовый ритм; (Е) увеличение отведений II и III, показывающих широкий синусовый зубец *P* (140 мс) с отрицательным конечным компонентом, типичный для блокады пучка Бахмана; отведения V1, V2 и V3 (Ж) во время синусового ритма; отведения I, II и III (З) во время левосторонней предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* (атипичное трепетание) вокруг рубца в ЛП после атриотомии.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)

Амбулаторная суточная или месячная регистрация ЭКГ применяется для оценки симптомов, потенциально обусловленных аритмиями: сердцебиений, головокружения, обмороков, церебральных ишемических атак или внезапной одышки в покое. ХМ имеет небольшое практическое значение, если симптомы возникают редко, а его эффективность выше, если жалобы у пациента появляются ежедневно, довольно часто при предсердных ЭС, но редко у пациентов с НЖТ. Для пациентов с редкими симптомами и без предвозбуждения более подходящими могут

быть месячное мониторирование ЭКГ, периодические регистраторы событий и даже имплантируемые мониторы. Диагностика неадекватной синусовой тахикардии базируется на результатах ХМ. При постоянной НЖТ ХМ может показать временный или постоянный характер течения аритмии.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)

ЭКГ с физической нагрузкой может выполняться, если симптомы аритмии связаны с физической активностью. Индукция НЖТ во время физической нагрузки возникает редко. Тест с физической нагрузкой также используется для стратификации риска у пациентов с синдромом WPW и во время наблюдения пациентов с постоянной НЖТ после проведенной абляции.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Катетерное картирование и стимуляционные исследования показаны для определения природы происхождения и проводящих путей НЖТ у пациентов, являющихся кандидатами для радиочастотной абляции, либо для установления причины пароксизмальных сердцебиений у пациентов с недокументированными аритмиями, когда симптомы становятся тяжелыми или ухудшают качество их жизни. При синдроме WPW ЭФИ до сих пор используется для стратификации риска. С помощью ЭФИ можно дифференцировать синусовую тахикардию от постоянной предсердной тахикардии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Пароксизмальные тахикардии у пациентов без структурной патологии сердца обычно наджелудочковые, хотя в некоторых случаях можно наблюдать идиопатические право- или левожелудочковые тахикардии. ЭФИ позволяет дифференцировать ТП, обусловленное каво-трикуспидальным истмусом, от других типов ТП или предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*, требующих более сложной процедуры абляции.

ВАГУСНЫЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

Вагусные пробы и инфузии определенных препаратов используются у пациентов с НЖТ по диагностическим и терапевтическим причинам. Массаж каротидного синуса предпочитают компрессии глазных яблок. Для проведения массажа каротидного синуса пациент должен лежать в положении на спине с приподнятой шеей, лучше с подушкой под плечами и головой, смотрящей в сторону, противоположную той сонной артерии, на которой предполагается воздействие. Постоянная регистрация ЭКГ должна быть доступна и видна врачу. Массаж проводится приблизительно в течение 5 с сначала с правой, а затем с левой стороны, с минутным интервалом между массажами, используя большой или указательный и средний пальцы вместе над точкой максимальной пульсации сонной артерии с медиальной стороны грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Массаж каротидного синуса не следует выполнять пациентам с цереброваскулярными эпизодами в течение последних трех месяцев или при шуме над областью сонной артерии при аускультации. Диагностический и терапевтический эффект массажа каротидного синуса ограничивается высоким симпатическим тонусом.

Верапамил и аденозин используются в/в по диагностическим и острым терапевтическим причинам у пациентов с НЖТ. Аденозин вводят в/в очень быстро болюсом с последующим промыванием 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Начальная доза 3 мг повторяется каждые 2 мин, при необходимости - повторная доза 6 мг, и третья доза 12 мг (у взрослых можно начинать с дозы в 6 мг). Дозу 12 мг можно повторять, но увеличивать ее не рекомендуется. Если у пациента в анамнезе бронхиальная астма или ХОБЛ, то вместо этого следует использовать верапамил (при отсутствии СН, тяжелой систолической дисфункции ЛЖ или терапии β-адреноблокаторами). У взрослых применяется 5-10 мг верапамила в/в за минуту, а у детей - начинается с дозы 0,15 мг/кг. Действие аденозина длится очень короткое время, а у верапамила продолжается 30 мин, так что вторую дозу следует давать через этот промежуток времени.

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ

Катетерные абляционные воздействия вытеснили хирургию в лечении НЖТ и во многих случаях считаются терапией выбора для большинства пациентов. Осложнения, связанные с катетерной абляцией, зависят от опыта команды интервенционистов, типа НЖТ и технологических возможностей каждого учреждения. Осложнения от рентгеновского воздействия минимизируются использованием хорошего рентгеновского оборудования с низко-частотной импульсной флюороскопией и латеральной или левой косой проекцией. Плоскопанельные системы и средства, хорошо фильтрующие рентгеновские лучи, еще больше уменьшают риск облучения для пациентов и операторов. Электроанатомические навигационные системы позволяют манипулировать внутрисердечными катетерами без рентгенологического контроля. Частота возникновения

пневмоторакса минимизируется при отказе от пункции подключичной вены, хотя подход со стороны яремной вены также может привести к этому осложнению. Катетерные манипуляции редко могут приводить к:

- перфорации сердца с острой или отсроченной тампонадой, требующей дренажа у пациента с полной антикоагуляционной подготовкой;
- повреждению клапанов, возникающему редко при обычном плавном обращении с катетерами;
- смещению тромботических или атероматозных масс с эмболизацией;
- ущемлению катетера в сети Киари, требующему непрерывной тракции в течение нескольких минут;
- рассечению сосудов, которого можно частично избежать при использовании длинных артериальных канюль у пожилых людей;
- транзиторной, но продолжительной механической АВ-блокаде, вследствие травмы АВ-узла или правой ножки пучка Гиса у пациентов с БЛНПГ;
- механической блокаде дополнительных проводящих путей, что может создавать помехи для проведения абляции.

Еще более редким считается нанесение радиочастотного разряда внутрь венечной артерии, полагая, что это желудочковая сторона АВ-борозды. Это осложнение может быть предотвращено тщательным просмотром внутрисердечных электрограмм. Радиочастотная абляция может приводить к возникновению полной АВ-блокады у пациентов с перинодальной предсердной тахикардией, АВ-узловой *re-entry* тахикардией или с септальными дополнительными (перигисальными, перинодальными или верхнепарасептальными), а также в исключительных случаях ТП из КТИ. В редких случаях также отмечалось возникновение АВ-блокады и спазма венечных артерий под действием вагальных рефлексов. Хотя катетерная абляция не должна приводить к смертельным случаям, в то же время отмечаются фатальные исходы, при этом многие из них остаются неописанными. Проблемы, связанные с сосудистым доступом, такие как гематомы, тромбоз бедренной вены, артериовенозные фистулы и бедренные псевдоаневризмы, зависят от навыка врача, а также от интенсивности антикоагулянтной терапии во время или после процедуры. Сосудистые проблемы становятся наиболее частыми осложнениями и могут быть тяжелыми у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Тщательное наложение давящей повязки на длительный срок немедленно после процедуры и наблюдение за паховой областью посредством пальпации, аускультации и в дальнейшем УЗИ - обязательные меры по ранней идентификации проблем, требующих более специфического лечения.

ПРЕДСЕРДНАЯ ТАХИКАРДИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Предсердная тахикардия представляет собой формирование быстрых предсердных импульсов с частотой 110-240 в минуту, исключительно поддерживаемых предсердным миокардом. Зубцы *P* во время предсердной тахикардии разделены изоэлектрической линией. Данное определение направлено на то, чтобы исключить случаи ТП, которые являются наиболее частой формой предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* и описываются в отдельной главе по дидактическим причинам. Предсердная тахикардия, не включающая ТП, считается наименее часто встречающимся типом НЖТ. Увеличивающееся число процедур радиочастотной абляции у пациентов с ФП приводит к нарастанию числа постабляционных предсердных тахикардий, возникающих по механизмам макро-*re-entry*, фокального *re-entry* и усиленного автоматизма. Некоторые из этих постабляционных предсердных тахикардий по ЭКГ-признакам "напоминают трепетание".

ПАТОГЕНЕЗ

Пароксизмальные, непароксизмальные и постоянные предсердные тахикардии могут быть фокальными или возникающими по механизму макро-*re-entry*. Предсердная тахикардия называется фокальной, когда фронт активации возникает в относительно ограниченной области, из которой деполяризуется остальной миокард предсердий. У некоторых пациентов определяются множественные очаги в предсердиях. Фокальный не означает автоматический, фокальная предсердная тахикардия, индуцируемая и прерываемая при программируемой электрической стимуляции, возникает вследствие триггерной фокальной активности или *re-entry* и называется неавтоматической фокальной предсердной тахикардией. Остальные формы фокальных предсердных тахикардий чаще всего связаны с усиленным или аномальным автоматизмом.

Синусовая узловая реципрокная тахикардия является неавтоматической пароксизмальной фокальной предсердной тахикардией, путь *re-entry* которой остается неидентифицируемым. Ее предсердное проникновение является высоким в области пограничного гребня, вблизи от правопредсердного выхода нормального синусового импульса. Непароксизмальная синусовая тахикардия - это редкая форма непароксизмальной предсердной тахикардии вследствие увеличенного автоматизма синусового узла или нарушения вегетативного баланса, в конечном итоге вызванного циркулирующими антителами к антибетаадренергическим рецепторам. Постуральная ортостатическая тахикардия - это состояние, которое сочетает вегетативные нарушения и непароксизмальную предсердную тахикардию. У этих пациентов развиваются симптоматика и синусовая тахикардия в вертикальном положении в отсутствие ортостатической гипотонии.

Фокальная предсердная тахикардия возникает вдоль пограничного гребня в непосредственной близости от трикуспидального кольца, включая перинодальную область и с венозной стороны различные вено-предсердные соединения (верхняя полая вена-ПП, коронарный синус-ПП, легочные вены-ПП), крышу ЛП и митральное кольцо, и, наконец, ушки правого и ЛП (рис. 28.4, А).

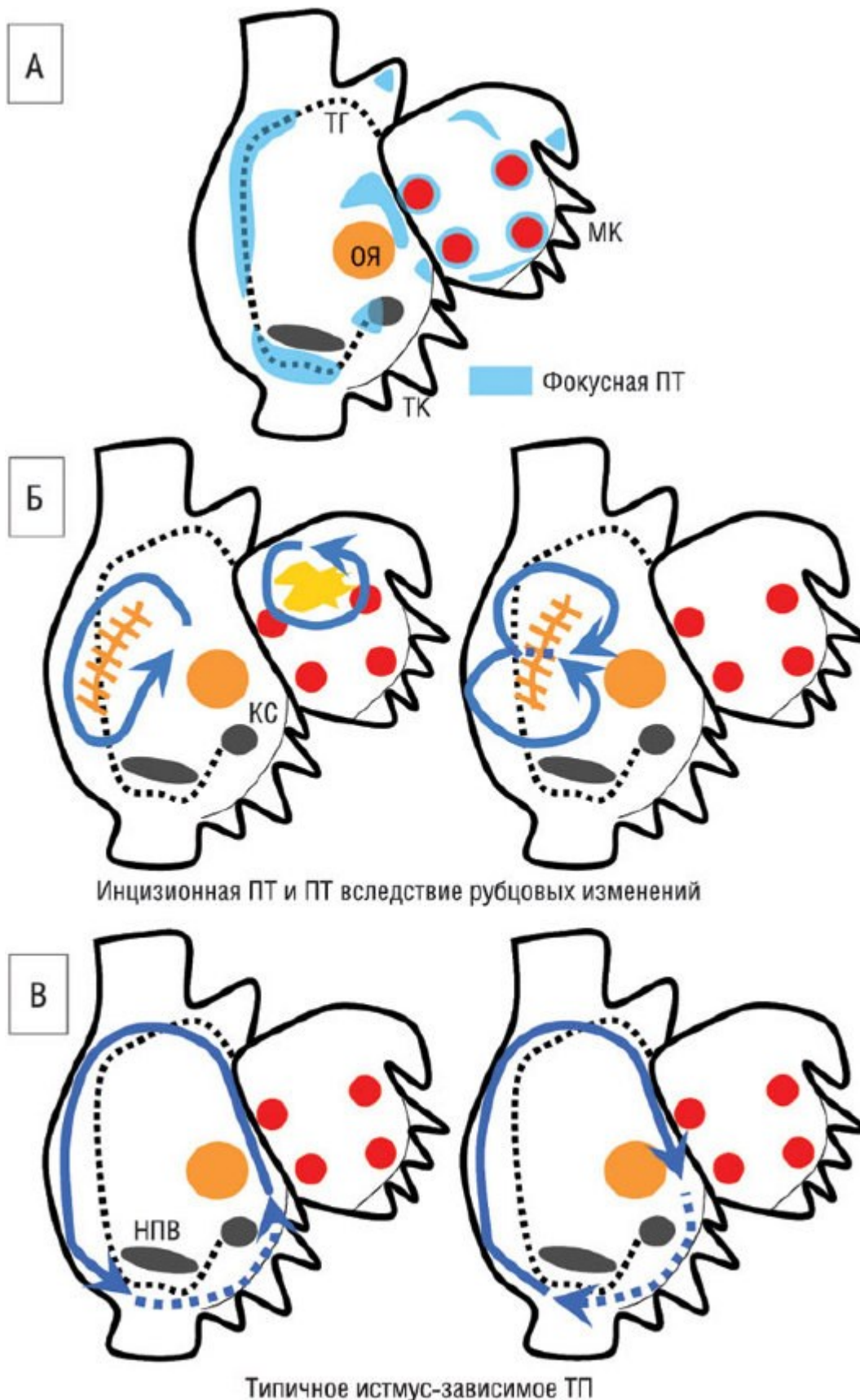


Рис. 28.4. А - локализации фокальных предсердных тахикардий (выделены светло-голубым цветом). Терминальный гребень представлен линией из точек, распространяющихся латерально и вниз от межпредсердной перегородки по направлению к нижнему перешейку и коронарному синусу. Локализация фокальной предсердной тахикардии: вдоль терминального гребня, кольца ТК и МК, перинодальная область, устье коронарного синуса, межпредсердная перегородка, легочные вены и левопредсердные соединения, крыша ЛП и

ушки ЛП и ПП. Б - предсердные тахикардии, возникающие по механизму *re-entry*, связанные с рубцами, или инцизионные. Предсердные тахикардии с механизмом макро-*re-entry* возникает вокруг анатомического препятствия либо поля предсердного фиброза (левый выделенный участок внутри ЛП), либо постхирургического рубца. Инцизионные *re-entry* могут возникать вокруг хирургического рубца (левый выделенный участок в ПП) или через рубец (правый выделенный участок). В - ТП при КТИ против часовой стрелки (круглая стрелка влево). ТП при КТИ по часовой стрелке (круглая стрелка вправо). КС - коронарный синус; НПВ - нижняя полая вена; ОЯ - овальная ямка; ТГ - терминальный гребень; ТК - трикуспидальный клапан.

Предсердная тахикардия с механизмом макро-*re-entry* возникает вокруг анатомически или функционально детерминированного препятствия (рис. 28.4, Б). ТП - это наиболее частая форма предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*, циркулирующей вокруг препятствия в ПП, которое скорее является функциональным, чем анатомическим (рис. 28.4, В). В то время как ТП из КТИ использует круговое движение, существующее в любом сердце, другие формы предсердных тахикардий, возникающие по механизму макро-*re-entry*, развиваются вокруг или сквозь предсердные рубцы различной этиологии, включая хирургическую или катетерную абляцию ФП. Термин "инцизионные" применим к предсердным тахикардиям с механизмом макро-*re-entry*, развивающимся в ответ на рубцевание после хирургической коррекции врожденных пороков сердца [закрытие ДМПП, операции Мастарда или Сеннинга (см. главу 16) при D-транспозиции магистральных артерий, операция Фонтена при атрезии трикуспидального клапана] и операций на МК (также см. главу 21). Некоторые из этих аритмогенных субстратов очень сложны, при этом может существовать более одного круга циркуляции предсердной тахикардии. Пароксизмальная и постоянная предсердная тахикардия может развиваться после процедур абляции ФП и быть следствием макро-*re-entry* и фокального *re-entry* или усиленного автоматизма, и зависит до некоторой степени от типа подхода к абляции ФП. "Сегментарная изоляция легочных вен" может приводить к возникновению фокальных предсердных тахикардий из вновь связанных устьев легочных вен, механизм которых - *re-entry* или экстрасистолическая активация - является спорным. "Охватывающий круговой подход" может генерировать предсердные тахикардии по механизму макро-*re-entry* (периметральные, периустьевые у устьев пульмональных вен или вследствие неполных абляционных линий в верхней или задней стенке ЛП). Абляция ФП, основанная на комплексных фракционированных электрограммах, может приводить к развитию макро-*re-entry* или ФП. В некоторых случаях развитие постабляционных левопредсердных тахикардий потенцируется применением антиаритмиков IC класса и амиодарона. Разнообразные хирургические подходы, используемые в настоящее время для лечения ФП, тоже могут стать причинами для возникновения предсердной тахикардии. Фокальные предсердные тахикардии и предсердные тахикардии с механизмом макро-*re-entry* были описаны после процедур "лабиринт" и в процессе радиочастотной абляции в ЛП.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Предсердная тахикардия может быть пароксизмальной и непароксизмальной, а также либо постоянной, либо возникающей как рецидивирующие эпизоды аритмии. Важнейшими симптомами пароксизмальной предсердной тахикардии считаются сердцебиение, тревога и иногда одышка, головокружение и обмороки. При постоянной предсердной тахикардии жалоб у пациента может и не быть даже при снижении ФВ и некоторой дилатации ЛЖ, иногда больные могут отмечать одышку при нагрузке, или реже - явные признаки СН.

Пароксизмальная неавтоматическая фокальная предсердная тахикардия обычно возникает у пациентов без органических заболеваний сердца и чаще отмечается у женщин (более 70%) в возрасте старше 40 лет. Синусовая узловая реципрокная тахикардия обычно возникает у женщин (80%), у единичных пациентов может также отмечаться АВ-узловая *re-entry* тахикардия. Фокальная автоматическая предсердная тахикардия обычно отмечается у пациентов без органических заболеваний сердца и может быть пароксизмальной, устойчивой непароксизмальной при частых повторных пробежках различной продолжительности или постоянной. Первичная непрекращающаяся фокальная предсердная тахикардия встречается редко - обычно отмечается у детей и молодых людей и может приводить к тахикардической кардиомиопатии. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и кажущейся синусовой тахикардией следует исключить постоянную предсердную тахикардию во время электрофизиологического исследования, поскольку зубцы Р при некоторых фокальных постоянных предсердных тахикардиях могут напоминать синусовые зубцы Р. Это происходит при предсердных тахикардиях, возникающих в месте впадения верхней полой вены в ПП, в ушке ПП, в верхней части пограничного гребня,

правой и левой верхней легочных вен. Частота сокращения предсердий при непрекращающихся предсердных тахикардиях составляет 110-300 в минуту и может отличаться у одного и того же пациента в зависимости от вегетативного тонуса. У некоторых пациентов при ХМ не обнаруживается признаков синусового ритма, в то время как у других обнаруживается синусовый ритм в покое, во время сна и при индукции анестезии.

Предсердные тахикардии с механизмом макро-*re-entry*, развивающиеся после хирургического лечения врожденных заболеваний сердца, служат причиной заболеваемости и, в конечном итоге, смертности. Эти инцизионные предсердные тахикардии с механизмом *re-entry* могут быть пароксизмальными, но часто становятся постоянными с тенденцией к урежению частоты по сравнению с ТП из КТИ, с частотой сокращения предсердий 150-250 в минуту (см. рис. 28.4, Б и 28.5). В случае пароксизмального течения, из-за относительно небольшой частоты сокращения предсердий, у пациента могут развиваться эпизоды АВ-проведения 1:1 с нарушением гемодинамики. В течение первых нескольких месяцев после абляции по поводу ФП может развиваться фокальная или макро-*re-entry* предсердная тахикардия с частотой сокращения предсердий 200-300 в минуту. Эти предсердные тахикардии могут со временем исчезнуть спонтанно или после отмены антиаритмических препаратов.

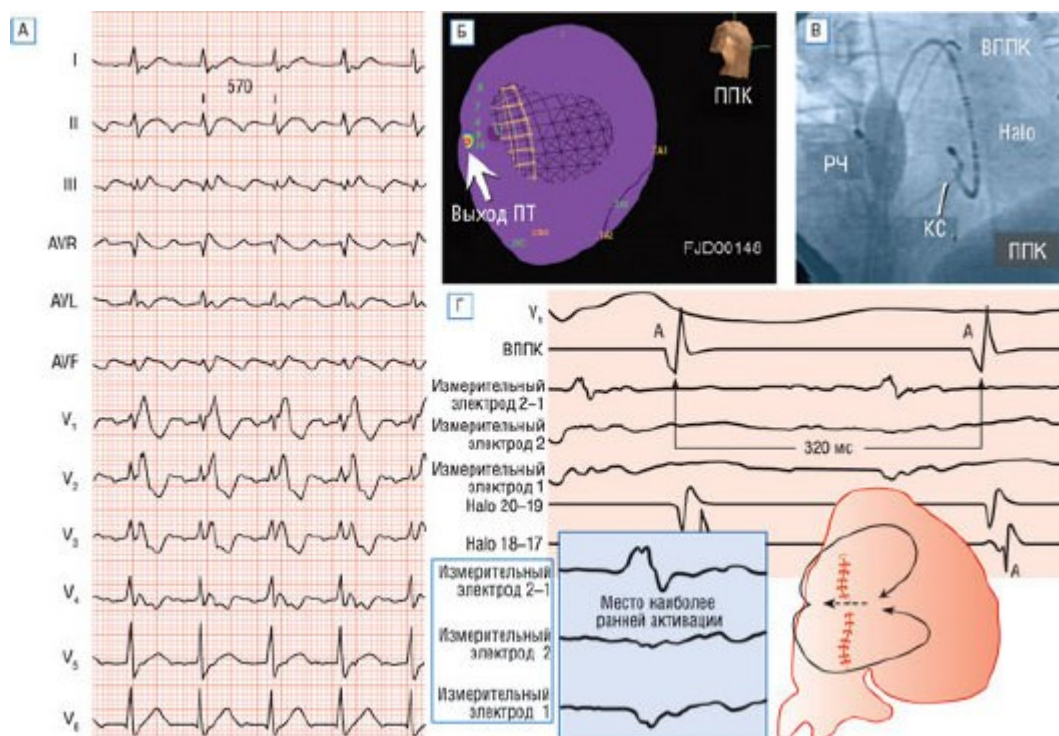


Рис. 28.5. Инцизионная предсердная тахикардия через 18 лет после пластики вторичного отверстия ДМПП. А - поверхностную ЭС во время этой предсердной тахикардии не следует путать с истмус-зависимым ТП. Интервал R-R составляет 570 мс (105 в минуту). Зубцы Р - каудоокраниальные, как при истмус-зависимых ТП с движением импульса против часовой стрелки. Во время электрофизиологического исследования предсердной тахикардии невозможно было осуществить захват из КТИ, свидетельствуя об истмус-независимом механизме. Б и В - с помощью неконтрастной картирующей системы показано, что имеется локальное начало активации, от которой деполяризуется оставшийся миокард ПП. В - исследовательский РЧ (радиочастотный) электрод в месте наиболее ранней активации предсердий (постеролатерально по отношению к хирургической атриотомии). Другие электроды, обозначенные в этой правой боковой проекции ПП, являются квадриполярным КС (коронарный синус) катетером, 20-полярным Halo-катетером и катетером для высоких отделов ПП (ВППК). Г - отведение V1 отражается синхронно с регистрацией из высоких отделов ПП, исследовательского электрода и Halo-катетера. Длина цикла предсердной тахикардии составляет 320 мс (188 в минуту). В середине рассечения предсердия имелся узкий перешеек, электрически связывающий обе стороны хирургического рубца таким образом, что исследовательский электрод регистрировал наиболее раннюю активацию во время предсердной тахикардии.

Предсердные тахикардии с механизмом макро-*re-entry* описаны в связи с электрически "молчащими" областями фиброза предсердий, не имеющими отношения к хирургическому вмешательству или абляции. Связанная с рубцами предсердная тахикардия, обусловленная

механизмом макро-*re-entry*, может развиваться после пластики или протезирования МК (см. рис. 28.3, Б). У некоторых из этих пациентов после многих лет ФП предсердная тахикардия может обнаруживаться как проявление выраженного структурного изменения ЛП.

В/в введение аденозина купирует или временно подавляет многие формы фокальной предсердной тахикардии и не оказывает действия на тахикардии с механизмом макро-*re-entry*. Аденозин-нечувствительная фокальная предсердная тахикардия насчитывает менее 10% всех случаев, возникает вблизи устьев легочных вен или происходит из ПП, она может быть результатом небольшого круга *re-entry*. Аденозин-чувствительные фокальные предсердные тахикардии происходят из широкой зоны в обоих предсердиях.

Мультифокальные предсердные тахикардии или хаотические предсердные ритмы встречаются редко и обычно развиваются у пожилых пациентов с обструктивной болезнью легких, иногда как результат терапии теофиллином. Это встречается достаточно редко у младенцев, детей и молодых взрослых. Младенцы с мультифокальной предсердной тахикардией могут страдать заболеваниями дыхательной системы или органическими болезнями сердца. У детей тахикардия может быть инцизионной и устраняться спонтанно, но при ее персистировании может развиваться тахикардическая кардиомиопатия. У взрослых с обструктивной болезнью легких мультифокальная предсердная тахикардия считается транзиторной по характеру и часто трансформируется в ФП или ТП.

Неадекватная синусовая тахикардия обычно возникает у женщин моложе 50 лет и реже у мужчин и пожилых людей. Пациенты жалуются на сердцебиение и/или слабость или одышку при минимальной физической нагрузке. Нередко пациенты упоминают также головную боль, атипичную боль в грудной клетке, чувство страха, головокружение и, гораздо реже, обмороки. Средняя частота ритма сердца составляет более 90 в минуту во время суточной амбулаторной регистрации ЭКГ с чрезмерно увеличенным ответом на минимальную физическую активность. При первичной форме неадекватной синусовой тахикардии сердце структурно не изменено и нет потенциальных причин для персистирующей синусовой тахикардии (анемия, гипертиреоз, гипоксемия и т.д.). Неадекватная синусовая тахикардия может временно возникать после радиочастотной абляции и вмешательств вблизи от компактного АВ-узла, таких как абляция быстрого пути АВ-узла или перигиссального дополнительного проводящего пути.

Постуральная ортостатическая тахикардия наблюдается у мужчин и женщин, которые говорят о чувстве биения сердца в вертикальном положении. Частота синусового ритма повышается на 30 в минуту и более во время первых 10 мин после принятия вертикального положения. У некоторых пациентов приступы возникают без каких-либо заметных событий в анамнезе, а другие говорят о начале симптоматики после вирусной инфекции, беременности, травмы, хирургического вмешательства или рака. У пациентов с диабетом также могут развиваться симптомы постуральной ортостатической тахикардии.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ЭКГ в 12 отведениях, в сочетании с вагусными или фармакологическими приемами во время тахикардии, позволяет:

- установить предсердную природу аритмии;
- установить фокальный автоматический, неавтоматический или даже механизм макро-*re-entry*;
- локализовать вероятное место выхода в предсердиях при фокальных формах. Усиление электрокардиографических сигналов может облегчить идентификацию зубца *P*.

При автоматической фокальной предсердной тахикардии начальный зубец *P* идентичен последующим зубцам во время тахикардии, и после ее начала может наблюдаться прогрессивное ускорение через несколько ударов (феномен "разогревания"). Перед прекращением автоматической и неавтоматической предсердной тахикардии может быть прогрессивное снижение частоты ритма (феномен "охлаждения"). АВ-проведение во время тахикардии может быть 1:1, 2:1 или более высоких степеней АВ-блокады, в зависимости от частоты сокращения предсердий, функции АВ-узла и влияния препаратов на АВ-узел. Пароксизмальная предсердная тахикардия с блокадой, когда-то считавшаяся типичной аритмией при дигиталисной интоксикации, в настоящее время редко связывается с препаратами наперстянки (рис. 28.6). Если АВ-проведение составляет 1:1, то интервал *R-P* обычно длиннее, чем *P-R* (тахикардия длинного интервала *R-P*) (рис. 28.6, А и 28.7, табл. 28.1). Однако *P-R* больше *R-P* во время предсердной тахикардии может наблюдаться после назначения препаратов, удлиняющих время АВ-узлового проведения, вследствие сопутствующего заболевания АВ-узла или при наличии двойных АВ-узловых путей проведения. Если АВ-проведение составляет 1:1, положительные зубцы *P* в отведениях I, II и III исключают АВ-узловое происхождение. Если зубцы *P* отрицательны в

отведении I и положительны в отведении III, нельзя исключить АВ-реципрокную тахикардию с участием дополнительных путей проведения в области левой свободной стенки. Предсердную тахикардию можно диагностировать, если вагусные или фармакологические пробы приводят к АВ-блокаде, а тахикардия персистирует на уровне предсердий. Вагусная стимуляция у некоторых пациентов с предсердной тахикардией может удлинять интервал *P-P*, а атропин может ускорять тахикардию. Аденозин купирует многие фокальные тахикардии до возникновения АВ-блокады, в этом случае дифференциальная диагностика с механизмом, включающим АВ-соединение, не представляется возможным.

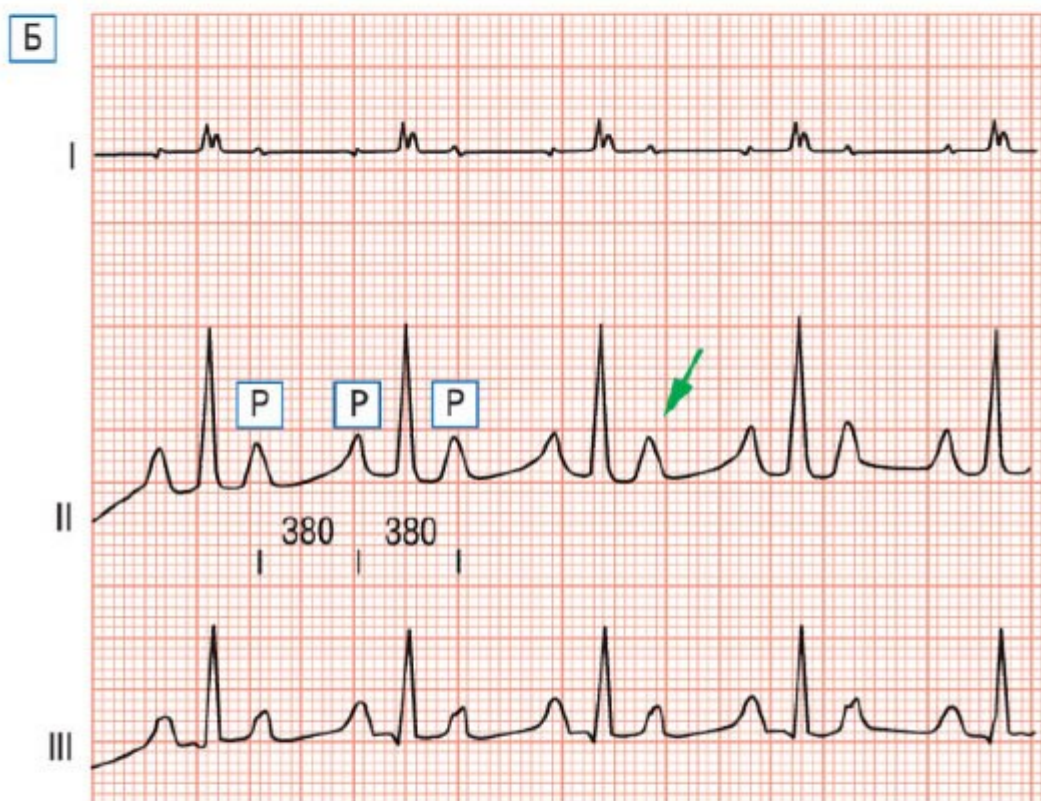
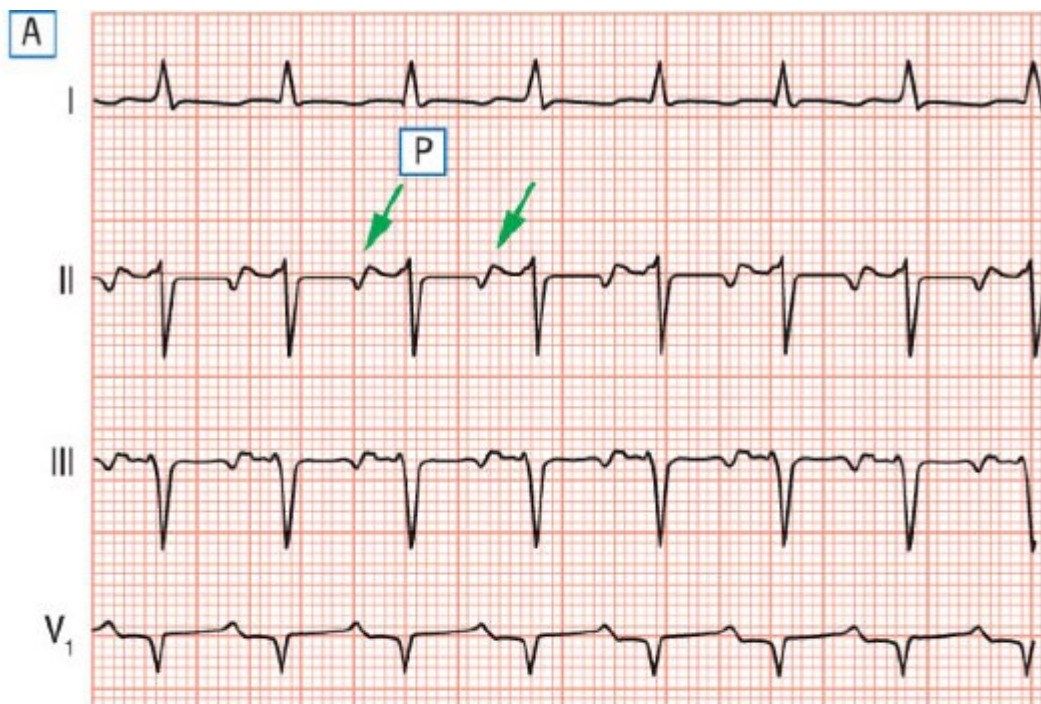


Рис. 28.6. А - фокальная предсердная тахикардия с проведением 1:1 и характеристикой Р-Р<R-P. Предсердный прорыв был в нижней части межпредсердной перегородки, над устьем коронарного синуса, где эта предсердная тахикардия подверглась абляции. Зубцы Р во время тахикардии отрицательно-положительные в отведениях II и III и положительные в отведении V1. Б - предсердная тахикардия с блокадой АВ-проведения 2:1, не связанной с препаратами наперстянки; интервалы Р-Р постоянные (380 мс). Характеристика предсердной активации - кранио-каудальная. Между последовательными зубцами Р имеется изоэлектрическая линия. В - средсердная тахикардия с АВ-блокадой проведения 2:1 у пациента с ХОБЛ и интоксикацией препаратами наперстянки. Активация предсердий - краниокаудальная (положительные зубцы Р в отведениях II и III), и это вентрикулофазная предсердная тахикардия (интервалы Р-Р, включающие комплекс QRS, на 40 мс короче, чем интервалы Р-Р, не включающие деполяризацию желудочков). Этот феномен можно наблюдать при предсердной тахикардии, не связанной с дигоксином.

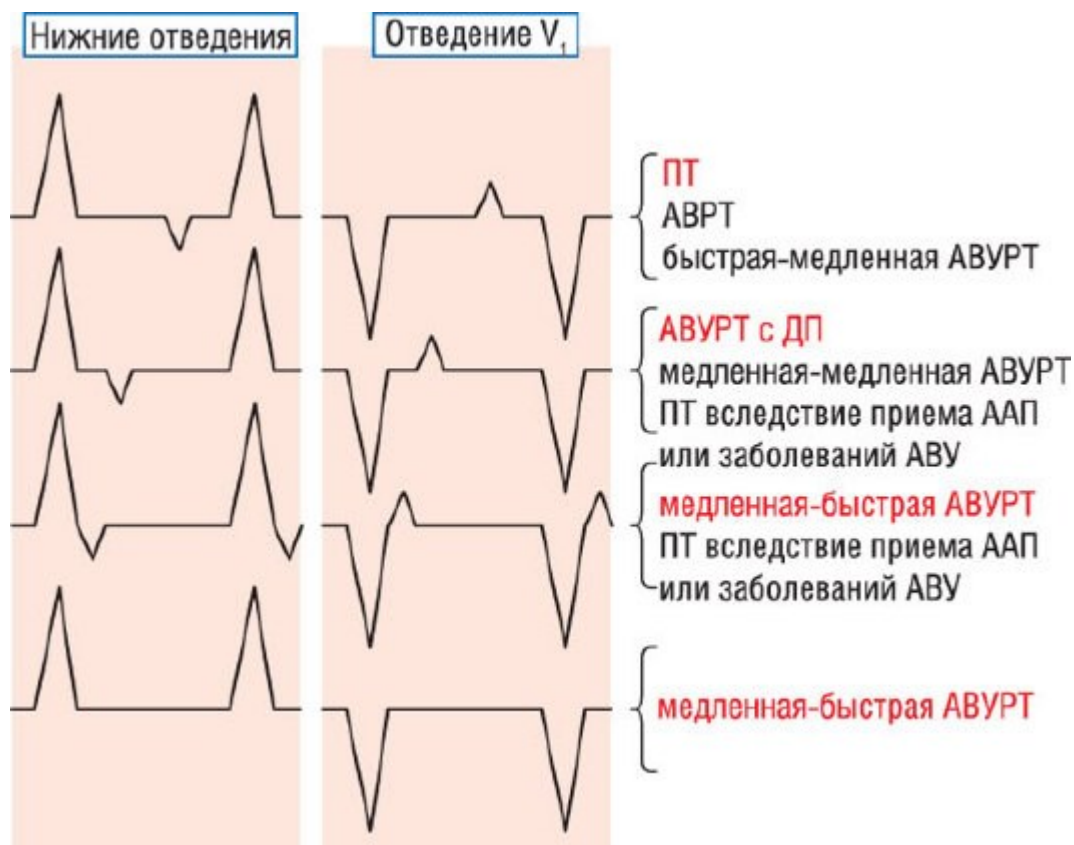


Рис. 28.7. Связь между зубцами Р и желудочковым комплексом во время НЖТ с узкими комплексами QRS и АВ-проведением 1:1. Левая колонка: ЭКГ в нижних отведениях; правая колонка: ЭКГ в отведении V₁. Справа: типы НЖТ, которые могут давать начало каждой из ЭКГ-характеристик (красным шрифтом выделены наиболее типичные из них). ААП - антиаритмические препараты; АВРТ - АВ-реципрокная тахикардия; АВУРТ - АВ-узловая реципрокная тахикардия; ДП - дополнительный путь проведения; ПТ - предсердная тахикардия.

Наличие АВ-блокады во время НЖТ уверенно свидетельствует о предсердном происхождении тахиаритмии. Если наблюдается АВ-соотношение 2:1, то идентификация двух последовательных зубцов Р в пределах цикла R-R считается диагностическим для предсердной тахикардии (рис. 28.6В-С, 28.8 и 28.9). Интервалы P-P с расположенными между ними комплексами QRS могут быть на 20-40 мс короче, чем P-P циклы, не содержащие в себе активацию желудочков. Этот феномен, известный как вентрикулофазная P-P-альтернация, в прошлом считался ассоциированным с интоксикацией сердечными гликозидами, но он может наблюдаться при предсердной тахикардии с АВ-блокадой 2:1 без влияния гликозидов (см. рис. 28.6 и 28.9).

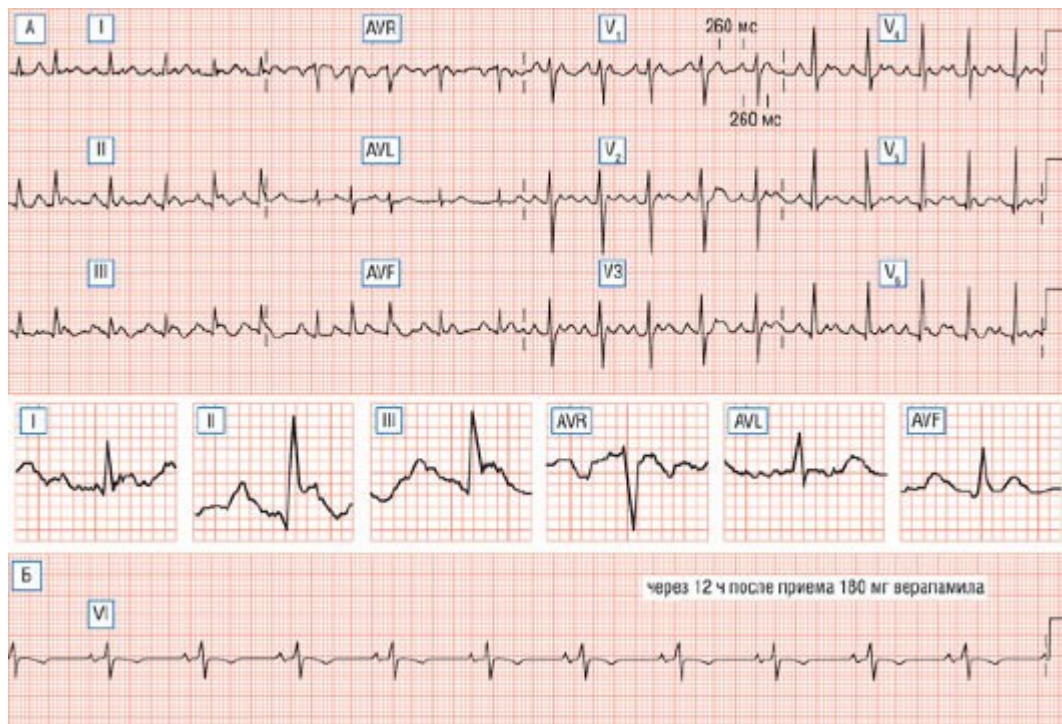


Рис. 28.8. Пароксизмальная тахикардия, чувствительная к верапамилу, из области правой верхней легочной вены у 80-летней женщины. А - ЭКГ в 12 отведениях во время пароксизмальной тахикардии с тахикардическими зубцами Р увеличенного вида в отведениях от конечностей (нижние вставленные фрагменты). Длина цикла пароксизмальной тахикардии постоянная (260 мс). Зубцы Р при пароксизмальной тахикардии положительные в отведениях I, II, III и AVF; отрицательные, двухфазные и низкой амплитуды в AVL и положительные от V1 до V6. Такая конфигурация зубцов Р свидетельствует о происхождении из правой верхней легочной вены. Длина зубцов Р во время тахикардии составляет 120 мс в отведении II, но меньше в I, III и AVF. Пароксизмальные тахикардии этой локализации могут иметь зубцы Р <120 мс. Эта пароксизмальная тахикардия, не полностью подавляемая флекаинидом, полностью прекращается после введения верапамила (Б).

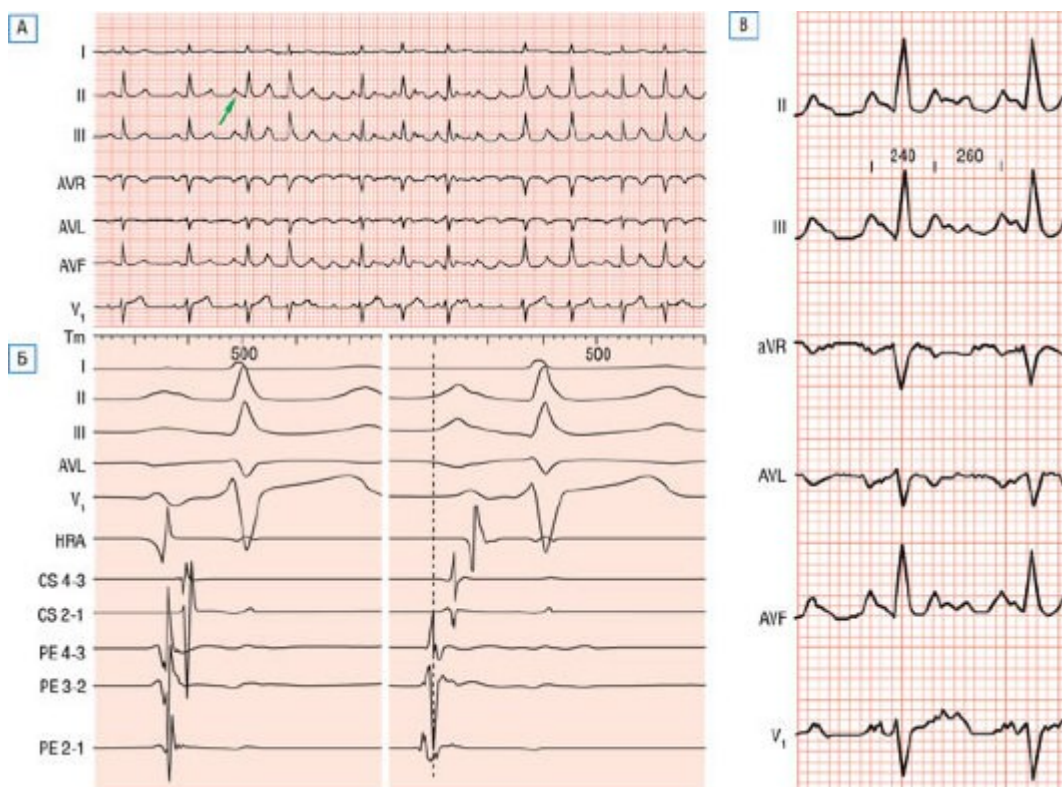


Рис. 28.9. А - фазово протекающая непрерывная фокальная пароксизмальная тахикардия, происходящая из места вблизи левой верхней легочной вены. Пароксизмальная тахикардия была автоматической по характеру и начиналась с поздней предсердной экстрасистолической деполяризации (зеленая стрелка) с последующим частым возбуждением (средняя частота предсердного ритма 240 уд/мин). Б - картирование катетером-электродом во время синусового ритма (слева) и во время одного из экстрасистолических сокращений, вызвавших пароксизмальную тахикардию (справа). Сверху вниз обозначены время (Tm), отведения I, II, III, AVL и V1, биполярная внутрисердечная регистрация из верхних отделов ПП (HRA), коронарного синуса (CS) и квадрупольного исследовательского электрода (PE). С дистальной пары электродов (PE 2-1) электрограмма предсердий записывается до начала экстрасистолического зубца Р в отведениях на поверхностной ЭКГ (пунктирная линия). Нанесение радиочастотного тока в это место привело к устранению пароксизмальной тахикардии (не показано). В - циклы Р-Р, включающие комплекс QRS, на 20 мс короче, чем интервалы Р-Р, не содержащие желудочковую деполяризацию (вентрикулофазная предсердная аритмия). Экстрасистолические зубцы Р шириной 120 мс, имеют зазубренный вид в нижних отведениях, положительные в II, III и AVF, отрицательные в AVL и положительные в V1.

О происхождении фокальной предсердной тахикардии можно предполагать при изучении конфигурации зубца *P* на ЭКГ в 12 отведениях. Органическая болезнь сердца, дилатация предсердий и внутрипредсердные нарушения проведения, в том числе вызванные влиянием препаратов, могут препятствовать правильному определению места происхождения предсердной тахикардии по поверхностной ЭКГ. В этом отношении полезны определенные правила.

- Зубцы *P* во время предсердной тахикардии сходны по конфигурации с зубцами *P* синусового ритма, свидетельствуют о синусовой узловой реципрокной тахикардии или предсердной тахикардии из верхней части пограничного гребня, либо из верхней полой вены вблизи ПП. При предсердных тахикардиях, исходящих из верхней полой вены, зубец *P* не двухфазный, но положительный. Зубцы *P* при синусовой узловой реципрокной тахикардии часто неотличимы от синусовых зубцов *P*. Зубцы *P* при предсердной тахикардии из верхней половины пограничного гребня могут немного отличаться от синусовых волн *P*, но с двухфазным зубцом *P* в V₁.
- Фокальные предсердные тахикардии, происходящие из правой и левой верхних легочных вен, приводят к регистрации положительных зубцов *P* в отведениях I, II, III и AVF; отрицательных в AVR и AVL и положительному и монофазному в V₁; зубец *P* малой амплитуды или сглаженный в отведении I встречается при предсердной тахикардии из левой верхней легочной вены (см. рис. 28.2). Зубец *P* длительностью менее 120 мс может регистрироваться при предсердной тахикардии из правой верхней легочной вены (см. рис. 28.8).
- Глубокоотрицательный зубец *P* в отведениях II, III и AVF с положительным *P* в V₁ свидетельствует о происхождении из проксимальной части коронарного синуса; подобная конфигурация, но с отрицательным зубцом *P* в V₁ свидетельствует в пользу происхождения из тела коронарного синуса; если зубец *P* двухфазный, отрицательно-положительный в нижних отведениях и положительный в V₁, то предсердная тахикардия может происходить из области над устьем коронарного синуса в нижней части межпредсердной перегородки (см. рис. 28.6).
- Зубцы *P* при предсердной тахикардии, исходящей из нижней части пограничного гребня, отрицательны в отведениях III, AVF и V₁ и положительны в I и AVL.
- Фокальные предсердные тахикардии из области трикуспидального или митрального кольца приводят к различным формам зубца *P*. Фокальная предсердная тахикардия из нижней части трикуспидального кольца приводит к отрицательным зубцам *P* в нижних отведениях и в V₁-V₆. Локализация в верхней и передне-верхней частях трикуспидального кольца приводит к отрицательным зубцам *P* в V₁ и разнообразным характеристикам полярности и формы зубцов *P* во фронтальной плоскости, нередко положительным в I, II и иногда в III или AVF. Фокальная предсердная тахикардия, исходящая из задней (раньше называлась латеральной) области левой АВ-борозды, имеет положительные зубцы *P* в отведениях III и AVF, отрицательные в I и AVL и отрицательно-положительные в V₁.

При мультифокальной предсердной тахикардии зубцы *P* имеют три или более разных морфологий, изоэлектрическую линию между последовательными зубцами *P*, длина *P-P* цикла нерегулярная с частотой 150-220 в минуту, и интервалы *P-R* непостоянные. Длина цикла *R-R* также неустойчивая.

ЭКГ предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* имеет два основных проявления: зубцы *P* более или менее сходны по форме с таковыми при ТП из КТИ (с каудокраниальной или краниокаудальной активацией предсердий; см. рис. 28.5); или зубцы *P* очень низкого вольтажа в

отведениях от конечностей. Между последовательными зубцами *P* может быть представлена изоэлектрическая линия, но также может наблюдаться картина, подобная правильному трепетанию.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Электрофизиологические исследования дают возможность дифференцировать:

- предсердную тахикардию от других форм НЖТ;
- автоматическую форму предсердной тахикардии от неавтоматической;
- фокальную предсердную тахикардию от предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*;
- предсердную тахикардию с механизмом макро-*re-entry*, не связанную с КТИ, от истмус-зависимого ТП.

У пациентов с дилатационной кардиомиопатией важно исключить наличие непрерывной предсердной тахикардии, имитирующей синусовую тахикардию. Индукция фокальной предсердной тахикардии часто требует инфузии изопrenalина или атропина.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НЖТ начинают с β -адреноблокаторов, хотя некоторые пациенты могут отвечать на верапамил или дилтиазем. При постуральной ортостатической тахикардии обычно помогают увеличение приема соли и жидкости, а также аэробные физические упражнения. Необходимо избегать употребления алкоголя и приема вазодилатирующих препаратов.

Тактика ведения пациентов с пароксизмальной предсердной тахикардией включает купирование эпизода и профилактику рецидива. При устойчивой предсердной тахикардии следует попытаться выполнить массаж каротидного синуса, и если аритмия не купируется, то использовать аденозин при отсутствии противопоказаний. Аденозин обычно купирует фокальную предсердную тахикардию, но не предсердную тахикардию с механизмом макро-*re-entry*. Предсердная тахикардия диагностируется, если вагусные или фармакологические приемы вызывают АВ-блокаду, в то время как тахикардия персистирует на уровне предсердий. Роль верапамила в купировании предсердной тахикардии недостаточно изучена. Синусовая узловая реципрокная тахикардия купируется верапамиллом и аденозином. Некоторые предсердные тахикардии, выходящие из легочных вен, также подавляются верапамиллом (см. рис. 28.8). Если аденозин неэффективен, могут быть назначены пропafenон в/в либо амиодарон в/в при наличии у пациента систолической дисфункции ЛЖ. Применение наружной электрической кардиоверсии может обсуждаться при предсердной тахикардии после использования антиаритмических препаратов или при неэффективности препаратов в анамнезе.

Вагусные приемы, в/в введение короткодействующих препаратов (аденозин, верапамил или дилтиазем), а также наружная электрическая кардиоверсия не имеют практического применения, если пароксизмальная тахикардия протекает в форме повторных пробежек, за исключением тестирования чувствительности к блокаторам медленных кальциевых каналов. Если пароксизмальная тахикардия чувствительна к верапамилу, пероральный прием данного препарата или дилтиазема может быть эффективен.

Различные антиаритмические препараты использовали для профилактики рецидивов пароксизмальной тахикардии или для контроля непрерывной пароксизмальной тахикардии [90-93], но их эффективность низка. У пациентов с НЖТ β -блокаторы, верапамил и дилтиазем малоэффективны. У этих пациентов можно попробовать назначить ивабрадин, селективный блокатор I_f -тока [94]. При наджелудочковых и некоторых фокальных пароксизмальных тахикардиях, исходящих из пограничного гребня, верапамил может подавлять аритмию и предотвращать ее рецидивы. Некоторые лево- и правосторонние пароксизмальные тахикардии, например из прилегающей к АВ-узлу зоны, чувствительны к блокаторам медленных кальциевых каналов [94-97]. Отсутствуют качественные исследования эффективности амиодарона при пароксизмальной и постоянной пароксизмальной тахикардии. Поскольку многие аритмологи предпочитают не использовать интервенционную терапию у детей, большинство современной литературы по антиаритмическим препаратам и пароксизмальной тахикардии написано врачами-педиатрами, исходя из их клинических наблюдений [98].

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ

Терапией выбора при клинических проявлениях рецидивирующей пароксизмальной или постоянной пароксизмальной тахикардии является катетерная абляция [41, 42, 47, 49, 51-56, 99-

104]. Эффективность радиочастотной абляции (РЧА) при пароксизмальной тахикардии зависит от опытности команды, проводящей вмешательство, аппаратуры для абляции и типа пароксизмальной тахикардии (табл. 28.1).

Таблица 28.1 Характеристики наджелудочковой тахикардии

Тип НЖТ	Разновидности	Проявление	Половое доминирование	Аденозин	Успех РЧА	А:В проведение	$\frac{P-R}{R-P}$ при AV 1:1	Комплекс QRS
Пароксизмальная тахикардия	Фокальная	Пароксизмальная. Постоянная	Женщины	Купирует в $\approx 90\%$ случаев	$>90\%$	1:1 или выше	$\frac{P-R}{R-P} < \frac{P-R}{R-P} = \frac{P-R}{R-P} > \frac{P-R}{R-P}^*$	Узкий. Широкий при БНПГ
Пароксизмальная тахикардия	С механизмом макро-re-entry	Пароксизмальная. Постоянная	Поровну	Нет эффекта	60-80%	2:1 или выше	-	Узкий. Широкий при БНПГ. БПНПГ при ДМПП
ТП	КТИ по ЧС и ПЧС	Пароксизмальная. Постоянная	Мужчины	Нет эффекта	$>98\%$	2:1 или выше	-	Узкий. Широкий при БНПГ
ТП	Не КТИ	Пароксизмальная. Постоянная	Поровну	Нет эффекта	60-80%	2:1 или выше	-	Узкий. Широкий при БНПГ
АВУРТ	Медленный-быстрый тип	Пароксизмальная	Женщины	Купирует	$\approx 99\%$	1:1 2:1 **	$\frac{P-R}{R-P} >> \frac{P-R}{R-P}^{**}$	Узкий. Широкий при БНПГ
АВУРТ	Быстрый-медленный тип	Пароксизмальная. Постоянная	Женщины	Купирует	$\approx 99\%$	1:1	$\frac{P-R}{R-P} < \frac{P-R}{R-P}$	Узкий. Широкий при БНПГ
АВУРТ	Медленный-медленный	Пароксизмальная.	Женщины	Купирует	$\approx 99\%$	1:1	$\frac{P-R}{R-P} > \frac{P-R}{R-P}$	Узкий. Широкий при

	тип	Постоянная					P	БНПГ
АВРТ	Ортодромная. Обычная	Пароксизмальная	Мужчины	Купируется	≈95-99%	1:1	$P-R > R-P$	Узкий. Широкий при БНПГ
АВРТ	Антидромная. Обычная	Пароксизмальная	Мужчины	Купируется	≈95-99%	1:1	$P-R = R-P$ $P-R < R-P$	Широкий, максимально предвозбужденный
ПУРТ	Ортодромная	Постоянная	Мужчины	Купируется	≈95-99%	1:1	$P-R < R-P$ $P-R = R-P$	Узкий. Широкий при БНПГ
АФРТ	Антидромная	Пароксизмальная	Мужчины	Купируется	≈95-99%	1:1	$P-R >> > R-P^{**}$	Широкий (БЛНПГ), максимально предвозбужденный
ЗАРТ	Антидромная	Пароксизмальная	(?)	Купируется	≈95-99%	1:1	$P-R >> > R-P^{**}$	Широкий (БПНПГ), максимально предвозбужденный

* $P-R > R-P$ при сопутствующей медикаментозной терапии, влияющей на АВ-узел, при сопутствующей болезни АВ-узла или при АВ-проведении по медленному проводящему пути АВ-узла.

** Отношение 2:1 при АВУРТ экстраординарно в клиническом сценарии.

*** Зубцы P во время АВУРТ по типу медленно-быстро или скрываются за комплексом QRS , или видны как его продолжение, имитируя конечный зубец s в нижних отведениях или зубец r' в V_1 .

**** Зубцы P обычно скрываются комплексом QRS во время тахикардии.

Примечания: АФРТ - атриофасцикулярная реципрокная тахикардия; АВРТ - АВ-реципрокная тахикардия с задействованием дополнительного проводящего пути; ПЧС - против часовой стрелки; ЧС - по часовой стрелке; ЗАРТ - затухающая антидромная реципрокная тахикардия; ПУРТ - постоянная узловая реципрокная тахикардия; РЧА - радиочастотная катетерная абляция.

У пациентов с НЖТ, не отвечающих на медикаментозную терапию, результаты РЧА противоречат плохим долгосрочным результатам даже при электроанатомическом 3D-картировании или эндоэпикардиальных подходах [105-108]. Улучшенные результаты были получены при использовании внутрисердечного ультразвука для достижения трансмуральных повреждений или орошаемой абляцией всех морфологий зубца P , вызванных изопротеренолом после полной

вегетативной блокады [109, 110]. Трудности абляции НЖТ обусловлены тем, что синусовый узел защищен от РЧА:

плотным матриксом соединительной ткани, в который заключены клетки синусового узла;

охлаждающим эффектом узловой артерии;

толстым пограничным гребнем, расположенным между эндокардом и синоатриальной тканью [111].

Квалифицированные центры сообщают о частоте успеха катетерной абляции фокальной пароксизмальной предсердной тахикардии выше 90%, с <8% рецидивов [1, 41, 42, 45-47, 49-58, 99, 112-117].

РЧА также является терапией выбора при пароксизмальной предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*. Флекаинид^Р, пропафенон или амиодарон, замедляя скорость проведения, могут скорее ускорить, чем предотвратить рецидивы пароксизмальной предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*, частота ритма предсердий которой в этом случае медленнее, чем в исходной ситуации. РЧА при пароксизмальной предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* требует идентификации критического перешейка (узкого места) проведения между анатомическими барьерами, или изолированного диастолического потенциала, показывающего принадлежность к циркуляции "навязанной" стимуляции, или узкой "щели" в рубце. Электро-анатомические картирующие системы облегчают абляцию этих сложных пароксизмальных предсердных тахикардий (см. рис. 28.8) [41, 59, 61, 74, 118-123].

В прошлом пациенты с непрерывной предсердной тахикардией получали терапию антиаритмическими препаратами, обычно амиодароном, флекаинидом или пропафеноном, с различной степенью эффективности [1, 18, 91-93]. Терапией выбора в настоящее время для непрерывной предсердной тахикардии является РЧА [26, 27, 47-58, 124]. Пациентов с бессимптомной постоянной предсердной тахикардией и нормальной функцией желудочков следует наблюдать с целью раннего выявления тахикардической кардиомиопатии. При наличии признаков систолической дисфункции ЛЖ следует выполнить РЧА, после этого обычно в течение нескольких месяцев ФВ восстанавливается.

ЛЕЧЕНИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ

Младенцам с мультифокальной пароксизмальной тахикардией проводят терапию дигоксином, и многие из этих тахикардий проходят спонтанно [77]. Препараты I класса обладают ограниченной терапевтической эффективностью [75, 77, 79, 80, 125]. Амиодарон может быть эффективен у таких пациентов, но информация ограничена [126]. У взрослых амиодарон, если не подавляет аритмию, может быть использован для контроля ЧСС, с верапамилом или дилтиаземом либо без них, особенно у пожилых пациентов с ХОБЛ, когда избегают назначения β-адреноблокаторов. Сообщают об успешном лечении мультифокальной пароксизмальной тахикардии с помощью ибутилида[®] [127]. У пациентов с клиническими проявлениями мультифокальной пароксизмальной тахикардии, но невосприимчивых к терапии антиаритмическими препаратами, может использоваться модификация АВ-узла с помощью РЧА [101].

ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ ПОСЛЕ АБЛЯЦИИ ПО ПОВОДУ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Пароксизмальная предсердная тахикардия, развивающаяся после абляции по поводу ФП, обычно исчезает спонтанно или после отмены всех антиаритмических препаратов, если пациент принимал их на момент появления этих аритмий. Если пароксизмальная предсердная тахикардия развивается не на фоне антиаритмической терапии, то могут использоваться пропафенон, флекаинид или амиодарон в течение нескольких месяцев до прекращения этих тахикардий. У некоторых из таких пациентов антиаритмическая терапия должна сохраняться постоянно. В последнем случае или при неэффективности антиаритмической терапии необходимо запланировать повторное интервенционное вмешательство для купирования пароксизмальной тахикардии, возникшей после абляции [65].

ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Традиционно ТП характеризуется быстрым регулярным сокращением предсердий с частотой 240-350 уд/мин и отсутствием изолинии, разделяющей предсердные волны (рис. 28.10). В действительности ни первого, ни второго условия не требуется для существования трепетания.

Так, обычное истмус-зависимое ТП может иметь частоту ритма предсердий 190-220 уд/мин и изолинию между последовательными зубцами *P* в трех состояниях: выраженное поражение ПП; под влиянием препаратов, замедляющих скорость предсердного проведения (пропафенон, флекаинид или амиодарон); ТП, развившемся после неудачной попытки РЧА по поводу самого же трепетания.

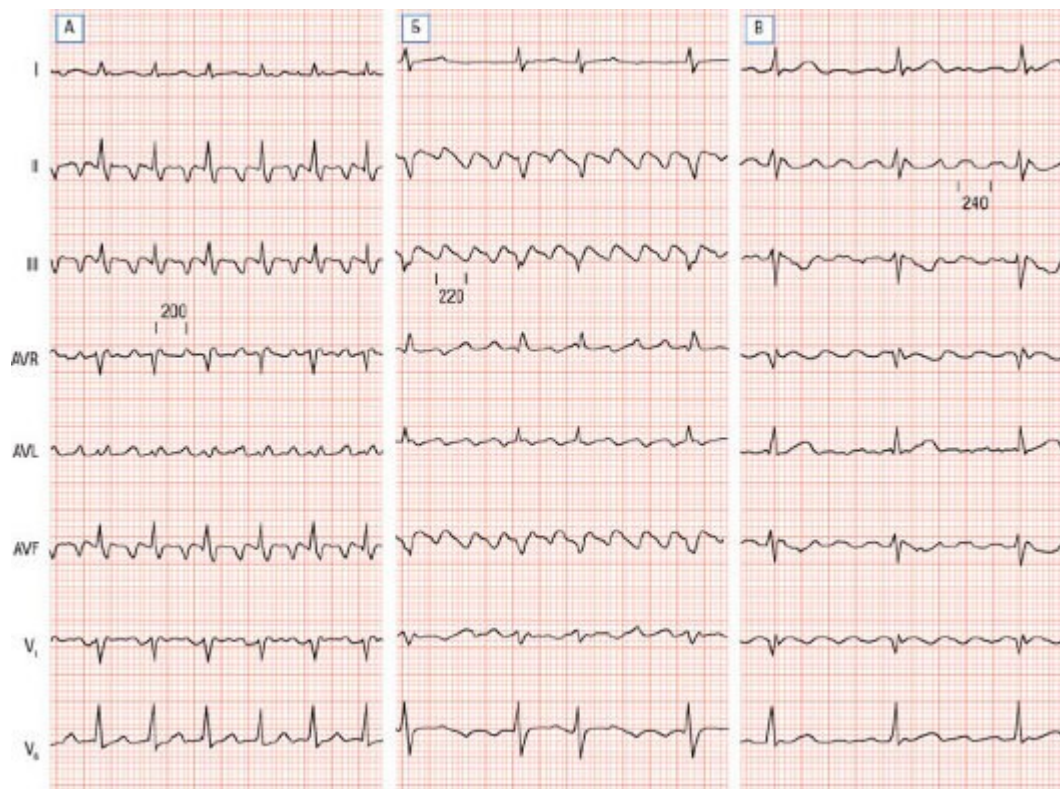


Рис. 28.10. А - типичное ТП из КТИ с каудокраниальным типом активации предсердий. Зубцы Р (волны F) в нижних отведениях имеют начальную отрицательную часть с последующим положительным конечным элементом, и положительные в отведении V1. А:В проведение составляет 2:1 и частота предсердного ритма 300 уд/мин. Б - типичное ТП с типичными четко видимыми пилообразными волнами в связи с более высокой степенью АВ-блокады. Обратите внимание на отрицательную начальную часть волн F в нижних отведениях с последующей положительной частью. Волны F положительны в V1 и отрицательны в V6. Длина цикла ТП составляет 220 мс. В - краниокаудальное ТП с движением импульса по часовой стрелке с положительными F-волнами в нижних отведениях. В V1 волны F имеют начальный отрицательный компонент с последующим конечной положительной частью. Частота предсердного ритма 250 уд/мин (длина цикла 240 мс) и АВ-проведением 4:1.

Как уже говорилось, ТП - самая распространенная форма предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*, но она рассматривается отдельно по дидактическим причинам. Это обусловлено тем, что доступные эпидемиологические данные относят к ТП, диагностированному по ЭКГ, не только истмус-зависимое ТП.

ТП классифицируется как типичное и атипичное [85]. При типичном ТП, так же известном как класс 1 и КТИ-зависимое ТП с движением импульса против часовой стрелки, характер активации предсердий - каудо-краниальный (см. рис. 28.10, А и Б). Атипичное, или истмус-зависимое ТП с движением импульса по часовой стрелке, имеет краниокаудальный характер предсердной активации (см. рис. 28.10, В). Эта классификация, правомерная среди клинических кардиологов, не разделяет правое и левое ТП, истмус-зависимое от истмус-независимого. КТИ-зависимое ТП может быть 4 типов: ТП с движением импульса по часовой стрелке, ТП с движением импульса против часовой стрелки, ТП с двойной петлей *re-entry* и *re-entry* внутри истмуса. ТП, не связанные с истмусом, представляют собой правосторонние ТП с верхней петлей *re-entry*, а предсердная тахикардия с механизмом макро-*re-entry* связаны с хирургическим или нехирургическим рубцеванием [128].

ТП является "органической" аритмией, обычно сопутствующей сердечно-легочной патологии. "Изолированное" ТП, при отсутствии гипертензии, болезни легких или структурной патологии

сердца бывает редкостью, за исключением людей, занимающихся активным спортом или употребляющих ежедневно алкоголь [129], а также у пациентов с гипертиреозом [130]. ТП из КТИ является более распространенным, чем другие виды НЖТ [22], а частота возникновения этого вида ТП возрастает в связи с прогрессивным старением населения. Левостороннее ТП также становится более распространенным вследствие возрастания числа процедур катетерной и хирургической абляции по поводу ФП и повышенной выживаемостью пациентов с хирургическим вмешательством на МК.

ПАТОГЕНЕЗ

ПРАВОПРЕДСЕРДНОЕ ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ ИЗ КАВО-ТРИКУСПИДАЛЬНОГО ОЧАГА

Типичное КТИ-зависимое ТП с движением импульса против часовой стрелки составляет около 85% всех форм ТП и обусловлено механизмом макро-*re-entry*, чей путь проведения определен анатомическими и функциональными барьерами в ПП. Ключевым анатомическим звеном круга типичного ТП является КТИ, узкий участок, ограниченный спереди отверстием трикуспидального клапана и сзади нижней полой веной, евстахиевым клапаном и гребнем (см. рис. 28.4, В и 28.11) [131]. При ТП из КТИ с движением импульса против часовой стрелки волновой фронт активации проходит в каудокраниальном направлении вдоль септальной стороны ПП и возвращается краниокаудально вниз по пограничному гребню и грудным мышцам, по направлению к КТИ. Такой же круг может функционировать в обратном порядке, приводя к ТП из КТИ с движением импульса по часовой стрелке (см. рис. 28.4, В, 28.10, В и 28.12). При ТП из КТИ пограничный гребень выступает в роли барьера проведения, в котором блок является скорее функционально, чем анатомически определенным [132, 133]. Редко КТИ принимает участие в "нижнепетловом ТП из КТИ", в котором круговое движение создается вокруг нижней полой вены [134]. ТП с "двухволновым *re-entry*" не является клиническим состоянием. Оно развивается в электрофизиологических лабораториях, когда преждевременный предсердный стимул наносится во время ТП в то время, когда импульс способен распространяться в одном направлении, но не в другом. Таким способом, взаимодействие скоростей проведения и рефрактерных периодов в путях *re-entry* позволяет удерживать два циркулирующих волновых фронта внутри круга [136]. Вид КТИ-зависимого ТП использует путь *re-entry*, содержащий септальную область КТИ и отверстие коронарного синуса [137].

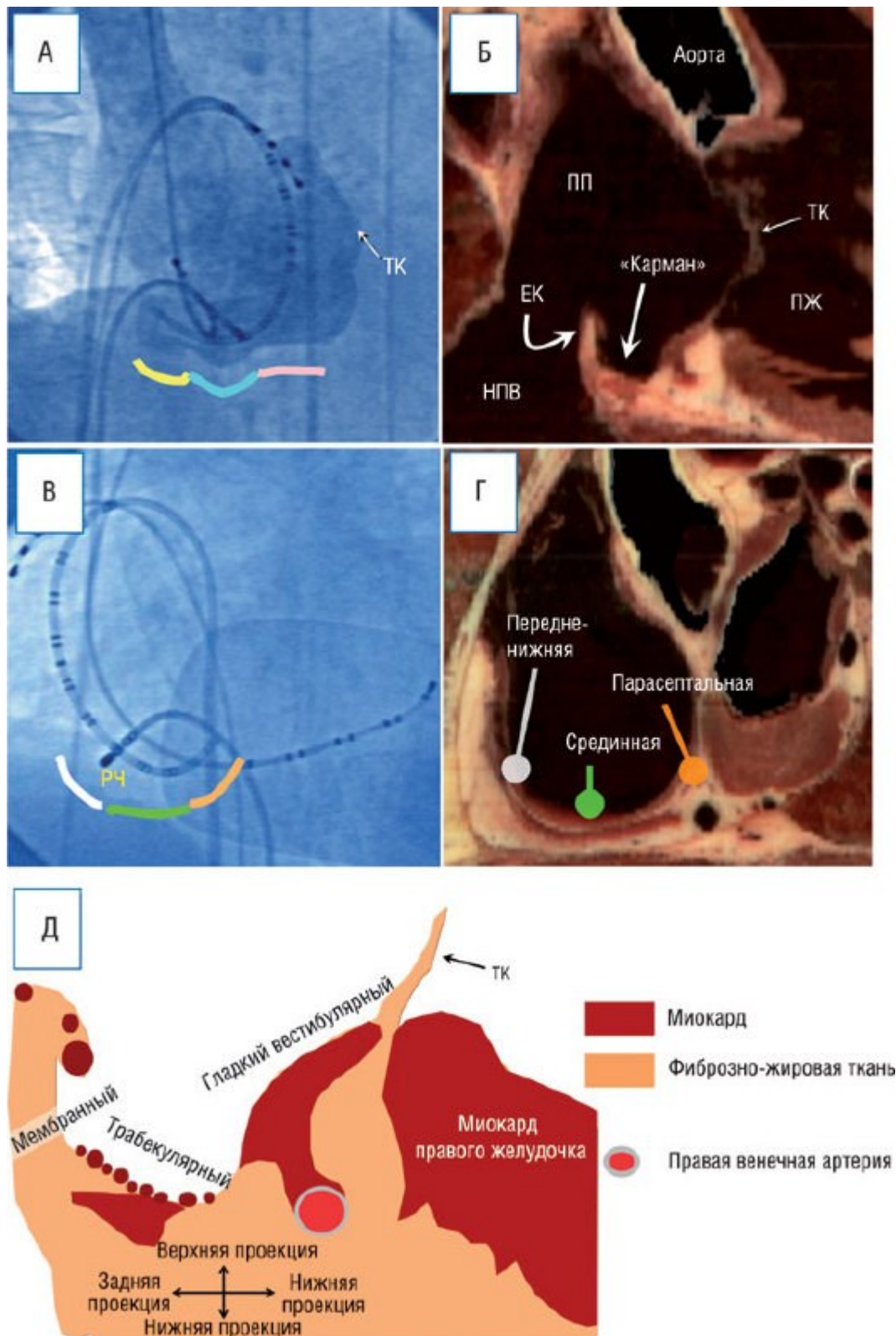


Рис. 28.11. А - ангиограмма правого предсердия в правой боковой проекции, демонстрирующая три области в КТИ (мембранозная - желтого цвета, трабекулярная - голубого и вестибулярная - розового). Б - анатомический срез в правой боковой позиции [14]. Кпереди и книзу от евстахиева клапана (ЕК) имеется дивертикулородное образование, которое кпереди продолжается в гладкостенное преддверие трикуспидального клапана. Это углубление (выделено голубым на А) и преддверие трикуспидального клапана (выделено розовым на А) могут быть отображены на ангиограмме ПП в правой боковой позиции. В - флюорографическое изображение катетеров в левой боковой позиции, демонстрирующее три области, вдоль которых можно различить линии абляции в КТИ: передненижняя (белый), срединная (зеленый), парасептальная

(оранжевый). Г - анатомический срез в левой боковой позиции [14], также отражающий три области нижнего истмуса (перешейка). Так называемая срединная зона (зеленый) может быть рассмотрена на 6:00 часах в левой боковой позиции. Д - изображение структуры нижнего истмуса, как это видно на анатомическом срезе, полученном в правой боковой позиции (как на фрагменте Б). Задний участок мембранозный и обычно не содержит миокардиальных волокон в очень скудных и тонких мышечных пучках. Углубление, или промежуточный участок, является трабекулярным за счет миокардиальных пучков, которые являются продолжением гребенчатых мышц. В заключение, гладкая передняя вестибулярная область также содержит миокард предсердий.

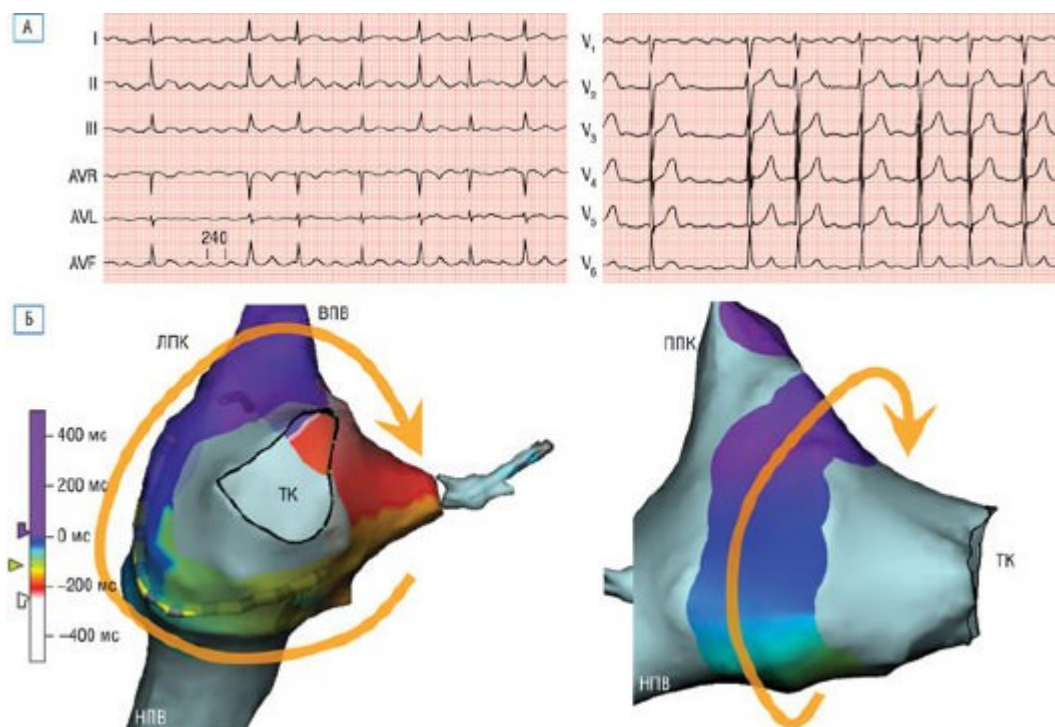


Рис. 28.12. А - краниокаудальное КТИ-зависимое ТП с движением импульса по часовой стрелке у пациента с ХОБЛ. Длина цикла ТП составляет 240 мс (250 уд/мин). Б - 3D-реконструкция ПП в левой и правой боковой позиции, демонстрирующая его электроанатомическую карту, что показано при использовании системы EnSite NavX Navigation and Visualization. Волновой фронт ТП распространяется через ПП с вращением по часовой стрелке. НПВ - нижняя полая вена; ВПВ - верхняя полая вена; ТК - трикуспидальный клапан; ЛПК - левая передняя косая проекция; ППК - правая передняя косая проекция.

Круг *re-entry* КТИ-зависимого ТП с движением импульса как по часовой, так и против часовой стрелки существует в сердцах у всех, но аритмия развивается, только когда ПП может обеспечить циркуляцию волнового фронта без столкновения его с участком рефрактерности. Это требует некоторой степени дилатации ПП и/или определенного снижения скорости проведения в путях проведения ТП, обычно в КТИ. При применении ангиографии ПП размеры ПП и КТИ больше у пациентов с типичным ТП, чем в группе контроля без ТП, различия, которые еще более выражены у пациентов с ТП и структурной патологией сердца [138].

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Термин "атипичное ТП" применяется по отношению к некоторым формам предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry*, локализованным в правом или левом предсердиях и связанным с рубцами, вызванными хирургическим вмешательством, аблацией или участками фиброза предсердий неопределенной этиологии [41, 121, 139]. Это те же типы аритмий, которые в данной главе были отнесены к категории предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* [41, 73, 140]. Также атипичным является "верхнепетлевое правостороннее ТП", при котором импульс вращается вокруг верхней полой вены через пограничный гребень в направлении по часовой стрелке [41, 140, 141]. Определение пути *re-entry* "атипичного ТП" требует детального электроанатомического картирования.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Хотя типичное ТП обычно является пароксизмальным, обнаружено, что некоторые пациенты страдают хроническим ТП, не имея каких-либо симптомов. Типичное КТИ-зависимое ТП в 2,5 раза больше распространено у мужчин, чем у женщин. Очень редко наблюдается у пациентов в возрасте <50 лет, за исключением людей, интенсивно занимающихся спортом. Длительные интенсивные физические упражнения могут предрасполагать к ФП, но также и к развитию КТИ-зависимого ТП [17]. Частота возникновения ТП возрастает с возрастом, при наличии ХОБЛ, артериальной гипертензии, ожирения, ДМПП (даже после пластики), поражения МК и систолической или диастолической дисфункции ЛЖ различной этиологии. Типичное КТИ-зависимое ТП может также развиваться в связи с хирургическими вмешательствами, инфекциями респираторного тракта, и, более редко, острым ИМ. У пациентов с ревматическим поражением митрального клапана ТП, особенно краниокаудальное, должно расцениваться как левопредсердное по происхождению, пока не доказано обратное (табл. 28.1) [22]. Изолированное ТП без патологии со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной системы встречается редко, составляя <2% ТП, документированного в генеральной популяции [22]. ТП у взрослых имеет тенденцию к рецидивированию или становится хроническим. У пациентов с ФП может развиваться ТП, или спонтанно, или после терапии препаратами IC класса (класс IC-ассоциированное ТП) либо амиодароном. У младенцев ТП встречается крайне редко, обычно в связи с кардиореспираторными эпизодами, и не имеет тенденции к рецидивированию, если только оно не связано с врожденным заболеванием сердца [142]. Редко систолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с хроническим ТП отражает состояние тахикардической кардиомиопатии [143].

Пациенты с пароксизмальным ТП обычно жалуются на сердцебиение и/или повышенную возбудимость, иногда связанную с полиурией [144], одышку, слабость или боль в грудной клетке в покое или во время повседневной физической активности. Пароксизмальное ТП может приводить к ОЧН у пациентов с систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. В исключительных случаях, если АВ-проведение составляет 1:1, ТП может сопровождаться обмороком, и даже приводить к смерти. Подобный эпизод может возникнуть при симпатическом выбросе (как во время интенсивной физической нагрузки), обычно в комбинации с ускоренным АВ-узловым проведением, синдромом WPW, или, более часто, с использованием антиаритмических препаратов I класса [145-147]. Антиаритмические препараты IC класса, уменьшая скорость предсердного проведения, ускоряют развитие формы ТП с относительно медленной частотой сокращения предсердий (190-240 уд/мин). Пациенты с ТП на фоне приема препаратов IC класса при АВ-проведении 2:1 могут не иметь никаких симптомов или жаловаться на повышенную возбудимость. Во время физической нагрузки, и поскольку флекаинид и в меньшей степени пропафенон не удлиняют значительно рефрактерный период АВ-узла, у пациентов с ТП на фоне приема препаратов IC класса может развиваться жизнеугрожающее АВ-проведение 1:1. Хотя "медленное" ТП также может развиваться при приеме амиодарона, АВ-отношение обычно составляет 2:1 или более из-за влияния препарата на АВ-узловое проведение.

Считают, что риск тромбоэмболических эпизодов при ТП низкий в связи с относительно сохраненной механической функцией предсердий. Чреспищеводная ЭхоКГ демонстрирует тромбы в ЛП и спонтанный эхо-контраст у части пациентов с ТП (рис. 28.13) [148-152]. Тромбы в ушке ЛП бывают редко при отсутствии предыдущих эмболических эпизодов, ФП в анамнезе, сопутствующего поражения МК, СН или дисфункции ЛЖ [153]. Несмотря на отсутствие качественных исследований по этой теме и несколько противоречивые результаты, представляется разумным применять для ТП профилактические меры, используемые при ФП, особенно принимая во внимание, что обе аритмии могут сосуществовать в разное время у одного и того же пациента [1].

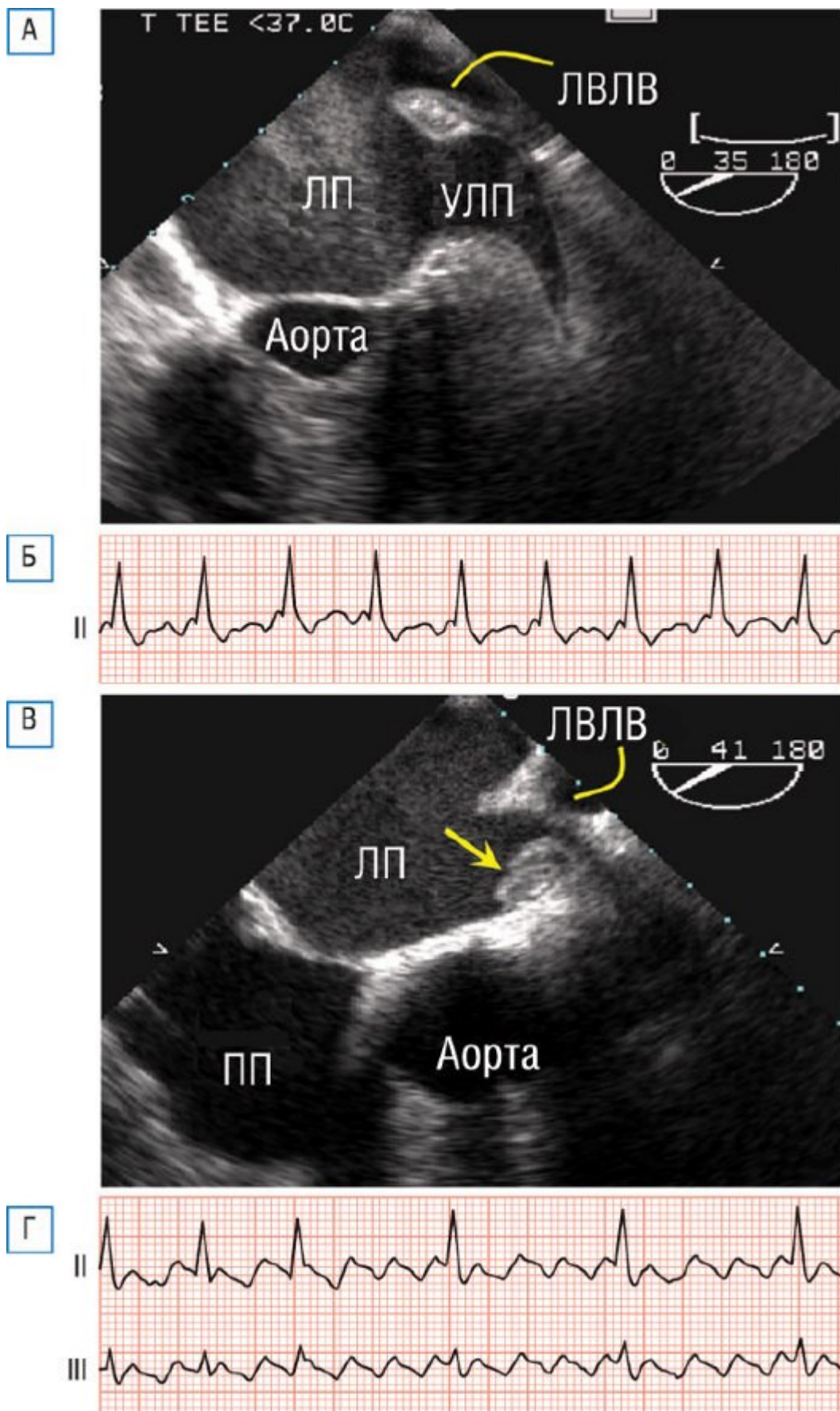


Рис. 28.13. Фрагменты (А и Б) у пациента с КТИ-зависимым ТП, артериальной гипертензией и ХОБЛ в анамнезе. Чреспищеводная ЭхоКГ демонстрирует выраженный спонтанный эхо-контраст в полости ЛП. В и Г - изображения принадлежат другому пациенту 76 лет, также с КТИ-зависимым ТП, систолической дисфункцией ЛЖ и ранее документированным эпизодом

ФП. У этого пациента на чреспищеводной эхокардиограмме (В) показан тромб в ушке левого предсердия (УЛП) (стрелка). ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

При КТИ-зависимом ТП с движением импульса против часовой стрелки предсердные волны (волны *F* или зубцы *P*) в нижних отведениях имеют преимущественно отрицательное отклонение (см. рис. 28.10, А, Б; 28.13, Б и Г). Начальная отрицательная нижняя волна с последующим положительным конечным сегментом без изолинии между последовательными волнами *F* приводит к характерной "пилообразной" морфологии (см. рис. 28.10, Б и 28.13, Г). Конечное положительное отклонение волн *F* в нижних отведениях происходит в результате поздней краниокаудальной активации латеральной стенки ПП [154]. При КТИ-зависимом ТП с движением импульса против часовой стрелки волны *F* обычно положительные в V_1 и отрицательные в V_6 , а частота ритма предсердий составляет ≈ 300 уд/мин, медленнее у пациентов с дилатированным или увеличенным ПП либо при приеме препаратов I класса или амиодарона, а быстрее у молодых людей или детей (см. рис. 28.10, А и Б). Чем медленнее частота трепетания, тем выше вероятность получения короткой горизонтальной изолинии между последовательными предсердными волнами. При нетипичном КТИ-зависимом ТП с движением импульса по часовой стрелке предсердные волны *F* в нижних отведениях имеют положительную начальную часть, за которой может следовать конечный отрицательный компонент, являясь отрицательным в V_1 и положительным в V_6 ; если зубцы *P* положительны в V_1 , необходимо предположить ТП, не связанное с истмусом. Частота предсердного ритма при КТИ-зависимом ТП с движением импульса по часовой стрелке часто составляет ≈ 250 уд/мин или даже медленнее (рис. 28.10, В и 28.12, А).

АВ-проведение во время ТП обычно составляет 2:1. АВ-проведение $>2:1$ может быть вызвано на время вагусными пробами или в/в введением аденозина или верапамила. Постоянное АВ-проведение $>2:1$ может наблюдаться у пациентов, принимающих препараты, влияющие на АВ-узел (β -блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов или амиодарон), или в результате сопутствующего влияния старения или болезни АВ-узла (рис. 28.10, Б и В; 28.12, А и 28.13, Г). Крайне редко АВ-проведение во время ТП может составлять 1:1, наиболее часто как осложнение терапии антиаритмическими препаратами I класса, в этом случае мы наблюдаем тахикардию с очень широкими комплексами *QRS* и частотой желудочковых сокращений 190-250 в минуту, поскольку препараты IC класса замедляют частоту ТП и вызывают возникающую при их применении БНПГ.

КТИ-зависимое ТП, развивающееся после абляции по поводу ФП, часто имеет атипичные ЭКГ-проявления из-за измененного проведения и особенностей возбуждения в ЛП [155]. Хотя КТИ-зависимое ТП после абляции по поводу ФП может на ЭКГ имитировать атипичное, не связанное с истмусом трепетание, отрицательные зубцы *P* в нижних или прекардиальных отведениях свидетельствует в большей степени о КТИ, чем о левопредсердном ТП или ТП из коронарного синуса [155].

"Нижнепетлевое" КТИ-зависимое ТП электрокардиографически сходно с КТИ-зависимым ТП с движением импульса по часовой стрелке или в противоположном направлении [134, 135], но окончательная форма волн *F* зависит от места, где волновой фронт активации пересекает пограничный гребень [140, 141]. При "нижнепетловом" КТИ-зависимом ТП с движением импульса против часовой стрелки имеется легкое снижение амплитуды поздних положительных отклонений в нижних отведениях, вызванное столкновением над латеральной частью ПП, что нейтрализует поздний краниокаудальный латеральный волновой фронт [141]. Возбуждение межпредсердной перегородки и ЛП во время "нижнепетлевого" КТИ-зависимого ТП с движением импульса против часовой стрелки такое же, как и во время типичного КТИ-зависимого ТП с движением импульса против часовой стрелки, что объясняет сходные ЭКГ-проявления у обоих типов аритмии. ТП с "верхнепетлевым *re-entry*", циркулирующим в направлении по часовой стрелке вокруг правой верхней полой вены, приводит к ЭКГ-проявлениям, сходным с таковыми при КТИ-зависимом ТП с движением импульса по часовой стрелке [141], но с плоскими или отрицательными волнами *F* в отведении I [156].

Левосторонние ТП являются предсердной тахикардией с механизмом макро-*re-entry*, развивающимися вокруг овальной ямки (левопредсердная септальная), охватывая кольцо МК или опоясывая задний рубец, и приводят к разнообразным изменениям на ЭКГ, часто проявляясь низкой амплитудой или плоскими зубцами *P* в нижних отведениях и длиной цикла тахикардии 260-320 мс [73, 141]. Зубцы *P* в V_1 и V_2 являются положительными при левостороннем ТП вокруг овальной ямки или митрального кольца и двухфазными, положительно-отрицательными при ТП вокруг рубца на задней стенке ЛП [141]. При ТП, развивающемся вокруг рубца после атриотомии ЛП по поводу хирургического вмешательства на МК, зубцы *P* обычно являются двухфазными в

нижних отведениях с начальным положительным или отрицательным компонентом в зависимости от вида вращения волнового фронта возбуждения [157].

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Катетерное картирование и стимуляционные исследования позволяют нам дифференцировать истмус-зависимое ТП от ТП, не связанного с истмусом, и предсердные тахикардии с механизмом макро-*re-entry* [1, 41, 59-69, 73-75, 118-123, 132-137]. Пациентов с ТП, не связанным с КТИ, или другими формами пароксизмальной предсердной тахикардии с механизмом макро-*re-entry* следует направлять в квалифицированные центры, если они считаются кандидатами для РЧА.

ЛЕЧЕНИЕ

КУПИРОВАНИЕ ПАРОКСИЗМА

Вагусная стимуляция, в/в введение аденозина или верапамила обычно не купируют ТП, а просто увеличивают степень АВ-блокады, так что волны трепетания становятся более различимы. Препараты III класса, такие как ибутилид[®] или дофетилид[®], прекращают ТП более часто, чем препараты I класса. В/в введенный ибутилид[®] восстанавливал синусовый ритм у 64-76% ТП по сравнению с 0-14% частотой конверсий ритма при в/в введении прокаинамида [158, 159]. В/в вводимый ибутилид[®] эффективнее амиодарона в отношении острого восстановления ритма при ТП (87 против 29%) [160]. Ибутилид[®] можно использовать для фармакологической кардиоверсии ТП у пациентов, принимающих препараты IC класса или амиодарон, со схожей частотой возникновения двунаправленной полиморфной ЖТ, даже у пациентов без сопутствующей антиаритмической терапии [161-164]. У некоторых пациентов, предварительно получавших терапию препаратами IC класса, наблюдалось ослабление ибутилид[®]-индуцированного удлинения интервала Q-T [161]. Хотя развитие ТП во время беременности случается крайне редко, ибутилид[®] может безопасно купировать аритмию у таких пациенток [164]. На момент написания ибутилид[®] доступен не во всех европейских странах. Препараты III класса могут приводить к развитию двунаправленной ЖТ и их применение не рекомендовано у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, удлиненным интервалом Q-T или лежащей в основе патологии синусового узла.

Препараты I класса, и особенно таковые из группы IC (флекаинид и пропафенон), уменьшая скорость предсердного проведения, удлиняют длину цикла ТП, увеличивают возможность развития АВ-проведения 1:1, особенно во время физической нагрузки или при адренергической стимуляции. Эти препараты, так же как и амиодарон, обладают низкой вероятностью восстановления синусового ритма при ТП.

Для купирования пароксизмального ТП большинство кардиологов применяют наружную электрическую кардиоверсию или сверхчастую стимуляцию. Уровень энергии, требуемый для наружной кардиоверсии ТП, составляет 50-100 Дж при использовании монофазных или двухфазных форм волны. У пациентов с ТП использование двухфазной формы волны не показало явного преимущества по сравнению с монофазной формой в отношении эффективности, которая составляет $\approx 97\%$ в обоих случаях [165]. При использовании монофазной формы волны начальный уровень энергии должен составлять 100 Дж для уменьшения общего числа разрядов и риска индуцирования ФП, которое может достигать 11% в случае первого разряда мощностью 50 Дж [166]. ТП, возникающее после кардиохирургического вмешательства, может быть купировано сверхчастой стимуляцией с применением временных предсердных электродов, обычно оставляемых на месте большинством кардиохирургов. У пациентов с дыхательной недостаточностью сверхчастая стимуляция предсердий более предпочтительна, чем наружная электрическая кардиоверсия, поскольку наркоз представляет собой дополнительный риск. Спонтанное АВ-проведение $>2:1$ свидетельствует о сосуществующей патологии АВ-узла, кроме того, следует учитывать потенциальную связь с дисфункцией синусового узла и появление синусовых пауз при восстановлении синусового ритма.

Методические рекомендации по антикоагулянтной терапии для пациентов с ФП (см. главу 29) следует распространить на таковых с ТП [1, 4, 167]. Кардиоверсия, электрическая, фармакологическая или методом абляции, без предварительной антикоагуляции, может рассматриваться, если ТП длится < 48 ч. Пациентам с ТП длительностью ≥ 48 ч или неизвестной продолжительности следует планировать кардиоверсию через ≥ 3 нед терапии антикоагулянтами для приема внутрь (МНО между 2,0-3,0), даже если факторы риска тромбоэмболии отсутствуют. Во время этого периода антикоагуляции требуется контроль частоты желудочковых сокращений, что временами бывает не таким легким у пациентов с ТП, если АВ-проведение является нормальным.

Альтернативный подход заключается в исключении присутствия тромбов в ЛП с помощью чреспищеводной ЭхоКГ с последующей кардиоверсией. Чреспищеводная ЭхоКГ должна быть выполнена после достижения полной антикоагуляции с помощью в/в введения гепарина или п/к введения низкомолекулярного гепарина. При использовании эноксапарина мы рекомендуем начальную дозу 30 мг в/в с последующим введением по 1 мг/кг п/к каждые 12 ч при нормальной функции почек, в течение 5 дней при сопутствующей терапии антикоагулянтами для приема внутрь. Как и при традиционном подходе, пациент должен получать антикоагулянты для приема внутрь в течение 1 мес после кардиоверсии во всех случаях или постоянно, если у пациента имеется один фактор высокого риска и два или больше факторов умеренного риска тромбоэмболических эпизодов [167]. Антикоагулянты для приема внутрь можно отменить через 6-12 мес после абляции, если у пациента не наблюдается рецидивов, не отмечаются эпизоды ФП и в анамнезе не имелось тромбоэмболических эпизодов, митрального стеноза или механического протеза клапана. Ограничениями чреспищеводной ЭхоКГ являются дискомфорт пациента и потенциальные осложнения процедуры [167].

Адекватный контроль частоты при ТП с помощью препаратов, действующих на АВ-узел, сложен, если функция АВ-узла нормальная, особенно у пациентов с сердечной или дыхательной недостаточностью, либо при наличии постхирургической анемии. Вот почему дискуссия и "контроль частоты против контроля ритма" не существует в отношении ТП. Большинство пароксизмальных ТП становятся возвратными и после второго эпизода обоснованно считать пациента кандидатом для РЧА, особенно при КТИ-зависимом ТП. Также кандидатами для абляции являются пациенты с ТП неизвестной природы, у которых имеются признаки систолической дисфункции ЛЖ, даже при отсутствии симптоматики при наличии вероятности развития тахикардической кардиомиопатии. При наличии клинических проявлений у пациентов с хроническим ТП их также необходимо направлять на катетерную абляцию. Рандомизированное исследование у пациентов минимум с двумя эпизодами ТП с клиническими проявлениями в течение последних четырех месяцев показало, что абляция лучше традиционной антиаритмической медикаментозной терапии в отношении поддержания синусового ритма, качества жизни, меньшей частоты возникновения ФП и меньшей необходимости в повторной госпитализации [168]. Катетерная абляция также лучше терапии амиодароном после первого эпизода ТП у пациентов в возрасте >69 лет, с меньшим числом рецидивов трепетания, сходным риском последующей ФП и меньшей частотой возникновения побочных эффектов [169].

РОЛЬ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ПРИ ТРЕПЕТАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ ИЗ КАВО-ТРИКУСПИДАЛЬНОГО ОЧАГА

Целью проведения абляции является создание линии двунаправленного блока между кольцом трикуспидального клапана и нижней полой веной или евстахиевым гребнем (см. рис. 28.11) [131, 138, 169-171]. Центральная, самая нижняя, область КТИ (в области 6 часов при рентгеновском изображении в левой боковой позиции) миокардиально тоньше и короче в длину, чем парасептальный и нижнебоковой секторы истмуса (см. рис. 28.13). Парасептальная часть истмуса миокардиально самая толстая и близко расположена от задних расширений АВ-узла и его артериального снабжения [131].

И РЧА, и криоабляция КТИ-зависимого ТП могут быть выполнены различными методами. При РЧА КТИ-зависимого ТП орошаемый и 8-мм абляционный катетеры лучше 4-мм электродов, поскольку они производят более глубокие и широкие повреждения на истмусе [172-180]. Заявленная эффективность варьирует от 77 [178] до 100% [176] с частотой рецидивов < 5%. Криоабляционные методики также используются и их результаты сравнимы с результатами РЧА КТИ-зависимого ТП [181-186]. Криоабляция требует меньшего числа аппликаций, чем РЧА, является менее болезненной для пациента и может выполняться с меньшим временем флюороскопии. В одном исследовании докладывалось о более низкой эффективности криоабляции по сравнению с РЧА при использовании 8-мм электрода [185].

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ КАВО-ТРИКУСПИДАЛЬНОГО ОЧАГА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

У пациентов с ФП, у которых ТП развилось только после приема препаратов IC класса или амиодарона, абляция КТИ в комбинации с лечением антиаритмическими препаратами помогает удержать пациента свободным от рецидивов ФП [187]. Но у многих пациентов с ТП, подвергшихся процедуре абляции КТИ, в периоде наблюдения развивается ФП [188-192]. Наличие ранее документированной ФП является наибольшим предиктором развития этой аритмии после абляции по поводу ТП, возникающей у >60% пациентов. У пациентов без доабляционной ФП ее частота возникновения после процедуры варьирует между 7-50% [187-192].

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ПРИ ТРЕПЕТАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ НЕ ИЗ КАВО-ТРИКУСПИДАЛЬНОГО ОЧАГА

Если не-истмусзависимое ТП является следствием предсердного макро-*re-entry*, РЧА направлена на создание непрерывной абляционной линии вдоль критического коридора между анатомическими барьерами или узкого "окна" в рубце. Эти катетерные абляционные вмешательства необходимо выполнять с помощью электро-анатомического картирования и навигационных систем [1, 41, 73, 118-123, 139-140].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ПРОВЕДЕНА АБЛЯЦИЯ

У пациентов, отказавшихся от РЧА, должна использоваться длительная антиаритмическая медикаментозная терапия. Дофетилид^Р может до 50% снижать риск рецидива ТП по сравнению с плацебо [193]. Роль дронедарона у пациентов с ТП не очень ясна, и он может быть небезопасен у пациентов СН в анамнезе [194]. Дронедарон уменьшает частоту рецидивов ФП или ТП, но нет данных о эффективности препарата при каждой из этих двух аритмий [195]. Способность препаратов IC класса и амиодарона к профилактике рецидивов ТП, вероятно, очень ограничена.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ УЗЛОВАЯ РЕЦИПРОКНАЯ ТАХИКАРДИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АВ-узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) - это НЖТ с механизмом *re-entry*, использующим подступы к АВ-узлу и компактный АВ-узел. С традиционной точки зрения считается, что АВ-узловое проведение функционально разделено на быстрый и медленный пути проведения с различными электрофизиологическими свойствами. Существуют три основные формы АВУРТ. Типичная АВУРТ использует медленный проводящий путь антероградно и быстрый проводящий путь ретроградно (*slow-fast*, или медленный-быстрый тип). Редкими формами являются *fast-slow* (быстрый-медленный тип) и *slow-slow* (медленный-медленный тип) АВУРТ (рис. 28.14). Частота ритма АВУРТ варьирует между 100-250 уд/мин, обычно 140-220 уд/мин.

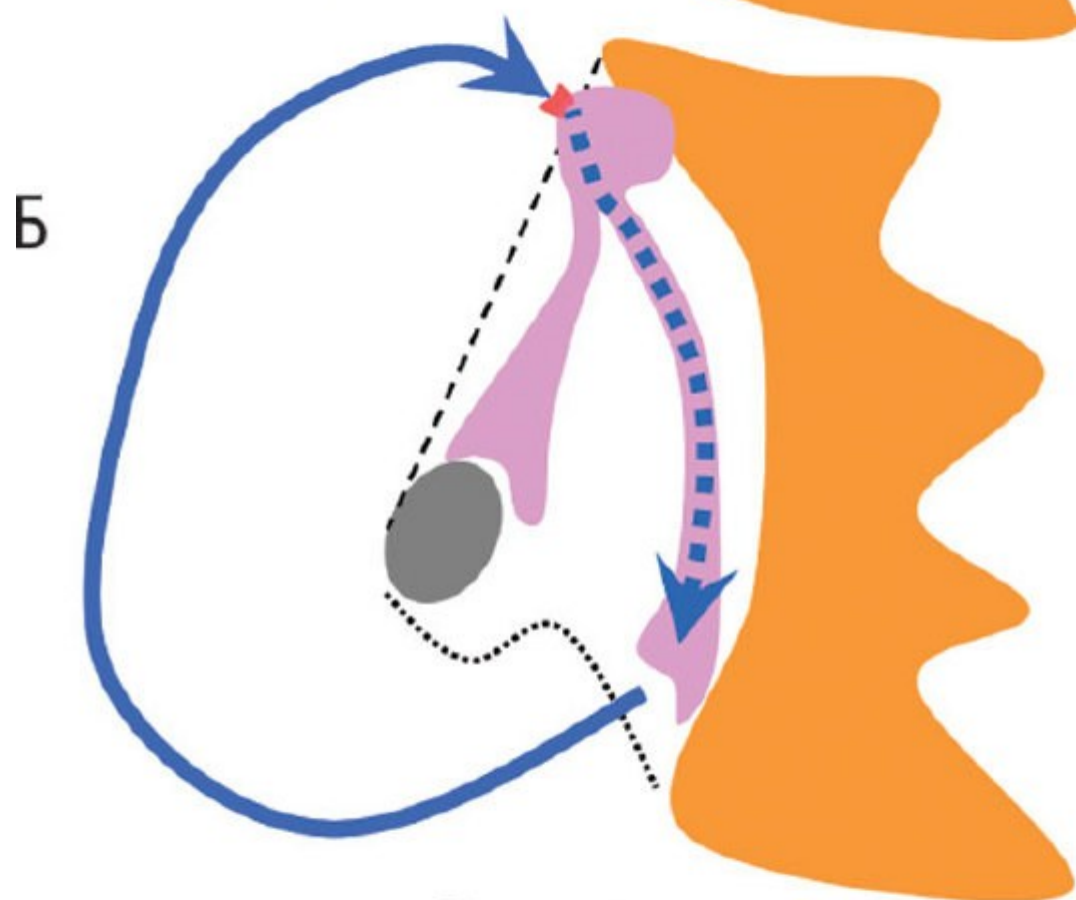
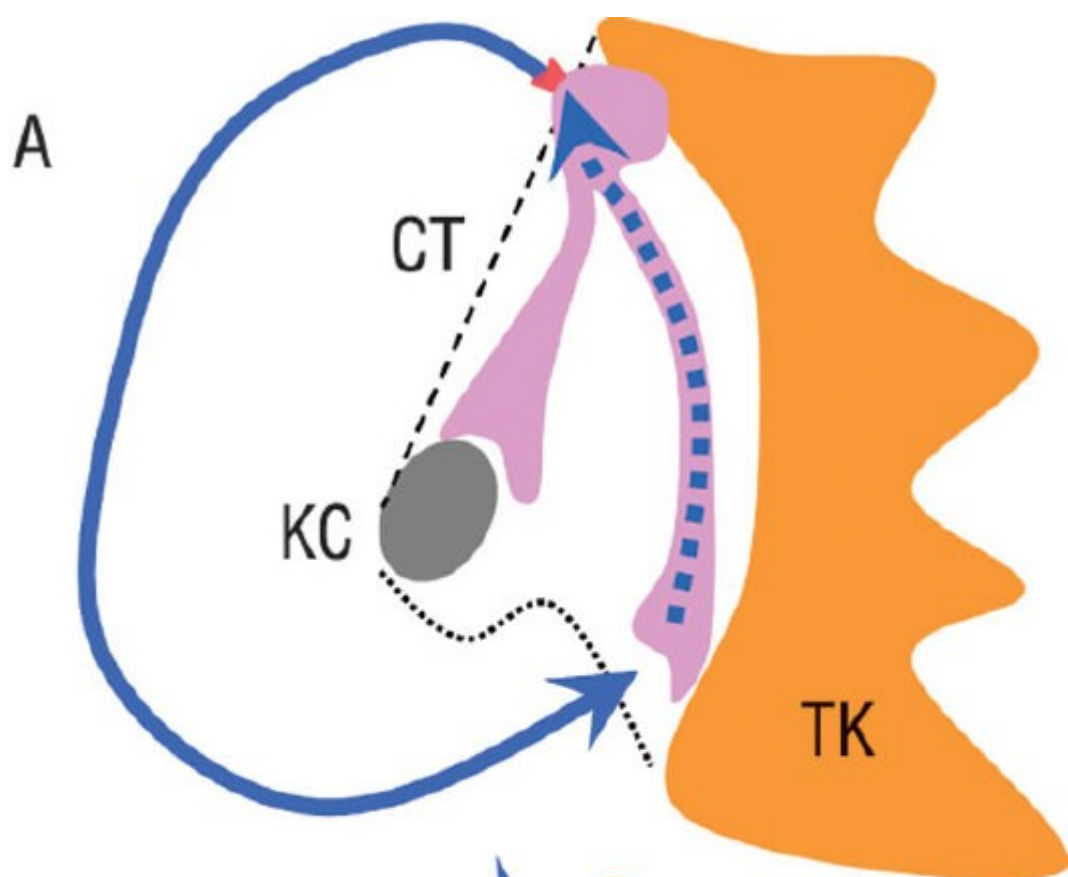


Рис. 28.14. Треугольник Коха и механизмы АВУРТ. АВ-узел представлен с его нижними выступами. Треугольник Коха расположен в нижней парасептальной области ПП и содержит АВ-узел, его выступы и промежуточные волокна, которые подходят к компактной зоне узла. Его боковыми углами являются евстахиев гребень, содержащий сухожилие Тодаро, и место прикрепления септальной створки трикуспидального клапана. Основанием треугольника является устье коронарного синуса и область от коронарного синуса до трикуспидального клапана. А - типичный вид АВУРТ с использованием медленного АВ-узловой проводящего пути в качестве антероградного колена круга и быстрого проводящего пути ретроградно. Медленный проводящий путь по всей вероятности представлен нижними выступами компактного АВ-узла, один идет от коронарного синуса, а другой вдоль кольца трикуспидального клапана. Быстрый АВ-узловой проводящий путь (выделен розовым цветом) может представлять собой атриоузловой или атриогисисальный тракт, состоящий из переходных волокон, хотя по крайней мере у некоторых пациентов с АВУРТ быстрый путь проведения может быть полностью внутриузловым. Б - нетипичный быстрый-медленный тип АВУРТ. В - медленный-медленный тип АВУРТ. КС - устье коронарного синуса; СТ - сухожилие Тодаро; ТК - трикуспидальный клапан (септальная створка).

ПАТОГЕНЕЗ

АВУРТ является самой распространенной пароксизмальной НЖТ у пациентов без предвозбуждения, исключая ТП. Быстрый и медленный АВ-узловые пути проведения функционально и анатомически различаются. Возможно провести абляцию их в отдельных топографических местах треугольника Коха, не вызывая АВ-блокаду. Медленный АВ-узловой путь проведения по всей вероятности представлен правым и левым задне-нижними узловыми выступами, чьи волокна проходят от коронарного синуса и вдоль трикуспидальной стороны треугольника Коха и объединяются, формируя компактный АВ-узел у верхнепередней вершины треугольника Коха (см. рис. 28.14) [196-198]. Быстрый проводящий путь может формироваться промежуточными волокнами, соединяющими межпредсердную перегородку около верхней вершины треугольника Коха с компактным АВ-узлом [199].

Еще одной неясный факт - является ли верхним связующим звеном для замыкания петли *re-entry* путем соединения быстрого и медленного путей проведения миокард предсердий либо верхний общий (интранодальный) путь проведения. Наличие ретроградной блокады проведения 2:1 свидетельствует в пользу наличия интранодального верхнего общего соединения между быстрым и медленными путями проведения, однако наблюдается она исключительно редко [88, 200]. Изменения и нарушения активации предсердий при фиксированной продолжительности деполяризации пучка Гиса, указывающие на то, что круг *re-entry* независим от времени активации предсердий, могут наблюдаться при АВУРТ в редких случаях [201]. Нижним общим путем проведения является пучок Гиса и иногда более дистальная часть АВ-узла, о чем свидетельствует АВУРТ с АВ-проведением 2:1 с блокадой дистальнее и реже проксимальнее пучка Гиса (рис. 28.15) [88-89].

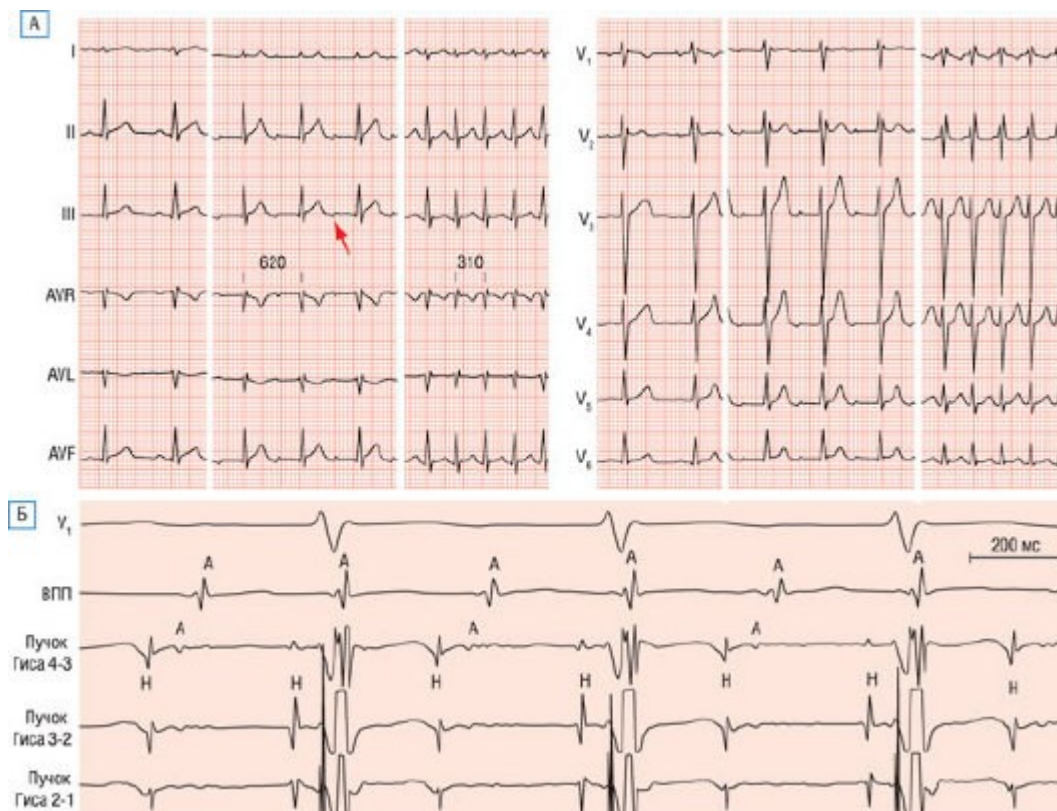


Рис. 28.15. А - ЭКГ во время синусового ритма и АВУРТ. Первая тахикардия представляет собой АВУРТ с АВ-блокадой 2:1 и частотой желудочковых сокращений 97 уд/мин (длина цикла 620 мс). Красная стрелка указывает на заблокированный ретроградный зубец Р, который находится точно в середине интервала между двумя последовательными комплексами QRS. Вторая тахикардия с частотой 194 в минуту (длина цикла 310 мс) представляет собой АВУРТ с АВ-проведением 1:1. Вследствие относительно более высокой частоты этой АВУРТ наблюдаются изменения вольтажа от сокращения к сокращению (см. отведения I, II, III, AVL, AVF и V5). Это является неспецифической находкой, которая может наблюдаться как при АВУРТ, так и при АВРТ с наличием ДПП. При АВУРТ с АВ-проведением 1:1 зубец Р полностью находится внутри комплекса QRS. "Зубец r" в отведении V1 является реальным и принадлежит желудочковому комплексу как проявление неполной БПНПГ, имеющей место также и при синусовом ритме. Б - внутрисердечная запись из верхних отделов ПП (ВПП) и пучка Гиса во время эпизода АВУРТ с АВ-блокадой 2:1, показывающие, что локализация блокады находится ниже пучка Гиса.

Типичный медленный-быстрый тип АВУРТ возникает, когда антероградный рефрактерный период быстрого пути больше медленного пути, так что предсердная ЭС блокируется в быстром пути, в то время как проведение через медленный путь возможно. Достигнув нижнего общего пути круга *re-entry*, волна возбуждения возвращается ретроградно в предсердия по быстрому пути. Быстрый-медленный тип АВУРТ является редким клиническим проявлением; он иногда возникает после проведения РЧА медленного пути пациентов, страдавших типичным медленным-быстрым типом АВУРТ. Быстрый-медленный тип АВУРТ возникает, когда антероградный рефрактерный период медленного пути больше, чем у быстрого пути, и предсердная ЭС может быть проведена к пучку Гиса по быстрому пути, с возвратом к предсердиям по медленному пути. Это, возможно, объясняет существование у некоторых пациентов еще более медленного пути проведения, не поддерживающего тахикардию после абляции тахикардии. Медленный-медленный тип АВУРТ также встречается редко, однако чаще, чем быстрый-медленный тип АВУРТ. Время ретроградного проведения при медленном-медленном типе АВУРТ больше, чем при медленном-быстром типе АВУРТ, так что зубцы Р регистрируются непосредственно за комплексом QRS, напоминая ЭКГ-картину, типичную для скрытой предсердной ЭС. Вдобавок ретроградное предсердное проникновение медленного-медленного типа АВУРТ локализуется около или внутри коронарного синуса [202].

Причины, по которым АВУРТ чаще развивается у женщин, нежели у мужчин, неясны. Проксимальная часть коронарного синуса у пациентов с АВУРТ шире, чем в контрольной группе. У женщин с АВУРТ наблюдается наиболее широкий коронарный синус, который принимает воронкообразную форму при венографических исследованиях. У мужчин без АВУРТ отмечается

наиболее узкий терминальный коронарный синус, который имеет тубулярную форму. Мужчины с АВУРТ имеют промежуточные размеры коронарного синуса, а также его формы, близкие к таковым у женщин без АВУРТ [203].

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Примерно 70% пациентов с АВУРТ являются женщинами (см. табл. 28.1). У женщин АВУРТ впервые начинает проявляться в более молодом возрасте, чем у мужчин (29 ± 16 лет и 39 ± 16 лет соответственно) [204]. Сопутствующие органические заболевания сердца, которые в некоторых ранних эпизодах АВУРТ были найдены у 46% пациентов [205], существуют только в $\approx 15\%$ случаев [204]. Случайные сочетания существуют у АВУРТ с ТП [206] и идиопатической лево- или правожелудочковой тахикардией (рис. 28.16) [207-208]. У пациентов с синдромом WPW могут развиваться не только тахикардии с участием ДПП, но и АВУРТ. Некоторые тахикардии, изначально рассматривавшиеся как ортодромные АВРТ, на самом деле являются АВУРТ с "очевидным" проведением по ДПП.

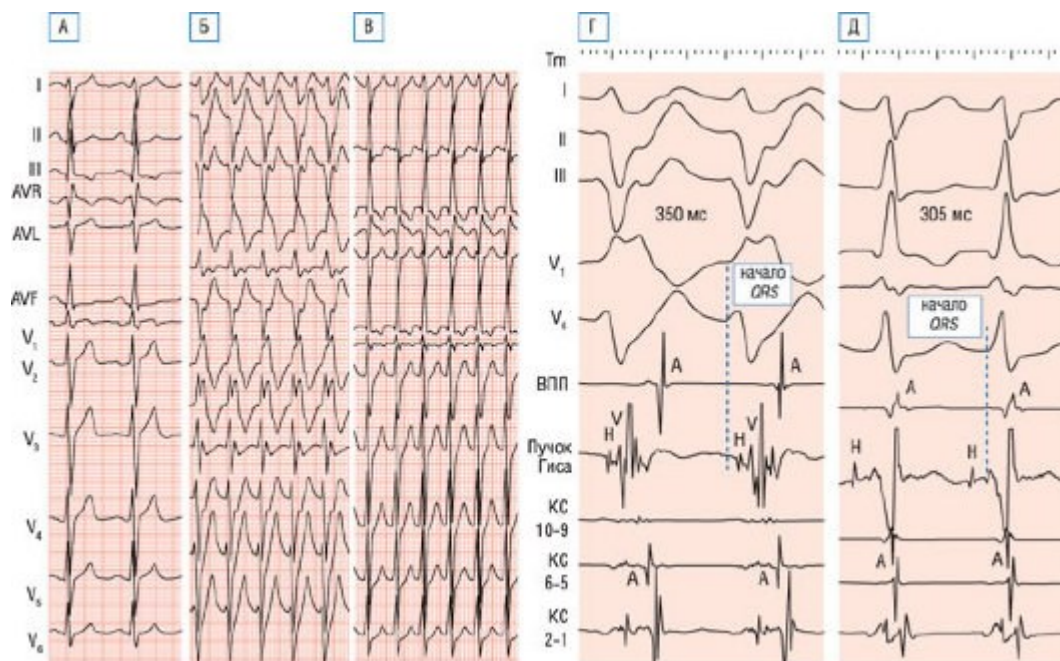


Рис. 28.16. Сочетание идиопатической фасцикулярной ЖТ и АВУРТ у одного и того же пациента. Оба вида тахикардии документированы клинически. А - ЭКГ при синусовом ритме. Б - ЭКГ при правильной тахикардии с широкими комплексами по типу БПНПГ с выраженным отклонением электрической оси влево (-15°). В - ЭКГ при правильной тахикардии с узкими комплексами QRS, при которой зубцы Р четко не дифференцируются. Г-Д - пять поверхностных ЭКГ отведений (I, II, III, V1 и V6) приведены совместно с биполярными внутрисердечными электрограммами из области верхних отделов ПП (ВПП), пучка Гиса, а также на трех уровнях внутри коронарного синуса. Г - потенциал пучка Гиса зарегистрирован после начала комплекса QRS (пунктирная линия), свидетельствуя таким образом, что указанная тахикардия (длина цикла 350 мс) имеет желудочковую природу. Д - потенциал пучка Гиса предшествует началу комплекса QRS при АВУРТ (длина цикла 305 мс). Во время АВУРТ предсердные электрограммы закрыты комплексами QRS и на поверхностной ЭКГ не определяются зубцы Р (В).

Во время типичного медленного-быстрого типа АВУРТ активация предсердий и желудочков совпадает. При этом яремный венозный пульс имеет тип "А+С" с постоянными пушечными волнами и выраженной шейной пульсацией. Пациенты локализуют свое сердцебиение в прекардиальной области (глава 1), но также часто в области шеи. Однако ощущение пульсации на шее при пароксизмальной НЖТ не является диагностическим для АВУРТ. Пациенты с АВРТ с участием ДПП могут также предъявлять жалобы на пульсацию яремных вен, поскольку ретроградные зубцы Р, хотя и регистрируются после комплекса QRS, возникают во время механической систолы желудочков и приводят к возникновению яремного пульса типа "А+В". Во время эпизодов АВУРТ пациенты также могут предъявлять жалобы на полиурию, головокружение, боль в груди и даже кратковременные потери сознания.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Во время типичного медленного-быстрого типа АВУРТ ретроградные зубцы *P* находятся внутри желудочкового комплекса (25%) или регистрируются в конце комплекса *QRS*, напоминая терминальные зубцы *s* в нижних отведениях или более часто псевдозубцы *r'* в отведении *V₁* (60%) (см. рис. 28.7, 28.15-28.17). Крайне редко зубцы *P* могут регистрироваться непосредственно перед началом желудочкового комплекса, симулируя зубец *q* (2%) в нижних отведениях, или после начала комплекса *QRS*, как при медленном-медленном типе АВУРТ, ЭКГ при которой напоминает таковую при АВРТ с наличием нижнего парасептального ДПП (рис. 28.18) [85-86, 202]. Оставшиеся 5% случаев представлены быстрым-медленным типом АВУРТ, при которой зубцы *P* предшествуют комплексу *QRS* и *P-R<R-P*, что напоминает пароксизмальную предсердную тахикардию или ПУРТ (см. рис. 28.7 и 28.17, Д). Зубец *P* при любых типах АВУРТ является отрицательным в отведениях II, III, AVF и двухфазным с терминальной положительной частью в отведении *V₁* (рис. 28.15, 28.17 и 28.18).

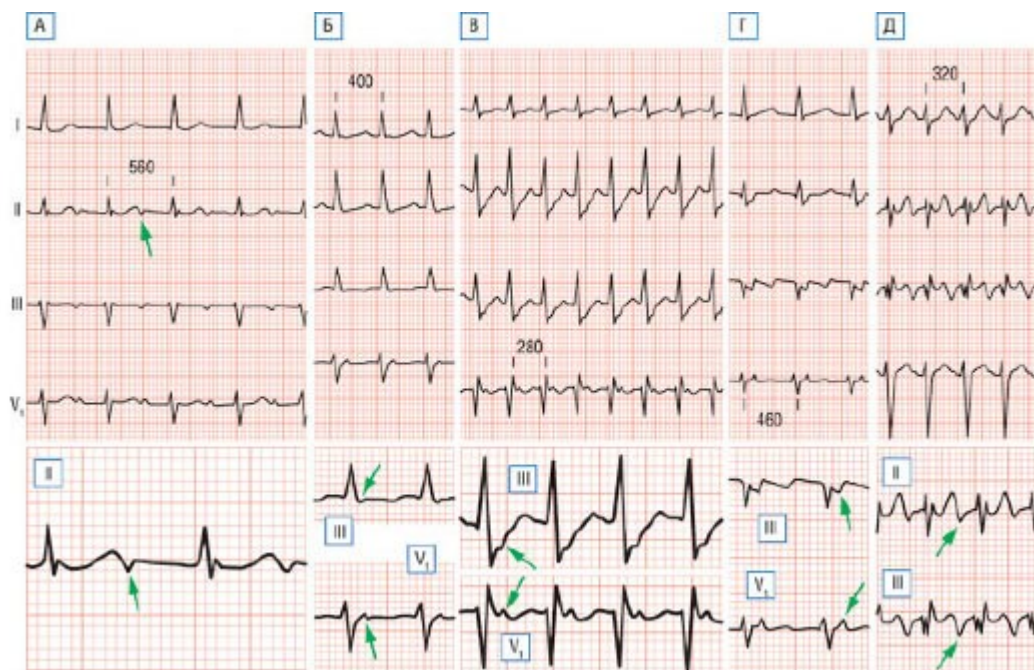


Рис. 28.17. А - АВУРТ с АВ-блокадой 2:1; частота желудочковых сокращений относительно низкая (107 уд/мин); отмечается зубец *P* точно посередине между двумя последовательными комплексами *QRS* (стрелка). Зубцы *P* преимущественно отрицательные в нижних отведениях и положительные в отведении *V₁*. Нижняя вставка демонстрирует увеличенный участок отведения II. Б - АВУРТ, при которой ретроградные зубцы *P* (стрелка) напоминают псевдозубцы *s* в нижних отведениях и псевдозубцы *r'* в *V₁*. Частота данной АВУРТ 150 в минуту. В - относительно быстрая АВУРТ (214 в минуту) с альтернативой волтажа в последовательных комплексах *QRS*. Хотя указанные данные свидетельствуют о наличии АВРТ, включающей ДПП, это является неспецифическим признаком, зависящим от частоты тахикардии. Ретроградные зубцы *P* (отрицательные в нижних отведениях и положительные в отведении *V₁*) видны непосредственно после комплекса *QRS*. Г - относительно медленная АВУРТ (130 в минуту) у 72-летней женщины. Зубцы *P* видны сразу за комплексом *QRS* (стрелка). Д - пример редкого быстрого-медленного типа АВУРТ с частотой 188 в минуту. Хорошо видны зубцы *P* с интервалом *P-R*, немного более коротким, чем интервал *R-P*.

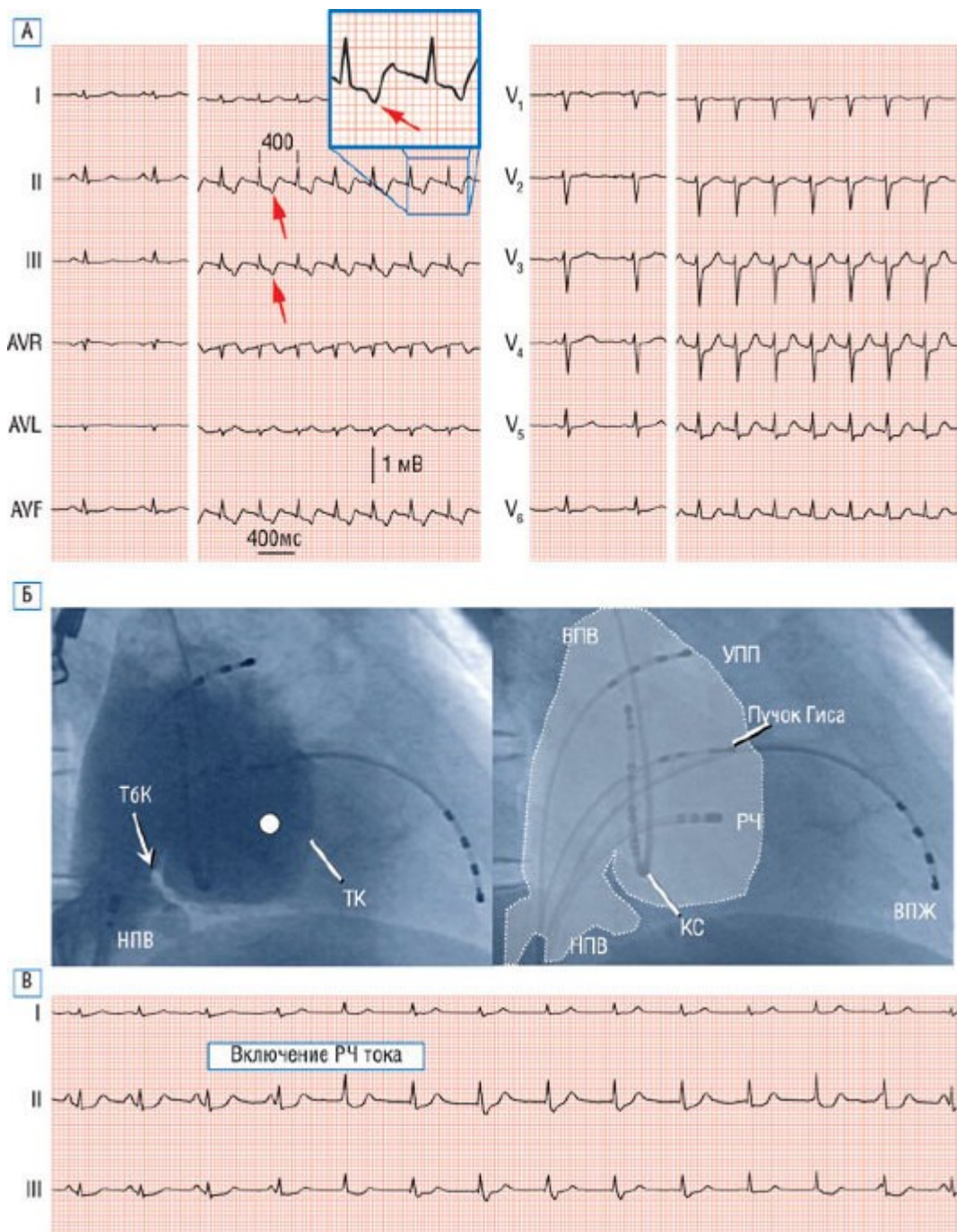


Рис. 28.18. Медленный-медленный тип АВУРТ. А - ЭКГ при синусовом ритме и во время тахикардии. Электрокардиографически данная форма АВУРТ не может быть дифференцирована от АВРТ с участием скрытого нижнего парасептального ДПП. Ретроградные зубцы Р начинаются после окончания комплекса QRS, при этом $P-R > R-P$. На вставке показано увеличенное отведение II во время тахикардии, изображающее ретроградные отрицательные зубцы Р после комплекса QRS (стрелки). Б - ангиограмма ПП у данного пациента отражает границы ПП и треугольника Коха (изображение слева). Правосторонняя рентгенограмма с абляционным катетером (РЧ), расположенном в месте блокады медленного пути (изображение справа). Указанная точка представлена белым кружком на рентгенограмме ПП. Прозрачные контуры ПП и ТК наложены на рентгеновскую картинку справа. В - во время радиочастотного воздействия, которое привело к абляции медленного пути проведения и устранению тахикардии, возник ускоренный АВ-узловой ритм. НПВ - нижняя полая вена; ТК - трикуспидальный клапан; ТБК - тебевиев клапан; УПП - ушко правого предсердия.

АВ-проведение при АВУРТ обычно 1:1. В момент инициации быстрой АВУРТ АВ-проведение может быть 2:1. Этот факт может иногда документироваться при ХМ, и более часто при электрофизиологическом исследовании. Электрокардиографически АВУРТ с АВ-блокадой 2:1

проявляется как относительно медленная тахикардия (частота желудочковых сокращений может быть 90-120 в минуту), при которой отрицательные зубцы *P* в нижних отведениях появляются точно в середине желудочкового цикла (см. рис. 28.15 и 28.17, А). У этих пациентов возможно идентифицировать дополнительный зубец *P*, который деформирует терминальную часть комплекса *QRS*. Данную аритмию следует дифференцировать с пароксизмальной предсердной тахикардией с АВ-блокадой 2:1. При длительной записи АВУРТ с блокадой 2:1 практически всегда отмечается резкий переход к проведению 1:1 вследствие того, что блокада имеет место на уровне ниже пучка Гиса или ниже медленного пути АВ-узловое проведения (на уровне нижнего общего проводящего пути), при этом при предсердной тахикардии физиологический или фармакологический блок на уровне узла возникает редко. Имеются единичные описания случаев ВА блокады 2:1 при АВУРТ [88, 200].

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В настоящее время опубликованы обзоры высокого качества по электрофизиологии АВУРТ [209, 210]. Электрофизиологическое исследование у пациента с подозрением на АВУРТ показано, только когда обсуждается вопрос об РЧА. Во время одной и той же процедуры необходимо провести как стимуляционные исследования, так и абляцию. Поскольку медленный-медленный тип АВУРТ может напоминать АВРТ при наличии скрытого нижнего парасептального ДПП, а подходы к абляции в этих ситуациях различны, особое внимание должно быть направлено на установление правильного диагноза. Медленный-медленный тип АВУРТ диагностируется в тех случаях, когда преждевременный желудочковый стимул, нанесенный во время тахикардии, в рефрактерности пучка Гиса, не вызывает последующую активность предсердий. В то же время у пациентов с АВУРТ при наличии нижнего парасептального ДПП будет регистрироваться активность предсердий [202]. Наличие двойной физиологии АВ-узловое проводящего пути, определяемого как внезапный скачок на ≥ 50 мс интервала *A-H* в ответ на 10 мс уменьшение интервала сцепления экстрасимула, не может оказать пользы в диагностике, поскольку двойное АВ-проведение не всегда имеет место у пациентов с АВУРТ и может быть обнаружено у пациентов с другими формами НЖТ.

При типичном медленном-быстром типе АВУРТ наиболее ранняя ретроградная активация предсердий обычно регистрируется в месте, приближенном к верхне-переднему углу треугольника Коха, в то время как при атипичных медленном-медленном и быстром-медленном типах АВУРТ наиболее ранняя ретроградная активация предсердий регистрируется вблизи устья коронарного синуса либо внутри коронарного синуса [211-214]. Необычная последовательность ретроградной активации предсердий не может, таким образом, быть принятой в качестве единственного диагностического критерия ретроградно проводящего левостороннего ДПП.

ЛЕЧЕНИЕ

КУПИРОВАНИЕ ПАРОКСИЗМА

Пароксизмальная АВУРТ может быть прекращена, правда не всегда, вагусными пробами. В/в введение аденозина или верапамила практически всегда прекращает АВУРТ. Вышеуказанные воздействия прекращают АВУРТ вследствие возникновения блокады антероградного медленного АВ-узловое проводящего пути. Не следует использовать верапамил и дилтиазем у пациентов, принимающих β -блокаторы. В/в введение антиаритмиков I класса тоже может прекратить АВУРТ вследствие блокады ретроградного быстрого пути проведения. Методом выбора в лечении АВУРТ, независимо от его типа, является РЧА медленного АВ-узловое пути проведения. У пациентов с частыми эпизодами АВУРТ, которые временно или постоянно отказываются от РЧА, особенно эффективным является применение антиаритмиков IC класса (флекаинид, пропафенон) вследствие их влияния на ретроградное проведение по быстрому пути [215, 216]. Флекаинид в дозе 200-300 мг в день и пропафенон в дозе 600-900 мг в день предотвращают рецидивы АВУРТ у 65% пациентов. Если указанные препараты противопоказаны, могут использоваться β -блокаторы, верапамил, дилтиазем или амиодарон. Наличие сопутствующего заболевания синусового узла сделает невозможным применение антиаритмических препаратов. Верапамил, дилтиазем, β -блокаторы и дигоксин могут предотвращать рецидивы аритмии в тех случаях, когда медленный путь является слабейшим звеном АВУРТ, но может оказывать противоположный эффект, когда слабейшим звеном является быстрый проводящий путь. В условиях физического и психологического стресса вышеприведенные препараты могут утрачивать свою эффективность. Амиодарон может быть выбором терапии в тех случаях, когда другие препараты не могут быть использованы или неэффективны, но его долговременное использование ограничено вследствие побочных эффектов [1, 217-220].

Пациентам с нечастыми, хорошо переносимыми, но длительными эпизодами АВУРТ, и у которых самостоятельное применение вагусных проб неэффективно или невозможно, может быть рекомендован так называемый подход "таблетки в кармане". Одиночная пероральная доза флекаинида (приблизительно ≈ 3 мг/кг) не показала особого преимущества над плацебо в одном исследовании, в котором было показано преимущество перорального приема пропранолола (80 мг) и дилтиазема (120 мг) над флекаинидом и плацебо [221]. Поскольку потенциальными осложнениями данного вида лечения являются гипотония и синусовая брадикардия, оно не рекомендуется для использования у пожилых пациентов. У пациентов с нечастыми эпизодами использование длительной антиаритмической медикаментозной терапии неприемлемо, поскольку лекарства не гарантируют предотвращения рецидивов.

РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ

РЧА является методом выбора при АВУРТ после ее первого рецидива, но если тахикардия сопровождалась выраженной симптоматикой и пациент ведет очень активный образ жизни, врач может объяснить пациенту преимущество и риск абляции, не дожидаясь второго эпизода. Страх эпизода АВУРТ ухудшает качество жизни таких пациентов и может быть показанием к катетерной процедуре. Женщинам детородного возраста не следует постоянно принимать антиаритмические препараты, у них эффективной будет катетерная абляция.

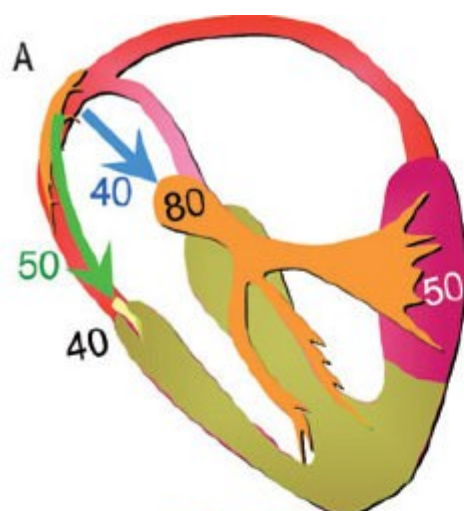
Предпочтительным подходом является абляция медленного пути на синусовом ритме (см. рис. 22.18). В специализированных центрах абляция медленного пути может быть осуществлена с незначительным риском возникновения АВ-блокады ($< 0,5\%$) и с эффективностью 98% [202]. Является спорным, лучше ли проводить абляцию атипичной АВУРТ (медленный-медленный или быстрый-медленный типы) с эксцентрическими ретроградными параметрами предсердной активации (наиболее ранние электрограммы во время ВА-проведения, записанные на расстоянии 5-15 мм) внутри коронарного синуса или путем стандартной методики на медленном пути проведения в треугольнике Коха [211-214]. Рецидивы АВУРТ после абляции медленного пути проведения наблюдаются менее чем 2% случаев и все они обычно могут быть устранены при повторной процедуре [1, 3, 222]. Также был опубликован более пессимистичный взгляд со стороны единичного центра [224]. Результаты работы аритмологического отделения должны быть известны врачам, которые направляют туда пациентов на лечение.

Устранение АВУРТ может быть достигнуто у 100% пациентов при воздействии на быстрый путь проведения у тех больных, у которых медленный путь не может быть подвергнут абляции [223]. Риск возникновения АВ-блокады во время абляции быстрого пути проведения выше, чем при воздействии на медленный проводящий путь. При наличии опыта, начиная с очень низких температур и при их очень медленном нарастании, риск этого минимален и является меньшим, чем исходно приведенные 5% [223].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ, СИНДРОМЫ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ТАХИКАРДИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 1930 г. Вольф, Паркинсон и Уайт (Wolff, Parkinson, White) описали у 11 молодых здоровых людей связь между коротким интервалом *P-R* и широким комплексом *QRS* на синусовом ритме с тенденцией к развитию пароксизмальной тахикардии [225]. Классический синдром WPW (рис. 28.19) является следствием существования относительно быстро проводящих аномальных АВ-волокон, соединяющих предсердия и желудочки в местах, где они должны быть электрически изолированы [226]. При картировании эпикардального возбуждения, программированной электрической стимуляции и с помощью методов интракардиального катетерного электродного картирования было показано не только существование ДПП при синдроме WPW, но и произошло развитие "лечебных" абляционных подходов, вначале хирургическим путем, а затем с помощью чрескожных внутрисердечных катетерных процедур [2, 3].



Типичный синдром WPW

Короткий интервал *PR*
Широкий комплекс *QRS*, дельта-волна
и изменения зубца *T*

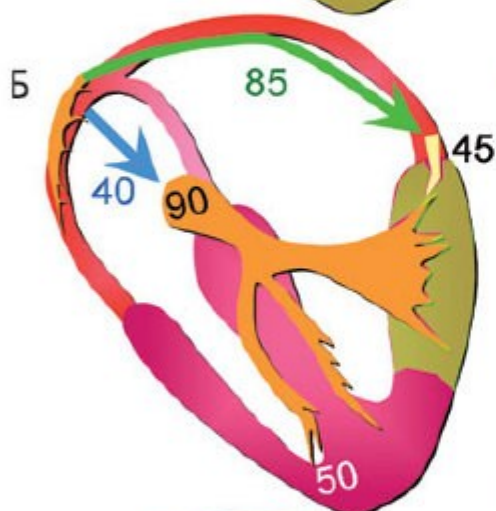
Время проведения

По АВУ-пучку Гиса $40+80+50=170$ мс

По ДП $50+40=90$ мс

Интервал *PR* 0,09 с

Длительность предвозбуждения 80 мс



Атипичный синдром WPW

Либо *PR* не короткий,
либо *QRS* не широкий,
но с дельта-волной

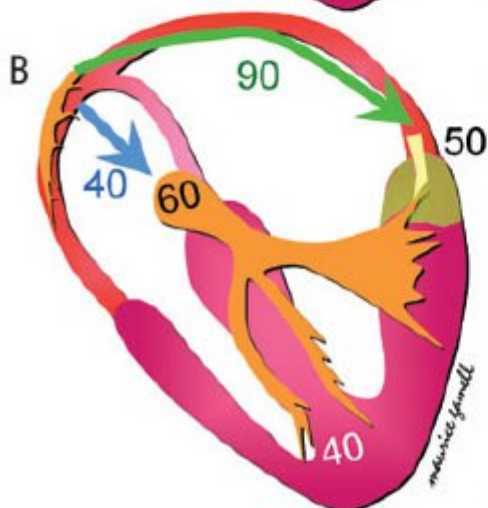
Время проведения

По АВУ-пучку Гиса
 $40+90+50=180$ мс

По ДП
 $85+45=130$ мс

Интервал *PR* 0,13 с

Длительность предвозбуждения 50 мс



Неявный синдром WPW

PR > 120 мс и
QRS без отчетливых признаков
предвозбуждения

Время проведения

По АВУ-пучку Гиса
 $40+60+40=140$ мс

По ДП
 $90+50=140$ мс

Интервал *PR* 0,14 с

Длительность предвозбуждения 0 мс

Рис. 28.19. Типичное, "атипичное" и "скрытое" предвозбуждение при синдроме WPW. Зеленая стрелка представляет собой время проведения от синусового узла до предсердного включения ДПП, а синяя стрелка - время проведения от синусового узла до АВ-узла. А - правосторонний ДПП, приводящий к типичной картине ДПП. Время АВ-проведения через ДПП на 80 мс короче, чем по нормальной системе. Предвозбуждение (разница между временем проведения по ДПП и по нормальной системе) происходит в течение 80 мс, что означает, что в течение 80 мс желудочки активируются путем фронта волны деполяризации, возникшего в желудочковой части ДПП (показано прозрачным светло-зеленым). Б - атипичная картина WPW в сердце с левосторонним ДПП на свободной стенке ЛЖ. Атипичным проявлением в данном случае является интервал P-R продолжительностью 130 мс. Однако, поскольку длительность АВ-проведения через ДПП на 50 мс короче, чем через нормальную систему АВ-узел-пучок Гиса, предвозбуждение является очевидным, и конфигурация комплекса QRS позволяет нам диагностировать

синдром WPW. В - "скрытое или неявное" предвозбуждение сердца с левосторонним ДПП на свободной стенке ЛЖ. Время АВ-проведения через ДПП и по системе АВ-узел-пучок Гиса одно и то же (140 мс в обоих случаях). Интервал P-R не укорочен, а комплекс QRS не уширен ввиду того, что очень малое количество миокарда желудочков, прилегающего к желудочковой части ДПП, будет деполяризоваться фронтом волны, приходящим через шунтирующий тракт. В данном случае диагностировать предвозбуждение во время синусового ритма невозможно.

Термин "предвозбуждение" указывает на то, что при синдроме WPW активация желудочков начинается раньше, чем ожидается, вследствие более короткого времени АВ-проведения по ДПП, чем по нормальной системе АВ-узел-пучок Гиса [227]. Синдромы предвозбуждения включают в себя все ситуации, при которых существует аномальное АВ-проведение, которое может осуществляться антероградно, включая случаи без реального предвозбуждения, при которых время АВ-проведения через ДПП не короче, чем через систему АВ-узел-пучок Гиса (см. рис. 28.19).

ДПП могут быть явными и скрытыми. Явные, очевидные ДПП проводят импульс в АВ-направлении и потенциально могут проявляться на ЭКГ во время синусового ритма и при предсердной стимуляции. Они участвуют в развитии синдрома WPW в форме предвозбуждения и исходно предполагались связанными с нодо-вертрикулярными пучками Махайма, но истинной причиной являются атриофасцикулярные шунтирующие тракты [228, 229]. У пациентов с ДПП могут развиваться пароксизмальные НЖТ на основе *re-entry* с участием ДПП или реже вследствие других механизмов, при которых ДПП участвует только в роли "свидетеля", как в случае ФП.

Скрытые ДПП проводят импульс только в ретроградном (ВА) направлении, так что при синусовом ритме отсутствуют признаки предвозбуждения желудочков. У таких пациентов пароксизмальная АВУРТ развивается с участием ДПП в качестве ретроградного колена круга *re-entry*. Особый тип скрытого ДПП с длинным временем проведения и затухающими свойствами проведения ответствен за развитие непрекращающейся узловой реципрокной тахикардии, известной как ПУРТ [230].

Эпидемиологические данные относительно ДПП и желудочкового предвозбуждения скудны. Встречаемость ЭКГ картины WPW составляет $\approx 0,1-3\%$ на 1000 записей [231], что ниже, чем в реальности по причине наличия преходящих и неявных форм предвозбуждения. В недавних исследованиях годовое число новых случаев синдрома WPW составило 4,4 на 100 000, при этом у мужчин более чем 2 раза чаще (6,8 на 100000), чем у женщин (2,2 на 100 тыс.) [232].

ПАТОГЕНЕЗ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

ДПП образуется посредством врожденных дефектов в АВ-сегментации и в развитии фиброзных АВ-колец. Правосторонние ДПП связаны с нарушением формирования трикуспидального клапана, а левосторонние, возможно, расположены по краю митрального кольца [226]. В то время, как у большинства пациентов ДПП отсутствуют сопутствующие сердечные аномалии, у пациентов с аномалией Эбштейна и L-транспозицией магистральных артерий часто встречается аномальное АВ-соединение [233]. Около 20% пациентов с аномалией Эбштейна (глава 10) имеют синдром WPW, около 50% из них - имеют множественные ДПП при электрофизиологическом исследовании (рис. 28.20) [234]. Некоторые пациенты с туберозным склерозом (болезнь Бурневилля) с наличием или отсутствием сопутствующей рабдомиомы также могут иметь ДПП и, в конечном итоге, предвозбуждение [235]. У некоторых пациентов с нижнепарасептальными ДПП (ранее известными, как заднесептальные) был обнаружен дивертикул коронарного синуса [236].

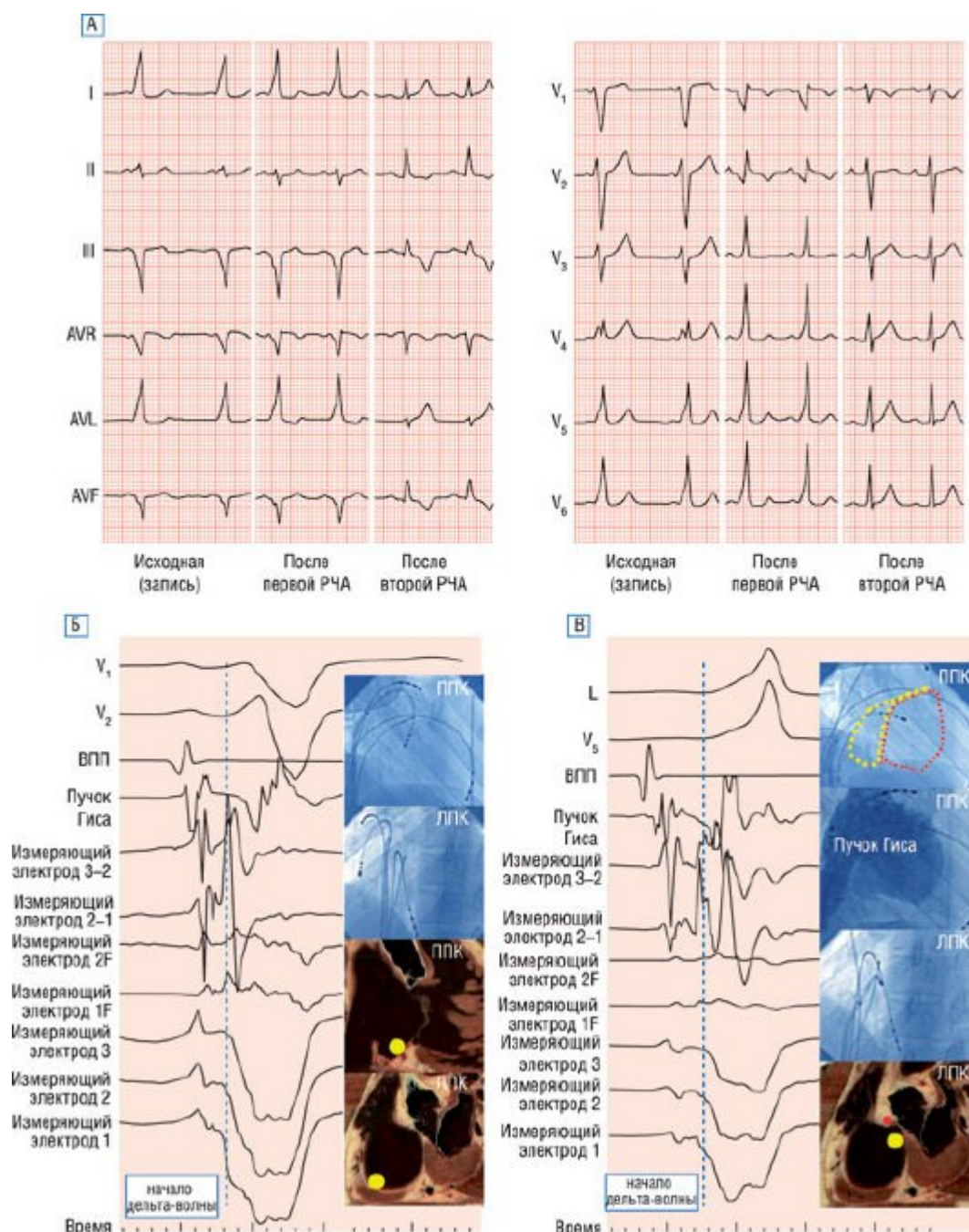


Рис. 28.20. А - ЭКГ пациента с аномалией Эбштейна с атипичной картиной WPW (базального) вследствие АВ-правого нижнего ДПП. После абляции этого ДПП возникла другая картина предвозбуждения (после первой РЧА), сходная с начальной во фронтальных отведениях, но достаточно различная в прекардиальных отведениях. Этот другой ДПП был локализован септально и разрушен при РЧА. Обратите внимание на нормальные интервал P-R и ширину комплекса QRS после этой абляции (после второй РЧА) и на то, что зубцы Т в нижних отведениях инвертированы вследствие электрической памяти сердца. Б - электрограммы в месте абляции правого нижнего ДПП. Отведения V1 и V2 зарегистрированы совместно с внутрисердечными отведениями из верхних отделов ПП (ВПП), пучка Гиса и зонда-электрода. Рентгеновские изображения в правой и левой боковой позиции приведены совместно с анатомическими срезами в правой и левой боковой позиции [14]. В - запись в месте абляции второго ДПП (локализованного септально). На правой предсердной ангиограмме обратите внимание на смещение трикуспидального клапана вниз, как проявление аномалии Эбштейна. Наложенный на изображение катетеров в правой боковой позиции теоретический треугольник Коха выделен желтым, в то время как септальная створка трикуспидального клапана, смещенная дистально, показана коричневым. Расположение пучка Гиса (красная точка) выше места абляции этого второго ДПП (желтый

кружок) показана на анатомическом срезе в левой боковой позиции в нижней вставке. ЛПК - левая передняя косая проекция; ППК - правая передняя косая проекция.

У очень небольшого числа пациентов предвозбуждение желудочков связано с формой гипертрофии ЛЖ, не связанной с нарушением гена белка-саркомера, как при классической гипертрофической кардиомиопатии (глава 18), а являющейся результатом мутаций генов *LAMP2* и *PRKAG2*, регулирующих метаболизм гликогена. Клинические признаки, связанные с дефектами *LAMP2* (лизосом-ассоциированный белок) или болезнью Данона, включают в себя мужской пол, тяжелую гипертрофию, начало заболевания в возрасте 8-17 лет, предвозбуждение желудочков и повышение креатинкиназы и сердечного тропонина I. У этих пациентов также может быть миопатия скелетных мышц и задержка умственного развития. Мутации гена *PRKAG2*, кодирующего регуляторную гамму-субъединицу АМФ-активированной протеинкиназы, вызывают другое заболевание, связанное с нарушением хранения гликогена, фенотипически напоминающее гипертрофическую кардиомиопатию, при котором гипертрофия сочетается с предвозбуждением желудочков, прогрессирующими нарушениями проводящей системы сердца (СА- или АВ-блокада, в конечном итоге требующая стимуляции), ФП и даже внезапной смертью. Сердечная гипертрофия у пациентов с мутацией генов *PRKAG2* может эволюционировать в картину дилатационной кардиомиопатии с систолической дисфункцией и нарастающей СН [237-239]. На трансгенной модели мыши, выражающей мутацию гена *PRKAG2*, развитие ДПП в отличие от кардиомиопатии и дегенеративных изменений проводящей системы было обратимым в процессе применения методов трансгенного подавления в раннем постнатальном периоде [240].

Случаи семейного WPW отмечаются примерно в 3% случаев у пациентов с электрофизиологически выявленными ДПП [241]. Ближайшие родственники пациентов с ДПП имеют картину WPW в 0,55% случаев, что чаще, чем в генеральной популяции (глава 9). У этих пациентов наследование осуществляется по аутосомно-доминантному механизму [241].

АНАТОМИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ

Явные и скрытые ДПП с коротким временем проведения обычно состоят из обычного рабочего миокарда [226]. В форме предвозбуждения, называемого в настоящее время "механизмы Махайма", ДПП является длинной аномальной системой параллельного АВ-проведения в свободной стенке кольца трикуспидального клапана, состоящего из проксимально декрементно проводящей структуры (как АВ-узел), которая продолжается аномальным пучком Гиса, который через волокна Пуркинье сообщается дистально с нормальной правой ножкой пучка Гиса или напрямую с миокардом верхушки ПЖ [229]. Этот ДПП часто, но не всегда, является атриофасцикулярным пучком. ДПП, участвующий в ПУРТ, может быть извилистым фибромиокардиальным пучком, анизотропные свойства которого могут объяснять медленное или декрементное проведение [242].

ОДНО- И ДВУСТОРОННЕЕ ПРОВЕДЕНИЕ

ДПП могут осуществлять проведение только в антероградном направлении, иметь двунаправленное АВ- и ВА-про-ведение или осуществлять исключительно ретроградное проведение. Особенности антероградного и ретроградного проведения ДПП с двунаправленным проведением, а также их ответ на антиаритмическую терапию часто различны. Причины различных свойств ДПП в зависимости от проведения неясны, и могут быть связаны с несоответствием сопротивления [243] или с взаимодействиями ветвей в проксимальной и/или дистальной части ДПП.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ТАХИКАРДИЯ ПРИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ

У пациентов с двунаправленным проведением по ДПП или со скрытым ДПП наиболее частой аритмией является ортодромная АВРТ, которая использует ДПП в качестве ретроградного колена круга циркуляции (рис. 28.21). В обоих случаях ортодромная АВРТ может быть вызвана предсердной ЭС, которая антероградно блокируется в ДПП, так что ее фронт волны возбуждения проводится к желудочкам через систему АВ-узел-пучок Гиса. При активации желудочков волновой фронт возвращается к предсердиям через ДПП. В ином случае ортодромная АВРТ может быть вызвана желудочковым преждевременным сокращением, ретроградно проведенным к предсердиям только через ДПП, а импульс возвращается обратно к желудочкам через систему АВ-узел-пучок Гиса, таким образом без предвозбуждения желудочков.

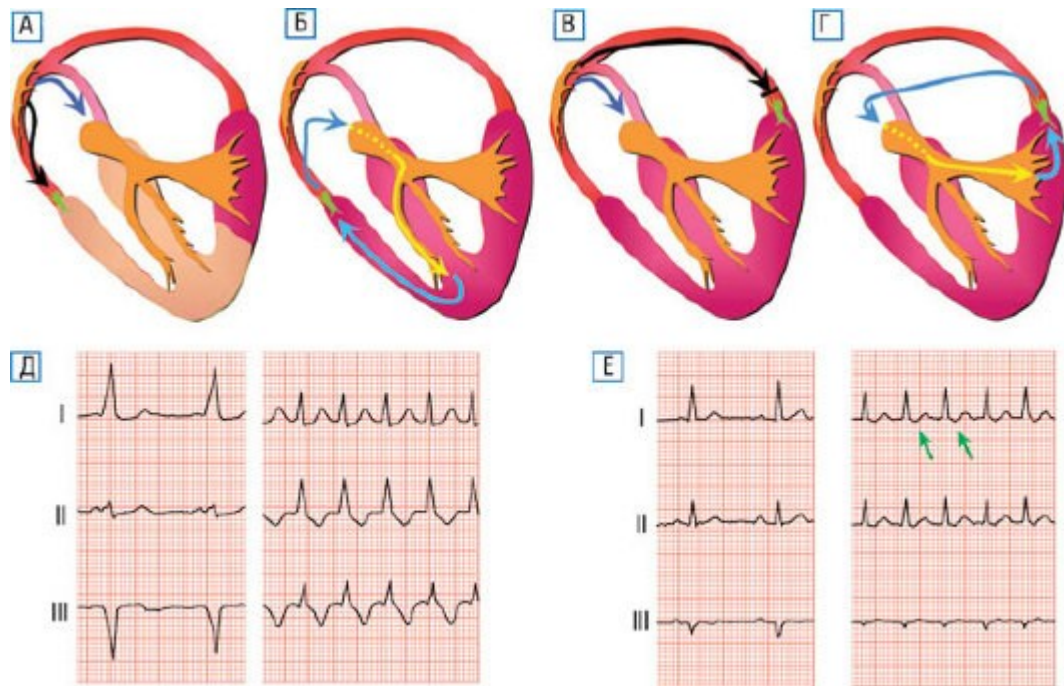


Рис. 28.21. Пример ЭКГ во время синусового ритма и ортодромной АВРТ с участием двунаправленно проводящего правостороннего ДПП на свободной стенке (А, Б) и скрытого левостороннего ДПП (В, Г). Д, Е - реальные записи ЭКГ в отведениях I, II, III в том же случае. Механизм АВРТ идентичен в обоих случаях, но поскольку скрытый ДПП проводит только в ВА-направлении, во время синусового ритма нет признаков предвозбуждения желудочков (Е). Зубцы Т при АВРТ на ЭКГ (Д) отрицательные в отведении III, вследствие электрической памяти сердца. Обратите внимание на отрицательные зубцы Р в отведении I на ЭКГ (Е), как проявление ВА-проведения по левостороннему ДПП.

У небольшого числа пациентов с синдромом WPW развивается антидромная АВРТ, которая использует ДПП в качестве антероградного звена круга циркуляции возбуждения и нормальную АВ-узловую систему или второй ДПП - ретроградного (рис. 28.22). Некоторые из этих предположительно антидромных АВРТ при синдроме WPW в действительности являются АВУРТ с АВ-проведением, минуя ДПП. В последнем случае устранение проведения по ДПП (который выступает в роли "очевидца") не предотвращает тахикардию. Тахикардии с предвозбуждением при синдроме WPW могут также наблюдаться у пациентов с развивающейся пароксизмальной предсердной тахикардией, ТП и ФП.

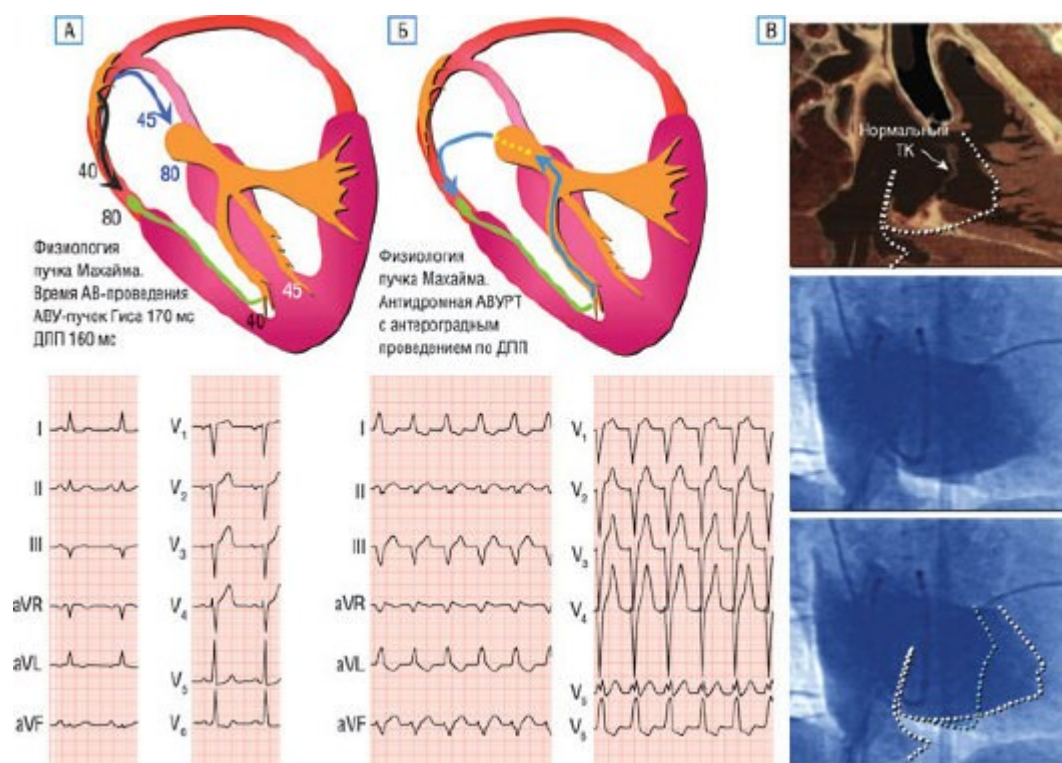


Рис. 28.23. Правый атриофасцикулярный ДПП у пациента с поражением трикуспидального клапана при аномалии Эбштейна. **А** - время АВ-проведения через нормальную систему АВ-узел-пучок Гиса и через атриофасцикулярный проводящий путь. Ниже показана ЭКГ во время синусового ритма, демонстрирующая интервал P-R длительностью 160 мс и не очень явные признаки предвозбуждения. **Б** - изображение круга циркуляции тахикардии и ниже фактическая (текущая) тахикардия с конфигурацией QRS по типу БЛНПГ. **В** - анатомический срез в правой косой проекции, отображающий локализацию нормального трикуспидального клапана (ТК) и смещение септальной створки этого клапана по направлению к желудочку (пунктирная линия) для имитации границ трикуспидального клапана у этого пациента, как продемонстрировано на ангиограмме ПП. На кадре ангиограммы внизу белая пунктирная линия отображает контур септальной створки трикуспидального клапана и нижнюю полую вену, а голубая пунктирная линия очерчивает границы теоретически ожидаемого уровня нормальной септальной створки трикуспидального клапана.

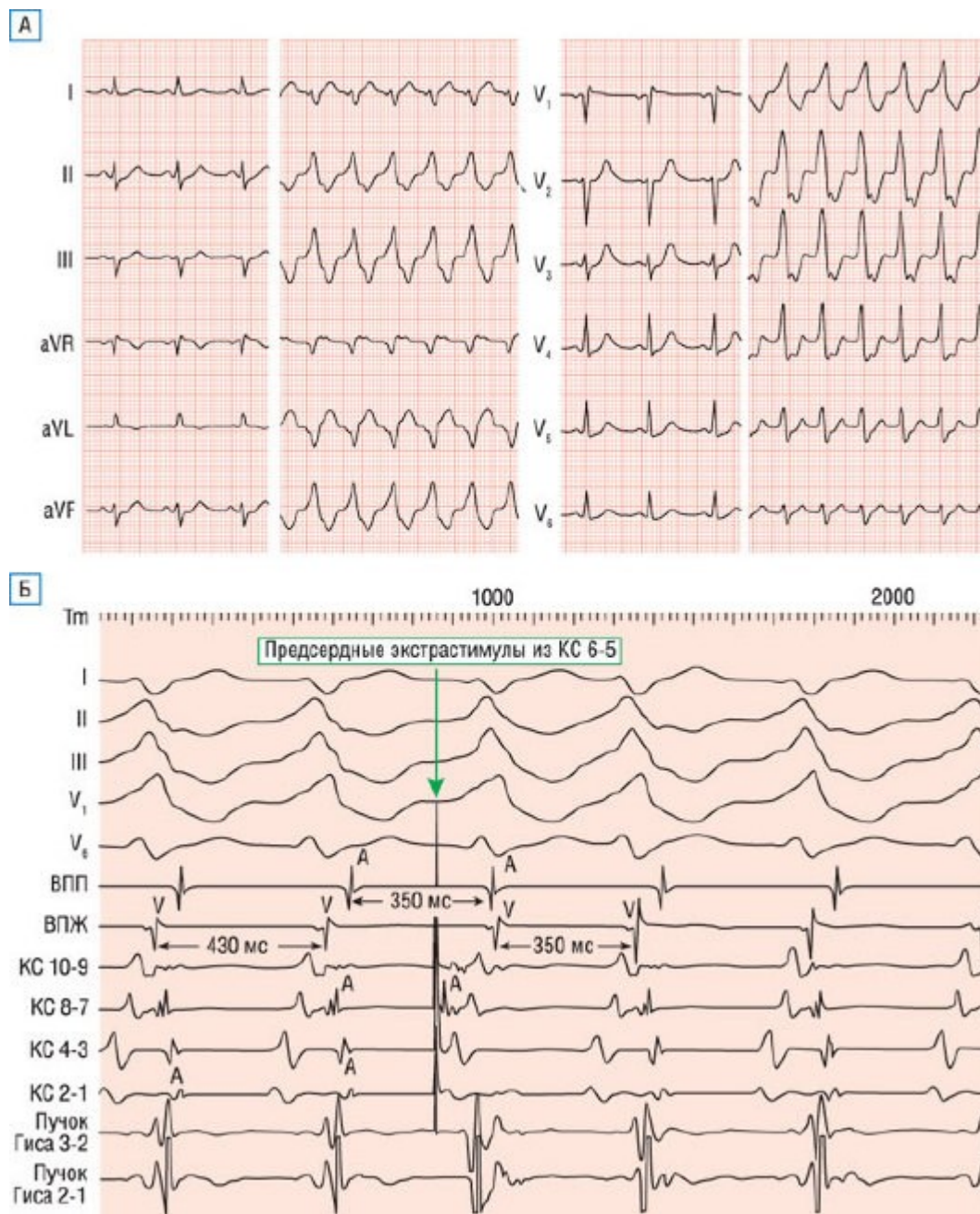


Рис. 28.24. Левосторонний, медленно и декрементно проводящий ДПП, участвующий в качестве антероградного звена антидромной АВРТ, включающей систему АВ-узел-пучок Гиса в круг циркуляции импульса в качестве ретроградного колена. А - ЭКГ во время синусового ритма и во время антидромной АВРТ. Комплекс QRS во время тахикардии широкий и имеет конфигурацию БПНПГ. Б - отведения I, II, III, V1 и V6 изображены одновременно с внутрисердечными записями из верхних отделов ПП (ВПП), верхушки ПЖ (ВПЖ), коронарного синуса и области пучка Гиса. Предсердный экстрасимул, нанесенный во время тахикардии из коронарного синуса, захватывает предсердия (интервал А-А, следующий за экстрасимулом, составляет 350 мс, в то время как цикл тахикардии составляет 430 мс) и также способствует последующей желудочковой активности в идентичной пропорции (интервал V-V после этой предсердной ЭС 350 мс). Эти находки доказывают, что предсердия участвуют в цикле тахикардии.

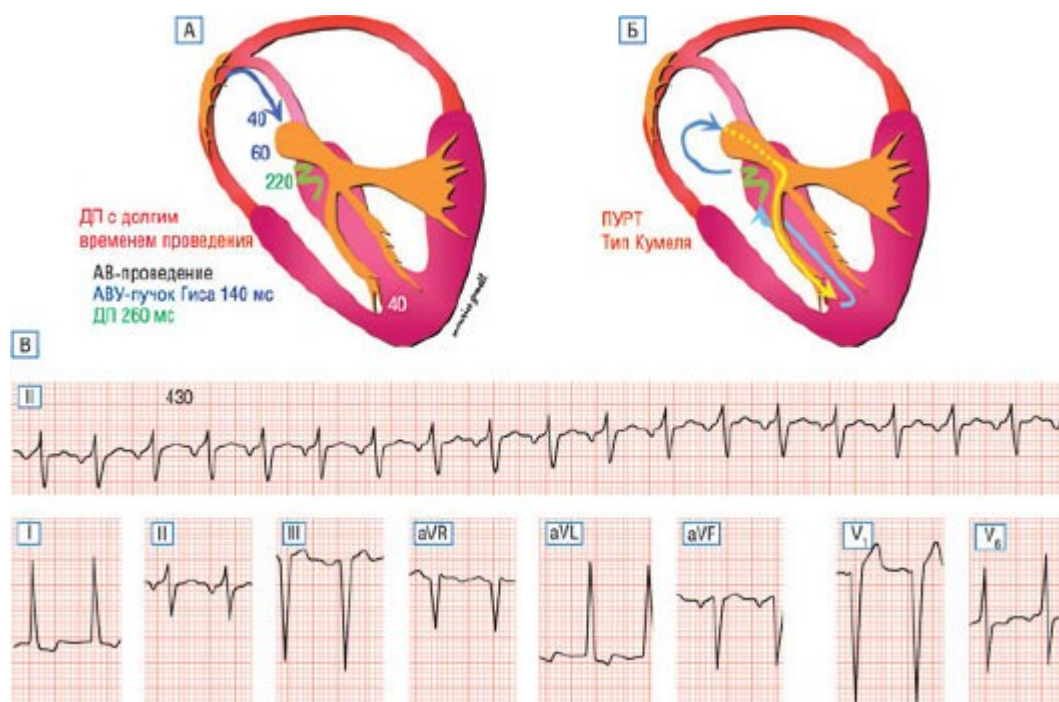


Рис. 28.25. А - ПУРТ с использованием медленного, декрементно проводящего ретроградного ДПП. Отсутствуют признаки предвозбуждения во время синусового ритма, поскольку время АВ-проведения через нормальную систему АВ-узел-пучок Гиса гораздо короче, чем через ДПП, вследствие того что ДПП функционирует только в ВА-направлении. Б - во время тахикардии интервал ВА очень длинный и приводит к тому, что Р-Р < R-P. В - зубцы Р во время ПУРТ отрицательны в нижних отведениях, положительны в V1 и отрицательны в V6.

АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

В исходной классификации ДПП различалось пять больших регионов: правая свободная стенка, левая свободная стенка, заднесептальная, переднесептальная и промежуточная септальная области. Катетерное картирование и абляционные методы привели к появлению более полной топографической классификации ДПП в соответствии с рентгенологическим расположением очагов абляции (рис. 28.26) [245]. Пирамидальное пространство содержит септальные и парасептальные ДПП [170, 171, 198]. Старый термин "заднесептальный" был изменен на "нижний парасептальный". Промежуточный септальный ДПП расположен в пирамидальном пространстве между пучком Гиса и устьем коронарного синуса. В новой номенклатуре средне-септальные ДПП называются истинно септальными или септальными, однако существуют право- и леворасположенные септальные ДПП (см. рис. 28.26). Некоторые ДПП не связаны с АВ-кольцом, как, например, располагающиеся внутри пирамидального пространства или связывающие ушки правого и левого предсердий с их ипсилатеральными зонами желудочков. ДПП, ранее называвшиеся антеросептальными, сейчас называются верхними парасептальными. В данной области имеется два вида ДПП: перигисальные ДПП, которые располагаются между эндокардом и АВ-узлом-пучком Гиса и дистально врастают в верхнюю часть мышечной части МЖП; и верхние парасептальные ДПП, которые желудочковым концом врастают в наджелудочковый гребень за пределами МЖП.

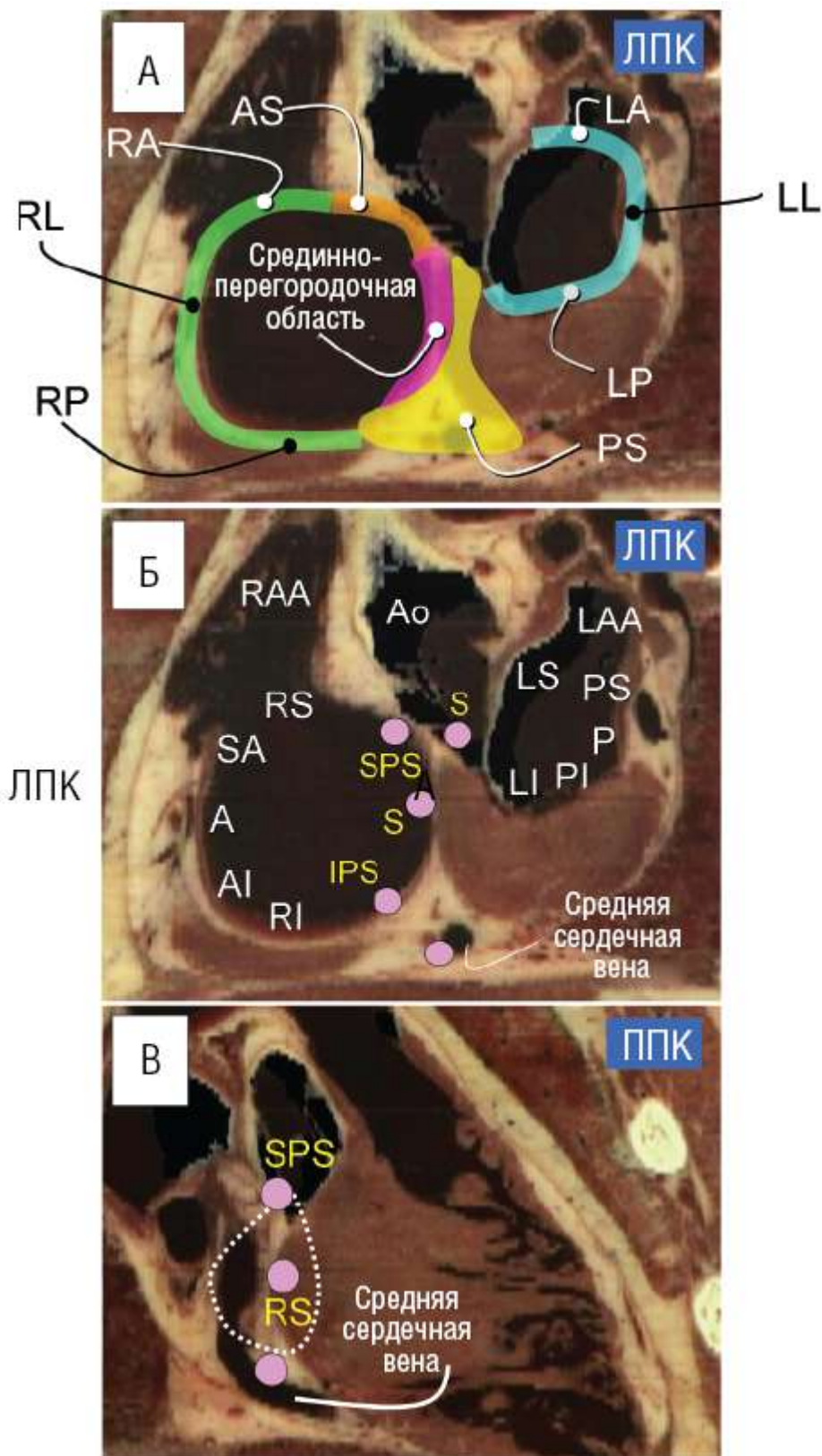


Рис. 28.26. Традиционная хирургическая (А) и современная локализационная флюороскопическая (Б) номенклатуры для локализации внедрений ДПП. На обеих панелях показан срез сердца в левой боковой позиции на 45°. Хирургические локализации: правая свободная стенка (зеленый), левая свободная стенка (синий), заднесептальная (желтый), передне-септальная (оранжевый) и средняя септальная (впоследствии названная срединносептальной; фиолетовый). Эти области были разделены электрофизиологами на различные участки: AS - переднесептальный; LA - левый передний; LL - левый боковой; LP - левый задний; MS - срединно-септальный; PS - заднесептальный; RA - правый передний;

RL - правый боковой; RP - правый задний. Б - А - передний; AI - передненижний; Ao - аорта; IPS - нижний парасептальный; LI - левый нижний; LS - левый верхний; P - задний; PI - задненижний; PS - задневерхний; RI - правый нижний; RS - правый верхний; S - септальный; SA - верхнепередний; SPS - верхний парасептальный. В - участок сердца в правой боковой позиции, показывающий треугольник Коха (пунктирная белая линия) и локализацию ДПП в передней парасептальной (SPS), правой септальной (RS) областях и в области средней вены сердца. Новая классификация локализации ДПП не учитывает ДПП, соединяющие ушки предсердий с желудочками и является слишком широкой в отношении септальных локализаций. Имеются правый и левый септальные ДПП и аномальные тракты, отнесенные к коронарному синусу и его ветвям, таким как средняя вена сердца и "шея" дивертикула коронарного синуса. В верхней парасептальной локализации (SPS) следует дифференцировать перигиссальный ДПП от гребешковых ДПП. ЛПК - левая передняя косая проекция; ППК - правая передняя косая проекция.

СИНДРОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Отнесение к синдрому WPW только пациентов с типичной ЭКГ на синусовом ритме и сердцебиениями в анамнезе ошибочно. Не все 11 пациентов из оригинальной публикации имели пароксизмальную тахикардию [225] и не все пациенты с синдромом WPW имеют короткий интервал *P-R* и комплекс *QRS* ≥ 120 мс. Синдром WPW охватывает пациентов с ДПП с коротким временем проведения, который проводится в АВ-направлении, и с сердцебиениями в анамнезе, и без таковых. Бессимптомное состояние пациента с "ЭКГ-признаками WPW" в настоящем не исключает развития тахикардии или даже внезапной смерти в будущем. Пациенты с симптомами и без таковых на момент диагностики, у которых предвозбуждение во время синусового ритма отмечается постоянно или периодически, выраженное или невыраженное, с этого момента включены в понятие синдрома WPW. Поскольку определение видов синдрома WPW является главным образом электрокардиографическим, мы описываем в следующем разделе ЭКГ во время синусового ритма у этих пациентов.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА ВО ВРЕМЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ WPW-СИНДРОМЕ

При WPW комплекс *QRS* во время синусового ритма является слиянием двух волновых фронтов возбуждения, один распространяется по нормальной системе АВ-узел-пучок Гиса, а другой - через ДПП (см. рис. 28.19). ЭКГ проявления антероградно проводящего ДПП во время синусового ритма зависят от: различий во времени АВ-проведения через нормальную систему АВ-узел-пучок Гиса и ДПП (который определяет, является ли WPW типичным или атипичным и выраженным или невыраженным); и постоянным или временным характером антероградного проведения через ДПП (определяющим, является ли предвозбуждение постоянным или интермиттирующим). Степень предвозбуждения на ЭКГ во время синусового ритма зависит от следующих факторов.

- Локализация ДПП. Чем ближе ДПП к месту формирования предсердного импульса, тем больше степень предвозбуждения. ДПП на правой свободной стенке обычно приводят к типичным формам предвозбуждения (короткие интервалы *P-R* и широкие комплексы *QRS* с предвозбуждением; см. рис. 28.20 и 28.21, Е). ДПП на левой свободной стенке приводят к атипичной ЭКГ во время синусового ритма с нормальным интервалом *P-R* и минимальными или отсутствующими признаками предвозбуждения желудочков. У этих пациентов предвозбуждение становится выраженным при стимуляции вблизи от места внедрения ДПП в предсердия (см. рис. 28.19 и 28.27).

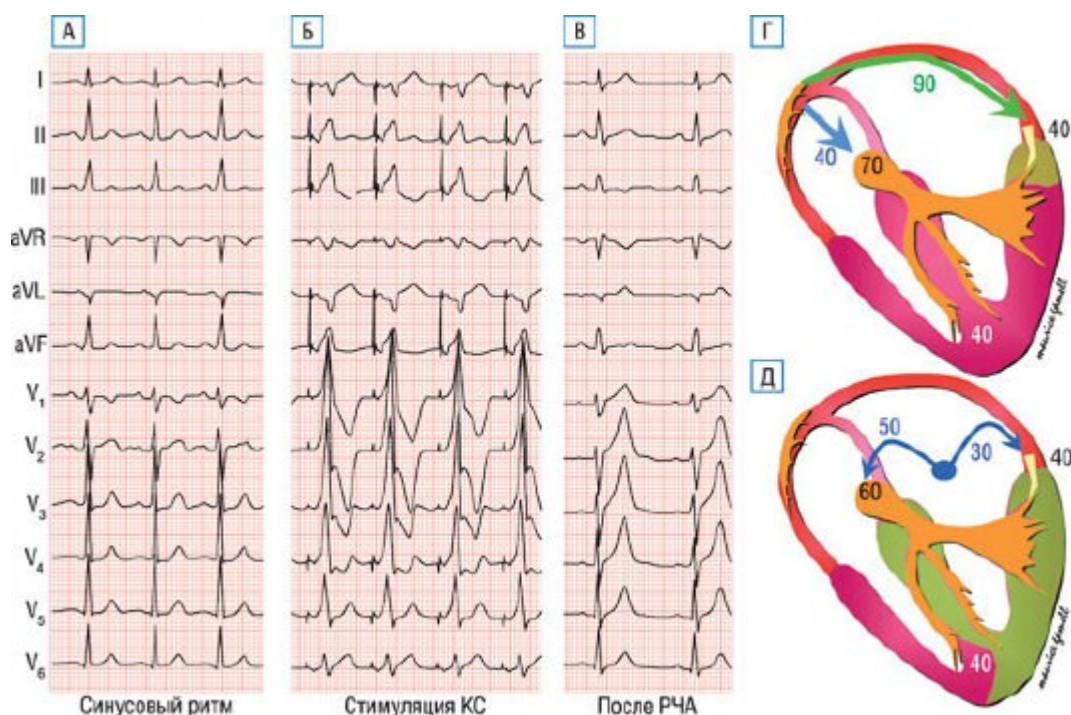


Рис. 28.27. А - во время синусового ритма отсутствуют четкие признаки предвозбуждения желудочков ("неявный" WPW). Б - на фоне предсердной стимуляции из коронарного синуса выявляется существование левого заднего (ранее называвшегося левым латеральным) ДПП. В - ЭКГ после РЧА этого ДПП. Г - схематическое объяснение неявного предвозбуждения в этом случае. Время АВ-проведения через ДПП только немного короче, чем через систему АВ-узел-пучок Гиса. Интервал P-R не укорочен (130 мс), и только базальные участки задней стенки ЛЖ активируются ранее, чем ожидается, в течение 20 мс, что свидетельствует о малых различиях в форме комплекса QRS до и после абляции. Д - результаты стимуляции коронарного синуса при максимальном предвозбуждении по достижении фронтом предсердной волны возбуждения ДПП в течение короткого периода времени (за 30 мс), так что время АВ-проведения через ДПП составляет 70 мс, по сравнению со 150 мс при проведении через нормальную систему проведения АВ-узел-пучок Гиса. Неявное предвозбуждение чаще наблюдается при левом заднем или левом верхнем ДПП, поскольку их предсердная часть располагается дистантно от синусового узла.

- Время внутрисердечного проведения. Увеличенные или пораженные предсердия приводят к невыраженному предвозбуждению у пациентов с ДПП на левой свободной стенке, поскольку волновому фронту СА-возбуждения требуется слишком много времени для достижения места внедрения шунтирующего тракта в предсердия.
- Время проведения по ДПП. Время, затраченное импульсом на прохождение от предсердного до желудочкового места внедрения ДПП, зависит от длины и скорости проведения по аномальному пучку. ДПП, вызывающие синдром WPW, обычно имеют короткое время проведения (10-60 мс). Время проведения может быть больше у пациентов с аномалией Эбштейна или при ДПП, ассоциированных с основанием пирамидального пространства, при соединении ушков предсердий и желудочков, у атриофасцикулярных трактов с "механизмами Махайма" и у некоторых других антероградно проводящих ДПП с длинным временем проведения и декрементными проводящими свойствами (см. рис. 28.23 и 28.24).
- Время проведения по нормальной системе АВ-узел-пучок Гиса. Если ДПП сосуществует с АВ-блокадой (обычно врожденной), предвозбуждение является максимальным, поскольку возбуждение желудочков осуществляется исключительно по шунтирующему тракту. Напротив, у некоторых пациентов с ускоренным АВ-узловым проведением и короткими интервалами А-Н, в сочетании с низкими интервалами Н-V или без таковых, особенно если ДПП является левым передним или левым задним, степень предвозбуждения может быть минимальной или почти отсутствовать (невыраженный WPW).
- Место формирования импульса водителем ритма предсердий. У пациентов с левопредсердными ритмами, постоянно замещающими активность нормального синусового узла, предвозбуждение через латеральный левосторонний ДПП является максимальным, вследствие близости места

формирования импульса и предсердного внедрения ДПП. При предсердной ЭС вблизи от места предсердного проникновения ДПП предвозбуждение также становится максимальным.

ТИПИЧНЫЙ, АТИПИЧНЫЙ И НЕВЫРАЖЕННЫЙ WPW-СИНДРОМ

При типичном синдроме WPW интервал $P-R$ короткий (<120 мс) и комплекс QRS широкий (≥ 120 мс) с медленной начальной частью и изменениями реполяризации (см. рис. 28.20, А и 28.21). У левосторонних ДПП обычно имеется менее выраженная степень предвозбуждения, чем у шунтирующих трактов свободной правой стенки. Комплекс QRS с максимальным предвозбуждением у пациентов с ДПП свободной левой стенки может наблюдаться: если имеется нарушение проведения по нормальной системе АВ-узел-пучок Гиса и когда предсердный водитель ритма является не синусовым по происхождению, а левопредсердным.

WPW синдром является "атипичным", если интервал $P-R \geq 120$ мс или комплекс $QRS < 120$ мс, хотя предвозбуждение очевидно, по крайней мере, опытным специалистам по ЭКГ (см. рис. 28.19, Б и 28.28). Предвозбуждение является "неочевидным (невыраженным)", если не только интервал $P-R$ не короткий, но и также имеются невыраженные признаки предвозбуждения желудочков, такую ситуацию не следует смешивать со скрытым ДПП (см. рис. 28.19, В и 28.27). При "неочевидном предвозбуждении" ДПП функционирует в антероградном направлении, но время АВ-проведения по шунтирующему тракту и по нормальной системе АВ-узел-пучок Гиса является сходным, так что предвозбуждение не является очевидным. Неочевидное предвозбуждение не означает, что ДПП не может привести к очень большой частоте желудочковых сокращений во время ФП [246]. Скрытые ДПП не функционируют в антероградном направлении, даже при проведении стимуляции вблизи от места их предсердного проникновения.

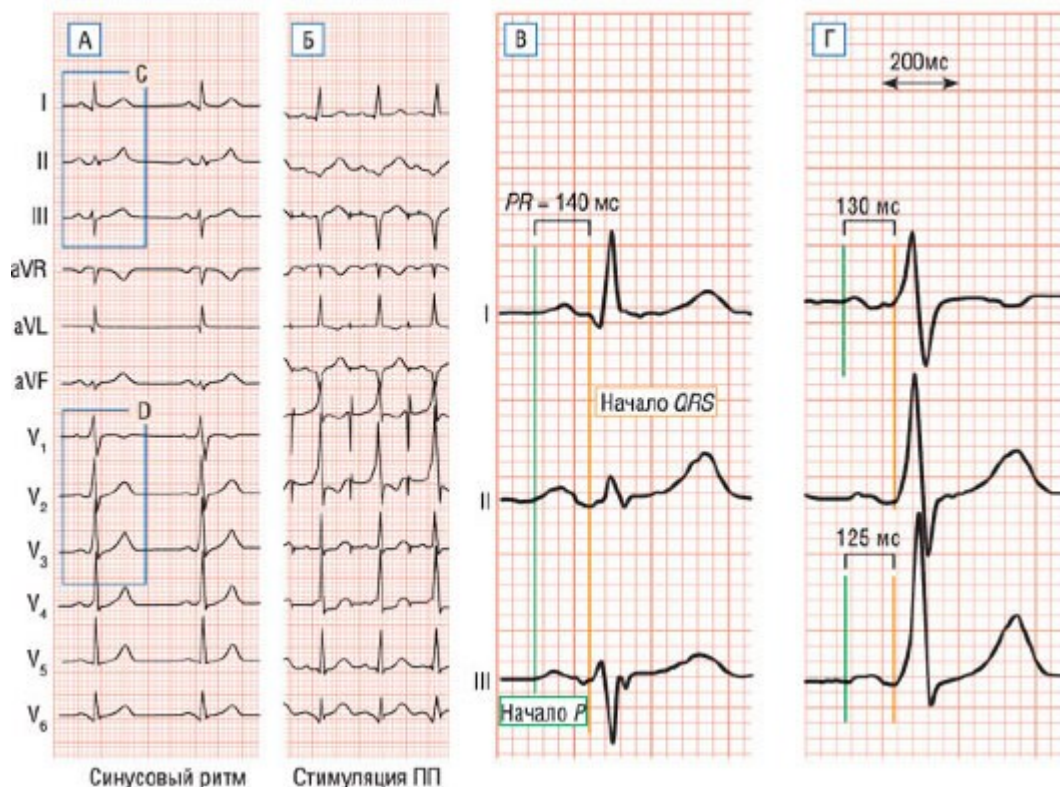


Рис. 28.28. Атипичный WPW. Интервал $P-R$ не укорочен, но предвозбуждение желудочков выражено при синусовом ритме в отведениях от V_1 по V_3 (А). При правопредсердной стимуляции (Б) предвозбуждение становится более выраженным, поскольку время АВ-проведения через АВ-узел удлиняется, в то время как проведение через ДПП остается неизменным. В, Г - увеличенные фрагменты изображения (А), демонстрирующие, что интервал $P-R$ в стандартных отведениях равен 140 мс, а в прекардиальных отведениях составляет 125-130 мс.

ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЕ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕ

Желудочковое предвозбуждение является "интермиттирующим", если комплексы QRS с предвозбуждением и без такового существуют на одной и той же записи ЭКГ (рис. 28.29) или на записях ЭКГ, полученных по разным случаям. В комплексах без предвозбуждения реполяризация

может быть нарушенной вследствие "электрической памяти сердца", феноменом, который может также наблюдаться во время обычной ортодромной АВРТ и на ЭКГ после абляции ДПП (рис. 28.20, 28.21 и 28.29) [247].

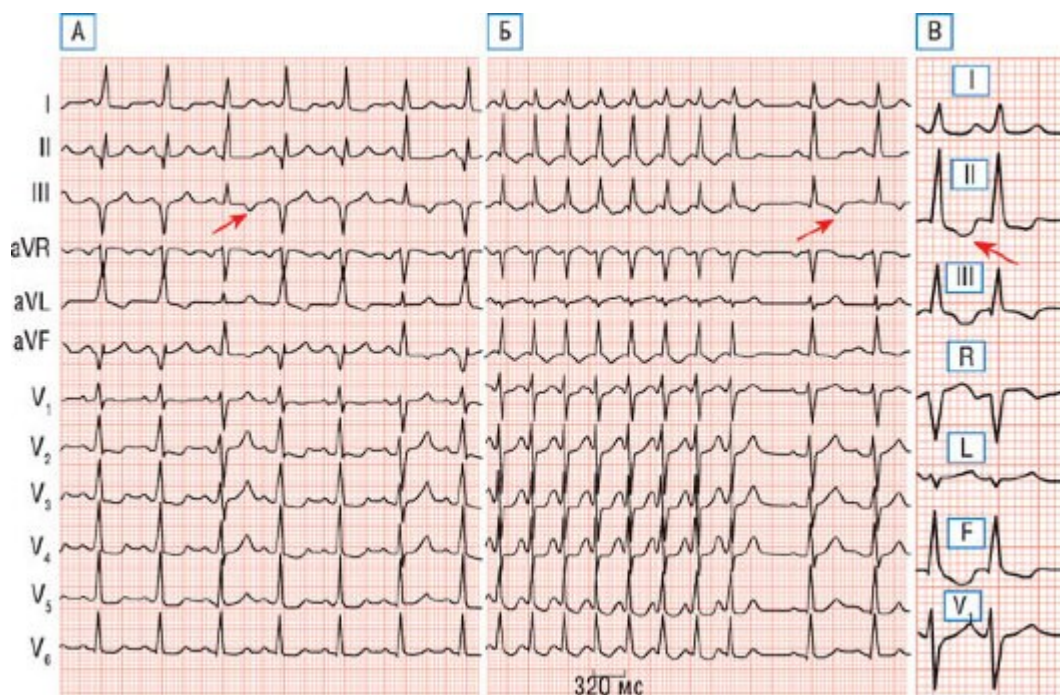


Рис. 28.29. А - интермиттирующее предвозбуждение. Комплексы QRS с предвозбуждением существуют с желудочковыми комплексами без предвозбуждения. За комплексами QRS без предвозбуждения следуют нарушения реполяризации в виде отрицательных зубцов Т в отведениях III, AVF (стрелка; электрическая память сердца). Б - ЭКГ при ортодромной АВРТ с участием системы АВ-узел-пучок Гиса в антероградном направлении и ДПП в ретроградном. При АВРТ ретроградные зубцы Р наблюдаются после комплекса QRS и отрицательны в нижних отведениях. ДПП имеет левую нижнюю парасептальную локализацию. В - участок, показывающий спонтанное прекращение АВРТ путем блокады в ДПП. После последнего комплекса QRS тахикардии отсутствуют отрицательные зубцы Р в отведениях II и III (стрелка указывает на ретроградный зубец Р в предпоследнем комплексе QRS в АВРТ).

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациенты с синдромом WPW могут быть асимптомными или жаловаться на симптомы различной степени тяжести [248]. ЭКГ с предвозбуждением может быть случайной находкой у асимптомного пациента или быть обнаружена в связи с сердцебиениями или обмороками в анамнезе. Обмороки могут быть связаны с большой частотой тахикардии, но также и вазовагальным механизмом, и, следовательно, не имеют прогностического значения при синдроме WPW [249, 250]. Внезапная смерть, возникающая в крайних случаях у пациентов с синдромом WPW, связана с перерождением ФП в ФЖ, вследствие частого желудочкового ответа по одному или более ДПП с коротким антероградным рефрактерным периодом [246, 250].

ОЦЕНКА РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С WPW-СИНДРОМОМ

Ожидается, что внезапная смерть возникает у пациентов с WPW с частотой 1 на 1000 в год, и может быть первым проявлением у небольшого числа пациентов с данным синдромом [250-252]. Оценка риска должна быть проведена и при наличии клинических симптомов и у асимптомных пациентов с WPW. Факторы риска внезапной смерти при синдроме WPW:

- наличие множественных ДПП;
- одновременное развитие ФП и АВРТ;
- короткий предвозбужденный интервал R-R при ФП (≤ 260 мс);
- аномалия Эбштейна;

- использование некоторых антиаритмических препаратов;
- сопутствующий миокардит;
- возраст пациента (рис. 28.30) [246, 250-258].

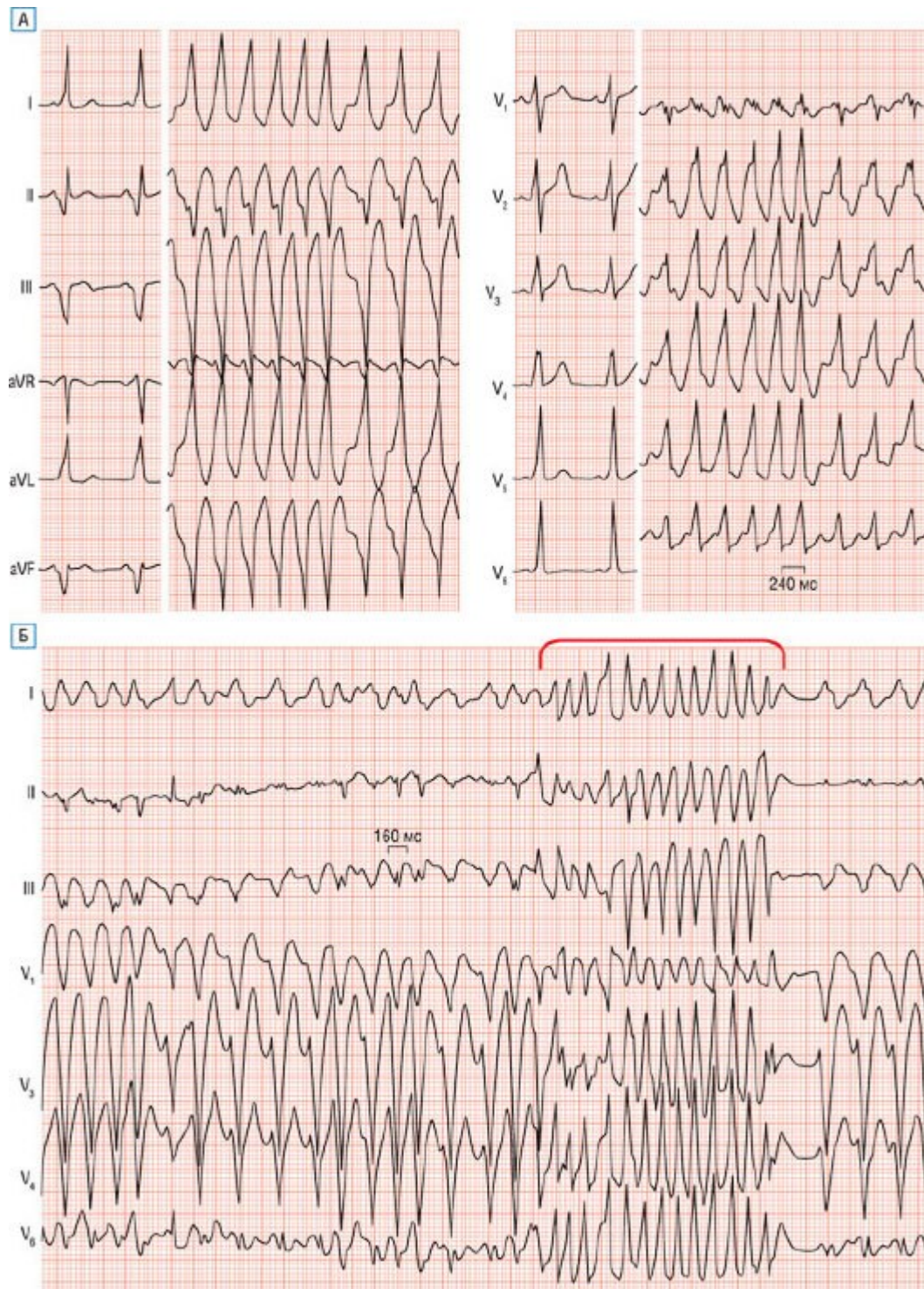


Рис. 28.30. Эпизоды ФП у двух различных пациентов с синдромом WPW. А - ЭКГ в 12 отведениях во время синусового ритма и максимальной предэкзитацией ФП у пациента с нижним парасептальным ДПП, имеющим отношение к средней вене сердца. Самый короткий интервал R-R во время ФП составил 240 мс. Б - тот же пациент, что и на рис. 28.20. Во время ФП наблюдался очень частый желудочковый ответ (кратчайший предвозбужденный интервал R-R 160 мс). Во время 2,16 с (красная скобка) регистрировался неустойчивый эпизод ФЖ. У этого пациента имелось два ДПП.

У пациентов с WPW в/в введение препаратов наперстянки, верапамила, дилтиазема и аденозина может усилить частоту желудочкового ответа через ДПП при ФП, способствуя развитию ФЖ.

Миокардит может быть включен в развитие некоторых случаев внезапной смерти у молодых пациентов с WPW [257]. У пациентов с WPW-синдромом ФП в возрасте до 13 лет встречается редко, а случаи внезапной смерти в возрасте до 8 лет являются исключительными. Дети с WPW и документированной ФП имеют возраст 10-18 лет [258].

Считается, что признаками, указывающими на низкий риск внезапной смерти при WPW, являются: спонтанное или вызванное нагрузкой внезапное исчезновение предвозбуждения в одном комплексе и, менее убедительно, исчезновение предвозбуждения после в/в инфузии препаратов I класса (прокаинамид, аймалин, флекаинид, пропафенон). Постепенное исчезновение предвозбуждения при нагрузке не имеет прогностического значения, поскольку сложно дифференцировать настоящую (реальную) АВ-частотно-зависимую блокаду ДПП от неочевидного предвозбуждения, вследствие адренергически опосредованного укорочения времени АВ-узлового проведения [259, 260]. Предполагается, что исчезновение предвозбуждения после в/в введения препаратов I класса может идентифицировать пациентов с "безопасным" и относительно длинным АВ-рефрактерным периодом ДПП [261], но его прогностическое значение дискуссионно [251]. Доза, скорость введения препарата и преждевременное развитие и длительность индуцируемой блокады ДПП могут играть роль в различной клинической интерпретации данных тестов.

Электрофизиологическое исследование проводится для оценки риска с целью установить:

- АВ-рефрактерный период ДПП;
- индуцируемость тахикардии;
- наличие множественных ДПП;
- частоту желудочковых сокращений после возникновения ФП.

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТАХИКАРДИИ ПРИ WPW-СИНДРОМЕ

Частота возникновения тахикардии в популяции лиц с WPW неясна. В проспективном популяционном исследовании 49% пациентов с ЭКГ-признаками предвозбуждения были асимптомными [232]. АВРТ была документирована у 17% пациентов, а ФП у 8%. Средний возраст первого эпизода АВРТ и ФП составил 31 и 52 года соответственно. Во время среднего периода наблюдения в течение 4,5 года не отмечалось случаев внезапной сердечной смерти, и у 4%, прежде асимптомных, пациентов появилась клиническая симптоматика. Среди 238 военных летчиков с синдромом WPW в возрасте 17-56 лет только у 18% имелась НЖТ в анамнезе, но в течение среднего периода наблюдения (22 года) внезапная сердечная смерть возникла в 1 случае, и у 15% исходно асимптомных пациентов регистрировались клинические проявления [264]. В исследовании 212 асимптомных пациентов с WPW 84% из них оставались асимптомными во время относительно короткого периода наблюдения в течение 3 лет, а у 16% появилась клиническая симптоматика. У 13% пациентов предвозбуждение исчезло через 5 лет [265].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ СИНУСОВОГО РИТМА

Для локализации ДПП по ЭКГ во время синусового ритма разработаны различные алгоритмы [233, 264-269]. Ограничениями этих алгоритмов являются:

- недостаточная степень предвозбуждения у некоторых пациентов с WPW во время синусового ритма;
- наличие более одного АВ-проводящего ДПП (рис. 28.31);
- косое направление ДПП относительно АВ-борозды (отсутствие конкордантности между предсердным и желудочковым проникновением ДПП);
- наличие органической болезни сердца или деформация грудной клетки;
- сомнительная воспроизводимость флюороскопической интерпретации локализации ДПП в отсутствие помощи в виде ангиографического или электроанатомического картирования;
- недостатки современной номенклатуры септальных и парасептальных ДПП, которая является слишком обширной и не учитывает некоторые различные анатомические локализации в отношении РЧА (рис. 28.26, 28.32-28.34);
- ни один из алгоритмов не рассматривает соединения между ушками предсердий и желудочками.

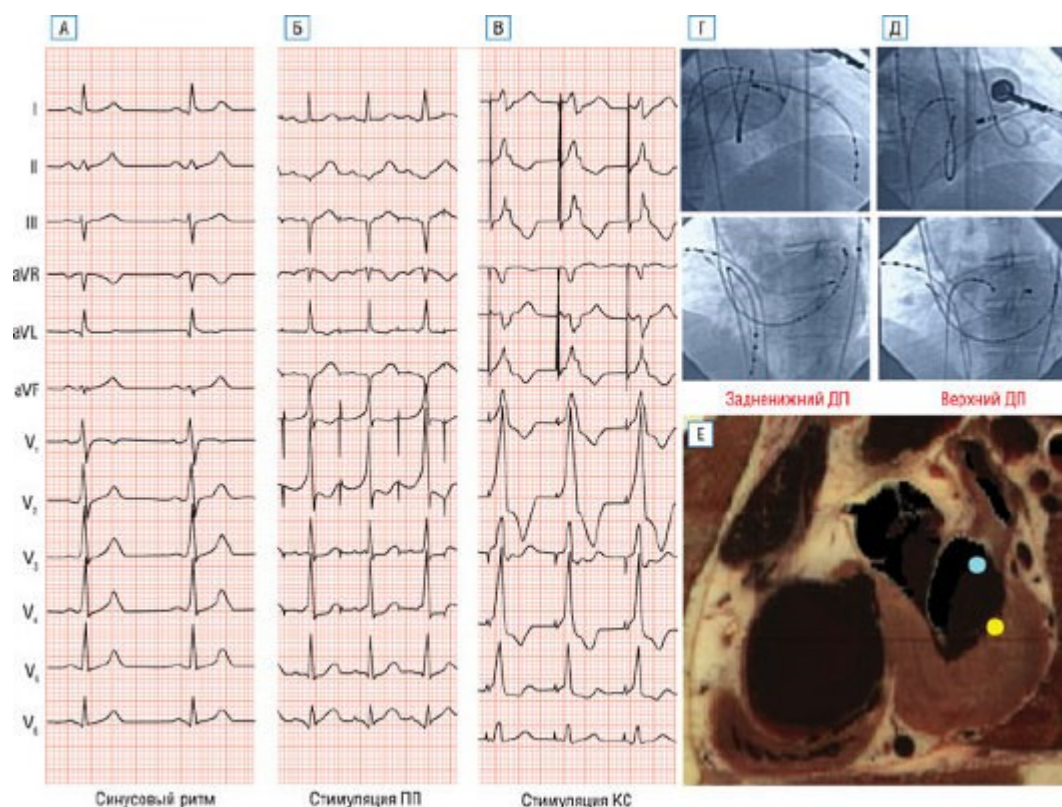


Рис. 28.31. А - определению локализации ДПП во время синусового ритма у этого пациента с синдромом WPW препятствует наличие двух левосторонних ДПП, один - левый задненижний (желтый на Е), а другой - левый верхний (синий на Е). Б - стимуляция ПП увеличивает степень предвозбуждения; начальные участки отрицательные в нижних отведениях, что согласуется с левым нижним или задненижним ДПП. В - стимуляция коронарного синуса вызывает максимально предвозбужденные комплексы QRS, согласующиеся с задневерхним ДПП. Г - место абляции нижнезаднего ДПП. Д - место абляции задневерхнего ДПП.

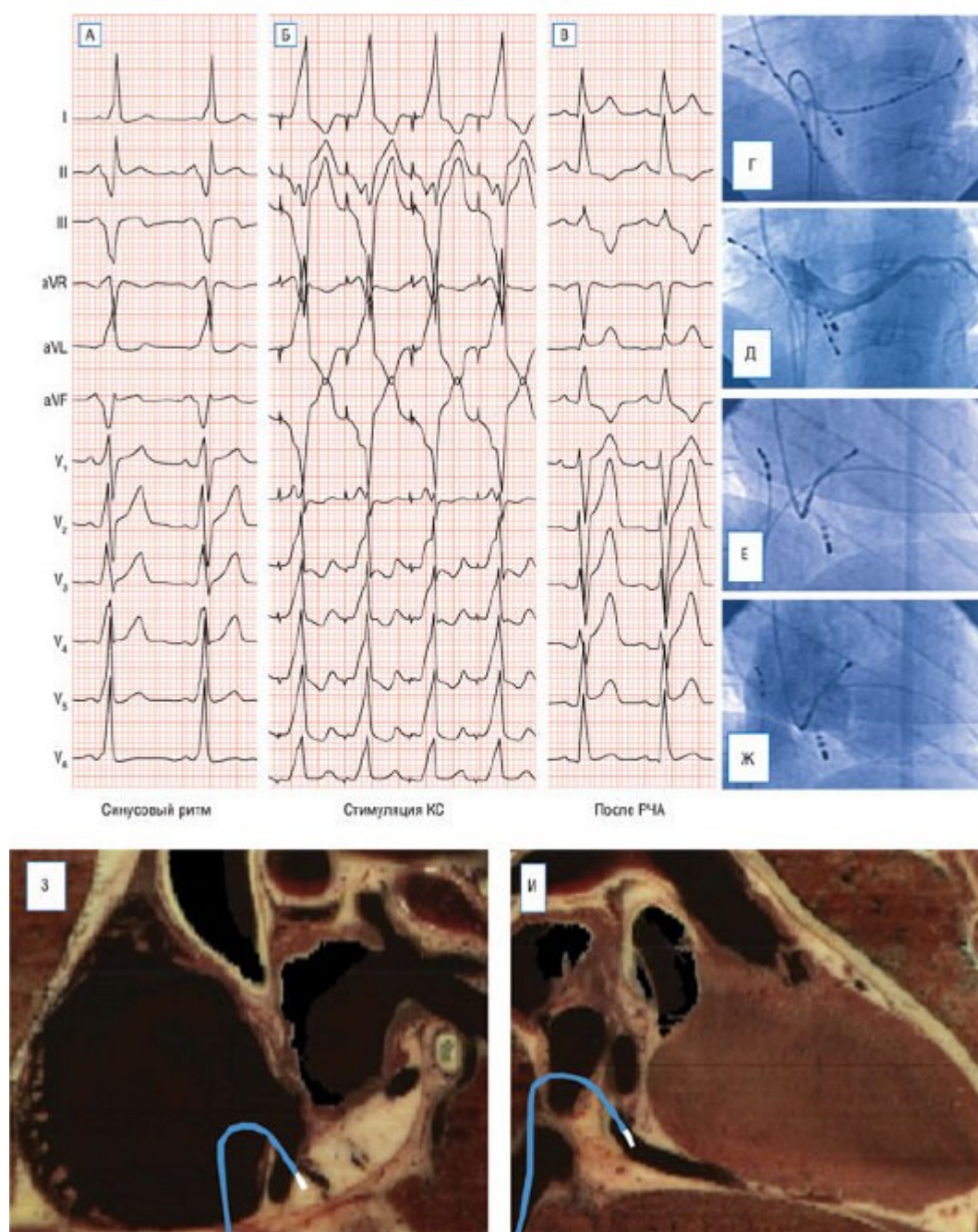


Рис. 28.32. Синдром WPW вследствие нижнего парасептального ДПП, конец которого локализуется внутри средней вены сердца. Представлен тот же пациент, что и на рис. 28.34, А. ЭКГ во время синусового ритма (А), при стимуляции коронарного синуса (Б) и после РЧА (В). Г - абляционный катетер в области блокады ДПП в левой боковой позиции. Д - венограмма коронарного синуса, показывающая, что абляционный катетер не находится в непосредственной близости к стенке крупных вен сердца. Е - абляционный катетер в правой боковой позиции. Ж - ангиограмма ПП в правой боковой позиции показывает, что абляционный катетер находится вне ПП, поскольку он располагается внутри средней вены сердца. З, И - анатомические срезы в правой и левой боковой позиции, показывающие, где был расположен абляционный катетер при нанесении РЧ воздействия с целью блокады ДПП во время РЧА.

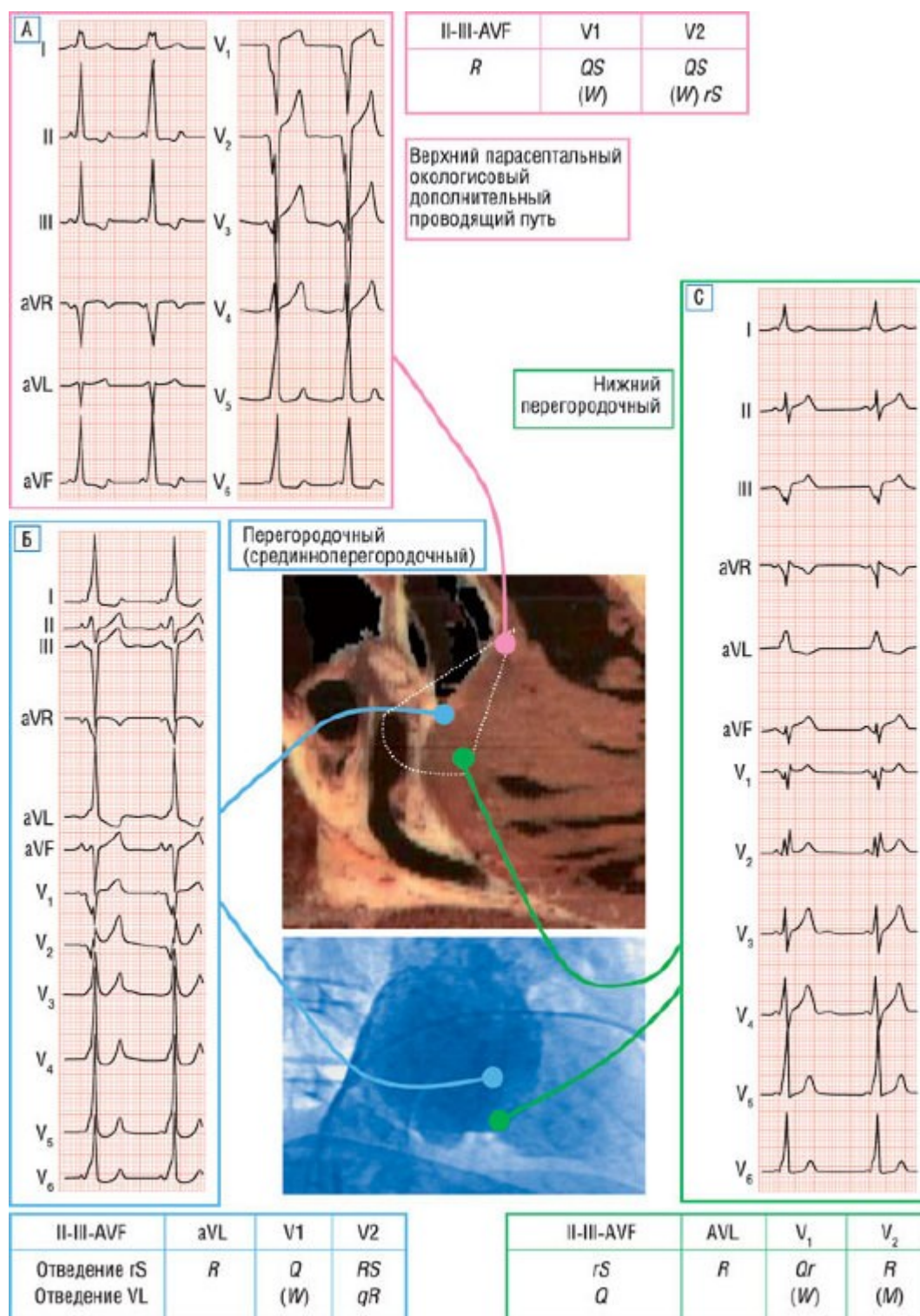


Рис. 28.33. А - ЭКГ перигисовального ДПП. Хотя имеется явное предвозбуждение, комплексы QRS не такие широкие, как при предвозбуждении вследствие ДПП из области правой свободной стенки. Комплекс QRS положительный в I, II, III и AVF и отрицательный "W-образной формы" в V1 и V2 (также и V3 в данном случае). В других случаях при такой локализации ДПП могут случайно демонстрироваться желудочковые комплексы типа rS в отведении V2. Б - септальный ДПП, локализованный в центре треугольника Коха, приводящий к "Rs" форме желудочковых комплексов во II отведении и AVF, QS в III, положительным зубцам R в AVL и QS, а также "W-образным" в V1. В этом примере комплекс QRS в V2 имеет вид QR, но в других случаях с данной локализацией ДПП может иметь форму RS или qR. В - септальный ДПП, локализованный у нижнего трикуспидального края треугольника Коха (также включался в именованный ранее среднесептальный ДПП). Комплекс QRS имеет морфологию RS в отведении II, rS в AVF, QS в III и R в AVL. В V1 он

имеет Qr конфигурацию с "W-образным" контуром и в V2 положительную бимодальную "M-образную" морфологию.

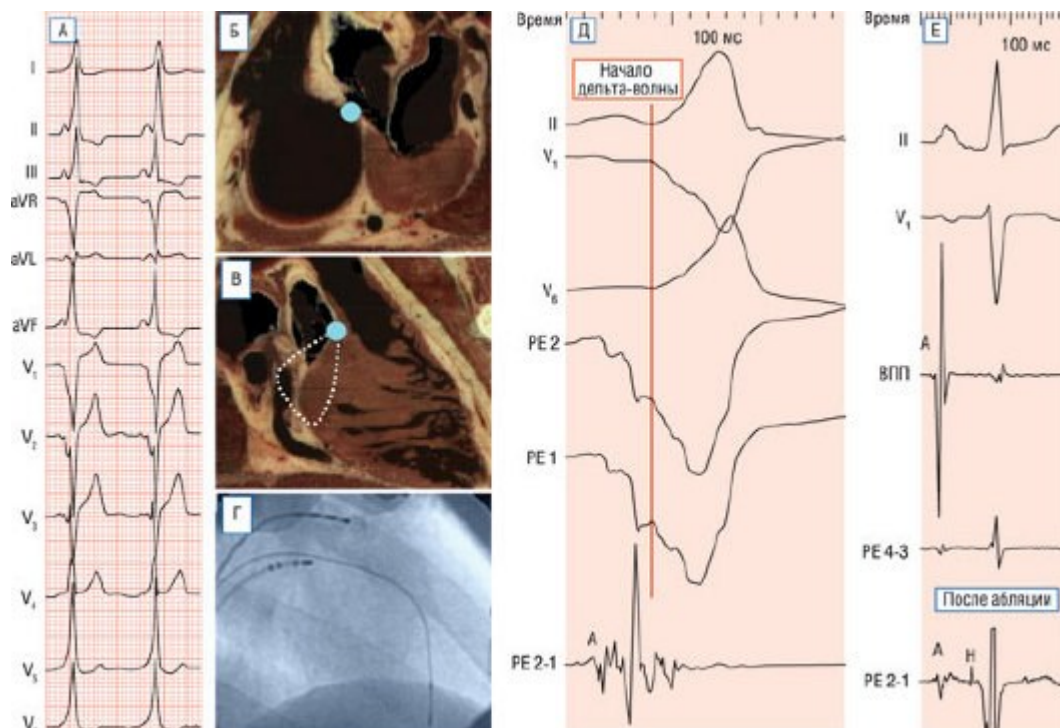


Рис. 28.34. Перигисальный ДПП. А - ЭКГ демонстрирует положительные комплексы QRS в I, II, III и aVF, отрицательные в aVL и aVR и отрицательные в V1 и V2 ("W-образный" в V2). Б и В - срезы сердца в левой косой и правой косой проекциях. Голубым кружком показана локализация перигисального ДПП. В - в треугольнике Коха границы отмечены белой пунктирной линией. Г - флюорографическое изображение в правой косой проекции, демонстрирующее абляционный катетер в месте блокады ДПП. Д - отведения II, V1 и V6, одновременно показанные с неотфильтрованной униполярной регистрацией с дистальных двух электродов абляционного катетера (PE2 и PE1) и отфильтрованного биполярного отведения с этой пары электродов (PE 2-1). До начала дельта-волны по поверхностной ЭКГ после локальной предсердной электрограммы на биполярном PE 2-1 электроде имеется фрагментированная электрограмма, весьма вероятно, представляющая возбуждение через ДПП. Е - в области абляции, непосредственно после нанесения РЧ воздействия, зарегистрирован потенциал пучка Гиса с дистальной пары электродов зондирующего абляционного электрода (PE 2-1), предшествуя непредвозбужденному комплексу QRS. ВПП - верхние отделы ПП, РЕ - зондирующий электрод.

Несмотря на эти ограничения, часто возможно предположить локализацию ДПП по поверхностной ЭКГ. Вкратце, предвозбужденные комплексы QRS, преимущественно положительные в V₁, являются следствием левосторонних ДПП. Далее, если комплекс QRS отрицательный в нижних отведениях, то ДПП является парасептальным или левым нижним (ранее назывался задним) (см. рис. 28.28, 28.29, 28.31 и 28.32). Левосторонние ДПП, расположенные кпереди, имеют более выраженную положительную начальную часть в нижних отведениях. ДПП в левой задней, левой задневерхней и левой верхней локализациях приводят к преимущественно отрицательному комплексу QRS в aVL и положительным отклонениям во II, III и aVF (см. рис. 28.27 и 28.31). Последние три локализации левосторонних ДПП могут приводить к малой степени предвозбуждения вследствие их отдаления от области синусового узла. Итак, эти задний и верхний (раньше левый латеральный) левосторонние ДПП могут не вызывать преимущественно положительных комплексов QRS в V₁, если только стимуляция не выполняется из ЛП (см. рис. 28.27). Хорошо выраженное предвозбуждение комплексов QRS, преимущественно отрицательных в V₁, является следствием ДПП, локализованных в нижней парасептальной, септальной, верхней парасептальной области и на правой свободной стенке. Нижний парасептальный и септальный ДПП вызывают преимущественно отрицательные комплексы QRS в отведениях II, III и aVF с начальным зубцом Q (см. рис. 28.32). Комплекс QRS "W-образной" или Qr формы в V₁ будет тогда свидетельствовать о септальной (ранее среднесептальной) локализации (см. рис. 28.20 и 28.33). Хорошо развитый начальный зубец R в отведении V₁ (хотя комплекс QRS преимущественно отрицательный) будет свидетельствовать о правом нижнем парасептальном

желудочковом внедрении ДПП (см. рис. 28.32). Начальный зубец *r* малой амплитуды в V_1 с маленькой прогрессией от V_1 к V_3 свидетельствует о правой передней (ранее латеральной) локализации ДПП (см. рис. 28.20). Явно выраженные правосторонние признаки предвозбуждения с положительными комплексами *QRS* в отведениях I и II, и *QR* или *qR* конфигурации в III, свидетельствует о правой передней (ранее латеральной) локализации ДПП (рис. 28.35). Выраженные правосторонние признаки предвозбуждения с положительными комплексами *QRS* в отведениях I, II и III свидетельствуют о правом верхнем или правом парасептальном (ранее переднесептальном) ДПП. Некоторые из них являются правыми верхними и включают наджелудочковый гребень, кроме АВ-узла и пучка Гиса, в то время как другие расположены близко к нормальной проводящей системе. Они обычно имеют начальный низкоамплитудный относительно широкий зубец *r* в отведениях V_1 - V_2 . Комплекс *QRS* некоторых перигисальных ДПП имеет три характеристики:

- хотя выраженно предвозбужденный, он может не быть таким широким, как при ДПП в верхней части свободной правой стенки;
- является преимущественно отрицательным в V_1 и V_2 и положительным в I, II, III;
- глубоко отрицательная форма "w" в V_1 и иногда также и в V_2 (см. рис. 28.33 и 28.34).

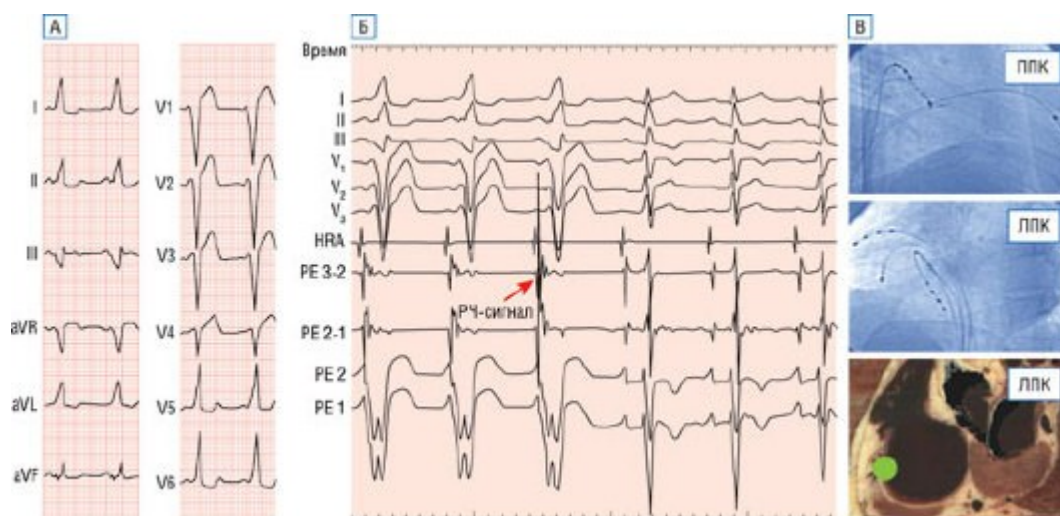


Рис. 28.35. А - ЭКГ во время синусового ритма при синдроме WPW вследствие правого переднего ДПП. Б - временные отметки, отведения I, II, III, V_1 , V_2 , V_3 и интракардиальная запись из HRA и зондирующего электрода (РЕ). Предвозбуждение исчезает менее, чем через 1 с после начала радиочастотного воздействия (стрелка). Зубцы Т в отведении III после исчезновения предвозбуждения отрицательные (электрическая память сердца). В - рентгенографические изображения в правой (ППК) и левой (ЛПК) боковой позиции, показывающие расположение абляционного катетера в области блокады ДПП. Нижняя вставка представляет собой анатомический срез сердца в левой боковой позиции, показывающий трикуспидальное кольцо и примерное расположение ДПП в месте абляции (зеленый кружок).

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА ВО ВРЕМЯ ТАХИКАРДИИ ПРИ WPW-СИНДРОМЕ

Ортодромная тахикардия обычно имеет частоту в пределах 140-240 уд/мин. Комплекс *QRS* обычно узкий, и в этом случае зубцы *P* видны после окончания желудочкового комплекса с характеристикой *R-P* < *P-R* (см. рис. 28.21 и 28.29). У верхних и задних левосторонних ДПП (раньше антеролатеральные или латеральные) ретроградные зубцы *P* отрицательны в отведениях I и AVL и положительны или изодвухфазны в нижних отведениях [85]. У нижних парасептальных, правых нижних и левых нижних ДПП зубцы *P* отрицательны во II, III и AVF. Зубцы *T* могут также быть отрицательными в этих отведениях для тех же локализаций ДПП вследствие "электрической памяти сердца". В то время как АВРТ с использованием левостороннего ДПП имеет преимущественно положительный зубец *P* в отведении V_1 , при правостороннем шунте отмечается отрицательный и бимодальный *P* в V_1 [270]. Если АВРТ имеет широкий комплекс *QRS* вследствие аберрантного проведения или сопутствующей органической БНПГ, зубцы *P* обычно скрыты внутри конечной части комплекса *QRS* (рис. 28.36). Длина цикла АВРТ может удлиняться при аберрации по типу БНПГ, которая является ипсилатеральной к локализации ДПП, поскольку круг *re-entry* длиннее (рис. 28.36) [271, 272]. Антидромная АВРТ имеет максимальное предвозбуждение, и зубцы *P* или не видны, или предшествуют комплексу *QRS* (см. рис. 28.22).

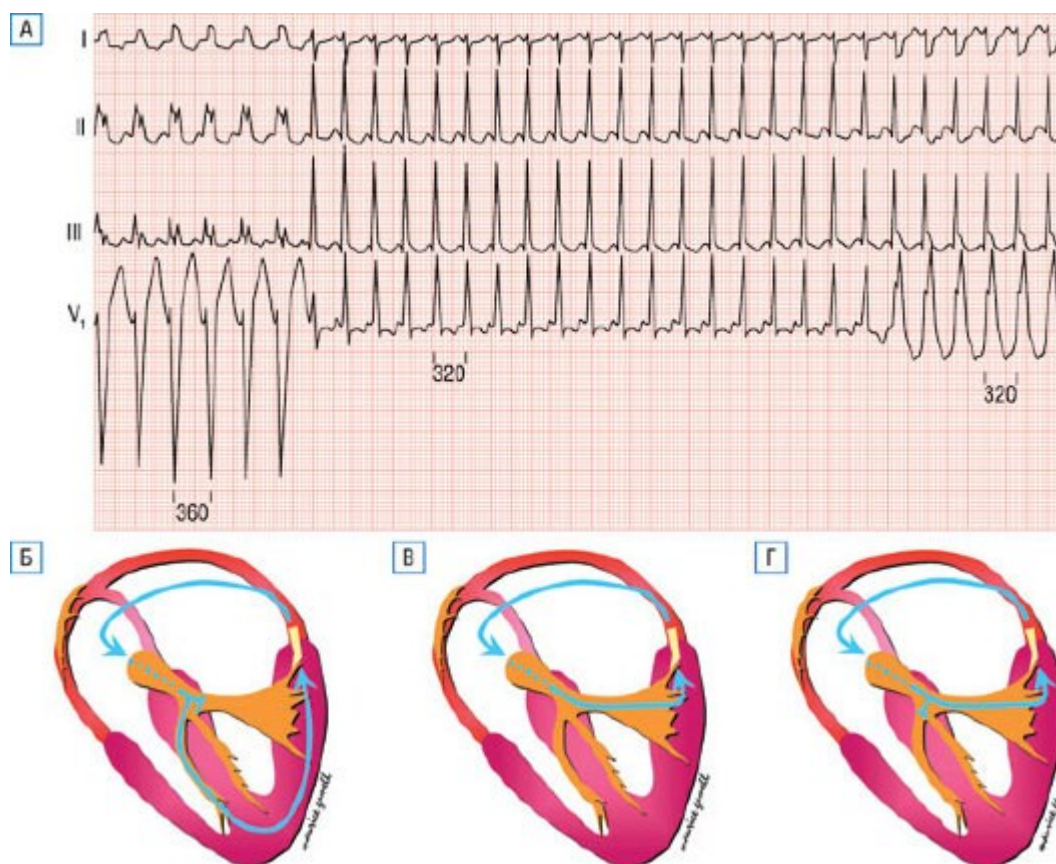


Рис. 28.36. А - отведения I, II, III и V1 при ортодромной АВРТ в вовлечением левостороннего ДПП в свободной стенке. АВРТ начинается с aberrации по типу БЛНПГ, продолжается при нормальном АВ-проведении и завершается с наличием aberrации по типу БПНПГ. Все изменения развиваются спонтанно. Продолжительность цикла тахикардии при aberrации комплекса по типу БЛНПГ на 40 мс длиннее, чем при нормальном внутрижелудочковом проведении и aberrации по типу БПНПГ. Во время aberrации по типу БЛНПГ волновой фронт АВРТ проходит по более длинному кругу (Б) по сравнению с путем проведения во время нормального внутрижелудочкового проведения (В) или при aberrации по типу БПНПГ (Г).

Во время ФП ЭКГ у пациентов с WPW изменяется в соответствии с электрофизиологическими свойствами ДПП и АВ-узла, тонусом симпатической нервной системы, числом ДПП и сопутствующей антиаритмической терапией (см. рис. 28.30). Имеются пациенты, у которых наблюдаются только предвозбужденные комплексы QRS (нередко с разной степенью выраженности предвозбуждения), в то время как у других отмечается обычная ФП без признаков предвозбуждения. Во многих случаях ФП электрокардиографически проявляется как нерегулярная тахикардия с широкими предвозбужденными комплексами QRS и различным числом узких желудочковых комплексов. Захваченные импульсы при регистрации ФП и выраженной предэкзитации являются не преждевременными, как при ЖТ, а обычно поздними по сравнению с предвозбужденными комплексами QRS.

ЖТ при синдроме WPW отмечается достаточно редко. ЖТ по типу *re-entry* ветви пучка Гиса исключительно редко развивается у пациентов с аномалией Эбштейна, у малого числа пациентов с синдромом WPW. ФП с очень быстрым желудочковым ответом через ДПП может трансформироваться в ФЖ, особенно когда имеют место множественные ДПП, проводящие в АВ-направлении (см. рис. 28.30, Б).

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Катетерное электродное картирование и стимуляционное исследование у пациентов с синдромом WPW направлены на:

- подтверждение наличия ДПП у пациента с неочевидным синдромом WPW;
- установление локализации и числа ДПП;
- изучение свойств ДПП по проведению в ВА- и АВ-направлении;

- исследование механизма тахикардии;
- оценку потенциального риска для пациента.

ЭФИ для тестирования эффективности антиаритмических препаратов при ДПП или для рутинной оценки пациентов, подвергающихся катетерной абляции, в настоящее время больше не выполняется. Только пациентов, которые после выполнения РЧА продолжают жаловаться на сердцебиения с внезапным началом, следует подвергать ЭФИ для выяснения природы этих симптомов.

ЛЕЧЕНИЕ

Начальная помощь при эпизоде ортодромной АВРТ состоит из вагусных приемов. Если известно, что у пациента имеется синдром WPW, врач может предпочесть не использовать аденозин, поскольку он способен индуцировать ФП [255]. Вместо этого можно использовать в/в флекаинид, пропафенон или прокаинамид. У пациентов с ФП или тахикардиями с предвозбуждением препаратами выбора являются в/в вводимые флекаинид, пропафенон, прокаинамид или ибутилид[®]. В качестве альтернативы возможно выполнить сразу наружную электрическую кардиоверсию. Если не имеется ассоциированных факторов риска системной эмболизации и ФП длится < 48 ч, электрическая кардиоверсия не требует антикоагуляции. В остальных случаях надо следовать методическим рекомендациям по антикоагуляции, как и у других пациентов с ФП [1, 4, 167]. У пациентов с тахикардиями с предвозбуждением не следует использовать препараты, действующие на АВ-узел.

Методом выбора в профилактике рецидивов тахикардии у пациентов с WPW является катетерная абляция. До проведения указанной процедуры или случаях отказа от проведения операции препараты IC класса, амиодарон или соталол могут использоваться, если частота и продолжительность приступов или тяжесть симптоматики во время тахиаритмии оправдывают постоянное фармакологическое лечение [1, 261]. При выборе препарата следует принимать во внимание такие факторы, как возраст и наличие сопутствующей кардиальной патологии. У пациентов с WPW следует избегать применения препаратов наперстянки, верапамила и дилтиазема [253, 254, 256]. Способность β-блокаторов предотвращать рецидив тахикардии у пациентов с синдромом WPW не изучалась, однако данные препараты не действуют на ДПП и пациент не будет защищен при последующем развитии ФП [1]. Антиаритмические препараты I класса и амиодарон могут увеличивать антероградный рефрактерный период ДПП с незначительными изменениями его ретроградного рефрактерного периода. Эта ситуация может облегчить индукцию ортодромной АВРТ, и пациент испытывает повышенное число эпизодов сердцебиения, часто возникающих с меньшей частотой, но они могут быть более продолжительными. В некоторых ситуациях катетерная абляция может быть единственным обоснованным методом лечения, как, например:

- пациенты с нечастыми эпизодами либо если уже имеется рецидив или побочные эффекты на фоне применения антиаритмических препаратов;
- женщины, планирующие беременность;
- люди с профессиями или стилем жизни, сопряженным с риском;
- пациенты с эпизодами тяжелой симптоматикой или успешно реанимированные после остановки сердца.

РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ

РЧА может "вылечить" большинство пациентов с синдромом WPW (табл. 28.1; см. рис. 28.20, 28.31-28.35, 28.37 и 28.38) [222, 273-282]. Одно- и многоцентровые исследования, а также отчеты регистров РЧА по поводу ДПП показали, что этот метод безопасно и эффективно устраняет проведение по шунтирующему тракту. Эффективность в обладающих достаточным опытом центрах составляет > 95%, с частотой рецидивов ≈ 2-3%, при отсутствии смертности и минимальной заболеваемости. Менее опытные центры могут оказаться неспособными обеспечить аналогичные результаты, особенно при определенных локализациях (перигисинальный, септальный ДПП, относящийся к пирамидальному пространству, или ДПП, соединяющий ушки предсердий), или если имеются ассоциированные органические заболевания сердца (аномалия Эбштейна, декстрокардия, L-транспозиция) или просто пожилой возраст. Пациенты, у которых сложности могут быть выраженными либо неудачными предыдущими попытками РЧА, должны быть направлены в центры по абляции, обладающие достаточным опытом. Также сложной может быть РЧА у пациентов с множественными ДПП или с дополнительными механизмами возникновения тахикардии (обычно АВУРТ или ТП). Сообщения между ушками предсердий и

желудочками могут быть подвергнуты абляции с помощью стандартной эндокардиальной катетерной методики. В сложных, обычно неудачных случаях нефлюороскопическое электроанатомическое 3D-картирование и комбинированный эндоэпикардиальный подход способствуют успешной абляции. При WPW-синдроме хирургическое лечение больше не является необходимым.

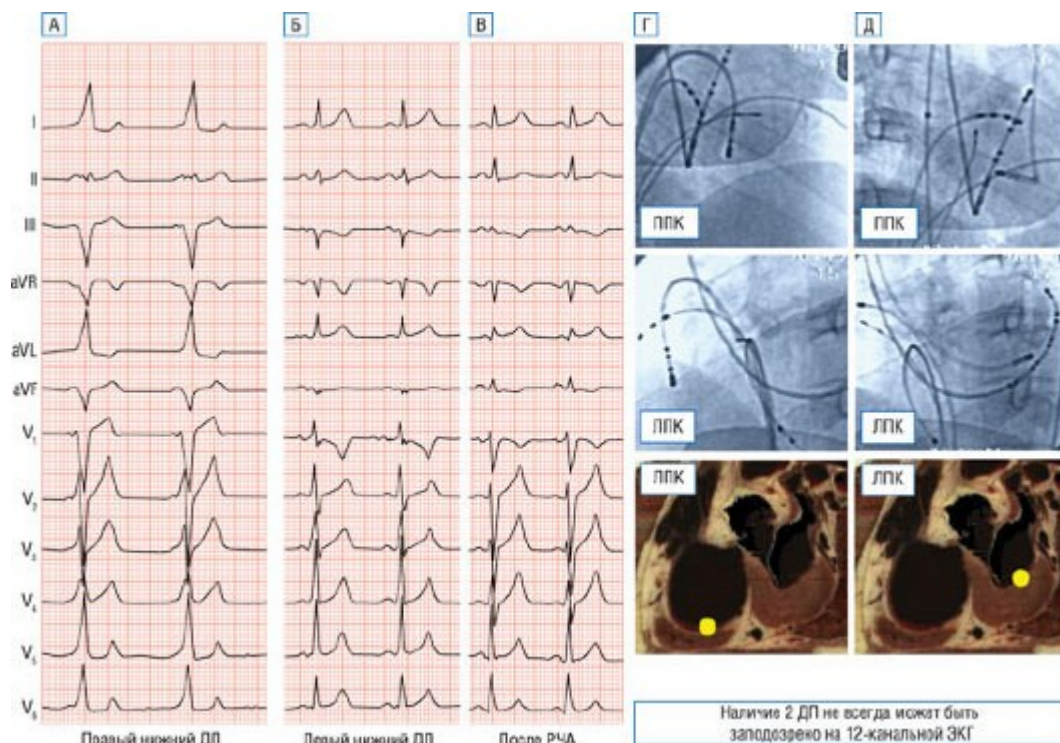


Рис. 28.37. А - ЭКГ с картиной предвозбуждения, соответствующей правому нижнему ДПП свободной стенки. Этот ДПП был подвергнут абляции (Г) и возникла (Б) вторая картина предвозбуждения, соответствующая левому нижнему ДПП. Этот второй ДПП не мог предполагаться по исходной ЭКГ. После абляции этого ДПП (Д) предвозбуждение исчезло полностью (В). ЛПК - левая передняя косая проекция; ППК - правая передняя косая проекция.

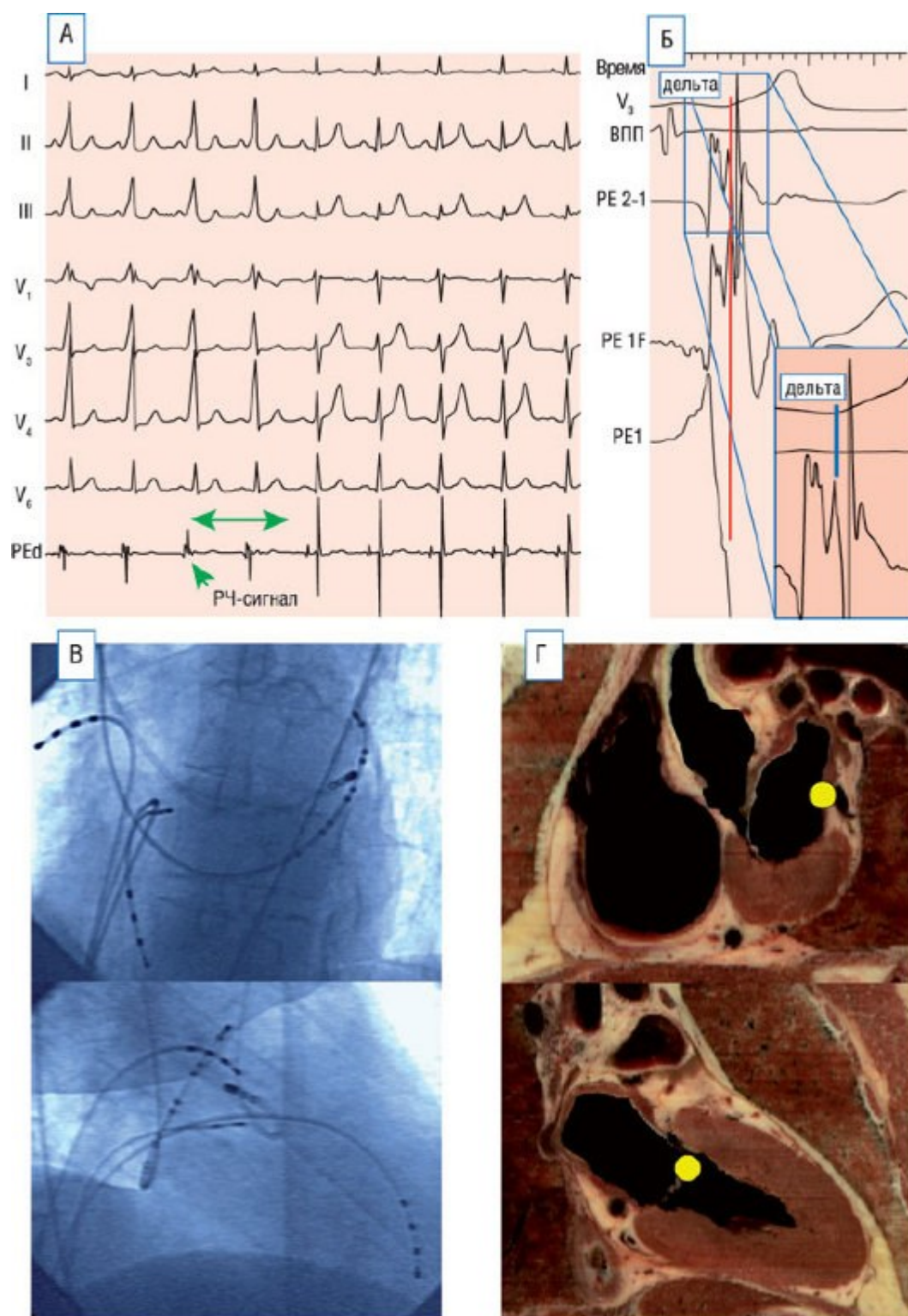


Рис. 28.38. А - абляция левого заднего ДПП; предвозбуждение исчезает через 1 с после начала РЧ импульса (стрелка). Б - электрограммы в области абляции. Вертикальные пунктирные линии указывают на начало дельта-волны на поверхностной ЭКГ. Вставка представляет собой увеличение фильтрованной биполярной записи и начало дельта-волны. В - рентгеновские изображения в левой и правой боковой позиции, документирующие расположение катетера в очаге абляции. Этот участок представлен желтым кружком на рисунке Г на анатомических срезах в левой и правой боковой позиции на уровне левой АВ-борозды. РЕd - дистальный зондирующий электрод; остальные сокращения см. на предыдущих рисунках.

Левосторонние ДПП могут быть подвергнуты абляции с использованием ретроградного аортального подхода или предсердным транссептальным доступом. РЧА ДПП, относящихся к ушку

ЛП, требует транссептальной катетеризации. Септальные, верхние парасептальные и правосторонние ДПП подвергаются абляции со стороны правых камер сердца. Нижние парасептальные ДПП, относящиеся к устью и проксимальной части коронарного синуса и средней вене сердца и дивертикулам, могут подвергаться абляции с правой стороны. Оставшаяся часть нижних парасептальных ДПП и в исключительных случаях некоторых септальных (среднесептальных) ДПП наилучшим образом подвергается абляции из левых камер сердца. Наличие дивертикула коронарного синуса при синдроме WPW не подразумевает, что ДПП анатомически связан с этой структурой. Венозный дивертикул может наблюдаться у пациентов с WPW и нижним парасептальным ДПП, но также и в сочетании с правым нижним или левым нижним ДПП.

Тяжелые осложнения, связанные с РЧА, у пациентов с ДПП редки (0,6%) [222]. При верхних парасептальных и перигиссальных ДПП представляется возможным индуцировать механический блок либо нормальной проводящей системы АВ-узел-пучок Гиса, либо, более часто, ДПП. При этих локализациях РЧА проводится с особой предосторожностью, начиная с температур 40-42 °С, которые затем медленно увеличиваются с шагом 0,5 °С. Потенциальные осложнения процедуры РЧА уже были обсуждены [1, 222, 273-282]. При левосторонних процедурах проводится антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином; число случаев тампонады сердца может быть уменьшено путем поддержания активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах в 2-3 раза выше контрольной величины. При правосторонних воздействиях терапия гепарином не нужна.

Частота рецидивов после абляции немного выше при правосторонних, чем при левосторонних, ДПП, а также при верхних парасептальных трактах, чем при септальных шунтирующих трактах. Также немного более высокая вероятность рецидива отмечена при ДПП, относящихся к пирамидальному пространству. Успешная РЧА ДПП предотвращает рецидив АВРТ. Рецидивы ФП также предотвращаются при РЧА у относительно молодых пациентов с синдромом WPW, но с меньшей эффективностью у больных, подвергающихся абляции в возрасте старше 50 лет [283].

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ БЕССИМПТОМНОМ WPW-СИНДРОМЕ

Абляция у асимптомных пациентов с ЭКГ-картиной WPW спорна. Пациентов, профессионально занимающихся спортом и представителей некоторых профессий, предпочтительно лечить. Если предвозбуждение персистирует и проведение через ДПП остается очевидным, может быть проведено электрофизиологическое исследование для оценки профиля риска (антероградный рефрактерный период ДПП, индуцируемость тахикардии, наличие множественных ДПП и наиболее короткий предвозбужденный интервал R-R при ФП). В одном исследовании тахиаритмии индуцировались у 29% пациентов с бессимптомным WPW, у 15% развивались АВРТ или ФП в периоде наблюдения. Двое из восьми пациентов с развившейся ФП были успешно реанимированы по поводу остановки сердца, и еще один скончался внезапно; у всех троих отмечались индуцированные АВРТ и множественные ДПП [263]. Пациенты с бессимптомным, но индуцируемым WPW, в возрасте ≤ 35 лет были рандомизированы в группу РЧА ДПП и группу без лечения. В ходе среднего периода наблюдения в течение 7 мес 5% пациентов после абляции и 60% в контрольной группе имели аритмические эпизоды. Пациенты с бессимптомным WPW в возрасте 5-12 лет с индуцируемой АВРТ и ФП во время электрофизиологического исследования также были рандомизированы в группу абляции и группу без лечения. В период наблюдения аритмические эпизоды возникли у 5% детей в группе абляции и в 12% в контрольной группе. Двое детей в контрольной группе имели ФЖ, и 10-летний мальчик скончался внезапно. Аритмические эпизоды также возникали в период наблюдения у 8% пациентов без индуцируемой АВРТ и ФП [285]. Как уже обсуждалось [286], представляется достаточно сложным, особенно у детей, определить, является ли у некоторых пациентов течение синдрома WPW бессимптомным либо некоторые, предположительно неспецифические, симптомы связаны с тахиаритмией. Прежде чем направить пациента с бессимптомным WPW на абляцию, кардиолог должен иметь данные об эффективности и частоте осложнений центра, где будет проведено вмешательство, хотя такая информация редко имеется в открытом доступе. Методические рекомендации Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов (ESC/AHA/ACC) рассматривают катетерную абляцию в бессимптомных случаях WPW как показания IIa класса с уровнем доказанности B [1]. У детей старше пяти лет данный показатель рассматривается NASPE Expert Consensus Conference как класс IIb и как класс III (не показано) у детей в возрасте ≤ 5 лет [287].

ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ "МЕХАНИЗМОВ МАХАЙМА"

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ

В 1971 г. Велленс (Wellens) описал случай у 8-летнего мальчика с тахикардией с широкими комплексами по типу БЛНПГ, у которого во время синусового ритма отмечались интервал $P-R$ 0,12 с и минимальные признаки предвозбуждения "типа В". Было принято, что в основе этой формы предвозбуждения находится нодовентрикулярный тракт Махайма. Впоследствии было продемонстрировано, что ДПП у этих пациентов обычно состоит из правостороннего патологического узла в свободной стенке, который продолжается в добавочную систему Гиса-Пуркинье, в дистальной части врастающий в нормальную правую ножку пучка Гиса или напрямую в миокард ПЖ. Термин "физиология Махайма" ошибочно используют для наименования этого состояния, поскольку Махайм описал нодовентрикулярные и фасцикуловентрикулярные соединения [289], а в нашем случае мы имеем дело с атриофасцикулярными или шунтирующими АВ-трактами. Данная форма предвозбуждения наблюдается менее чем в 1% случаев пациентов с ДПП, обследованных в электрофизиологических лабораториях, и более часто встречается у пациентов с аномалией Эбштейна, и также чаще у женщин, чем у мужчин (см. рис. 28.23) [290].

ДИАГНОСТИКА

Предсердная стимуляция с нарастающей частотой приводит к нарастающему предвозбуждению желудочков, в конечном итоге воспроизводящему морфологию комплекса QRS , наблюдаемую во время тахикардии. Поскольку проксимальная часть ДПП находится в ПП, максимальное предвозбуждение достигается при стимуляции ПП на меньших частотах, чем ЛП. Предвозбуждение может исчезать при стимуляции левопредсердного коронарного синуса. Степень предвозбуждения комплекса QRS прогрессивно нарастает, а АВ-проведение постепенно замедляется после предсердной ЭС, тем самым указывая на декрементные свойства проведения АВ-шунта [288].

Имеют место два вида ЭКГ-картины данной формы предвозбуждения на синусовом ритме: одна с "неявным предвозбуждением", а другая с нормальным интервалом $P-R$ и картиной БЛНПГ с маленькой Δ -волной, искажающей начальную часть комплекса QRS (см. рис. 28.23, 28.39). Тахикардия у всех этих пациентов является антидромной АВРТ с медленным и избирательным проведением по ДПП в АВ-направлении и ретроградным ВА-проведением по пучку Гиса и АВ-узлу (см. рис. 28.23), или может возникать вследствие сосуществующей АБУРТ с использованием декрементно проводящего ДПП в качестве антероградного "свидетеля". В крайне редких случаях АВРТ может использовать декрементно проводящий ДПП в антероградном направлении и другой обычный аномальный АВ-путь в ретроградном направлении. Данные антидромные АВРТ имеют длину цикла в пределах 220-450 мс, ось комплекса QRS от 0° до -75° , ширину комплекса $QRS \leq 150$ мс, зубцы R в отведении I, зубцы rS (или QS) в отведении V_1 и смещение переходной зоны влево (см. рис. 28.23 и 28.39) [290-292]. У пациентов с данным синдромом также может развиваться ФП, при которой обычно происходит проведение через ДПП с максимально предвозбужденными комплексами QRS .



Рис. 28.39. Правые атриофасцикулярные ДПП с "механизмами Махайма". А и Б - у двух различных пациентов представлены "неочевидное" (А) и "атипичное" (Б) предвозбуждение во время синусового ритма. ЭКГ в отведении V5 увеличено справа, при этом видно, что интервал P-R на ЭКГ (А) равен 0,24 с, а комплекс QRS узкий. На ЭКГ (Б) интервал P-R равен 0,12 с, а комплекс QRS представляет неполную БЛНПГ с искажением начальной части комплекса (см. фрагмент V5 справа). В обоих случаях у пациентов развивалась тахикардия с широкими комплексами QRS по типу БЛНПГ и отклонением оси влево.

Ретроградное проведение по ДПП обычно отсутствует, хотя был отмечен случай, при котором правосторонний медленно декрементно проводящий ДПП привел к развитию типичной антидромной АВРТ с типичной конфигурацией БЛНПГ и узкой ортодромной АВРТ, а время ВА проведения было удлинненным. Наиболее ранний участок ретроградной активации предсердий при ортодромной АВРТ имел ту же локализацию, где атриофасцикулярный ДПП потенциал был зарегистрирован при синусовом ритме, РЧА в этой области привела к прекращению индукции обеих тахикардий [293]. Место наиболее ранней активации желудочков при правожелудочковом картировании обычно находится в апикальной трети правой части МЖП. На различном расстоянии от данного очага и по направлению к правостороннему АВ-кольцу на свободной стенке возможно зарегистрировать быстрые "Пуркинье-подобные" отклонения (известные так же как потенциалы Махайма), предшествующие началу комплекса QRS. Картирование проксимального конца ДПП с предсердной стороны ТК может привести к индуцированной катетером блокаде аномального пучка, которая может персистировать в течение нескольких часов даже после инфузии изопrenalина [294].

ЛЕЧЕНИЕ

Методом выбора у данных пациентов является РЧА в месте индукции механической блокады ДПП или, что лучше, в локализациях, где зарегистрированы "потенциалы Махайма" [294-296]. Сегменты ДПП, близкие к его желудочковому выходу, вероятно, ветвятся и являются неподходящими целями для РЧА, так как достигается только временный успех [295]. Воздействие на предсердные концы ДПП часто провоцирует длительно существующий механический блок, что делает процедуру абляции более сложной [294]. Абляцию участков, где "потенциалы Махайма" предшествуют началу максимально предвозбужденного комплекса QRS на ≥ 20 мс, стоит проводить, избегая наиболее проксимальных участков, которые могут быть обрешены "щитом" из соединительной ткани, и более дистальных, потенциально ветвящихся частей. Абляция данных участков перманентно блокирует ДПП без индукции БЛНПГ.

СКРЫТЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пациенты с ДПП, которые проводят только в ретроградном направлении, не имеют признаков предвозбуждения во время синусового ритма, но у них развивается АВРТ, которая использует АВ-шунтирующий тракт в качестве ретроградного звена круга *re-entry*. АВРТ с использованием скрытого ДПП служит основной причиной 27% тахикардий у пациентов с пароксизмальной НЖТ без предвозбуждения во время синусового ритма [297].

ПАТОГЕНЕЗ

Причины, по которым ДПП проводят импульс только в ретроградном направлении, до сих пор являются предметом дискуссий. "Несоответствие сопротивления" и взаимодействия ветвей шунтирующего тракта в местах их предсердного и желудочкового внедрения могут играть роль в патогенезе постоянного одностороннего антероградного блока проведения в скрытых ДПП [243, 298].

ДИАГНОСТИКА

АВРТ с использованием скрытого ДПП немного более распространена у мужчин, чем у женщин, а возраст начала симптомов составляет 25 ± 17 лет [204]. Большинство пациентов не имеют органической патологии сердца, за исключением пациентов с болезнью Эбштейна или L-транспозицией. ЭКГ во время синусового ритма нормальная или выявляет короткий интервал *P-R* вследствие сопутствующего ускоренного АВ-узловое проведения [297]. Тахикардия обычно имеет узкие комплексы *QRS* и отсутствуют изменения зубца *T*, связанные с электрической памятью сердца. Зубцы *P* могут быть идентифицированы вслед за комплексом *QRS*, с соотношением *R-P<P-R* (см. рис. 28.21 и 28.36). Морфология зубца *P* во время АВРТ зависит от локализации ДПП (см. WPW). Скрытые ДПП чаще являются левосторонними, чем правосторонними.

Дифференциальный диагноз этой тахикардии проводится с редким медленным-медленным типом АВУРТ (см. рис. 28.18). Может иметь место депрессия сегмента *ST*, особенно если частота ритма составляет >160 в минуту. Интервалы *R-R* могут быть все одинаковы или варьировать по длине. Амплитуда комплекса *QRS* может быть постоянной или демонстрировать изменения вольтажа. Изменения *R-R* или вольтажа более часто наблюдаются при АВРТ с использованием ДПП, чем при АВУРТ, но их наличие не исключает последнего, особенно если частота ритма >170 уд/мин (см. рис. 28.17).

ЛЕЧЕНИЕ

Если вагусными приемами не удастся купировать тахикардию, следует назначить аденозин внутривенно. В этом случае возможность индукции ФП не имеет значения, поскольку ДПП не проводится в АВ-направлении. РЧА является терапией выбора в отношении профилактики рецидивов. Хотя имеются некоторые технические различия в абляции явных и скрытых ДПП, результативность операция и частота осложнений практически одинаковы. У пациентов, отказавшихся от проведения РЧА, для профилактики рецидивов используют пропafenон, флекаинид или амиодарон перорально, но эффект достигается лишь в 50% случаев [1]. Если слабым звеном проводящего пути АВРТ является АВ-узел, то β -блокаторы могут предотвращать рецидивы. Амиодарон служит последним средством, к которому прибегают, когда выбран метод длительной фармакологической терапии. Пропафенон и флекаинид могут быть менее подходящими у пожилых пациентов. Подход "таблетки в кармане" менее эффективен у пациентов со скрытыми ДПП, чем при АВУРТ. Если эпизоды АВРТ с использованием скрытых ДПП длятся очень долго, проводимость АВ-узла и ДПП обычно очень хорошая и меньше чувствительность к действию антиаритмических препаратов.

ПОСТОЯННАЯ УЗЛОВАЯ РЕЦИПРОКНАЯ ТАХИКАРДИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В 1967 г. Комел (Comel) с соавторами описали почти постоянно продолжающуюся НЖТ с соотношением *P-R<R-P* вследствие АВ-узловое *re-entry*, в котором ретроградное звено круга имеет большое время проведения и декрементные проводящие свойства (см. рис. 28.25) [230]. ПУРТ считается необычной аритмией. Оба пола подвержены ей в равной степени, и пациенты с этой тахикардией обычно выявляются в возрасте до 50 лет.

ПАТОГЕНЕЗ

При ПУРТ, вначале рассматривавшейся как АВУРТ быстрого-медленного типа [299], в конечном итоге было выявлено, что в качестве ретроградного звена АВ-узлового *re-entry* включен нижний парасептальный АВ-шунтирующий тракт с большим временем проведения и декрементными проводящими свойствами [300]. Фибромышечный пучок с длинной извилистой траекторией был обнаружен в единственном препарате аутопсии при ПУРТ [242]. Эти ДПП обычно являются "скрытыми", но имеют потенциал для антероградного проведения, которое обычно не проявляется самостоятельно во время синусового ритма вследствие очень большого времени антероградного проведения [242]. В виде исключения, медленно и декрементно проводящий ДПП в ВА-направлении, ответственный за ПУРТ, проводит с "нормальным" коротким временем антероградного АВ-проведения, демонстрируя, таким образом, более или менее типичное предвозбуждение во время синусового ритма (рис. 28.40). У некоторых пациентов эти ДПП проводятся только в ВА направлении и возможно продемонстрировать, что преждевременное желудочковое сокращение во время синусового ритма, когда пучок Гиса находится в состоянии рефрактерности, может приводить к ВА-проведению через ретроградный медленный ДПП, таким образом исключая антероградное скрытое проведение по ДПП.

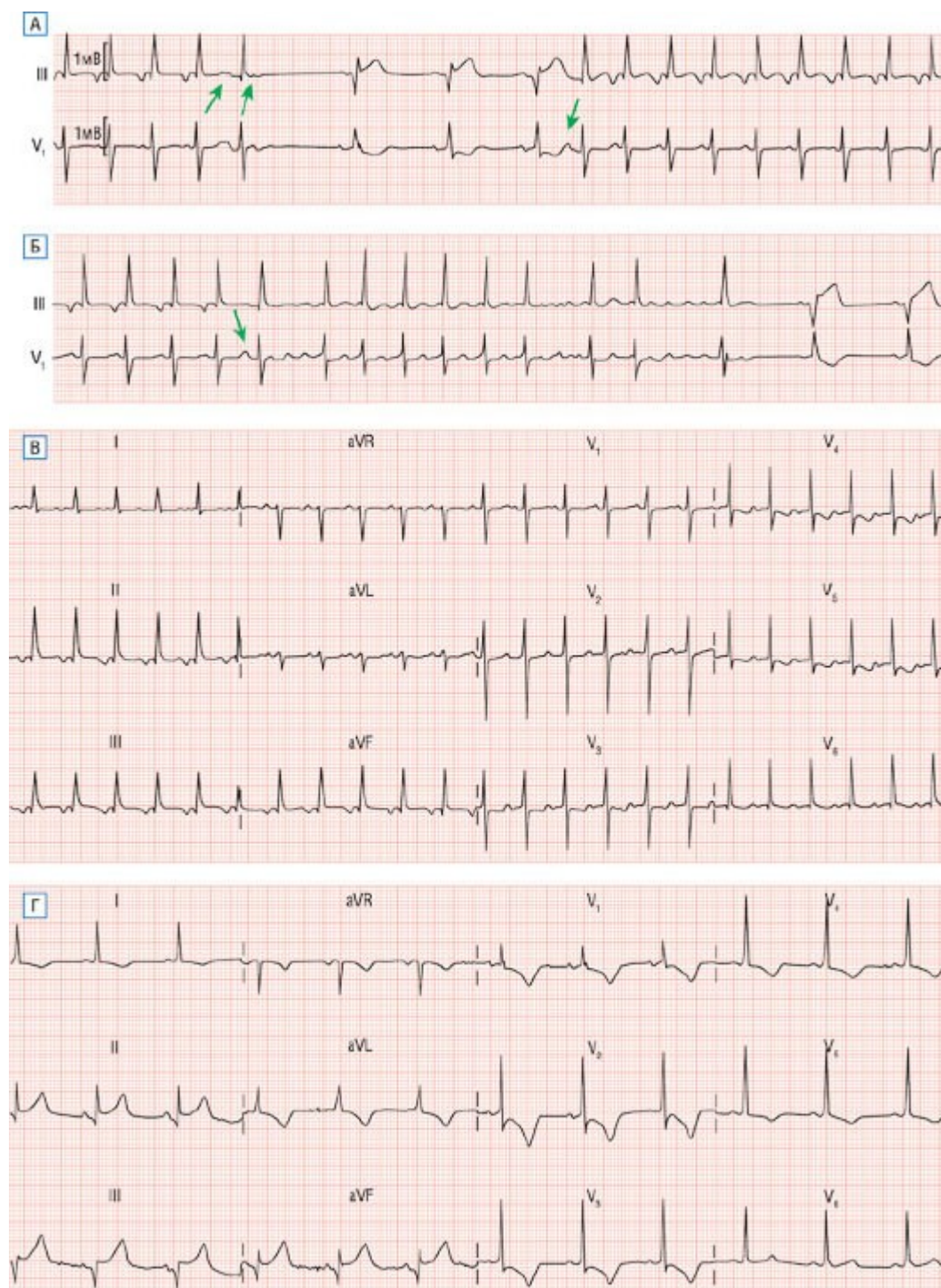


Рис. 28.40. Постоянно рецидивирующая ПУРТ с использованием медленного, декрементно проводящего левого нижнего АВ-ДПП, имеющего предсердное внедрение приблизительно в 15 мм от устья коронарного синуса. А - ПУРТ купируется после двух последовательных спонтанно возникших предсердных ЭС (зеленые стрелки). После трех синусовых сокращений с предвозбуждением предсердная ЭС (стрелка) инициирует ПУРТ. Б - ПУРТ купируется предсердной ЭС, которая влечет за собой неустойчивую пробежку ФП. В, Г - ЭКГ в 12 отведениях во время ПУРТ и синусового ритма соответственно. Этот же ДПП был также способен к АВ-проведению с гораздо более коротким временем проведения, вызывающим явное предвозбуждение в короткие периоды, когда пациент находился на синусовом ритме. Абляция во время ПУРТ привела к устранению тахикардии и исчезновению предвозбуждения.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В покое, несмотря на существование тахикардии, большинство пациентов не ощущают сердцебиения или только отмечают редкие нормальные синусовые сокращения, которые время от времени наблюдаются между участками аритмии. Часто пациенты имеют длительный анамнез сердцебиений при физической нагрузке или при психологическом стрессе. У небольшого числа пациентов отмечаются обмороки, наиболее вероятно вазовагального происхождения. В прошлом, в 50-60% случаев [18] наблюдались кардиомегалия и эхокардиографические признаки мягкой-умеренной систолической дисфункции ЛЖ, а ХСН возникала в $\approx 30\%$ случаев [301]. Некоторых пациентов отправляют в высокоспециализированные медицинские центры с диагнозом дилатационной кардиомиопатии [18]. Докладывалось о случаях внезапной смерти у пациентов с ПУРТ или дисфункцией ЛЖ без СН [301]. Также описывалось спонтанное устранение ПУРТ [301]. В настоящее время пациентов диагностируют и обычно подвергают абляции на ранних стадиях. Электрокардиографически и электрофизиологически идентичная тахикардия может развиваться пароксизмально, превышая по частоте постоянную форму. Интересно, что, хотя дисфункция ЛЖ чаще наблюдалась при постоянной форме, пароксизмальное течение также может быть связано со снижением ФВ [302].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ПУРТ обычно имеет узкий комплекс *QRS*, с *P-R-R-P* и отрицательными зубцами *P* в нижних отведениях и часто в V_6 (см. рис. 28.28, 28.40 и 28.41). Отмечены случаи, когда интервалы *R-P* и *P-R* во время ПУРТ имели одинаковую длительность. Частота ПУРТ варьирует в пределах 90-250 уд/мин в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. Во время сна ПУРТ может замедляться или даже исчезать. В покое тахикардия может непрерывно присутствовать или пробежки разной длительности чередуются с редкими синусовыми комплексами. Во время физического или психологического стресса ПУРТ становится истинно непрерывной и ее частота нарастает [18].

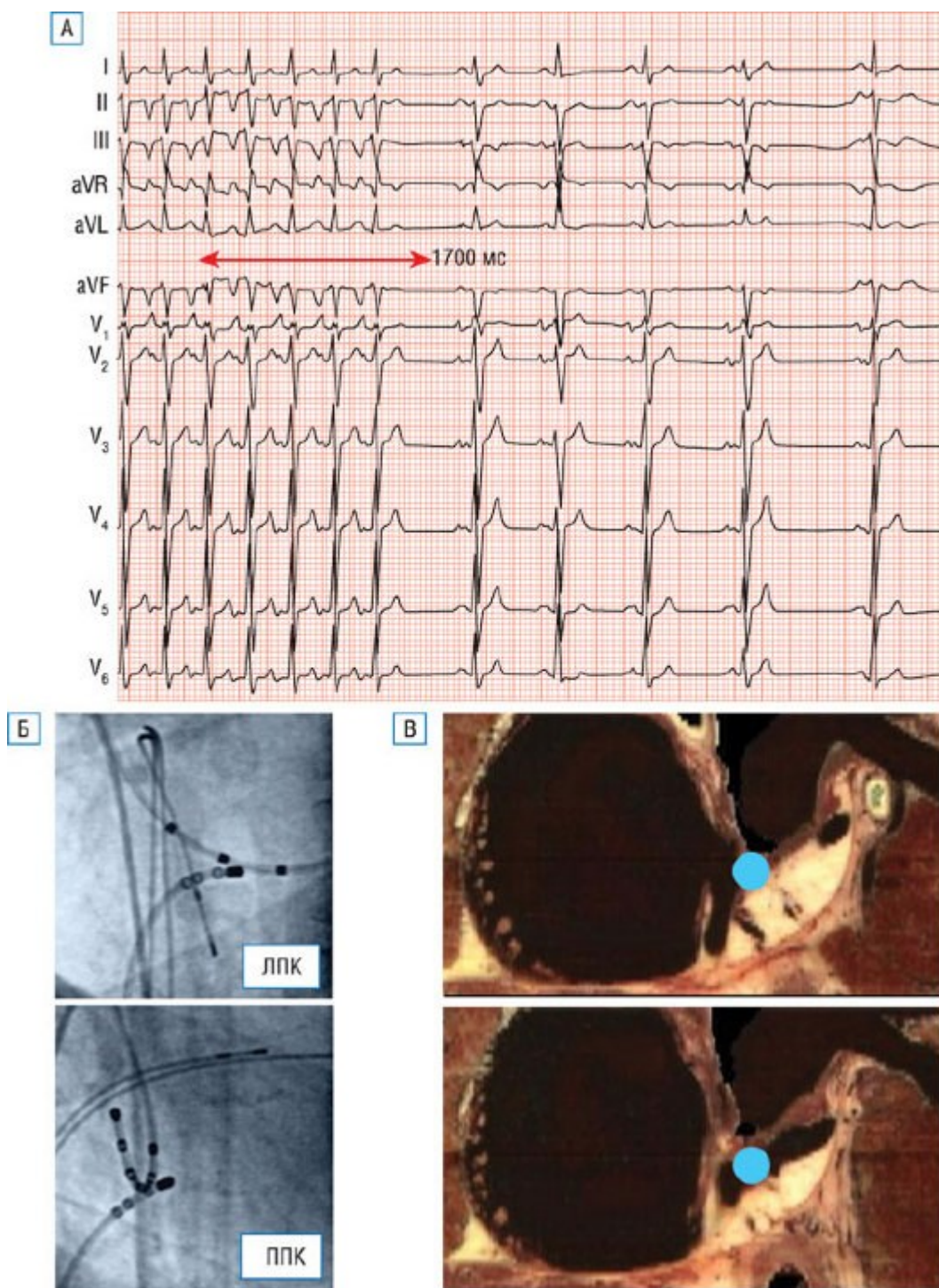


Рис. 28.41. А - ПУРТ у 20-летнего мужчины купируется через 1700 мс после начала нанесения РЧ тока. Б - место предсердного внедрения этого медленно проводящего ДПП находилось в 5 мм от устья коронарного синуса. В - анатомические срезы сердца на двух уровнях в левой боковой позиции, изображающие локализацию абляционного катетера в месте блокады ДПП (синие кружки).

Хотя предсердная ЭС обычно не требуется для инициации ПУРТ, которая обычно начинается спонтанно, если предсердные ЭС присутствуют, они могут также вызывать ПУРТ (см. рис. 28.40). Первый интервал *R-P* часто короче, чем последующие, и у некоторых пациентов могут наблюдаться транзиторные колебания *R-PI-P-R* интервалов и полученной в результате длины цикла. Небольшое число пациентов демонстрируют изменяющийся от длинного к короткому интервал *R-P* во время тахикардии при почти постоянном интервале *P-R* и изменяющимся *R-P*. Ширина комплекса QRS колеблется в пределах 80-100 мс и может периодически демонстрировать изменения по типу БЛНПГ, если у пациента развивается тахикардическая кардиомиопатия. Может наблюдаться спонтанное купирование тахикардии, особенно в покое, обычно в виде ретроградной

блокады по ДПП. Время ВА-проведения укорачивается при использовании изопrenalина, атропина и при физической нагрузке, удлиняется верапамилем и не изменяется при применении аймалина [18, 86].

С электрокардиографической точки зрения ПУРТ похожа на предсердную тахикардию и на атипичный быстрый-медленный тип АВУРТ (рис. 28.7). Индукция АВ-блокады вагусными или фармакологическими приемами без прерывания тахикардии на предсердном уровне говорит о предсердном происхождении. Вагусными приемами можно купировать ПУРТ временно, обычно вызывая блокаду ретроградного проведения. Постоянно рецидивирующий характер ПУРТ очень редко наблюдается при АВУРТ быстрого-медленного типа, но не исключает ее.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Сложности ЭФИ при ПУРТ освещались в различных источниках [18, 86, 229, 299, 300]. При большей части ПУРТ выявляется нижний парасептальный ДПП с большим временем проведения и декрементными проводящими свойствами. В других случаях имеется левое нижнее или даже заднее предсердное внедрение (см. рис. 28.40 и 28.41) [18]. В виде исключения, ПУРТ базируется на АВ-узловом *re-entry* механизме по быстрому-медленному типу.

ЛЕЧЕНИЕ

В связи с непрерывным характером тахикардии не следует использовать у этих пациентов неотложное лечение. Вследствие риска развития тахикардической кардиомиопатии рекомендуется выполнение РЧА асимптомным пациентам с признаками дисфункции ЛЖ или без таковых (см. рис. 28.41) [301-303].

ДРУГИЕ НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ

ФОКАЛЬНАЯ УЗЛОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Этот тип НЖТ также именуется "врожденной", если обнаруживается в первые 6 мес жизни [18, 304]. В этих случаях она является непрекращающейся и сопряжена с плохим прогнозом, систолической дисфункцией ЛЖ, СН и ранней смертью [305]. На ЭКГ видна тахикардия с узкими комплексами с частотой 140-300 уд/мин с АВ-диссоциацией или интермиттирующим ВА-проведением. Амиодарон является препаратом выбора у младенцев [18], флекаинид и пропафенон замедляют частоту тахикардии, в то время как верапамил может ускорять его [306]. Имеются единичные сообщения об успешной РЧА этой тахикардии с сохранением АВ-узлового проведения [307, 308]. Более доброкачественная форма этой аритмии, или пароксизмальная, или постоянно рецидивирующая, может очень редко наблюдаться у взрослых, становясь постоянной во время физической нагрузки или при адренергическом стрессе [1].

НЕПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ УЗЛОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Непароксизмальная узловая тахикардия является ускоренным АВ-узловым ритмом, происходящим из пучка Гиса или из АВ-узла. Непароксизмальная узловая тахикардия большей частью является вторичной по отношению к ишемии, интоксикации сердечными гликозидами, кардиохирургическому вмешательству, гипертиреозу, чрескожному закрытию дефекта ДМПП с имплантируемым устройством или нанесению радиочастотного тока вблизи АВ-узла (рис. 28.18, В). Хотя повышенный автоматизм может быть основным механизмом, нельзя исключать другие причины [1]. Электрокардиографически она характеризуется затяжными пробежками ускоренного узлового ритма с частотой 70-140 уд/мин. Во время аритмии имеет место АВ-диссоциация с захваченными сокращениями или ВА-проведение. Комплекс QRS узкий, за исключением пациентов с органической блокадой ножки пучка Гиса. Фокальная непароксизмальная узловая тахикардия обычно является бессимптомной и не требует лечения.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В последующие 10 лет различные аспекты НЖТ будут изучаться с точки зрения молекулярной биологии, генетики и протеомики. КТИ-зависимое и атипичное ТП станет более распространенным, вследствие большей ожидаемой продолжительности жизни популяции и возрастающего числа процедур абляции для лечения ФП.

Получение новой информации само по себе представляет определенную сложность. В последнее десятилетие XX века ученые-кардиологи могли быть хорошо информированы посредством примерно десяти периодических изданий, некоторые из них имели общемедицинское

направление. В настоящее время число периодических изданий, имеющих отношение к аритмиям, возрастает, и, несмотря на более легкий доступ через интернет, время и экономические ограничения могут ухудшить непрерывное обучение кардиологов.

Интернет-порталы, посвященные сердечно-сосудистой медицине в целом и аритмологии в частности, в состоянии не только просеивать огромное число доступных статей, но также сделать информацию доступной врачам, работающим в тех местах, которые не могут позволить себе платить за доступ к электронным журналам. Журналы открытого доступа, будем надеяться, станут нормой, хотя при этом будет сложнее оставаться на уровне последних достижений. При данном сценарии разработка регулярных независимых полных хорошо обоснованных, обильно иллюстрированных и доказательно сбалансированных методических руководств станет чрезвычайно необходимой. Для распространения и продвижения этих методических рекомендаций издательство Gutenbergs Press вынуждено было дать возможность использовать технологии свободного доступа по типу "интернет-публикаций".

Высокая диагностическая значимость ЭКГ в 12 отведениях требует дальнейшего развития метода, его продвижения и изучения. Также будут нужны квалифицированные преподаватели, способные вызвать интерес у молодых кардиологов в этом диагностическом способе почти со столетней историей. Производители обеспечивают доступность компьютерных систем, позволяющих хранить и постоянно записывать ЭКГ в 12 отведениях для последующего редактирования значимых фрагментов, чтобы отправлять их в информационную систему больницы. Искусство грамотной и вдумчивой электрофизиологической диагностики, сочетание катетерного картирования и стимуляционных критериев, находящиеся под угрозой исчезновения вследствие соблазна "бездумного выжигания", следует укреплять в дальнейшем, чтобы не потерять этот бесценный метод.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M., Alpert J.S., Calkins H., Camm A.J. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias.) Developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society // Eur. Heart J. -

2003. - Vol. 24. - P. 1857-1897.

Delacrétaз E. Supraventricular tachycardia // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 1039-1051.

Huang SKS, Wood MA. Catheter ablation of cardiac arrhythmia 2006. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier.

Josephson M.E. Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretations, 4th edn, 2008. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins.

Marine J.E. Catheter ablation therapy for supraventricular arrhythmias // JAMA. - 2007. - Vol. 298. - P. 2768-2778.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1871-1909.

2. Farré J., Wellens H.J. Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology // Euro PACE. - 2004. - Vol. 6. - P. 464-465.

3. Wellens H.J. Cardiac arrhythmias: the quest for a cure: a historical perspective // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 1155-1163.

4. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association. - Committee for Practice Guidelines, European Society of // Cardiology. - European Heart Rhythm Association. - Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006. guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030. Erratum in // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2046.

5. Coggon D., Rose G., Barker D.J.P. Epidemiology for the Uninitiated, 5th edn, 2003. London: British Medical Journal.
6. Sobotka P.A., Mayer J.H., Bauernfeind R.A. et al. Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease // Am. Heart J. - 1981. - Vol. 101. - P. 753-759.
7. Brodsky M., Wu D., Denes P. et al. Arrhythmias documented by 24. hour continuous electrocardiographic monitoring in 50. male medical students without apparent heart disease // Am. J. Cardiol. - 1977. - Vol. 39. - P. 390-395.
8. Stamler J.S., Goldman M.E., Gomes J. et al. The effect of stress and fatigue on cardiac rhythm in medical interns // J. Electrocardiol. - 1992. - Vol. 25. - P. 333-338.
9. Vincenti A., Brambilla R., Fumagalli M.G. et al. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring // Euro PACE. - 2006. - Vol. 8. - P. 204-210.
10. Chong J.J., Kumar S., Thomas L. et al. Supraventricular ectopy and recurrence of atrial fibrillation after electrical fibrillation // Euro PACE. - 2006. - Vol. 8. - P. 341-344.
11. Varounis C., Dagres N., Maounis T. et al. Atrial premature complexes and heart rate have prognostic significance in 1-month atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion // Euro PACE. - 2007. - Vol. 9. - P. 633-637.
12. Wallmann D., Tüller D., Wustmann K. et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 2292-2294.
13. Brandon N. Premature atrial contraction as an etiology for cough // Chest. - 2008. - Vol. 133. - P. 828.
14. Visible Human Server. Available from: URL: [http:// visiblehuman.epfl.ch](http://visiblehuman.epfl.ch)
15. Rajawat Y.S., Gerstenfeld E.P., Patel V.V. et al. ECG criteria for localizing the pulmonary vein origin of spontaneous atrial premature complexes: validation using intracardiac recordings // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 27. - P. 182-188.
16. Kuo J.Y., Tai C.T., Tsao H.M. et al. P wave polarities of an arrhythmogenic focus in patients with paroxysmal atrial fibrillation originating from superior vena cava or right superior pulmonary vein // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 14. - P. 350-357.
17. Molina L., Mont L., Marrugat J. et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 618-623.
18. Farré J., Grande A. Primary incessant supraventricular tachycardia with special emphasis on the junctional reciprocating variety. In Josephson ME, Wellens HJJ, (eds.) Tachycardias: mechanisms and Management, 1993. Mount Kisco, NY: Futura, pp.149-213.
19. Farré J., Viñolas X., Grande A. et al. A simplified approach to the diagnosis of ventricular tachycardia. In Farré J, Moro C, (eds.) Cardiac Arrhythmias: Foundations and Therapeutic Options, 1992. Barcelona: Edos, pp.253-276.
20. Hayes J.J., Stewart R.B., Green H.L. et al. Narrow QRS ventricular tachycardia // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol. 114. - P. 460-463.
21. Orejarena L.A., Vidaillet H. Jr., DeStefano F. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31. - P. 150-157.
22. Granada J., Uribe W., Chyou P.H. et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 2242-2246.
23. Wood K.A., Drew B.J., Scheinman, M.M. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 79. - P. 145-149.
24. Walfridsson U., Walfridsson H. The impact of supraventricular tachycardias on driving ability in patients referred for radiofrequency catheter ablation // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 28. - P. 191-195.
25. Shinbane J.S., Wood M.A., Jensen D.N. et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 29. - P. 709-715.

- 26.Saoudi N., Kirkorian G., Atallah G. et al. Catheter ablation induced reversal of chronic left ventricular dysfunction in permanent junctional tachycardia // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1993. - Vol. 16. - P. 954-958.
- 27.De Giovanni J.V., Dindar A., Griffith M.J. et al. Recovery pattern of left ventricular dysfunction following radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia in infants and children // *Heart.* - 1998. - Vol. 79. - P. 588-592.
- 28.Dandamudi G., Rampurwala A.Y., Mahenthiran J. et al. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction // *Heart Rhythm.* - 2008. - Vol. 5. - P. 1111-1114.
- 29.Nerheim P., Birger-Botkin S., Piracha L. et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 247-252.
- 30.Wang Y.S., Scheinman M.M., Chien W.W., Cohen T.J. et al. Patients with supraventricular tachycardia presenting with aborted sudden death: incidence, mechanism and long-term follow-up // *J. Am. Coll. Cardiol.* 191. - 18. - P. 1711-1719.
- 31.Brembilla-Perrot B., Marçon O., Chometon F. et al. Supraventricular tachyarrhythmia as a cause of sudden cardiac arrest // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 16. - P. 97-104.
- 32.Leitch J.W., Klein G.J., Yee R. et al. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? // *Circulation.* - 1992. - Vol. 85. - P. 1064-1071.
- 33.Schimpf R., Giustetto C., Eckardt L. et al. Prevalence of supraventricular tachyarrhythmias in a cohort of 115. patients with Brugada syndrome // *Ann. Noninvasive Electrocardio.* - 2008. - Vol. 13. - P. 266-269.
- 34.Bayés de Luna A., Cladellas M., Oter R. et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia // *Eur. Heart J.* - 1988. - Vol. 9. - P. 1112-1118.
- 35.Ariyarahaj V., Asad N., Tandar A. et al. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis // *Chest.* - 2005. - Vol. 128. - P. 970-975.
- 36.Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 886-893.
- 37.Kadish A.H., Buxton A.E., Kennedy H.L. et al. American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force. - International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography: a report of the ACC/AHA/ACP-ASIM task force on clinical competence (ACC/AHA Committee to develop a clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography) endorsed by the International Society for Holter and noninvasive electrocardiology // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 3169-3178.
- 38.Zimetbaum P.J., Kim K.Y., Josephson M.E. et al. Diagnostic yield and optimal duration of continuous-loop event monitoring for the diagnosis of palpitations: a cost-effectiveness analysis // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 128. - P. 890-895.
- 39.Giada F., Gulizia M., Francese M. et al. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1951-1956.
- 40.Belhassen B., Viskin S. What is the drug of choice for the acute termination of paroxysmal supraventricular tachycardia: verapamil, adenosine triphosphate, or adenosine? // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1993. - Vol. 16. - P. 1735-1741.
- 41.Saoudi N., Cosío F., Waldo A. et al. Working Group of Arrhythmias of the European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 22. - P. 1162-1182.

- 42.Chen S.A., Tai C.T., Chiang C.E. et al. Focal atrial tachycardia: reanalysis of the clinical and electrophysiologic characteristics and prediction of successful radiofrequency ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1998. - Vol. 9. - P. 355-365.
- 43.Morillo C.A., Klein G.J., Thakur R.K. et al. Mechanism of 'inappropriate' sinus tachycardia: role of sympathovagal balance // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 873-877.
- 44.Chiale P.A., Garro H.A., Schmidberg J. et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving β adrenergic receptors // Heart Rhythm. - 2006. - Vol. 3. - P. 1182-116.
- 45.Kalman J.M., Olgin J.E., Karch M.R. et al. 'Cristal tachycardias': origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31. - P. 451-459.
- 46.Morton J.B., Sanders P., Das A. et al. Focal atrial tachycardia arising from the tricuspid annulus: electrophysiologic and electrocardiographic characteristics // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 653-659.
- 47.Frey B., Kreiner G., Gwechenberger M. et al. Ablation of atrial tachycardia originating from the vicinity of the atrioventricular node (significance of mapping both sides of the interatrial septum) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 8. - P. 394-400.
- 48.Marrouche N.F., Sippens-Groenewegen A., Yang Y. et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of left septal atrial tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 133-139.
- 49.Kistler P.M., Sanders P., Fynn S.P. et al. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins (acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation) // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1968-1975.
- 50.Kistler P.M., Sanders P., Hussin A. et al. Focal atrial tachycardia arising from the mitral annulus (electrocardiographic and electrophysiologic characterization) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 2212-2219.
- 51.Kistler P.M., Fynn S.P., Haqqani H. et al. Focal atrial tachycardia from the ostium of the coronary sinus (electrocardiographic and electrophysiological characterization and radiofrequency ablation) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 1488-1493.
- 52.Hillock R.J., Singarayar S., Kalman J.M. et al. Tale of two tails: the tip of the atrial appendages is an unusual site for focal atrial tachycardia // Heart Rhythm. - 2006. - Vol. 3. - P. 467-469.
- 53.Wang Y.L., Li X.B., Quan X. et al. Focal atrial tachycardia originating from the left atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characterization and long-term outcomes of radiofrequency ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 18. - P. 459-464.
- 54.Yamada T., Murakami Y., Yoshida Y. et al. Electrophysiologic and electrocardiographic characteristics and radiofrequency catheter ablation of focal atrial tachycardia originating from the left atrial appendage // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 1284-1291.
- 55.Kato M., Adachi M., Yano A. et al. Radiofrequency catheter ablation for atrial tachycardia originating from the left atrial appendage // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 19. - P. 45-48.
- 56.Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M., Haqqani H.M. et al. Focal atrial tachycardias arising from the right atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and radiofrequency ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 18. - P. 367-372.
- 57.Yamada T., McElderry H.T., Allison J.S. et al. Focal atrial tachycardia originating from the epicardial left atrial appendage // Heart Rhythm. - 2008. - Vol. 5. - P. 766-767.
- 58.Freixa X., Berrueto A., Mont L. et al. Characterization of focal right atrial appendage tachycardia // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 105-109.
- 59.Kalman J.M., VanHare G.F., Olgin J.E. et al. Ablation of 'incisional' reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. Use of entrainment to define a critical isthmus of conduction // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 502-512.
- 60.Triedman J.K., Alexander M.E., Berul C.I. et al. Electroanatomic mapping of entrained and exit zones in patients with repaired congenital heart disease and intra-atrial reentrant tachycardia // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 2060-2065.

61. de Groot N.M., Zeppenfeld K., Wijffels M.C. et al. Ablation of focal atrial arrhythmia in patients with congenital heart defects after surgery: role of circumscribed areas with heterogeneous conduction // *Heart Rhythm*. - 2006. - Vol. 3. - P. 526-535.
62. Gerstenfeld E.P., Callans D.J., Dixit S. et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation // *Circulation*. - 2004. - Vol. 14. - P. 1351-1357.
63. Gerstenfeld E.P., Callans D.J., Sauer W. et al. Reentrant and nonreentrant focal left atrial tachycardias occur after pulmonary vein isolation // *Heart Rhythm*. - 2005. - Vol. 2. - P. 1195-1202.
64. Mesas C.E., Pappone C., Lang C.C. et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 1071-1079.
65. Chugh A., Oral H., Lemola K. et al. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. - 2005. - Vol. 2. - P. 464-471.
66. Deisenhofer I., Estner H., Zrenner B. et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation // *Euro PACE*. - 2006. - Vol. 8. - P. 573-582.
67. Gerstenfeld E.P., Marchlinski F.E. Mapping and ablation of left atrial tachycardias occurring after atrial fibrillation ablation // *Heart Rhythm*. - 2007. - Vol. 4(Suppl.3): S65-72.
68. Golovchiner G., Mazur A., Kogan A. et al. Atrial flutter after surgical radiofrequency ablation of the left atrium for atrial fibrillation // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - Vol. 79. - P. 108-112.
69. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E. et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 2044-2053.
70. Wazni O.M., Saliba W., Fahmy T. et al. Atrial arrhythmias after surgical maze: findings during catheter ablation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Oct 3. - 48. - P. 1405-1409.
71. Keane J.F., Planth W.H., Nadas A.S. Chronic ectopic tachycardias of infancy and childhood // *Am. Heart J.* - 1972. - Vol. 84. - P. 748-757.
72. Chiladakis J.A., Vassilikos V.P., Maounis T.N. et al. Successful radiofrequency catheter ablation of automatic atrial tachycardia with regression of the cardiomyopathy picture // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1997. - Vol. 20. - P. 953-959.
73. Jais P., Shah D.C., Haissaguerre M. et al. Mapping and ablation of left atrial flutters // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - P. 2928-2934.
74. Stevenson I.H., Kistler P.M., Spence S.J. et al. Scar-related right atrial macroreentrant tachycardia in patients without prior atrial surgery: electroanatomic characterization and ablation outcome // *Heart Rhythm*. - 2005. - Vol. 2. - P. 594-601.
75. Iwai S., Markowitz S.M., Stein K.M. et al. Response to adenosine differentiates focal from macroreentrant atrial tachycardia: validation using three-dimensional electroanatomic mapping // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2793-2799.
76. Markowitz S.M., Nemirovsky D., Stein K.M. et al. Adenosine-insensitive focal atrial tachycardia: evidence for de novo micro-re-entry in the human atrium // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1324-1333.
77. Shine K.I., Kastor J.A., Yurchak P.M. Multifocal atrial tachycardia. Clinical and electrocardiographic features in 32. patients // *N. Engl. J. Med.* - 1968. - 279. - P. 344-349.
78. Levine J.H., Michael J.R., Guarnieri, T. Multifocal atrial tachycardia: a toxic effect of theophylline // *Lancet*. - 1985. - Vol. i. - P. 12-14.
79. Bradley D.J., Fischbach P.S., Law I.H. et al. The clinical course of multifocal atrial tachycardia in infants and children // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 401-408.
80. Lipson M.J., Naimi S. Multifocal atrial tachycardia (chaotic atrial tachycardia). Clinical associations and significance // *Circulation*. - 1970. - Vol. 42. - P. 397-407.
81. Still A.M., Raatikainen P., Ylitalo A. et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia // *Euro PACE*. - 2005. - Vol. 7. - P. 104-112.

- 82.Madrid A.H., Mestre J.L., Moro C. et al. Heart rate variability and inappropriate sinus tachycardia after catheter ablation of supraventricular tachycardia // Eur. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 1637-1640.
- 83.Weber H. and Frey B. Heart rate variability and inappropriate sinus tachycardia after high frequency ablation: sign of the injured autonomic nervous system? // Eur. Heart J. - 1995. - Vol. 16. - P. 1459-1461.
- 84.Pappone C., Stabile G., Oreto G. et al. Inappropriate sinus tachycardia after radiofrequency ablation of para-Hisian accessory pathways // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1997. - Vol. 8. - P. 1357-1365.
- 85.Farré J., Wellens H.J.J. The value of the electrocardiogram in diagnosing site of origin and mechanism of supraventricular tachycardia. In Wellens HJJ, Kulbertus HE, (eds.) What's new in electrocardiography, 1981. The Hague: martinus Nijhoff, pp.131-171.
- 86.Brugada P., Farré J., Green M. et al. Observations in patients with supraventricular tachycardia having a PR interval shorter than the RP interval: Differentiation between atrial tachycardia and reciprocating atrioventricular tachycardia using an accessory pathway with long conduction times // Am. Heart J. - 1984. - Vol. 107. - P. 556-570.
- 87.Phillips J.H., Sumner R.G., Johnson C.D. et al. A study of the ventriculophasic phenomenon in paroxysmal atrial tachycardia with block // Dis. Chest. - 1966. - Vol. 50. - P. 40-46.
- 88.Wellens H.J., Wesdorp J.C., Düren D.R. et al. Second degree block during reciprocal atrioventricular nodal tachycardia // Circulation. - 1976. - Vol. 53. - P. 595-599.
- 89.Wellens H.J.J. Unusual examples of supraventricular re-entrant tachycardias // Circulation. - 1975. - Vol. 51. - P. 997-1002.
- 90.Basta M., Klein G.J., Yee R. et al. Current role of pharmacologic therapy for patients with paroxysmal supraventricular tachycardia // Cardiol. Clin. - 1997. - Vol. 15. - P. 587-597.
- 91.Coumel P., Fidelle J. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children: one hundred thirty-five cases // Am. Heart J. - 1980. - Vol. 100. - P. 1063-1069.
- 92.Kunze K.P., Kuck K.H., Schlüter M. et al. Effect of encainide and flecainide on chronic ectopic atrial tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 1986. - Vol. 7. - P. 1121-1126.
- 93.Zeigler V., Gillette P.C., Hammill B. et al. Flecainide for supraventricular tachycardia in children // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 41D-43D.
- 94.Schulze V., Steiner S., Hennersdorf M. et al. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: a case report // Cardiology. - 2008. - Vol. 110. - P. 206-208.
- 95.Iesaka Y., Takahashi A., Goya M. et al. Adenosine-sensitive atrial reentrant tachycardia originating from the atrioventricular nodal transitional area // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1997. - Vol. 8. - P. 854-864.
- 96.Yamabe H., Tanaka Y., Okumura K. et al. Electrophysiologic characteristics of verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the atrioventricular annulus // Am. J. Cardiol. - 2005. - Vol. 95. - P. 1425-1430.
- 97.Koyama J., Yamabe H., Tanaka Y. et al. Spatial and topologic distribution of verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the vicinity of the atrioventricular node // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 30. - P. 1511-1521.
- 98.Khongphatthanayothin A., Chotivitayatarakorn P., Lertsupcharoen P. et al. Atrial tachycardia from enhanced automaticity in children: diagnosis and initial management // J. Med. Assoc. Thai. - 2001. - Vol. 84. - P. 1321-1328.
- 99.Lesh M.D., Van Hare G.F., Epstein L.M. et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Results and mechanisms // Circulation. - 1994. - Vol. 89. - P. 1074-1089.
- 100.McCord J.K., Borzak S., Davis T. et al. Usefulness of intravenous magnesium for multifocal atrial tachycardia with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 81. - P. 91-93.
- 101.Ueng K.C., Lee S.H., Wu D.J. et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular junction in patients with COPD and medically refractory multifocal atrial tachycardia // Chest. - 2000. - Vol. 117. - P. 52-59.
- 102.Gillette P.C., Wampler D.G., Garson A. Jr. et al. Treatment of atrial automatic tachycardia by ablation procedures // J. Am. Coll. Cardiol. -

1985. - Vol. 6. - P. 405-409.

103. Badhwar N., Kalman J.M., Sparks P.B. et al. Atrial tachycardia arising from the coronary sinus musculature: electrophysiological characteristics and long-term outcomes of radiofrequency ablation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 46. - P. 1921-1930.

104. Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M., Kalman J.M. Focal atrial tachycardia II: management // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 29. - P. 769-778.

105. Man K.C., Knight B., Tse H.F. et al. Radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia guided by activation mapping // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 451-457.

106. Koplan B.A., Parkash R., Couper G. et al. Combined epicardial-endocardial approach to ablation of inappropriate sinus tachycardia // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 15. - P. 237-240.

107. Marrouche N.F., Beheiry S., Tomassoni G. et al. Three-dimensional nonfluoroscopic mapping and ablation of inappropriate sinus tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1045-1054.

108. Schweikert R.A., Saliba W.I., Tomassoni G. et al. Percutaneous pericardial instrumentation for endo-epicardial mapping of previously failed ablations // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1329-1335.

109. Ren J.F., Marchlinski F.E., Callans D.J. et al. Echocardiographic lesion characteristic associated with successful ablation of inappropriate sinus tachycardia // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 814-818.

110. Lin D., Garcia F., Jacobson J. et al. Use of noncontact mapping and saline-cooled ablation catheter for sinus node modification in medically refractory inappropriate sinus tachycardia // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 30. - P. 236-242.

111. Sánchez-Quintana D., Cabrera J.A., Farré J. et al. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation // Heart. - 2005. - Vol. 91. - P. 189-194.

112. Marchlinski F., Callans D., Gottlieb C. et al. Magnetic electroanatomical mapping for ablation of focal atrial tachycardias // Pacing Clin. Electrophysiol. - 1998. - Vol. 21. - P. 1621-1635.

113. Kammeraad J.A., Balaji S., Oliver R.P. et al. Nonautomatic focal atrial tachycardia: characterization and ablation of a poorly understood arrhythmia in 38 patients // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 26. - P. 736-742.

114. Kistler P.M., Sanders P., Fynn S.P. et al. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 1968-1975.

115. Higa S., Tai C.T., Lin Y.J. et al. Focal atrial tachycardia: new insight from noncontact mapping and catheter ablation // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 84-91.

116. Thornton A.S., Rivero-Ayerza M., Jordaens L.J. Ablation of a focal left atrial tachycardia via a retrograde approach using remote magnetic navigation // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 687-689.

117. Mehta R., Hart D.T., Nagra B.S. et al. Successful ablation of focal left atrial tachycardia using Stereotaxis Niobe remote magnetic navigation system // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 280-283.

118. Triedman J.K., Saul J.P., Weindling S.N. et al. Radiofrequency ablation of intra-atrial reentrant tachycardia after surgical palliation of congenital heart disease // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 707-714.

119. Nakagawa H., Shah N., Matsudaira K. et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow 'focal' ablation // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 699-709.

120. Ouyang F., Ernst S., Vogtmann T. et al. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1934-42.

121. Tanner H., Lukac P., Schwick N. et al. Irrigated-tip catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardia in patients late after surgery of congenital heart disease // Heart Rhythm. - 2004. - Vol. 1. - P. 268-275.

122. Magnin-Poull I., De Chillou C., Miljoen H. et al. Mechanisms of right atrial tachycardia occurring late after surgical closure of atrial septal defects // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 16. - P. 681-687.

- 123.Lukac P., Pedersen A.K., Mortensen P.T. et al. Ablation of atrial tachycardia after surgery for congenital and acquired heart disease using an electroanatomic mapping system: Which circuits to expect in which substrate? // Heart Rhythm. - 2005. - Vol. 2. - P. 64-72.
- 124.Pavin D., Boulmier D., Daubert J.C. et al. Permanent left atrial tachycardia: radiofrequency catheter ablation through the coronary sinus // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2002. - Vol. 13. - P. 395-398.
- 125.Scher D.L., Arsura E.L. Multifocal atrial tachycardia: mechanisms, clinical correlates and treatment // Am. Heart J. - 1989. - Vol. 118. - P. 574-580.
- 126.Kouvaras G., Cokkinos D.V., Halal G. et al. The effective treatment of multifocal atrial tachycardia with amiodarone // Jpn Heart J. - 1989. - Vol. 30. - P. 301-312.
- 127.Pierce W.J., McGroary K. Multifocal atrial tachycardia and Ibutilide // Am. J. Geriatr. Cardiol. - 2001. - Vol. 10. - P. 193-5.
- 128.Scheinman M.M., Yang Y., Cheng J. Atrial flutter: Part II: nomenclature // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 27. - P. 504-506.
- 129.Marcus G.M., Smith L.M., Whiteman D. et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 31. - P. 266-272.
- 130.Baldesberger S., Bauersfeld U., Candinas R. et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 71-78.
- 131.Cabrera J.A., Sánchez-Quintana D., Farré J. et al. The inferior right atrial isthmus: further architectural insights for current and coming ablation technologies // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 16. - P. 402-408.
- 132.Olgin J.E., Kalman J.M., Fitzpatrick A.P. et al. Role of right atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter. Activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 1839-1848.
- 133.Schumacher B., Jung W., Schmidt H. et al. Transverse conduction capabilities of the crista terminalis in patients with atrial flutter and atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 34. - P. 363-373.
- 134.Cheng J., Cabeen W.R., Scheinman M.M. Right atrial flutter due to lower loop reentry: mechanism and anatomic substrates // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 1700-1705.
- 135.Zhang S., Younis G., Hariharan R. et al. Lower loop reentry as a mechanism of clockwise right atrial flutter // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1630-1635.
- 136.Cheng J., Scheinman M.M. Acceleration of typical atrial flutter due to double-wave reentry induced by programmed electrical stimulation // Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1589-1596.
- 137.Yang Y., Varma N., Keung E.C. et al. Reentry within the cavotricuspid isthmus: an isthmus dependent circuit // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 28. - P. 808-818.
- 138.Cabrera J.A., Sanchez-Quintana D., Ho S.Y., Medina et al. Angiographic anatomy of the inferior right atrial isthmus in patients with and without history of common atrial flutter // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 3017-3023.
- 139.Delacretaz E., Ganz L.I., Soejima K. et al. Multi atrial macro-re-entry circuits in adults with repaired congenital heart disease: entrainment mapping combined with three-dimensional electroanatomic mapping // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 1665-1676.
- 140.Yang Y., Cheng J., Bochoeyer A. et al. Atypical right atrial flutter patterns // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 3092-8.
- 141.Bochoeyer A., Yang Y., Cheng J. et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 60-66.
- 142.Mendelsohn A., Dick M. II, Serwer G.A. Natural history of isolated atrial flutter in infancy // J. Pediatr. - 1991. - Vol. 119. - P. 386-391.
- 143.Luchsinger J.A., Steinberg J.S. Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 32. - P. 205-210.
- 144.Wood P. Polyuria in paroxysmal tachycardia and paroxysmal atrial flutter and fibrillation // Br. Heart J. - 1963. - Vol. 25. - P. 273-282.

145. Brembilla-Perrot B., Houriez P., Beurrier D., Claudon O., Terrier de la Chaise A., Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1. conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias // *Int J Cardiol.* - 2001. - Vol. 80. - P. 7-15.
146. Kawabata M., Hirao K., Higuchi K. et al. Clinical and electrophysiological characteristics of patients having atrial flutter with 1:1. atrioventricular conduction // *Euro PACE.* - 2008. - Vol. 10. - P. 284-288.
147. Kawabata M., Hirao K., Horikawa T. et al. Syncope in patients with atrial flutter during treatment with class Ic antiarrhythmic drugs // *J. Electrocardiol.* - 2001. - Vol. 34. - P. 65-72.
148. Bikkina M., Alpert M.A., Mulekar M. et al. Prevalence of intraatrial thrombus in patients with atrial flutter // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 76. - P. 186-189.
149. Irani W.N., Grayburn P.A., Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echocontrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 962-926.
150. Corrado G., Sgalambro A., Mantero A. et al. Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (FLutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 1042-1051.
151. Schmidt H., von der Recke G., Illien S. et al. Prevalence of left atrial chamber and appendage thrombi in patients with atrial flutter and its clinical significance // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 778-784.
152. Sakurai K., Hirai T., Nakagawa K. et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter // *Chest.* - 2003. - Vol. 124. - P. 1670-1674.
153. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, et al. The natural history of lone atrial flutter // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 140. - P. 265-268.
154. Sippens Groenewegen A., Lesh M.D., Roithinger F.X. et al. Body surface mapping of counterclockwise and clockwise typical atrial flutter: a comparative analysis with endocardial activation sequence mapping // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 1276-1287.
155. Chugh A., Latchamsetty R., Oral H. et al. Characteristics of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter after left atrial ablation of atrial fibrillation // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - P. 609-615.
156. Yuniadi Y., Tai C.T., Lee K.T. et al. A new electrocardiographic algorithm to differentiate upper loop re-entry from reverse typical atrial flutter // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 524-528.
157. Medi C., Kalman J.M. Prediction of the atrial flutter circuit location from the surface electrocardiogram // *Euro PACE.* - 2008. - Vol. 10. - P. 786-796.
158. Volgman A.S., Carberry P.A., Stambler B. et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 1414-1419.
159. Stambler B.S., Wood M.A., Ellenbogen K.A. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 4298-4306.
160. Kafkas N.V., Patsilinos S.P., Mertzanos G.A. et al. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 118. - P. 321-325.
161. Reiffel J.A., Blitzler M. The actions of ibutilide and class Ic drugs on the slow sodium channel: new insights regarding individual pharmacologic effects elucidated through combination therapies // *J. Cardiovasc. Pharmacol Ther.* - 2000. - Vol. 5. - P. 177-181.
162. Hongo R.H., Themistoclakis S., Raviele A. et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 864-868.
163. Fragakis N., Papadopoulos N., Papanastasiou S. et al. Efficacy and safety of ibutilide for cardioversion of atrial flutter and fibrillation in patients receiving amiodarone or propafenone // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 28. - P. 954-961.
164. Burkart T.A., Kron J., Miles W.M. et al. Successful termination of atrial flutter by ibutilide during pregnancy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30. - P. 283-286.

165. Gurevitz O.T., Ammash N.M., Malouf J.F., Chandrasekaran K, Rosales AG, Ballman KV, et al. Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter // *Am. Heart J.* - 2005. - Vol. 149. - P. 316-321.
166. Pinski S.L., Sgarbossa E.B., Ching E. et al. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter // *Am. Heart J.* - 1999. - Vol. 137. - P. 439-442.
167. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. - American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133. (Suppl.6). - P. 546S-592S.
168. Natale A., Newby K.H., Pisano E. et al. Prospective randomized comparison of anti arrhythmic therapy versus first line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 1898-1904.
169. Da Costa A., Thévenin J., Roche F. et al. Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter // *Circulation.* - 2006. - Vol. 114. - P. 1676-1681.
170. Farré J., Anderson R.H., Cabrera J.A. et al. Fluoroscopic cardiac anatomy for catheter ablation of tachycardia // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 76-94.
171. Farré J., Cabrera J.A., Sánchez-Quintana D. et al. Fluoroscopic and Angiographic Heart Anatomy for Catheter Mapping and Ablation of Arrhythmias. In Huang SKS, Wood MA, (eds.) *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmia*, 2006. Philadelphia: Saunders-Elsevier, pp.85-106.
172. Jaïs P., Shah D.C., Haïssaguerre M. et al. Prospective randomized comparison of irrigated-tip versus conventional-tip catheters for ablation of common flutter // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 772-776.
173. Meyerfeldt U., Schuett H.F., Christow S. et al. A prospective comparison between 4. mm-tip, 8. mm-tip and cooled-tip catheters for radiofrequency ablation of typical atrial flutter // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2001. - Vol. 24. - P. 215-248.
174. Schreieck J., Zrenner B., Kumpmann J. et al. Prospective randomized comparison of closed cooled tip ablation versus conventional 8mm tip radiofrequency ablation of common atrial flutter // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 980-985.
175. Marrouche N.F., Schweikert R., Saliba W. et al. Use of different catheter ablation technologies for treatment of typical atrial flutter: acute results and long-term follow-up // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 26. - P. 743-746.
176. Ventura R., Willems S., Weiss C., Large tip electrodes for successful elimination of atrial flutter resistant to et al. conventional catheter ablation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 8. - P. 149-154.
177. Scavee C., Jais P., Hsu L.F., Sanders P. et al. Prospective randomised comparison of irrigated-tip and large-tip catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus-dependent atrial flutter // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 963-969.
178. Da Costa A., Faure E., Thevenin J. et al. Effect of isthmus anatomy and ablation catheter on radiofrequency catheter ablation of the cavotricuspid isthmus // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 1030-1035.
179. Feld G., Wharton M., Plumb V. et al. Radiofrequency catheter ablation of type 1. atrial flutter using large-tip 8-mm or 10-mm electrode catheters and a high-output radiofrequency energy generator results of a multicenter safety and efficacy study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1466-1472.
180. Da Costa A., Romeyer-Bouchard C., Dauphinot V. et al. CavoTricuspid isthmus morphology predicts atrial flutter ablation success in 281. patients randomized between 8. mm- and externally cooled-tip catheter // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1833-1840.
181. Manusama R., Timmermans C., Limon F. et al. Catheter-based cryoablation permanently cures patients with common atrial flutter // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1636-1639.
182. Hall B., Veerareddy S., Cheung P. et al. Randomized comparison of anatomical versus voltage guided ablation of the cavotricuspid isthmus for atrial flutter // *Heart Rhythm.* - 2004. - Vol. 1. - P. 43-48.
183. Rotter M., Scavée C., Sacher F. et al. Correlation of atrial electrocardiographic amplitude with radiofrequency energy required to ablate cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter // *Heart Rhythm.* - 2005. - Vol. 2. - P. 263-269.

184. Moreira W., Timmermans C., Wellens H.J. et al. Long term outcome of cavotricuspid isthmus cryoablation for the treatment of common atrial flutter in 180. patients: a single center experience // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 21. - P. 235-240.
185. Thornton A.S., Janse P., Alings M. et al. Acute success and short-term follow-up of catheter ablation of isthmus-dependent atrial flutter. - a comparison of 8mm tip radiofrequency and cryotherapy catheters // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 21. - P. 241-248.
186. Feld G.K., Daubert J.P., Weiss R. et al. Cryoablation Atrial Flutter Efficacy Trial Investigators. Acute and long-term efficacy and safety of catheter cryoablation of the cavotricuspid isthmus for treatment of type 1. atrial flutter // Heart Rhythm. - 2008. - Vol. 5. - P. 1009-1014.
187. Nabar A., Rodriguez L.M., Timmermans C. et al. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: Observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 1441-1445.
188. Schmieder S., Ndrepepa G., Dong J. et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 956-962.
189. Ellis K., Wazni O., Marrouche N. et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 18. - P. 799-802.
190. Chinitz J.S., Gerstenfeld E.P., Marchlinski F.E. et al. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 1029-1033.
191. Reithmann C., Dorwarth U., Dugas M. et al. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 1264-1272.
192. Chinitz J.S., Gerstenfeld E.P., Marchlinski F.E. et al. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 1029-1033.
193. Singh S., Zoble R.G., Yellen L. et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 2385-2390.
194. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. - Dronedaron Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 2678-2687.
195. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. et al. - EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 357. - P. 987-999.
196. Inoue S., Becker A.E. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance // Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 188-193.
197. Mazgalev T.N., Ho S.Y., Anderson R.H. Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 2660-2667.
198. Sanchez-Quintana D., Ho S.Y., Cabrera J.A. et al. Topographic anatomy of the inferior pyramidal s// PACE: relevance to radiofrequency catheter ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 210-217.
199. Li J., Greener I.D., Inada S., Nikolski V.P. et al. Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node // Circ. Res. - 2008. - Vol. 102. - P. 975-985.
200. Calò L., Lamberti F., Ciolli A. et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia with ventriculoatrial block and unsuccessful ablation of the slow pathway // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2002. - Vol. 13. - P. 705-708.
201. Guo H.M., Nerheim P., Olshansky B. Irregular atrial activation during atrioventricular nodal reentrant tachycardia: evidence of an upper common pathway // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 14. - P. 309-313.
202. Ross D.L., Johnson D.C., Denniss A.R. et al. Curative surgery for atrioventricular junctional ('AV nodal') reentrant tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 1985. - Vol. 6. - P. 1383-1392.

203. Cabrera J.A., Medina A., Suárez-de-Lezo J. et al. In Farré J, Moro C, (eds.) Ten Years of Radiofrequency Catheter Ablation, 1998. Armonk, NY: Futura, pp.91-102.
204. Torrecilla E.G., Farré J., Villacastín J.P. AV nodal reentry tachycardia: clinical and electrophysiological characteristics. In Farré J, Moro C, (eds.) Cardiac Arrhythmias: Foundations and Therapeutic Options. Barcelona: Edos, pp.163-181.
205. Wu D., Denes P., Amat-y-Leon F. et al. Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia // Am. J. Cardiol. - 1978. - Vol. 41. - P. 1045-1051.
206. Kalbfleisch S.J., el-Atassi R., Calkins H. et al. Association between atrioventricular node reentrant tachycardia and inducible atrial flutter // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 22. - P. 80-84.
207. Topilski I., Glick A., Viskin S. et al. Frequency of spontaneous and inducible atrioventricular nodal reentry tachycardia in patients with idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 29. - P. 21-28.
208. Wagshal A.B., Mittleman R.S., Schuger C.D. et al. Coincident idiopathic left ventricular tachycardia and atrioventricular nodal reentrant tachycardia: control by radiofrequency catheter ablation of the slow atrioventricular nodal pathway // Pacing Clin. Electrophysiol. - 1994. - Vol. 17(3. Pt 1). - P. 386-396.
209. Lockwood D., Otomo K., Wang Z. et al. Electrophysiologic characteristics of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: implications for the re-entrant circuits. In Zipes DP, Jalife J, (eds.) Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th edn, 2004. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier. - P. 537-557.
210. Wu J., Zipes D.P. Mechanisms underlying atrioventricular nodal conduction and the reentrant circuit of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using optical mapping // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2002. - Vol. 13. - P. 831-834.
211. Hwang C., Martin D.J., Goodman J.S. et al. Atypical atrioventricular node reciprocating tachycardia masquerading as tachycardia using a left-sided accessory pathway // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 30. - P. 218-225.
212. Chen J., Anselme F., Smith T.W. et al. Standard right atrial ablation is effective for atrioventricular nodal reentry with earliest activation in the coronary sinus // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 15. - P. 2-7.
213. Nam G.B., Rhee K.S., Kim J. et al. Left atrionodal connections in typical and atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardias: activation sequence in the coronary sinus and results of radiofrequency catheter ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 17. - P. 171-177.
214. Otomo K., Okamura H., Noda T. et al. "Left-variant" atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardia: electrophysiological characteristics and effect of slow pathway ablation within coronary sinus // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 17. - P. 1177-1183.
215. Neuss H., Schlepper M. Long-term efficacy and safety of flecainide for supraventricular tachycardia // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 56D-61D.
216. Niazi I., Naccarelli G., Dougherty A. et al. Treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia with encainide: reversal of drug effect with isoproterenol // J. Am. Coll. Cardiol. - 1989. - Vol. 13. - P. 904-916.
217. Basaria S., Cooper D.S. Amiodarone and the thyroid // Am. J. Med. - 2005. - Vol. 118. - P. 706-714.
218. Osman F., Franklyn J.A., Sheppard M.C., Gammage M.D. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1275-127.
219. Dietlein M., Schicha H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: therapeutic recommendations // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2005. - Vol. 113. - P. 145-151.
220. Gursoy A., Tutuncu N.B., Gencoglu A. et al. Radioactive iodine in the treatment of type-2. amiodarone-induced thyrotoxicosis // J. Natl. Med. Assoc. - 2008. - Vol. 100. - P. 716-719.

221. Alboni P., Tomasi C., Menozzi C. et al. Efficacy and safety of out of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 548-553.
222. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 27. - P. 125-142.
223. Chen S.A., Chiang C.E., Tsang W.P. et al. Selective radiofrequency catheter ablation of fast and slow pathways in 100. patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia // Am. Heart J. - 1993. - Vol. 125. - P. 1-10.
224. Showkathali R., Earley M.J., Gupta D. et al. Current case mix and results of catheter ablation of regular supraventricular tachycardia: are we giving unrealistic expectations to patients? // Euro PACE. - 2007. - Vol. 9. - P. 1064-1068.
225. Wolff L., Parkinson J., White P.D. Bundle branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia // Am. Heart J. - 1930. - Vol. 6. - P. 685-704.
226. Becker A.E., Anderson R.H., Durrer D. et al. The anatomical substrates of Wolff-Parkinson-White syndrome. A clinicopathologic correlation in seven patients // Circulation. - 1978. - Vol. 57. - P. 870-879.
227. Ohnell, R.F. Pre-excitation, a cardiac abnormality // Acta Med. Scand. - 1944. - Vol. 152. - P. 1-167.
228. Wellens, H.J.J. Electrical Stimulation of the Heart in the Study and Treatment of Tachycardias, 1971. Leiden: Stenfert Kroese, pp.97-109.
229. Farré J. A commentary on the paper Reciprocal tachycardias using accessory pathways with long conduction times. In Smeets J, Doevendans P, Josephson M, et al. (eds.) Professor Hein J.J. Wellens. - P. 33 years of Cardiology and Arrhythmology, 2000. Dordrecht: kluwer Academic Publishers, pp.211-213.
230. Coumel P., Cabrol C., Fabiato A. et al. Tachycardie permanente par rythme réciproque // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 1967. - Vol. 60. - P. 1830-1864.
231. Chung K.Y., Walsh T.J., Massie E. Wolff-Parkinson-White syndrome // Am. Heart J. - 1965. - Vol. 69. - P. 116-133.
232. Goudevenos J.A., Katsouras C.S., Graekas G. et al. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 29-34.
233. Gallagher J.J., Pritchett E.L., Sealy W.C. et al. The preexcitation syndromes // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1978. - Vol. 20. - P. 285-327.
234. Walsh E.P. Interventional electrophysiology in patients with congenital heart disease // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 3224-3234.
235. Venugopalan P., Babu J.S., Al-Bulushi A. Right atrial rhabdomyoma acting as the substrate for Wolff-Parkinson-White syndrome in a 3-month-old infant // Acta Cardiol. - 2005. - Vol. 60. - P. 543-545.
236. Guiraudon G.M., Guiraudon C.M., Klein G.J. et al. The coronary sinus diverticulum: a pathologic entity associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 733-735.
237. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 362-372.
238. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 922-930.
239. Yang Z., McMahon C.J., Smith L.R. et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 1612-1617.
240. Wolf C.M., Arad M., Ahmad F. et al. Reversibility of PRKAG2. glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 144-154.
241. Vidaillet H.J. Jr, Pressley J.C., Henke E. et al. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome) // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol. 317. - P. 65-69.
242. Critelli G., Gallagher J.J., Monda V. et al. Anatomical and electrophysiologic substrate of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 1984. - Vol. 4. - P. 601-610.

243. De la Fuente D., Sasyniuk B., Moe G.K. Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue. A model of the W-P-W syndrome // *Circulation*. - 1971. - Vol. 44. - P. 803-809.
244. Goldberger J.J., Pederson D.N., Damle R.S. et al. Antidromic tachycardia utilizing decremental, latent accessory atrioventricular fibers: differentiation from adenosine-sensitive ventricular tachycardia // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 24. - P. 732-738.
245. Cosío F.G., Anderson R.H., Becker A. et al. Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiological mapping // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 1068.
246. Wellens H.J.J., Bär F.W., Farré J. et al. Sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. In Kulbertus HE, Wellens HJJ, (eds.) *Sudden Death*, 1980. The Hague: martinus Nijhoff, pp.392-399.
247. Kalbfleisch S.J., Sousa J., el-Atassi R. et al. Repolarization abnormalities after catheter ablation of accessory atrioventricular connections with radiofrequency current // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 18. - P. 1761-1766.
248. Yee R., Klein G.J. Syncope in the Wolff-Parkinson-White syndrome: incidence and electrophysiologic correlates // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1984. - Vol. 7. - P. 381-388.
249. Auricchio A., Klein H., Trappe H.J. et al. Lack of prognostic value of syncope in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 152-158.
250. Klein G.J., Bashore T.M., Sellers T.D. et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 1979. - Vol. 301. - P. 1080-1085.
251. Fananapazir L., Packer D.L., German L.D. et al. Procainamide infusion test: inability to identify patients with Wolff-Parkinson-White syndrome who are potentially at risk of sudden death // *Circulation*. - 1988. - Vol. 77. - P. 1291-1296.
252. Torner-Montoya P., Brugada P., Smeets J. et al on behalf of the European Registry on Sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *Eur. Heart J.* - 1991. - Vol. 12. - P. 144-150.
253. Sellers T.D., Bashore T.M., Gallagher J.J. Digitalis in the preexcitation syndrome. Analysis during AF // *Circulation*. - 1977. - Vol. 56. - P. 260-267.
254. Gulamhusein S., Ko P., Klein G.J. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *Am. Heart J.* - 1983. - Vol. 106. - P. 145-147.
255. Tebbenjohanns J., Pfeiffer D., Schumacher B. et al. Intravenous adenosine during atrioventricular reentrant tachycardia: induction of atrial fibrillation with rapid conduction over an accessory pathway // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1995. - Vol. 18. - P. 743-746.
256. Kim R.J., Gerling B.R., Kono A.T. et al. Precipitation of ventricular fibrillation by intravenous diltiazem and metoprolol in a young patient with occult Wolff-Parkinson-White syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 776-779.
257. Basso C., Corrado D., Rossi L. et al. Ventricular Preexcitation in Children and Young Adults: atrial Myocarditis as a Possible Trigger of Sudden. Death // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 269-275.
258. Lee P.C., Hwang B., Tai C.T. et al. The different electrophysiological characteristics in children with Wolff-Parkinson-White syndrome between those with and without atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 27. - P. 235-239.
259. Klein G.J., Gulamhusein SS. Intermittent preexcitation in the Wolff-Parkinson-White syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 1983. - Vol. 52. - P. 292-296.
260. Wellens H.J., Rodriguez L.M., Timmermans C. et al. The asymptomatic patient with the Wolff-Parkinson-White electrocardiogram // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1997. - Vol. 20. - P. 2082-2086.
261. Wellens H.J., Bär F.W., Dassen W.R. et al. Effect of drugs in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Importance of initial length of effective refractory period of the accessory pathway // *Am. J. Cardiol.* - 1980. - Vol. 46. - P. 665-669.

- 262.Fitzsimmons P.J., McWhirter P.D., Peterson D.W. et al. The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228. military aviators: a long-term follow-up of 22 years // *Am. Heart J.* - 2001. - Vol. 142. - P. 530-536.
- 263.Pappone C., Santinelli V., Rosanio S. et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 239-244.
- 264.Arruda M.S., McClelland J.H., Wang X. et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 9. - P. 2-12.
- 265.Fitzpatrick A.P., Gonzales R.P., Lesh M.D. et al. New algorithm for the localization of accessory atrioventricular connections using a baseline electrocardiogram // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 107-116. Erratum In // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 1272.
- 266.Basiouny T., de Chillou C., Fareh S. et al. Accuracy and limitations of published algorithms using the twelve-lead electrocardiogram to localize overt atrioventricular accessory pathways // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1999. - Vol. 10. - P. 1340-1349.
- 267.Boersma L., García-Moran E., Mont L. et al. Accessory pathway localization by QRS polarity in children with Wolff-Parkinson-White syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 1222-1226.
- 268.Takahashi A., Shah D.C., Jaïs P. et al. Specific electrocardiographic features of manifest coronary vein posteroseptal accessory pathways // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 9. - P. 1015-1025.
- 269.Haissaguerre M., Marcus F., Poquet F. et al. Electrocardiographic characteristics and catheter ablation of parahissian accessory pathways // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 1124-1128.
- 270.Garcia Civera R., Ferrero J.A., Sanjuan R. et al. Retrograde P wave polarity in reciprocating tachycardia utilizing lateral bypass tracts // *Eur. Heart J.* - 1980. - Vol. 1. - P. 137-145.
- 271.Coumel P., Attuel P. Reciprocating tachycardia in overt and latent preexcitation. Influence of functional bundle branch block on the rate of the tachycardia // *Eur. J. Cardiol.* - 1974. - Vol. 1. - P. 423-436.
- 272.Kerr C.R., Gallagher J.J., German LD. Changes in ventriculoatrial intervals with bundle branch block aberration during reciprocating tachycardia in patients with accessory atrioventricular pathways // *Circulation.* - 1982. - Vol. 66. - P. 196-201.
- 273.Jackman W.M., Wang X.Z., Friday K.J. et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 324. - P. 1605-1611.
- 274.Kuck K.H., Schlüter M, Geiger M, et al. Radiofrequency current catheter ablation of accessory atrioventricular pathways // *Lancet.* - 1991. - Vol. 337. - P. 1557-1561.
- 275.Calkins H., Langberg J., Sousa J. et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250. patients: abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome // *Circulation.* - 1992. - Vol. 85. - P. 1337-1346.
- 276.Hindricks G. for the Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias // *Eur. Heart J.* - 1993. - Vol. 14. - P. 1644-1653.
- 277.Scheinman M.M. NASPE survey on catheter ablation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1995. - Vol. 18. - P. 1474-1478.
- 278.Scheinman M.M., Huang S. The 1998. NASPE prospective catheter ablation registry // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2000. - Vol. 23. - P. 1020-1028.
- 279.González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F. et al. Utility of nonfluoroscopic three-dimensional electroanatomical mapping in accessory pathways with prior unsuccessful ablation attempts // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 564-569.

280. García-Bolao I., Macías-Gallego A., Díaz-Infante E. Spanish Society of Cardiology Working group on Electrophysiology and Arrhythmias. Spanish catheter ablation registry. Sixth official report of the Spanish Society of Cardiology Working group on Electrophysiology and Arrhythmias (2006). *Rev. Esp. Cardiol.* - 2007. - Vol. 60. - P. 188-196.
281. Chun J.K., Ernst S., Matthews S. et al. Remote-controlled catheter ablation of accessory pathways: results from the magnetic laboratory // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 190-195.
282. Valderrábano M., Cesario D.A., Ji S. et al. Percutaneous epicardial mapping during ablation of difficult accessory pathways as an alternative to cardiac surgery // *Heart Rhythm.* - 2004. - Vol. 1. - P. 311-316.
283. Dagres N., Clague J.R., Lottkamp H. et al. Impact of radiofrequency catheter ablation of accessory pathways on the frequency of atrial fibrillation during long-term follow-up. - high recurrence rate of atrial fibrillation in patients older than 50 years of age // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 423-427.
284. Pappone C., Santinelli V., Manguso F. et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1803-1811.
285. Pappone C., Manguso F., Santinelli R. et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1197-1205.
286. Wellens H.J. Should catheter ablation be performed in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome? When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff-Parkinson-White electrocardiogram // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 2201-7. - discussion 2216.
287. Friedman R.A., Walsh E.P., Silka M.J. et al. NASPE Expert Consensus Conference: radiofrequency catheter ablation in children with and without congenital heart disease: report of the Writing Committee // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1000-1017.
288. Wellens H.J. Electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias, 1971. Leiden: Stenfert Kroese, pp.97-109.
289. Mahaim I. Kent's fibers and the AV paraspecific conduction through the upper connections of the bundle of His-Tawara // *Am. Heart J.* - 1947. - Vol. 33. - P. 651-659.
290. Sternick E.B., Fagundes M.L., Cruz F.E., Timmermans C., Sosa E.A., Rodriguez L.M. et al. Short atrioventricular Mahaim fibers: observations on their clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic profile // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 127-134.
291. Bardy G.H., Fedor J.M., German L.D. et al. Surface electrocardiographic clues suggesting presence of a nodofascicular Mahaim fiber // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1984. - Vol. 3. - P. 1161-1168.
292. Sternick E.B., Cruz F.E., Timmermans C. et al. Electrocardiogram during tachycardia in patients with anterograde conduction over a Mahaim fiber: old criteria revisited // *Heart Rhythm.* - 2004. - Vol. 1. - P. 406-413.
293. Kalbfleisch S., Bowman K., Augustini R. A single Mahaim fiber causing both antidromic and orthodromic reciprocating tachycardia // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 740-742.
294. Cappato R., Schlüter M., Weiss C. et al. Catheter-induced mechanical conduction block of right-sided accessory fibers with Mahaim-type preexcitation to guide radiofrequency ablation // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 282-290.
295. Haïssaguerre M., Cauchemez B., Marcus F. et al. Characteristics of the ventricular insertion sites of accessory pathways with anterograde decremental conduction properties // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 1077-1085.
296. Okishige K., Goseki Y., Itoh A. et al. New electrophysiologic features and catheter ablation of atrioventricular and atriofascicular accessory pathways: evidence of decremental conduction and the anatomic structure of the Mahaim pathway // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 9. - P. 22-33.
297. Wellens H.J.J., Brugada P., Farre J. et al. Diagnosis and treatment of concealed accessory pathways in patients suffering from paroxysmal AV junctional tachycardia. In Rosenbaum MB, Elizari, MV, (eds.) *Frontiers of cardiac electrophysiology*, 1983. The Hague: martinus Nijhoff, pp.773-797.
298. O'Callaghan W.G., Colavita P.G., Kay G.N. et al. Characterization of retrograde conduction by direct endocardial recording from an accessory atrioventricular pathway // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1986. - Vol. 7. - P. 167-171.

299. Coumel P., Attuel P., Mugica J. Junctional reciprocating tachycardia. The permanent form. In Kulbertus HE, (ed.) Reentrant Arrhythmias: mechanisms and treatment, 1977. Lancaster: mTP Press, pp.170-183.
300. Farré J., Ross D., Wiener I. et al. Reciprocal tachycardias using accessory pathways with long conduction times // Am. J. Cardiol. - 1979. - Vol. 44. - P. 1099-1109.
301. Vaksman G., D'Hoinne C., Lucet V. et al. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome // Heart. - 2006. - Vol. 92. - P. 101-104.
302. Meiltz A., Weber R., Halimi F. et al. Réseau Européen pour le Traitement des Arythmies Cardiaques. Permanent form of junctional reciprocating tachycardia in adults: peculiar features and results of radiofrequency catheter ablation // Euro PACE. - 2006. - Vol. 8. - P. 21-28.
303. Dorostkar P.C., Silka M.J., Morady F. et al. Clinical course of persistent junctional reciprocating tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 33. - P. 366-375.
304. Coumel P., Fidelle J.E., Attuel P. et al. Tachycardies focales hisiennes congenitales: étude cooperative de sept cas // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 1976. - Vol. 69. - P. 899-903.
305. Villain E., Vetter V.L., Garcia J.M. et al. Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia- A multicenter study // Circulation. - 1990. - Vol. 81. - P. 1544-1549.
306. Wren C., Campbell R.W.F. His bundle tachycardia: arrhythmogenic and antiarrhythmic effects of therapy // Eur. Heart J. - 1987. - Vol. 8. - P. 647-650.
307. Fishberger S.B., Rossi A.F., Messina J.J. et al. Successful radiofrequency catheter ablation of congenital junctional ectopic tachycardia with preservation of atrioventricular conduction in a 9-month-old infant // Pacing Clin. Electrophysiol. - 1998. - Vol. 21. - P. 2132-2135.
308. Simmers T.A., Sreeram N., Wittkamp F.H. et al. Radiofrequency catheter ablation of junctional ectopic tachycardia with preservation of atrioventricular conduction // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 26. - P. 1284-1288.

ГЛАВА 29. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

*A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip,
Irena Savelieva и Sabine Ernst*

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) настолько распространена, что зачастую ошибочно рассматривается как приемлемая альтернатива нормальному синусовому ритму. Первый эпизод аритмии может проявиться частым и неприятным сердцебиением, одышкой, болью в грудной клетке и беспокойством. Зачастую аритмия полностью бессимптомна и обнаруживается случайно. Пароксизмальные и персистирующие формы могут в конечном итоге переходить в постоянную ФП.

Существует множество причин возникновения ФП, их следует выявлять. Многие из них поддаются коррекции, что облегчает лечение самой аритмии. Последствия ФП могут быть устрашающими: СН, инсульт, внезапная смерть, значительное уменьшение переносимости физической нагрузки и сниженное качество жизни. Соответствующая профилактика тромбоэмболий, адекватный контроль частоты пульса и успешное поддержание синусового ритма - основа лечения.

Профилактики тромбообразования с использованием аспирина или антагонистов витамина К, в соответствии с системной стратификацией риска, снижает риск инсульта. СН корректируется соответствующим лечением исходного заболевания и поддержанием адекватной частоты сердечного ритма. Для уменьшения симптомов и снижения беспокойства у пациентов может потребоваться использование антиаритмических препаратов (включая β -адреноблокаторы), а также применение методик абляции в ЛП с целью поддержания синусового ритма.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА

ФП определяется на ЭКГ как неритмичное сокращение желудочков без четких волн *P* (рис. 29.1) [1]. Эпидемиологические исследования с использованием регистрации коротких ЭКГ (зачастую однократных) и учитывающие жалобы пациентов говорят о частоте ФП около 0,5-1% среди населения [2-5]. Результаты исследований с длительной регистрацией ЭКГ у пациентов с наличием ФП позволили предположить, что более половины эпизодов ФП не обнаруживаются при регистрации стандартной ЭКГ, даже у пациентов с симптомами [6-8]. Следовательно, "истинная" распространенность ФП может быть близкой к 2% в популяции [8]. Учитывая старение населения, ожидается, что количество пациентов с ФП увеличится вдвое или втрое в течение следующих двух десятилетий (рис. 29.2).

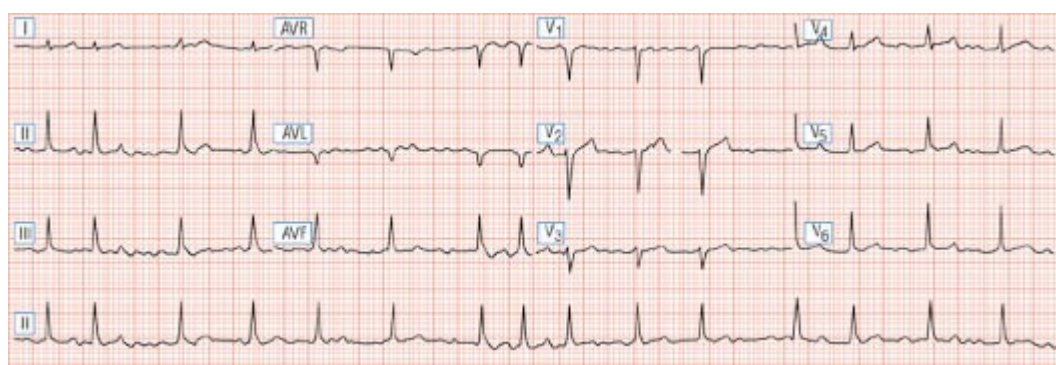


Рис. 29.1. 12-канальная запись ЭКГ пациента с ФП. Нерегулярный желудочковый ритм и четкие осцилляции "f" волн. Нет четко обозначенной активности предсердий.

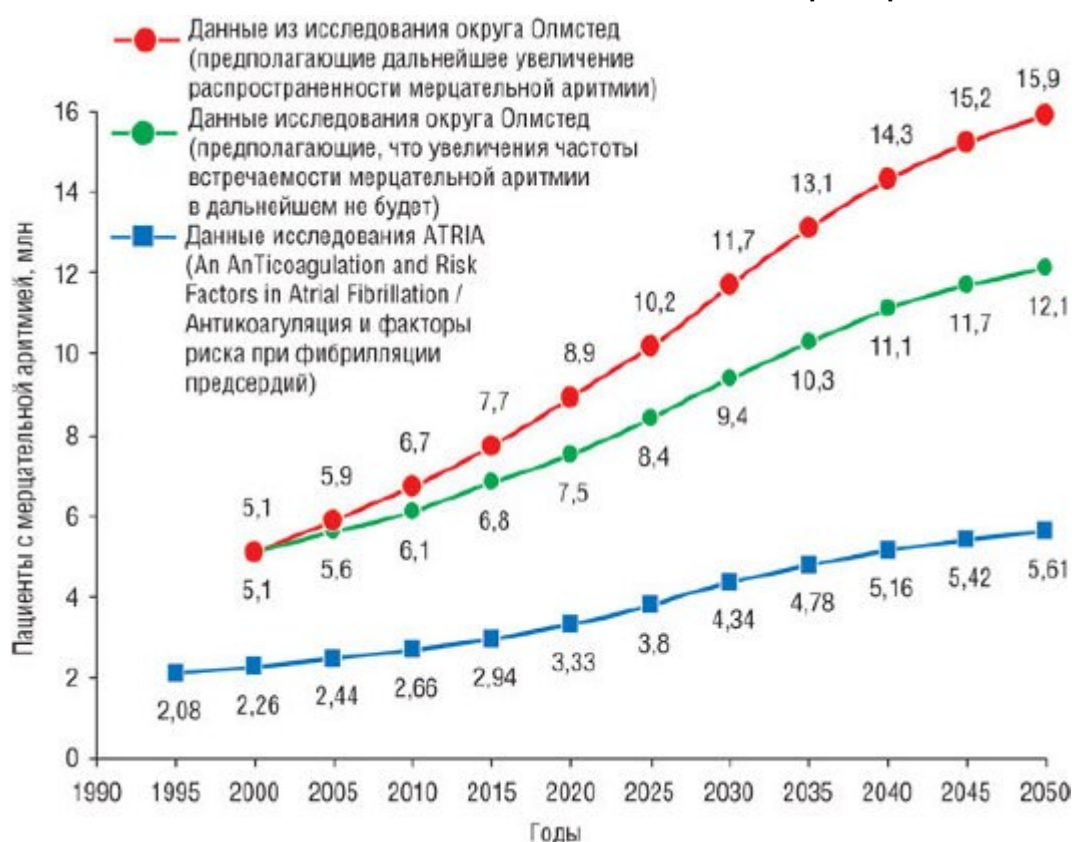


Рис. 29.2. Предположительное количество взрослых пациентов с ФП в США к 2050 г. Исследование ATRIA (AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation / Антикоагуляция и факторы риска при фибрилляции предсердий). Источники: Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm

management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 2370-2375; Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 119-125.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность ФП увеличивается с возрастом. Менее чем 0,5% лиц в возрасте 40-50 лет страдают от ФП, однако предполагается, что 5-15% населения в возрасте 80 лет имеют ФП [3, 9-11] (рис. 29.3). У мужчин аритмию выявляют чаще, чем у женщин, и возраст обнаружения ФП больше у женщин. Однако женщины с ФП более подвержены осложнениям ФП [4, 12]. Возвратная, зачастую самопрекращающаяся в начале, аритмия [13] указывает на 25% риск пожизненного наличия ФП среди лиц 40 лет в настоящее время [14, 15]. Более того, в западных странах распространенность ФП, приведенная к возрасту, увеличилась в течение последних десятилетий [2, 3, 10].

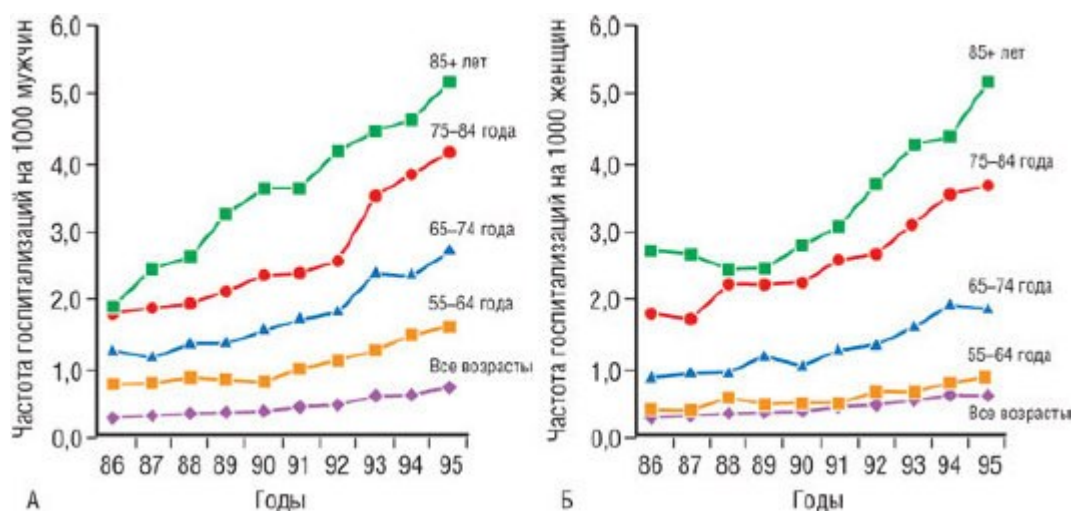


Рис. 29.3. Повышение частоты встречаемости ФП среди впервые госпитализированных с 1986 по 1995 г. Наибольшее увеличение частоты встречаемости ФП наблюдается среди пожилых больных: мужчин (А) и женщин (Б). Источник (с разрешения): Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P. 516-521.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Подобно распространенности ФП, заболеваемость этим нарушением ритма повышается с возрастом, она выше у мужчин, чем у женщин [2], и выросла за последнее десятилетие [10]. Заболеваемость варьирует от 1,6-1,0% в год [11] до 0,54 случая на 1000 человеко-лет [2]. Большое количество пациентов с недиагностированной ФП представляют собой "перехлест" между случаями впервые выявленной "имевшейся" и истинно "возникшей" ФП в условиях плановых обследований с использованием ЭКГ.

РАСОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Распространенность и заболеваемость ФП менее изучены в популяциях не белого населения, однако более низкие величины этих показателей сообщались для азиатов и афроамериканцев [16]. Результаты обследования 664 754 ветеранов США показали, что белые мужчины чаще имели ФП по сравнению с остальными расами, кроме выходцев с островов Тихого океана (отношение шансов против черного населения 1,84; против латино-американцев 1,77; против азиатов 1,41; против коренных американцев 1,15) [17]. Представители белой расы чаще имели заболевания клапанного аппарата сердца, ИБС и ХСН; среди представителей черной расы наблюдалась наибольшая распространенность артериальной гипертензии; диабет в сочетании с ФП имел наибольшее распространение среди латиноамериканцев. Расовые различия сохранялись после внесения статистических поправок на возраст, ИМТ и другие сопутствующие заболевания.

ТИПЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

По клиническим критериям (появление и длительность) различают четыре типа ФП (рис. 29.4).

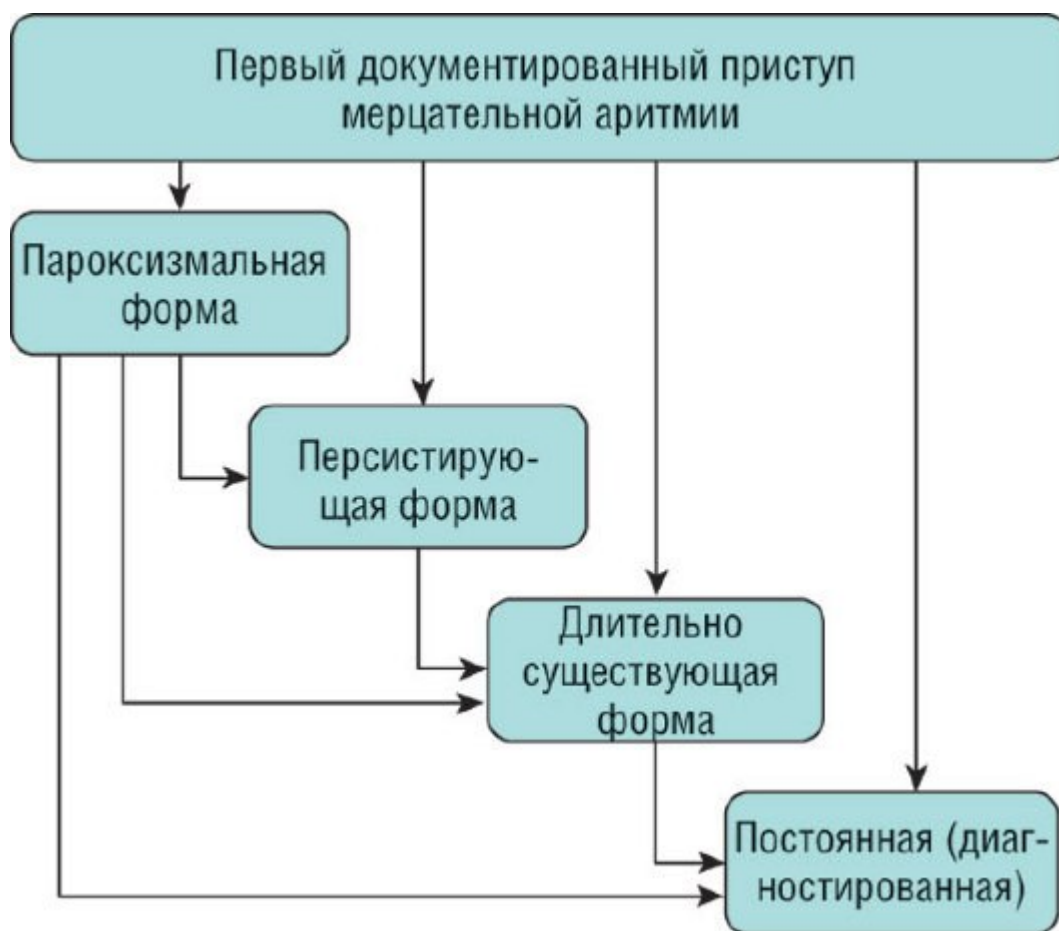


Рис. 29.4. Временные стадии ФП. Первый документированный эпизод мог начаться раньше, а также ему могут предшествовать "немые" бессимптомные приступы. Аритмия обычно прогрессирует от пароксизмальной формы (приступ заканчивается спонтанно) к персистирующей (приступ спонтанно не прекращается), при которой требуются повторные попытки восстановления синусового ритма и его поддержания. Бывают случаи, когда-либо врач, либо пациент не хотят восстанавливать синусовый ритм и тогда ФП переходит в постоянную форму. Современные достижения поддержания синусового ритма у пациентов с длительно существующей ФП говорят о целесообразности разделения понятий "персистирующей" ФП и "длительно существующей персистирующей" ФП (когда длительность эпизода ФП превышает 12 мес).

- Впервые выявленная ФП - появившаяся впервые ФП, вне зависимости от длительности аритмии или наличия и выраженности симптомов, связанных с ФП, или ее осложнений.
- Пароксизмальная ФП - возвратная и самопрекращающаяся аритмия. Многие пациенты имеют частые симптомные пароксизмы ФП, обычно длящиеся 48 ч или менее, но <7 дней. В клинических исследованиях ФП определяется как эпизод, превышающий по длительности 30 с.
- Персистирующая ФП продолжается более 7 дней (по Соглашению экспертов) или купируется кардиоверсией (медикаментозной или электрической). Термин "персистирующая ФП" также предполагает стремление к восстановлению и поддержанию синусового ритма. Длительно персистирующие формы ФП могут продолжаться более 12 мес, но обозначаются как персистирующие, а не постоянные, если предполагается восстановление синусового ритма.
- Постоянная ФП существует длительное время и определяется в случае приверженности к стратегии контроля частоты ритма, то есть наличие ФП "принимается". Вмешательства для восстановления ритма (например, антиаритмические препараты, кардиоверсия, катетерная абляция или хирургические вмешательства) не применяются у пациентов с постоянной ФП.

Данная классификация полезна для клинического ведения пациентов с ФП, особенно когда принимаются во внимание связанные с ФП симптомы. Шкала симптомов ("EHRA-score"; см. табл. 29.1) [8] представляет простой клинический инструмент для оценки симптомов во время ФП. В сочетании со шкалой риска возникновения инсульта шкала симптомов и классификация ФП помогают в ведении пациентов с ФП.

Таблица 29.1. Клиническая классификация фибрилляции предсердий в соответствии с длительностью, стратегией лечения, клиническими проявлениями и риском тромбоэмболических осложнений

Типы ФП		
Первый приступ	Любая длительность ФП	
Пароксизмальная ФП	Спонтанное купирование в течение менее 7 дней, но чаще длительность менее или равна 48 ч	
Персистирующая ФП	ФП прекращается в срок более 7 дней или после лечебных процедур (кардиоверсия)	Подразумевает решение о применении стратегии контроля ритма
Постоянная ФП	ФП, которую не предполагается прерывать	Подразумевает решение о применении стратегии контроля частоты сокращения сердца
Классификация EHRA по степени выраженности клинических проявлений (EHRA-шкала)		
Класс ФП по EHRA	Описание	
EHRA I	Нет симптомов	
EHRA II	Легкие симптомы, обычная ежедневная активность пациента не нарушена	
EHRA III	Серьезные симптомы, обычная ежедневная активность пациента нарушена	
EHRA IV	Инвалидизирующие симптомы, обычная ежедневная активность пациента прекращена	
Шкала факторов риска CHADS ₂ для определения риска инсульта у пациентов с ФП		
Фактор риска	Комментарии	Оценка, баллы
Возраст >75 лет	Пациенты в возрасте 65-75 лет имеют повышенный риск инсульта	1
Артериальная гипертензия	Независимо от контроля АД	1
Сахарный диабет	Лечение таблетками или инсулином	1
СН	Как клинический диагноз - возможно как отражение плохой функции ЛЖ	1
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	Независимо от имеющегося неврологического дефекта	2

Примечание: EHRA - Европейская ассоциация сердечного ритма.

РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ

ФП считают прогрессирующей аритмией у большинства пациентов. Пациент может иметь бессимптомные самопрекращающиеся эпизоды аритмии до того момента, как ФП будет впервые диагностирована. Частота возвратных эпизодов ФП составляет 10% в течение первого года после первичного диагноза и впоследствии около 5% в год. Сопутствующие заболевания и возраст значительно влияют на прогрессирование и осложнения ФП [4]. В небольшой группе тщательно отобранных пациентов с "изолированной" ФП без сопутствующих заболеваний, которые потенциально могли вызывать прогрессирование аритмии, ФП оставалась пароксизмальной в течение нескольких десятилетий [18].

После кардиоверсии персистирующей ФП частота рецидивирования аритмии составляет 30-70% в течение первого месяца. Большинство рецидивов возникает в пределах первых недель [6, 19]. Частота и продолжительность рецидивов аритмии имеют тенденцию к увеличению с течением времени, и распределение и длительность эпизодов аритмии группируются, а не имеют случайный характер [20], (рис. 29.5) [8, 21, 22]. Следовательно, "общее преобладание ФП" может значительно варьировать в пределах месяцев или даже лет у каждого отдельного пациента [22, 23]. Таким образом, надежная и эффективная оценка рецидивов ФП трудна в клинической практике и особенно в клинических исследованиях. Бессимптомная ФП часто возникает даже у пациентов, у которых она обычно протекает с яркими проявлениями, вне зависимости от исходного состояния (персистирующая или пароксизмальная), что имеет важное влияние на начало/прекращение терапии.

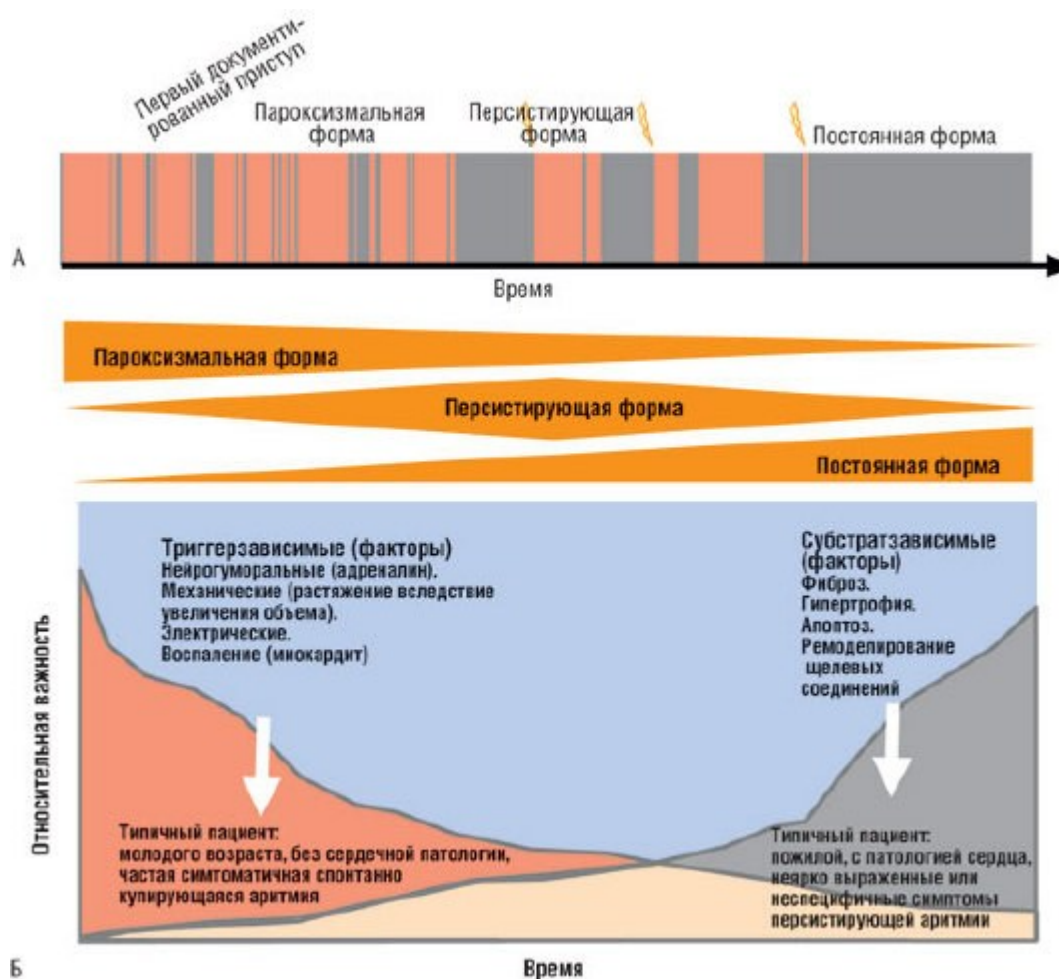


Рис. 29.5. Прогрессирование ФП от пароксизмальной к постоянной форме и значение специфических пусковых факторов (триггеров) и субстрата. У большинства пациентов ФП представляет собой хроническую прогрессирующую аритмию; у них могут быть бессимптомные приступы, спонтанно купирующиеся до того, как удастся впервые

документировать аритмию. Ремиссия между рецидивами может быть разной продолжительности. Периоды с частыми пароксизмами могут сменять более длительные периоды, когда приступы ФП фиксируются реже. Изменено (с разрешения): Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2803-2817. Первоначально ФП представляет собой первичное "электрическое" нарушение как ответ на специфические провоцирующие факторы, такие как предсердные ЭС, тахикардия из легочных вен или нейрогуморальные влияния с последующим электрическим, структурным и функциональным ремоделированием. Прогрессирование ФП соотносится с прогрессированием подлежащего (основного) заболевания и продолжающимся структурным ремоделированием предсердий, включая изменения, связанные с возрастом (например, жировое перерождение, дегенерация миоцитов и фиброз).

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

ФП ассоциирована с целым рядом сердечно-сосудистых состояний, которые могут поддерживать аритмию [4, 12, 24, 25]. Данные состояния могут являться маркерами общего риска сердечно-сосудистых осложнений [26] в большей степени, чем провоцирующими факторами.

Артериальная гипертензия (см. главу 13) - наиболее частое фоновое состояние у пациентов с ФП; обнаруживается примерно у 2/3 всех пациентов с ФП по данным различных обследований (рис. 29.6) [4]. Недостаточный контроль АД - фактор риска возникновения (первого обнаружения) ФП у пациентов с гипертензией и фактор риска осложнений ФП: инсульта и системных тромбоэмболий, даже у пациентов на антикоагулянтной терапии [27-29].

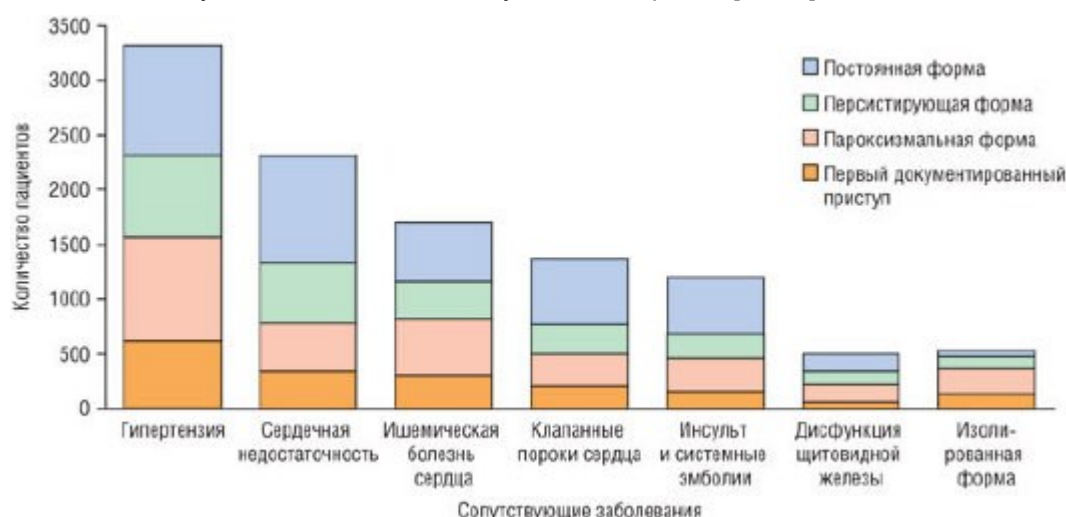


Рис. 29.6. Типы ФП в зависимости от сопутствующей патологии. Изменено (с разрешения): Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 2422-2434.

Антигипертензивная терапия с применением иАПФ или БРА более эффективна в профилактике возникновения ФП, чем терапия β -адреноблокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов у пациентов с дисфункцией ЛЖ или гипертрофией ЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение АД [30, 31]. Однако данное различие не наблюдается у пациентов без структурной патологии сердца с хорошо контролируемым уровнем давления [32]. Эффект иАПФ и БРА связан с предотвращением ремоделирования предсердий (гипертрофии клеток и фиброза) у пациентов, подверженных данным изменениям.

СН (см. главу 23), определенная как СН с одышкой при физической нагрузке (II-IV ФК по NYHA), выявляется у 30% пациентов с ФП [4, 12]. В свою очередь, ФП обнаруживается у 5-50% пациентов с СН [33]. Распространенность ФП увеличивается при клиническом прогрессировании СН: у пациентов с СН IV ФК по NYHA ФП выявляется почти в 50% случаев (рис. 29.7) [34].

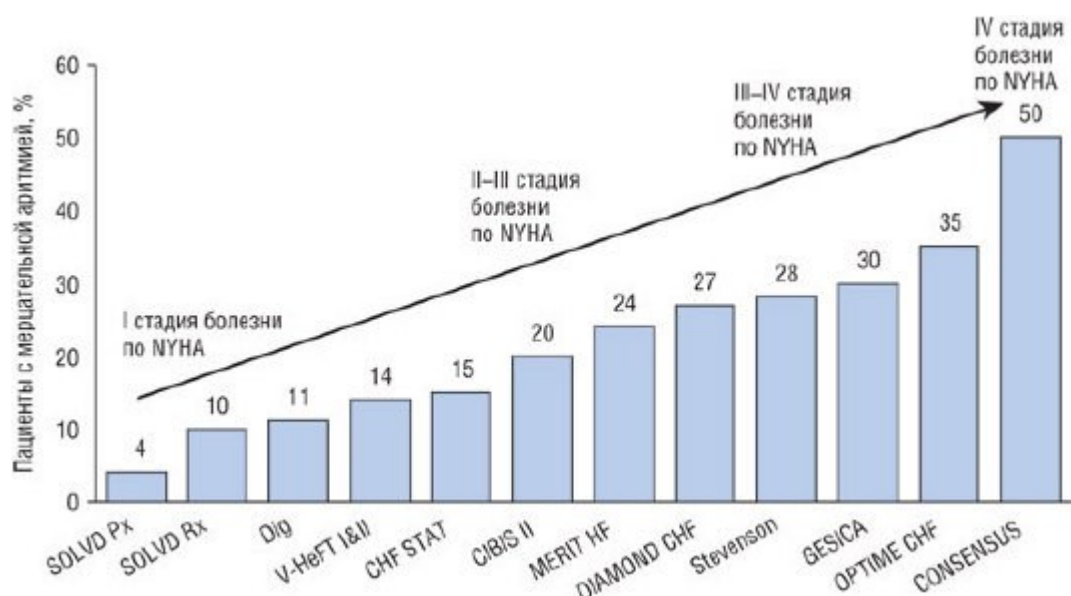


Рис. 29.7. Распространенность ФП в исследованиях по СН. Источник (с разрешения): Savelieva I., Camm A.J. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment // Europace. - 2004. - Vol. 5. - Suppl. 1. - P. 5-19.

СН может быть как следствием ФП (тахикардиомиопатия или декомпенсация при остром начале ФП), так и причиной аритмии (из-за повышения внутрипредсердного давления и объемной перегрузки, а также из-за хронической нейрогуморальной стимуляции). У большинства пациентов оба условия поддерживают друг друга в различной степени. Важно, что возникающая ФП является независимым предиктором смерти и длительного нахождения в условиях интенсивной терапии пациентов с СН [35]. Толерантность к физической нагрузке значительно снижена у пациентов с СН и постоянной ФП [36].

Многие фармакологические препараты, снижающие смертность в клинических исследованиях по СН (иАПФ, β -адреноблокаторы), вместе с тем предупреждают развитие ФП (см. "Терапия "вверх по течению" [34]. Общий механизм повреждения миокарда, предрасполагающий к развитию ФП и СН (см. главу 23), позволяет предположить, что ФП - "предсердная кардиомиопатия". Диастолическая дисфункция ЛЖ тоже имеет выраженную корреляцию с заболеваемостью ФП.

Тахикардиомиопатия - форма дисфункции ЛЖ, вызванная ФП: частый нерегулярный ритм и потеря контрактильной функции предсердий приводят к значительной дисфункции ЛЖ у некоторых пациентов с ФП при отсутствии органических заболеваний сердца. Сходные эффекты были описаны для других постоянных нарушений ритма сердца, включая предсердную и АВ-узловую тахикардию [37], тахикардию из выходного отдела ПЖ [38]. Тахикардиомиопатия подтверждается в том случае, когда функция ЛЖ восстанавливается при тщательном контроле частоты ритма или поддержании синусового ритма (рис. 29.8). Для восстановления функции ЛЖ может потребоваться несколько недель. У некоторых пациентов только повторные измерения функции ЛЖ в течение некоторого времени могут дифференцировать умеренные формы кардиомиопатии желудочков, осложненные ФП, от тахикардиомиопатии.

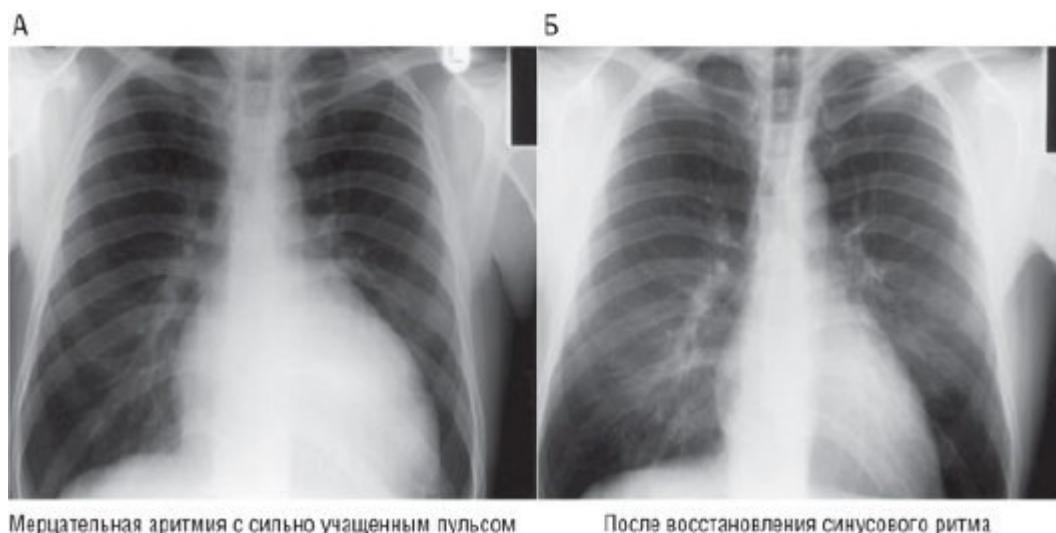


Рис. 29.8. ФП приводит к аритмогенной кардиопатии. Этот молодой человек с ФП имеет среднюю ЧСС 125 в минуту. У него было плохое самочувствие в течение нескольких месяцев, но он ничего не знал о частоте своего ритма до настоящего времени. Через 4 нед после кардиоверсии и восстановления синусового ритма размеры его сердца вернулись к норме.

Клапанная патология сердца (см. главу 21), особенно стеноз и регургитация МК, которые вызывают перегрузку ЛП давлением или объемом и, таким образом, провоцируют ФП. С прогрессом в лечении клапанной патологии и профилактике ревматической болезни сердца тяжелые поражения МК стали реже встречаться в Европе. Вклад умеренной патологии клапанов сердца в развитие ФП менее ясен, однако некоторая степень поражений клапанного аппарата выявляется примерно у 30% пациентов с ФП [4, 12].

Кардиомиопатии (см. главу 18), включая первичные электрические болезни сердца (см. главы 9 и 30) [39], приносят высокий индивидуальный риск развития ФП. По данным эпидемиологических исследований, внезапная смерть и ФП ассоциированы между собой, что подразумевает возможный общий механизм для обоих видов нарушений ритма. К генетически детерминированным кардиомиопатиям относятся гипертрофическая, дилатационная, правожелудочковая кардиомиопатия. В дополнение необходимо принимать во внимание другие "электрические кардиомиопатии", такие как синдром удлиненного интервала Q-T, укороченного интервала Q-T, синдром Бругада и катехоламинэргическая ЖТ.

Высокий индивидуальный риск развития ФП в молодом возрасте [40–43] может объяснять, почему относительно редкие кардиомиопатии обнаруживаются у 10% пациентов с ФП [4, 12]. Результаты генетических исследований предполагают, что небольшая доля пациентов с "изолированной ФП" на самом деле является носителем мутаций "первичных электрических" кардиомиопатий [44].

С возможным исключением катехоламинэргической ЖТ все генетически детерминированные кардиомиопатии несут в себе риск развития ФП [41, 45]. При синдроме удлиненного интервала Q-T ФП может провоцироваться постдеполяризациями и удлинением [46, 47], а не укорочением потенциала действия [48] (предсердное "torsade"). При этом синдроме была описана "волнообразность" волн P во время предсердных аритмий. При синдроме укороченного интервала Q-T ФП встречается даже чаще, чем желудочковые аритмии [49, 50].

У пациентов с синдромом Бругада отмечается высокая частота встречаемости ФП (см. главу 9) [42], но механизм ее развития остается неясным. У части пациентов развитие ФП может быть связано с мутациями гена натриевого канала (SCN5A) и замедлением проведения. При гипертрофической кардиомиопатии и аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (см. главу 18) причиной развития ФП служит комбинация следующих факторов: повреждение структуры миокарда, изменение гемодинамики и первичные электрические изменения [51, 52]. Описанная в литературе частая ассоциация преждевременного возбуждения желудочков или WPW-синдрома и ФП может объясняться как более выраженными симптомами ФП у пациентов с быстрым проведением предсердной активности через дополнительный путь, так и общей генетической причиной возникновения (табл. 29.4).

Таблица 29.4. Генетические причины фибрилляции предсердий (см. текст для детализации)

Наследуемые кардиопатии, ассоциированные с ФП			
Сердечные аномалии	Генетический дефект	- обнаружен у	Встречаемость ФП (приблизительно)
Синдром Бругада	Потеря функции <i>SCN5A</i> после мутаций (10-15% пациентов)	Семьи	10-20%
Синдром удлинённого интервала <i>Q-T</i>	Отсроченная гиперфункция <i>SCN5A</i> и потеря функции при мутации К каналов среди остальных	Семьи	5-10%
Синдром укороченного интервала <i>Q-T</i>	Гиперфункция при мутации К каналов	Семьи	70%
Катехоламинэргическая ЖТ	Потеря функции при мутации рианодинного рецептора	Редко семьи	
Гипертрофическая кардиомиопатия	Белки саркомера	Пациенты без выбора	5-15%
Синдром WPW и аномальная гипертрофия ЛЖ	<i>PRKAG</i> мутации	Семьи	
Синдром Холта-Орама с ФП	<i>TBX5</i> мутация (регуляторный ген)	Семьи	
Дефекты генов, ассоциированные с ФП			
Тип ФП	Генетический дефект	-обнаружен у	Связь с ФП
"Идиопатическая" ФП	Потеря функции при мутациях <i>SCN5A</i>	Пациенты с "идиопатической" ФП	5% "идиопатической" ФП
ФИ и СН	мутация <i>SCN5A</i>	Одна большая семья	Редкие формы
"Идиопатическая" ФП	Гиперфункция при мутациях К каналов	Единичные семьи	Редкие семьи, связана с синдромом короткого <i>Q-T</i>
"Идиопатическая" ФП	Потеря функции при мутациях К полиморфизм	Большое ассоциированное исследование	Редкие семьи, связана с синдромом удлинённого <i>Q-T</i>
"Идиопатическая" ФП	Потеря функции при мутации $K_{v1,5}$ (I_{Kur})	Отобранные пациенты	Редкие пациенты
"Идиопатическая" ФП	Мутации омического	Не близкие	Неизвестна [требуется ткань

	коннексона 40	родственники	предсердий для анализа(ов)]
"Идиопатическая" ФП	Сдвиг рамки генетического кода (потеря функции) при мутации предсердного натрийуретического пептида Frameshift (потеря функции)	Семьи	Неизвестна
Все типы ФП	<i>PITX2</i> полиморфизм (участвует в развитии легочной и сердечной ткани)	Широко ассоциировано с геномом	Население (Исландия и другие регионы)

ДМПП (см. главу 10) по данным проведенных обследований [40] ассоциированы с ФП у 10-15% пациентов. Эта связь имеет важное клиническое значение при антитромботическом лечении пациентов с наличием ДМПП и перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой. У пациентов с большим объемом шунтируемой крови и/или выраженной перегрузкой предсердий по причине дефекта ФП может быть вторичной по отношению к перегрузке давлением и объемом. У других пациентов связь между ФП и ДМПП указывает на общие нарушения (например, генетическая предрасположенность), предрасполагающие к формированию ДМПП и ФП.

Другие врожденные пороки сердца (см. главу 10) часто связаны с ФП. Пациенты с одиночным желудочком, пациенты после перенесенной операции восстановления предсердий (операция Мастерда) при транспозиции магистральных артерий или после операции Фонтена имеют повышенный риск развития ФП. Измененная анатомия предсердий вследствие первичных нарушений, хирургической операции или по причине последующих гемодинамических нарушений может быть одним из главных предрасполагающих факторов развития ФП. У таких пациентов ФП может иметь выраженные симптомы и зачастую трудна для лечения.

ИБС (см. главы 16 и 17) представлена в 20% случаев среди пациентов с ФП. Исследования, включающие госпитализированных пациентов, часто показывают более высокую распространенность ИБС, чем исследования с амбулаторными пациентами, что объясняется относительно высокой вероятностью внутригоспитального лечения ИБС [53]. Предрасполагает ли ИБС сама по себе к возникновению ФП - неизвестно. Но необходимо принимать во внимание, что ассоциация ФП и ИБС может быть обусловлена как СН у пациентов с перенесенным ИМ, так и общими факторами риска, такими как артериальная гипертензия. ФП редко встречается у пациентов со стабильным течением ИБС и сохраненной функцией ЛЖ, но ее наличие указывает на плохой прогноз после ИМ [54].

Нарушение функции щитовидной железы - важная причина возникновения ФП. В недавно проведенных обследованиях только относительно у небольшой доли пациентов с ФП (10% в Германии, стране с большой распространенностью зоба из-за йодной недостаточности) имелся явный гипер- или гипотиреозидизм [4, 12]. В популяционном исследовании, включавшем 5860 человек в возрасте 65 лет и старше, биохимическое подтверждение субклинического гипертиреоза было ассоциировано с присутствием ФП на ЭКГ покоя, и даже у лиц с эутиреозом с нормальными значениями уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, концентрация свободного Т₄ была независимо ассоциирована с ФП [55].

Ожирение выявляют у 25% пациентов с ФП [4]. По результатам метаанализа популяционных когортных исследований, лица с ожирением имеют на 49% выше риск развития ФП по сравнению с лицами без ожирения [56]. Среди других факторов ожирение ассоциировано с артериальной гипертензией, сонным апноэ, ХОБЛ и сахарным диабетом. Ожирение служит наиболее вероятным маркером сердечно-сосудистого риска, связанным, помимо прочего, с ФП.

У многих пациентов с *метаболическим синдромом* (см. главу 15) развивается ФП. Явная корреляция между наличием метаболического синдрома и повышенной вероятностью возникновения ФП при среднем периоде наблюдения 4,5 года (>28 000 человек) была обнаружена в общинной когорте в Японии [57]. С другой стороны, данная связь может отражать тот факт, что метаболический синдром включает несколько известных состояний, предрасполагающих к ФП.

Ночное апноэ ассоциировано с повышением внутрипредсердного давления и дилатацией и может предрасполагать к развитию ФП [58]. Ретроспективное когортное исследование 3542 взрослых человек округа Олмстед (Olmsted), которые были направлены на диагностическую полисомнографию, выявило, что ожирение и выраженность снижения концентрации кислорода в крови ночью (важное патофизиологическое следствие ночного апноэ) были независимыми факторами риска возникновения ФП у лиц 65 лет и старше [59].

Высокий рост ассоциирован с ФП [60]. Механизм данного явления неясен, но предполагается, что вклад в развитие аритмии могут вносить механическое растяжение легочных вен (ЛВ) и дилатация ЛП.

Сахарный диабет, как состояние, требующее лечения, обнаруживается у 20% пациентов с ФП. Плохо контролируемый диабет может потенциально провоцировать смерть клеток предсердий и "структурное ремоделирование" и, таким образом, быть ответственным за поддержание ФП [61].

ХОБЛ выявляется у 10-15% пациентов с ФП [62]. У некоторых пациентов заболевание легких может быть в большей степени маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП. Рак бронха может также протекать с ФП.

ХПН (см. главу 15) представлены у 10-15% пациентов с ФП. ХПН может повышать риск осложнений, связанных с ФП, особенно сердечно-сосудистых осложнений. ХПН, сахарный диабет и ХОБЛ встречаются еще чаще у пациентов с постоянной ФП.

ПОСЛЕДСТВИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

При ФП синусовый узел теряет контроль над ЧСС и частота сокращения желудочков регулируется только свойствами проведения АВ-узла ("*arrhythmia absoluta*"). Потеря предсердной сократительной функции усугубляет снижение сердечного выброса. Застой в предсердиях в сочетании с нарушением свойств крови и повреждением эндотелия составляют триаду тромбообразования Вирхова.

Через эти основные механизмы ФП негативно воздействует на здоровье, поскольку аритмия связана со смертью, инсультом и другими тромбоэмболическими осложнениями, снижением качества жизни, снижением толерантности к физической нагрузке и нарушением функции ЛЖ. Таким образом, ФП, с учетом указанных осложнений и высокой ее распространенности, является причиной сердечно-сосудистой заболеваемости на популяционном уровне. В табл. 29.2 приведена частота встречаемости исходов ФП по результатам последних крупных исследований.

Таблица 29.2. Ежегодная частота исходов в недавних крупных исследованиях ФП. Исходы классифицированы по критериям классификации в табл. 29.1 [8] Частота встречаемости определена на основании опубликованных данных этих исследований и выражена в процентах в год. Общая частоты рецидивов ФП прямо зависит от интенсивности мониторингирования ЭКГ и будет выше, если принимать во внимание бессимптомную ФП [8]

Исследования	Количество пациентов	Инсульт	Смерть	Инфаркт миокарда	СН	Проаритмия (ЖТ, ФЖ, ДВЖТ)	Рецидивы персистирующей ФП	Рецидивы пароксизмальной ЖТ
ACTIVE-W	6700	2,4/1,4	4	0,88/0,55				
AFFIRM	4060	1,2	5	1,1		1,7	66 за 5 лет/18	
RACE	522	3,3	3,4		2	2,8	61 за 2 года / 90 за 2 года	
SPORTIF III	3410	1,6/2,3	3,2	1,1/0,6				
SPORTIF V	3922	1,6/1,	3,6/3,8	1,0/1,4				

		2						
AMADEUS	4576	0,9/1,3	3,2/2,9	0,8/0,6				
EURIDIS/ADONIS	1237	0,5/0,7	1,0/0,7		2,4/1,0	0,7/0,5		64/75
PAFAC	848		1,3			2,4	45/77	67/83
SOPAT	1012		1			0,1-0,3		70/80
SAFE-T	665	2	4,36/2,84					30/60/80
AF-CHF	1376	1,5	9,5				При ФП 60/20	
ANDROMEDA*	627		50/24					
ATHENA	4628	1,8/1,2	2,8/3,4	1,5	2,5-3			
Общая частота		1,5	4	1	2	1	45/75	55/80

* Исследование ANDROMEDA было закончено преждевременно, использовать данные для определения общей частоты невозможно. EPHEsus - Eplerone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (Исследование по выживаемости и эффективности эплерона у пациентов с СН после острого ИМ). AMADEUS - Atrial fibrillation trial of Monitored, Adjusted Dose vitamin K antagonist, comparing Efficacy and safety with Unadjusted SanOrg 34006/идрапаринукс (Сравнение эффективности и безопасности антагонистов витамина К в подобранной и мониторируемой дозе и неконтролируемой дозы SanOrg 34006/индрапамикс у больных с ФП); ДВЖТ - двунаправленная ЖТ.

По данным эпидемиологических исследований, частота возникновения **смерти** увеличивается вдвое при присоединении ФП. Данный эффект независим от других известных предикторов смерти (табл. 29.3) [63-66]. Следовательно, важной и в то же время сложной является профилактика связанной с ФП смерти. Биологические процессы, вызывающие смерть при ФП, не до конца ясны. До настоящего времени только лишь антитромботическая терапия и применение дронедаарона (см. "Дронедаарон") продемонстрировали снижение смертности при ФП и снижение риска инсульта [67]. Пациенты без органических заболеваний сердца (изолированная ФП), особенно лица <60 лет на момент диагностики ФП, имеют 20-30-летний риск смерти, сходный с остальной популяцией [18].

Таблица 29.3. Смертность после установки диагноза ФП в эпидемиологических исследованиях

Исследование	Количество пациентов	Длительность исследования	Риск смертности
Фрамингем, 1998	5202, возраст 55-94 лет, 612 (11,9%) ФП	40 лет	Все пациенты, СВП: 1,5 (1,2-1,8) мужчины; 1,9 (1,5-2,2) женщины Без заболевания сердца, СВП: 2,4 (1,8-3,3) мужчины; 2,2 (1,6-3,1) женщины

Манитоба, 1995	3983 мужчин-пилотов, возраст 18-62 года, 299 (7,5%) ФП	154 131 человеко-лет	СВП: 1,31; ССС: 1,41
Эпидемиологическое исследование в области Маршфилд, 2002	58,820 резидентов, 577 с ФП, возраст 71 год	4775 человеко-лет	Все пациенты, СВП 2,4 (1,9-3,1); идиопатическая ФП, СВП: 2,1 (0,96-4,5)
Парижское проспективное исследование, 1999	7746 мужчин-служащих в возрасте 43-52 года	27 лет	Идиопатическая ФП, СВП: 1,95 (1,13-3,37); идиопатическая ФП, СССР: 4,31 (2,14-8,68)
Британское исследование, 2002	1035 ФП, 5000 население в контрольной группе, 40-89 лет	ФП; 1898 человеко-лет; контроль; 9261 человеко-лет	СВП: 2,5 (2,1-3,0)
Исследование Олимпсд, 2007	4618 с ФП, возраст 73 года	5,3 года	Все, СВП: 2,08 (2,01-2,16) Исключая первые 4 мес после установки диагноза 1,66 (1,59-1,73)

Примечание: СВП - смертность от всех причин; СССР - смертность от ССЗ.

Инсульт - наиболее ужасающее последствие ФП (рис. 29.9) [68-72]. Примерно каждый 5-6-й инсульт возникает вследствие ФП [71, 73]. Инсульты у пациентов с ФП значительно более тяжелые и чаще приводят к смерти или к инвалидности и чаще являются повторными, чем инсульты других этиологий [68, 74, 75]. При пароксизмальной ФП риск инсульта сопоставим с персистирующей и перманентной формами ФП [76, 77]. Поскольку большая часть ФП бессимптомна, можно предположить, что многие так называемые "криптогенные инсульты" развиваются по причине невыявленной (чаще пароксизмальной) ФП [78]. Церебральные микроэмболии могут вызывать нарушения когнитивной функции у пациентов с ФП при отсутствии клинически явного инсульта [79], а также могут быть ответственными за снижение качества жизни.

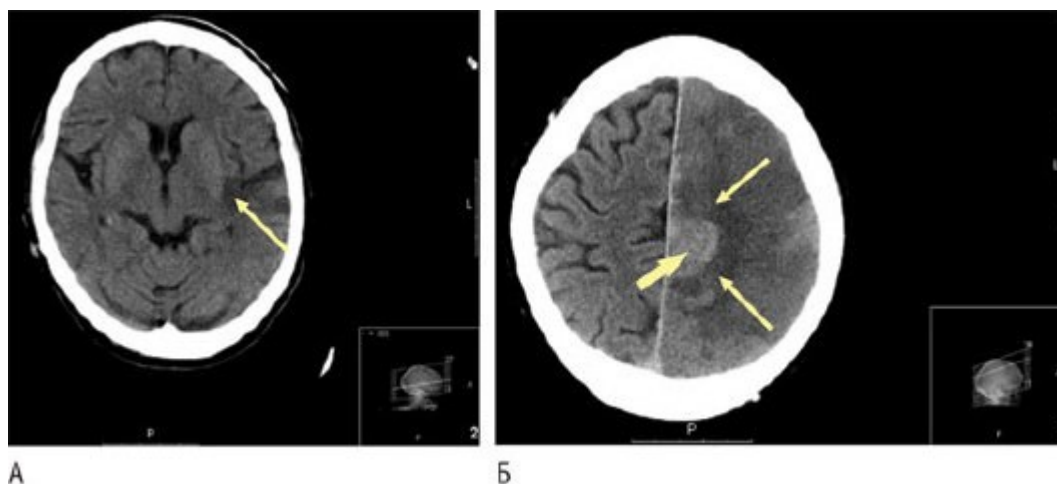


Рис. 29.9. Компьютерная томография инфаркта мозга (указано стрелкой) у пациента с постоянной ФП без неврологических нарушений ("немой инфаркт") (А). Компьютерная томография острого мозгового инсульта (указано тонкой стрелкой) с последующей геморрагической трансформацией (указано толстой стрелкой) (Б).

Качество жизни и переносимость физической нагрузки снижены у пациентов с симптомной ФП. Пациенты с ФП обладают значительно более низким качеством жизни, чем здоровые пациенты, общая популяция и пациенты с ИБС на синусовом ритме [80]. Несмотря на то что многие пациенты имеют "случайно выявленную" и/или бессимптомную ФП, ФП остается наиболее частой причиной госпитализаций [81]. Даже пациенты с бессимптомной ФП указывают на более низкое качество жизни по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [82]. Адекватный контроль частоты желудочковых сокращений и успешное сохранение синусового ритма могут повышать качество жизни и переносимость физической нагрузки у пациентов с ФП [83, 84].

Функция ЛЖ часто нарушена у пациентов с ФП из-за нерегулярного частого сокращения желудочков и снижения конечно-диастолического наполнения ЛЖ [8, 36, 85-87]. Как адекватный контроль частоты ритма на фоне ФП, так и поддержание синусового ритма [87-90] могут улучшать функцию ЛЖ. Данный эффект лучше всего проявляется у пациентов с первым эпизодом недавно начавшейся ФП. Препараты, предотвращающие прогрессирование дисфункции ЛЖ и СН, могут предотвращать развитие ФП (см. "Терапия "вверх по течению") [34].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В отличие от многих других наджелудочковых аритмий, развитие ФП - сложный мультифакториальный процесс, сопоставимый только лишь с возникновением ФЖ и внезапной смерти.

АКТИВАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ПОДДЕРЖАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ

Диагноз ФП основывается на наличии нерегулярного ритма желудочков и отсутствии различных волн *P* на ЭКГ (см. рис. 29.1) [91]. Такой подход достаточно прост, однако часто диагноз, базирующийся на данных ЭКГ, ошибочно объединяет аритмии с полностью или частично различными механизмами индукции и/или поддержания [92]. Линия ЭКГ при ФП может быть сформирована множественными быстроактивирующимися предсердными фокусными очагами, одиночным быстроактивирующимся предсердным фокусом с фибрилляторным проведением [93] или *re-entry* активностью с несколькими одновременными электрическими фронтами возбуждения [94].

Теоретически возможно одновременное существование множественных фокусных очагов или одиночной блуждающей волны *re-entry* ("материнский ротор"), однако это не подтверждено в клинических и экспериментальных исследованиях (рис. 29.10). Ранее предполагалось, что у большинства пациентов ФП поддерживается множественными фронтами волны *re-entry* [95], однако возможно наличие всего лишь нескольких "водителей". *Re-entry* с множеством малых волн требует наличия нескольких (как минимум двух, но при большинстве измерений - 4-8) одновременных перемещающихся малых волн, которые поддерживают друг друга при создании областей с функциональной блокадой проведения или медленного проведения.

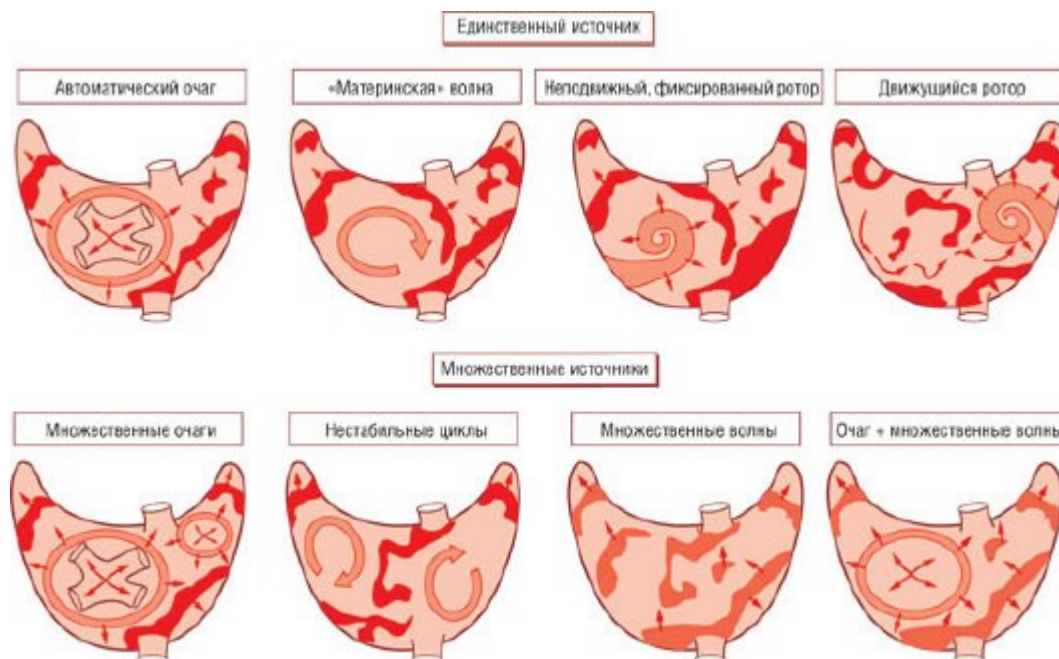


Рис. 29.10. Механизмы ФП.

Условие, которое способствует формированию функционального *re-entry*, - короткая "длина волны" фронта электрической активации, то есть короткое произведение скорости предсердного проведения и рефрактерного периода. В нормальном предсердии при синусовом ритме длина волны активации превышает размер предсердий, таким образом, исключается формирование *re-entry*. Во время ФП скорость проведения волн активации значительно замедлена, а длительность потенциала действия и рефрактерного периода укорочена. Это способствует укорочению длины волны в предсердиях до такой степени, что позволяет функционировать множественным очагам *re-entry*.

В соответствии с концепцией "длины волны", факторы, способствующие укорочению предсердной рефрактерности или медленному проведению (то есть параметры, укорачивающие длину волны в предсердиях), ответственны за поддержание ФП. При длительно существующей ФП или в предсердиях со значительными структурными изменениями и неомогенностью проведения, число одновременных волн может быть больше со сложным 3D-распространением [96]. Это может быть вызвано большим количеством участков "электрической изоляции" между кардиомиоцитами и фиброзной тканью, отделяющей предсердную ткань. Результаты экспериментальных исследований и многие данные эпидемиологии и лечения ФП могут быть объяснены гипотезой множественных волн, хотя до настоящего времени это не подтверждено (см. рис. 29.10).

ИЗМЕНЕНИЯ В ПРЕДСЕРДИЯХ

ИНДУКЦИЯ И ПОДДЕРЖАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Этиология ФП сложна, известны несколько различных факторов, содействующих активации фокусной предсердной активности или возникновению какого-либо круга *re-entry* в предсердиях. С помощью нескольких экспериментальных моделей удалось провести анализ патофизиологических сдвигов, связанных с поддержанием ФП. На рис. 29.11 продемонстрированы некоторые порочные круги, связанные с индукцией и поддержанием ФП. У разных пациентов (или в разных экспериментальных моделях) различные патофизиологические сдвиги могут иметь большее или меньшее влияние. "Разрыв" этих патофизиологических порочных кругов (медикаментозно, при изменении образа жизни, с помощью катетерной абляции) - основа успешного лечения при стратегии поддержания синусового ритма.

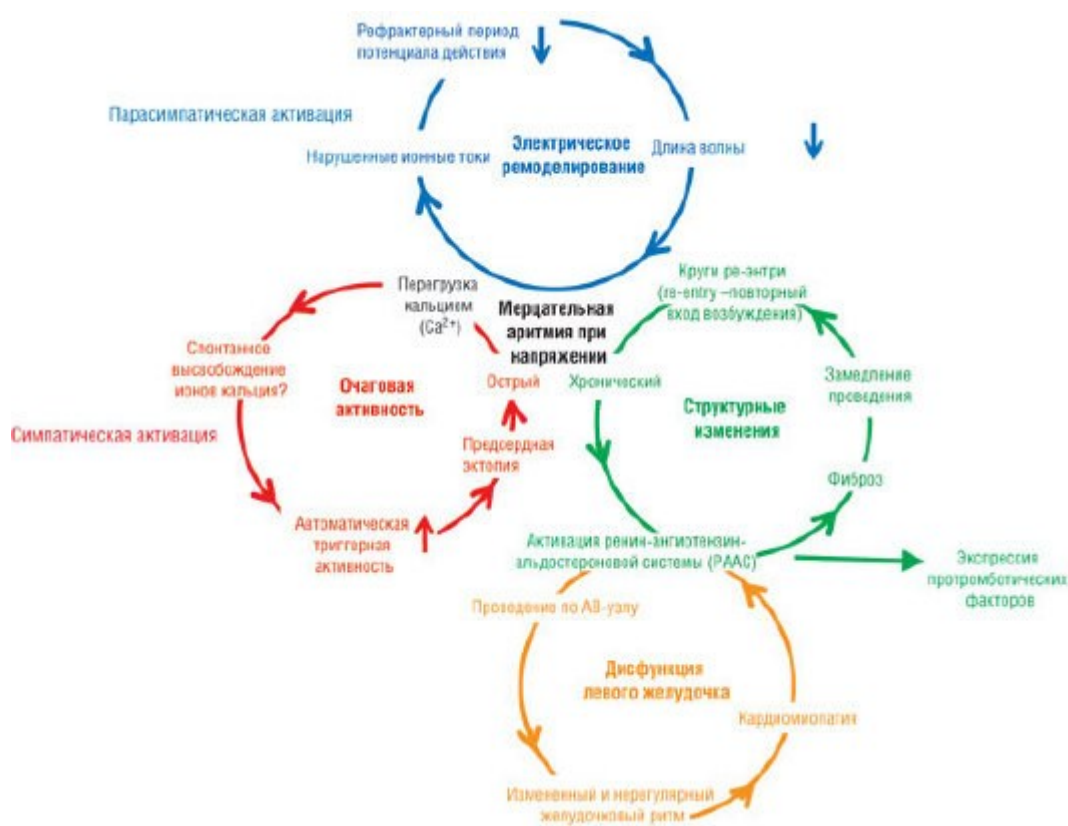


Рис. 29.11. Порочные круги, которые вносят свой вклад в генез ФП. Индукция и поддержание ФП вызываются множественными факторами у большинства пациентов. Многие из них поддерживают сами себя, т.е. являются частью порочных кругов, которые ускоряют прогрессирование ФП с каждым приступом. Рисунок иллюстрирует четыре из

этих порочных кругов. Высокая частота предсердного ритма, например при ФП, ТП или предсердной тахикардии, вызывает внутриклеточную перегрузку кальцием. Для защиты от индуцированной кальцием смерти, кардиомиоциты активируют "программу выживания" для выведения как можно больше ионов кальция из клетки. Это происходит при укорочении длительности потенциала действия и рефрактерности (электрическое ремоделирование). Хотя это и предохраняет клетки от гибели, но приводит к укорочению длины волны возбуждения и вносит свой вклад в рецидивирование ФП после предсердной ЭС. Очаговая активность внутри легочных вен является частым провоцирующим фактором (триггером) "изолированной" пароксизмальной ФП, может также быть следствием растяжения ткани в месте соединения ЛВ и ЛП или перегрузки кальцием кардиомиоцитов, которая ведет к спонтанному высвобождению кальция и постдеполяризациям, особенно в присутствии симпатической стимуляции. Перегрузка кальцием, симпатическая активация и механическое растяжение ткани в соединении ЛВ и ЛП - механизмы ответственные за второй порочный круг. Структурные изменения сердца при ФП отмечаются уже после нескольких часов приступа ФП. Многие из этих изменений происходят вследствие активации РААС из-за перерастяжения ткани предсердий, увеличения давления в ЛП и относительной периферической гиповолемии. Активация РААС увеличивает количество внеклеточного матрикса, что ведет к изоляции кардиомиоцитов, созданию местных барьеров для проведения импульса, которые облегчают re-entry в предсердия и таким образом укорачивают длину предсердной волны. Быстрый и нерегулярный ритм во время ФП в сочетании с потерей сокращения предсердий снижают сердечный выброс и могут приводить к дисфункции ЛЖ. А системным ответом на дисфункцию ЛЖ является опять же активация РААС, симпатическая активация (с еще большим нарастанием ЧСС) и, таким образом, поддержание ФП. В последующем, но не в последнюю очередь, активация клеточных изменений в этом порочном круге может приводить к активации выброса протромботических факторов в эндотелии предсердий. Как ранее рассматривалось в тексте, существуют лечебные подходы для разрыва каждого из этих порочных кругов: электрическое ремоделирование - антиаритмические препараты; очаговая активность - изоляция легочных вен; структурные изменения - терапия "вверх по течению"; левожелудочковая дисфункция - контроль частоты ритма (и в какой-то степени стратегия сохранения синусового ритма). Изменено (с разрешения): Koebe J., Kirchhof P. Novel non-pharmacological approaches for antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation // Europace. - 2008. - Vol. 10. - P. 433-437.

ФОКУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ЛЕГОЧНЫХ ВЕНАХ

Фокусная эктопическая активность в ЛВ была впервые описана у пациентов с ФП [93]. Особенно на ранних стадиях ФП и у пациентов с так называемой "изолированной ФП" (то есть ФП у пациентов без сопутствующих состояний, провоцирующих аритмию) эпизоды ФП часто индуцируются быстрой фокусной электрической активностью из ЛВ, из области соединения ЛВ с задней стенкой ЛП и реже из других участков предсердий [93]. Механизмами "фокусной активности" из ЛВ являются аномальное высвобождение ионов кальция [97] и re-entry в пределах миокарда вокруг ЛВ [98]. Доказана эффективность абляции фокусных очагов в лечении ФП (см. "Методы катетерной абляции") [99].

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Процесс электрического ремоделирования при ФП был впервые описан в эксперименте на козах, у которых ФП была индуцирована электрической стимуляцией (рис. 29.12) [100]. В сущности, на высокую частоту сокращений при фибрилляции миокард предсердий отвечает укорочением рефрактерности и длительности потенциала действия. Наиболее вероятно, что данный эффект является "клеточным механизмом выживания", который помогает быстро активируемым кардиомиоцитам избавляться от избыточного кальция [101]. На молекулярном уровне изменение экспрессии и регуляции протеинов, вовлеченных в калиевые и кальциевые каналы, снижает кальциевый и повышает калиевый поток (рис. 29.13) [102, 103].

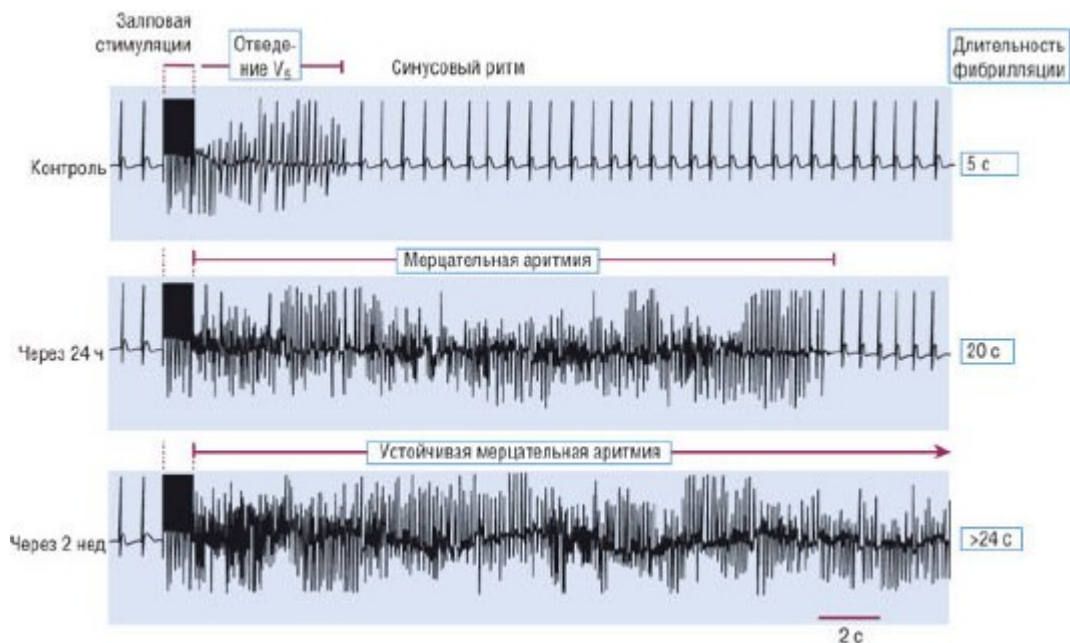


Рис. 29.12. ФП поддерживает ФП. В контрольном исследовании короткий залп предсердной стимуляции (исследование на козах) вызывает короткий пароксизм быстрой ФП. Повторная индукция ФП приводит к прогрессирующему ускорению фибрилляторных импульсов и большей длительности аритмии. Через 2 нед после индукции ФП уже спонтанно не купируется. Источник (с разрешения): Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 1954-1968.

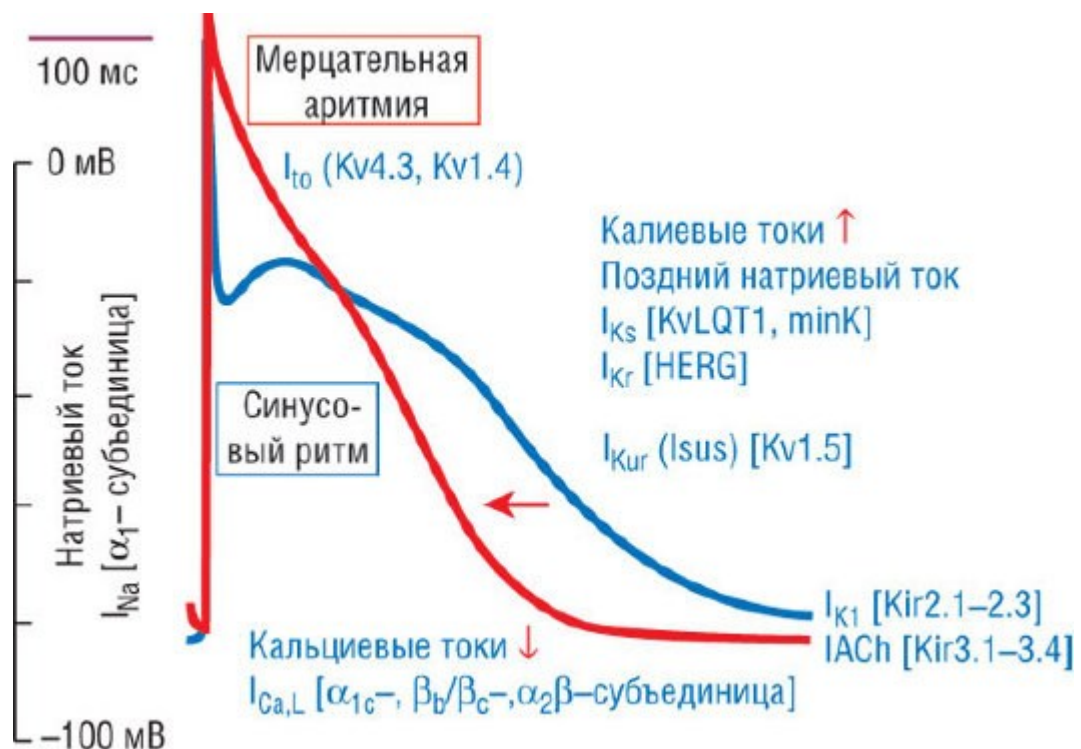


Рис. 29.13. Потенциал действия записан в кардиомиоцитах предсердий, взятых от 2 пациентов во время операции на открытом сердце. У пациента 1 в анамнезе нет ФП. У пациента 2 была ФП во время операции. Электрическое ремоделирование, вызванное ФП, может быть определено как укорочение потенциала действия и менее отрицательное значение потенциала покоя мембраны. Аббревиатуры обозначают основные ионные токи, которые укорачивают потенциал действия. Изменено (с разрешения): Ravens U., Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias // Europace. - 2008. - Vol. 10. - P. 1133-1137.

При хронической ФП в дополнение к ускорению реполяризации (укорочению потенциала действия) остаточный трансмембранный потенциал имеет более положительный заряд (вероятно, из-за выраженной активации $I_{K_{ACH}}$) [104]. Однако укорочение потенциала действия в предсердиях не только сохраняет жизнеспособность миоцитов во время ФП, но и создает условия для рецидивирования ФП. После восстановления синусового ритма предсердный потенциал действия нормализуется в течение первых нескольких недель, а возможно даже в первые дни.

Концепция электрического ремоделирования патофизиологически обосновывает использование препаратов, удлиняющих длительность потенциала действия для предотвращения рецидивирования ФП после кардиоверсии (в предсердиях, которые подверглись процессу ремоделирования [105-108]). Факт восстановления электрических процессов на синусовом ритме после электрического ремоделирования указывает на то, что применение блокаторов ионных каналов может быть остановлено после того, как произошло обратное электрическое ремоделирование [108].

НАРУШЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ

Длительная повторная электрическая активация кардиомиоцитов предсердий приводит к уменьшению длительности электрической диастолы, повышению притока кальция через сарколемму, повышению высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, быстрой внутриклеточной перегрузке кальцием [109]. Результатом является нарушение экспрессии и функции кальцийсвязывающих протеинов, а также дальнейшее нарушение регуляции сократительного аппарата. Это приводит к снижению сократительной функции и увеличению размеров предсердия [110]. Указанные изменения сохраняются в течение нескольких недель после восстановления синусового ритма (станнирование предсердий) [111]. Наличие сократительной дисфункции указывает на важную роль внутриклеточной перегрузки кальцием в поддержании ФП [112], а также объясняет необходимость лечения антикоагулянтами в первые недели после кардиоверсии [1].

ОРГАНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Относительно высокая частота рецидивирования ФП в исследованиях с применением блокаторов ионных каналов указывает на тот факт, что электрическое ремоделирование - не единственный фактор, поддерживающий и/или провоцирующий рецидив ФП. ФП вызывает повышение экспрессии протеинов экстрацеллюлярного матрикса и активацию фиброза в предсердиях (рис. 29.14) [113]. Эти изменения приводят к замедлению проведения в предсердиях и к электрической изоляции кардиомиоцитов еще даже до развития ФП [114]. Молекулярные сигнальные пути, опосредующие структурные изменения, не полностью ясны. Известно, что при ФП активируется ангиотензиновая система, повышается симпатическая стимуляция, активируется "эмбриональная" программа экспрессии генов и экспрессия тромбогенных молекул в эндотелии [115]. Ингибирование АПФ или рецепторов ангиотензина II в сердце может предотвращать некоторые из патологических сдвигов, связанных с ФП [116].

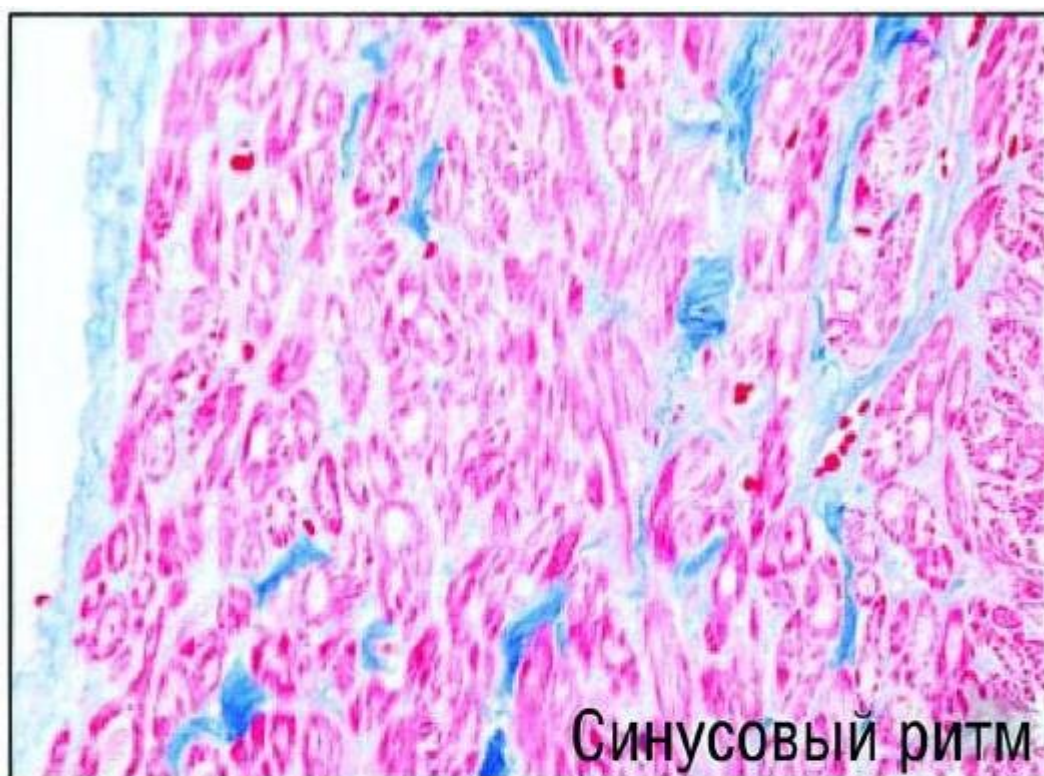


Рис. 29.14. Миокард предсердий (трехцветное окрашивание по Массон). ФП индуцирует увеличение количества протеинов внеклеточного вещества и усиливает фиброз в пердсердиях. Материал предоставлен: Dr. Andreas Göette, больница при университете Магдебурга, Германия.

Недостаток внутриклеточных донаторов АТФ (возможно по причине нарушения функции митохондрий) может быть связан с формированием внеклеточного матрикса, может приводить к нарушению функции клеток, потенциально - к смерти клеток и дедифференциации миокарда предсердий [115, 117]. Это одна из причин основных метаболических сдвигов в миокарде, как известно из результатов исследований миокарда предсердий пациентов с ФП [118] и моделей ФП

на животных [119]. Антифибрилляторный эффект иАПФ, БРА и статинов наиболее вероятно обусловлен положительным эффектом этих лекарств на связанные с ФП структурные изменения. В миокарде предсердий [120, 121] выявляется воспаление, так как обнаруживается повышенное содержание воспалительных клеток в миокарде и повышение уровня С-реактивного белка в крови [122, 123]. Однако неизвестно, является ли воспаление независимым процессом.

СТАРОСТЬ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Распространенность ФП четко зависит от возраста (см. "Распространенность фибрилляции предсердий"). Старение связано с нарастанием изоляции кардиомиоцитов в результате нарушенной экспрессии коннексинов и образования фиброзных перегородок между мышечными волокнами [124]. Денатурированный предсердный натриуретический пептид аккумулируется в амилоидно-подобные депозиты, которые тоже разделяют волокна миокарда. ФП вызывает делеции митохондриальных ДНК, что приводит к нарушению выработки энергии в митохондриях. В стареющем миокарде выявляются сходные повреждения ДНК [125]. Таким образом, при естественном старении обнаруживаются некоторые изменения, сходные со структурными последствиями ФП. Напротив, структурные изменения при ФП могут быть формой ускоренного старения. Легкая форма генетически опосредованного ускоренного старения (прогерия) также ассоциирована с ФП [126].

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПЕРЕГРУЗКА КАЛЬЦИЕМ

Внутриклеточная перегрузка кальцием из-за потери электрической диастолы происходит даже после коротких эпизодов ФП. В кардиомиоцитах кальций выполняет несколько основных ролей:

- инициация и регуляция клеточного сокращения путем связывания с тропонином;
- регуляция клеточных протеинов, протеинкиназ и последующая регуляция внутриклеточных сигнальных путей;
- регуляция электрической функции сарколеммного и саркоплазматического ретикула.

Внутриклеточная перегрузка кальцием может быть событием, запускающим электрические [127], сократительные [128], структурные [129], метаболические и воспалительные сдвиги [130].

ЧТО ПРОВОЦИРУЕТ ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ?

У некоторых пациентов, особенно без сопутствующих заболеваний, фокусные источники электрической активности (часто ЛВ) - наиболее вероятная причина первого эпизода ФП. У части этих пациентов никогда не разовьется устойчивая ФП [18], однако у некоторых ФП имеет устойчивый характер с самого начала. У большинства пациентов (чаще пожилых) вероятность устойчивой формы ФП почти линейно зависит от количества предрасполагающих факторов. Многие из таких факторов, например артериальная гипертензия, диабет, ожирение и СН, обнаруживаются у пациентов еще до первого появления ФП. Факторы, предшествующие появлению ФП, представляют собой привлекательную цель лечения для профилактики ФП [131].

СТРЕССОВЫЕ ФАКТОРЫ В ПРЕДСЕРДИЯХ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К ФИБРИЛЛЯЦИИ

В экспериментальных исследованиях были определены некоторые патофизиологические ответы на "предсердные стрессовые факторы", предрасполагающие к развитию ФП. У собак с развитием СН в ответ на стимуляцию желудочков обнаруживалось замедление проведения в предсердиях и легкая индуцируемость ФП [132, 133]. В модели на овцах с ранним развитием артериальной гипертензии индуцируемость ФП была ассоциирована с электрической изоляцией кардиомиоцитов предсердий, повышенным образованием внеклеточного матрикса и нарушениями проведения. Однако укорочение потенциала действия не обнаруживалось [114]. При тяжелом поражении клапанов сердца или СН хроническая дилатация предсердий при перегрузке давлением или объемом может вызывать структурные изменения, предшествующие ФП [12, 134, 135].

Интенсивное занятие спортом может предрасполагать к возникновению ФП, что, скорее всего, связано с хронической дилатацией предсердий [58, 136]. За развитие ФП может отвечать и ишемия миокарда предсердий. В исследованиях на собаках со "спонтанной" устойчивой ФП было продемонстрировано укорочение потенциала действия перед появлением ФП, это указывает на предварительное формирование электрических изменений [109]. Многие патофизиологические порочные круги, упомянутые ранее (см. рис. 29.11), потенциально активируются до развития ФП и приводят к ее индукции. Ретроспективный анализ рандомизированных исследований [34] показал,

что воздействие на структурные изменения, предшествующие появлению ФП, являются рациональным звеном первичной профилактики ФП.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП, особенно проявляющаяся в молодом возрасте, может группироваться в отдельных семьях. Связь между семейной ФП и первыми генными локусами была описана более десятилетия назад [137]. В течение последних нескольких лет были опубликованы различные генетических нарушения при ФП (см. табл. 29.4).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ КАРДИОМИОПАТИЯХ (СМ. ГЛАВУ 9)

У молодых пациентов внезапная смерть и ФЖ часто связаны с врожденными кардиомиопатиями [138]. При этих заболеваниях многие белки, измененные при мутациях соответствующих генов, экспрессируются в предсердиях и вызывают такие же электрические нарушения, как и в желудочках. Таким образом, это может приводить к возникновению ФП. Пациенты с синдромом укороченного интервала Q-T (генетическая причина укорочения потенциала действия в миокарде и наличия интервала Q-T <0,33 с) имеют высокий риск возникновения ФП, которая, например, выявляется при неадекватных срабатываниях дефибриллятора [49, 50]. Первая мутация, выявленная при семейной ФП, вовлекает тот же ген, который поражается при синдроме укороченного интервала Q-T (синдром *KCNQ1*) [48]. Синдром укороченного интервала Q-T может расцениваться как "генетическая" причина укорочения потенциала действия в предсердиях (см. "Электрическое ремоделирование").

Повышенная вероятность возникновения ФП у пациентов с синдромом удлинённого интервала Q-T была выявлена недавно несколькими группами исследователей [41, 43, 46]. Генный полиморфизм, связанный с удлинением Q-T, в то же время ассоциирован с ФП [139], и мутации генов, вызывающих синдром удлинённого интервала Q-T, обнаруживаются примерно у 5% пациентов с "идиопатической" ФП [45]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что удлинение потенциала действия и постдеполяризации в предсердиях вызывает ФП у этих пациентов [46]. Сходные механизмы могут иметь место у пациентов с nonsense-мутациями гена $K_{v1.5}$, ответственного за "специфический предсердный" калиевый ток I_{Kur} [135].

При синдроме Бругада ФП встречается часто, однако патофизиологические факторы, ответственные за ФП и другие НЖТ, менее изучены [42]. Предполагается, что сочетание "Бругадоподобной" ЭКГ с ФП - показатель мутации натриевых каналов [44, 140]. Замедление проведения в предсердиях [141-143] и/или удлинение потенциала действия и наличие постдеполяризации (предсердного происхождения двунаправленная ЖТ) [46, 144] вызывают ФП у таких пациентов.

У части пациентов с "изолированной ФП" [44, 145], а также у членов одной семьи, страдающих от СН и ФП [146], были обнаружены мутации натриевых каналов. Мутации рианодинного рецептора (канал высвобождения кальция в саркоплазматическом ретикулуме) были связаны с ФП и катехоламинергической ЖТ в двух других семьях [147]. На сегодняшний день остается неизученной причина возникновения ФП при гипертрофической кардиомиопатии: виновными могут быть электрические изменения, например, из-за нарушенного захвата кальция измененными саркомерными белками; или повышение давления в предсердиях и перегрузка давлением при обструктивных формах заболевания. Редко к ФП предрасполагает генетическое нарушение *PRKAG*-протеина. У таких пациентов сочетаются ФП, преэкзитация желудочков и атипичная гипертрофия ЛЖ [148, 149].

ДРУГИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

У небольшой части пациентов при генетическом тестировании предсердной ткани были обнаружены соматические, то есть "внутрисердечные", мутации коннексина 40 [150]. Также у пациентов с "изолированной ФП" недавно были выявлены мутации со сдвигом рамки генетического кода в гене, кодирующем натрийуретический пептид [151]. Следовательно, причиной ФП могут явиться и генетически обусловленные нарушения проведения, и генетически обусловленное нарушение сигнальной системы натрийуретического пептида и/или артериальная гипертензия.

Помимо указанных генетических нарушений с более или менее изученными функциональными последствиями, результаты крупного популяционного исследования выявили общий вариант гена *PITX2* у пациентов с ФП [152]. Эта находка была воспроизведена и в других работах. *PITX2* - важный регулятор процесса развития сердца, включая формирование ЛП, легочной ткани и части

ЛВ [153, 154]. В другом исследовании была обнаружена связь ФП с *TBX5*, другим регулятором формирования сердца, у пациентов с синдромом Холта-Орама [155]. Трансгенная модель с повышенной предсердной активностью *TGFβ₁* предрасполагает к возникновению ФП, фиброзу предсердий и замедлению проведения [156-159].

ОБСЛЕДОВАНИЕ

ОБНАРУЖЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

При наличии нерегулярного пульса всегда следует подозревать ФП. При ЭКГ-диагностике ФП необходимо придерживаться простого критерия: полная нерегулярность интервалов *R-R* ("*arrhythmia absoluta*") и отсутствие различимых волн *P* (см. рис. 29.1). Во время ФП передний отдел и ушко ПП зачастую имеют достаточно регулярную активность, поэтому в правых прекардиальных отведениях можно видеть малые предсердные волны. Любая аритмия, имеющая характеристику ФП и длительностью более 30 с, должна приниматься за ФП [8]; эпизоды аритмии длительностью от 5 мин ассоциированы с увеличенной смертностью по данным ретроспективных исследований [160]. При коротких эпизодах ФП и устойчивых формах аритмии риск тромбоэмболических осложнений (например, инсульта) не различается [76].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Некоторые наджелудочковые тахикардии (особенно предсердные тахикардии и ТП), а также частая предсердная ЭС могут имитировать под ФП при проведении на желудочки с частыми нерегулярными интервалами *R-R* (рис. 29.15, А-В). Предсердный цикл при ФП обычно составляет менее 200 мс [46, 161, 162] в отличие от более медленных предсердных тахикардий и ТП. Этот параметр может оказаться полезным при дифференциальной диагностике. Предсердный цикл ФП может быть длиннее при применении препаратов, замедляющих скорость проведения или удлиняющих потенциал действия; например, блокаторы натриевых каналов, соталол или амиодарон.

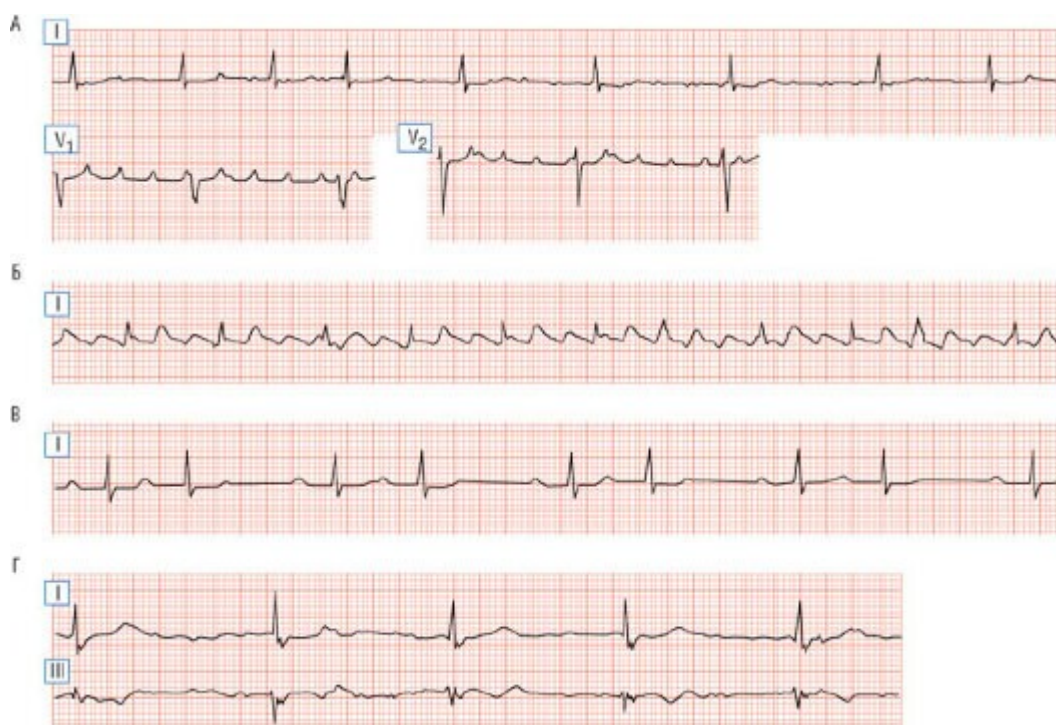


Рис. 29.15. Предсердная тахикардия (А), ТП (Б) и частая предсердная ЭС (В) могут приводить к нерегулярным интервалам *R-R*, что характерно для ФП. Обращает на себя внимание АВ-блокада I степени (В). ФП может сочетаться с полной блокадой сердца, особенно у пожилых, при этом наблюдается медленный регулярный ритм (Г).

Дифференциальный диагноз медленной ФП включает выраженную дисфункцию синусового узла с миграцией предсердного водителя ритма и нетипичные формы АВ-блокады высокой степени. ФП может сосуществовать с полной АВ-блокадой, особенно у пожилых пациентов, когда выскальзывающий желудочковый ритм зачастую регулярен (рис. 29.15, Г). Эти состояния обычно

определяются при анализе ЭКГ в 12 отведениях по наличию периодических, но явных зубцов *P*, которые исключают наличие ФП.

Чтобы отличить ФП от других более редких аритмий с нерегулярными интервалами *R-R*, обычно необходима запись нарушения ритма в 12 отведениях ЭКГ. Таким образом, любой эпизод с подозрением на ФП должен быть записан в 12 отведениях ЭКГ. Запись должна быть достаточной длительности и качества для различения зубцов *P*. Иногда при высокой частоте желудочковых сокращений, для выявления зубцов *P* полезны способы замедления АВ-проведения: проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса или в/в введение аденозина во время регистрации ЭКГ.

НЕМАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Немая ФП может быть обнаружена случайно во время рутинного физикального осмотра пациента, при предоперационном обследовании, профосмотре или при популяционных обследованиях. По данным эпидемиологических исследований среди пациентов с ФП распространенность устойчивой немой ФП предполагается на уровне 25-30% [163].

В некоторых случаях немая ФП выявляется уже после таких осложнений, как инсульт или СН. Анализ базы данных Фрамингемского исследования показал случайное обнаружение ФП примерно в 18% случаев госпитализаций по поводу инсульта, в течение следующих 2 нед ФП выявляется еще у 4,4% [164]. Таким образом, у пациентов с данными осложнениями необходимо полное обследование, направленное на выявление ФП. С учетом приведенных фактов выявление ФП влияет на последующее лечение (например, антикоагуляцию). Длительное ХМ рекомендовано пациентам с подозрением на бессимптомную ФП.

Широкое применение имплантируемых устройств для регистрации ритма, таких как кардиостимуляторы или ИКД, продемонстрировало большую распространенность немой ФП, чем предполагалось ранее. Около 50-60% пациентов могут иметь неожиданные ранее эпизоды аритмии, почти половина которых имеет длительность более 48 ч [165]. Использование имплантируемых мониторов, ЭКГ-одежды или управляемых самим пациентом ЭКГ-систем может расширить возможности диагностики ФП [8].

ПЕРВЫЕ ШАГИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель первого этапа ведения пациентов с ФП - уменьшение выраженности симптомов и оценка риска. Для лучшего запоминания удобен акроним СЧИ: симптомы, частота ритма, оценка риска инсульта (*SHS = Symptoms, Heart rate, Stroke risk assessment*). Бессимптомная ФП или аритмия с умеренными симптомами не требует срочного диагностического или терапевтического вмешательства, однако следует проводить оценку ФП по шкале симптомов EHRA и шкале риска *CHADS₂* (см. табл. 29.1). Тщательное клиническое обследование рекомендуется для исключения других причин острой одышки. При выраженных симптомах может потребоваться интенсивная терапия для контроля частоты ритма или кардиоверсия.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Полная диагностика ФП включает анализ ассоциированных состояний (см. "Предрасполагающие клинические состояния") и факторов риска инсульта. Это задает направление антиаритмической и антитромботической терапии. Клиницисту следует оценить риск кровотечения, если показано антитромботическое лечение. У симптомных пациентов должны быть приняты во внимание вагусные, адренергические и другие потенциальные триггеры аритмии. Следует провести классификацию ФП: первый эпизод, пароксизмальная, персистирующая или постоянная (см. рис. 29.4). ФП может быть симптомной и бессимптомной у одного и того же пациента в разное время [163]. Симптомы могут быть связаны с аритмией, ее осложнениями или с ассоциированным медицинским состоянием.

Вагусная ФП [166] - пароксизмальная аритмия, которая обычно возникает по вечерам, ночью или на выходных днях, особенно после переизбытка и иногда употребления алкоголя. Обычно возникновению эпизода ФП предшествуют синусовая брадикардия или паузы синусового ритма. Ритм сердца во время ФП относительно редкий.

С другой стороны, **адренергическая ФП** встречается менее часто, возникает в дневное время и провоцируется физическим или эмоциональным стрессом, иногда запускается нагрузочным тестом. Обычно аритмии предшествует ускорение синусового ритма, а во время ФП отмечается высокая частота желудочковых сокращений. Некоторым пациентам присущи обе формы ФП, а многие не имеют классических признаков ни той, ни другой.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При ФП определяется нерегулярный пульс, нерегулярная пульсация яремных вен, вариабельность звучности первого тона сердца и систолического АД. Может иметь место дефицит пульса, особенно при высокой частоте желудочковых сокращений. Могут обнаруживаться признаки клапанной патологии сердца, дилатации желудочков и СН.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

ЭКГ в 12 отведениях (см. главу 2) необходима как для обнаружения ФП, так и для выявления признаков острого ИМ и других органических заболеваний сердца (перенесенный ИМ, гипертрофия ЛЖ, блокады ножек пучка Гиса или преэкситация желудочков, признаки кардиомиопатии или ишемии). На синусовом ритме часто обнаруживается замедление проведения в ЛП, иногда выявляются редкие сердечные аномалии.

По ЭКГ возможно определить нарушение функции синусового ритма, выявить предсердные аритмии (см. рис. 29.15, А-В), запускающие ФП, или желудочковые аритмии - как признак заболевания сердца. Всегда важно дифференцировать аберрантное проведение от ЖТ, особенно при применении антиаритмических препаратов (рис. 29.16).

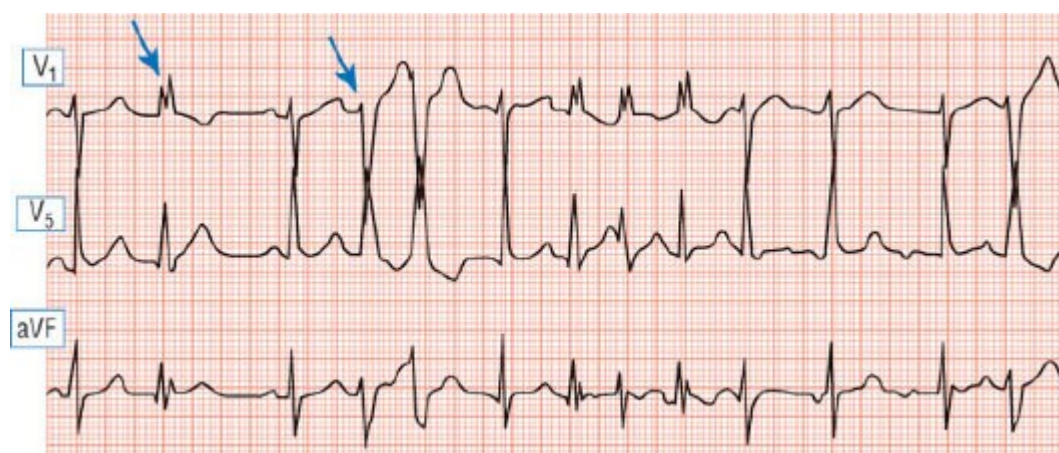


Рис. 29.16. Пример записи суточного мониторингирования в модифицированных отведениях V1, V5 и aVF показывает начало ФП после второй ЭС (указано стрелками) с аберрантным проведением по типу блокады левой и правой ножки пучка Гиса у пациента с пароксизмальной ФП на фоне приема соталолола. Обращает на себя внимание последовательность длинный-короткий интервал R-R при инициации аберрантного проведения. Соталолол может приводить к абберации вследствие удлинения рефрактерности системы Пуркинье.

Рентгенограмма грудной клетки помогает в выявлении увеличения (см. рис. 29.8) размеров сердца, однако наиболее важна в обнаружении заболеваний легких и изменений легочного рисунка, как при СН и легочной гипертензии.

ЭхоКГ следует проводить всем пациентам с ФП как минимум однократно. Обязательно проведение исследования для оценки сопутствующих заболеваний сердца, ассоциированных с ФП. Возможно обнаружение маркеров тромбоза (спонтанный эхоконтраст) или даже тромба, маркеров риска инсульта: гипертрофия или дисфункция ЛЖ, увеличение ЛП и низкая скорость кровотока в ушке ЛП. С высоким риском инсульта связаны атеросклеротические изменения аорты. Новые технические достижения расширили возможности трансэзофагеальной эхокардиографии, но чреспищеводная эхокардиография остается стандартом для обнаружения тромбов (например, при планировании кардиоверсии) [1] (рис. 29.17).



Рис. 29.17. Чреспищеводная эхокардиограмма. Демонстрирует шарообразный тромб (указан стрелкой) в устье ушка ЛП (точечная линия). Материал предоставлен: Dr. Andreas Götte, больница при университете Магдебурга, Германия.

Лабораторные исследования могут быть ограничены анализами функции щитовидной железы, концентрации электролитов, уровня гемоглобина, креатинина, оценкой протеинурии и тестами на сахарный диабет (обычно уровень глюкозы натощак). Могут оказаться полезными маркеры СН (натрийуретический пептид), воспаления (С-реактивный белок) или инфекции. При лечении амиодароном следует оценить функцию щитовидной железы и печени.

ХМ и регистрация событий используются в диагностике ФП. У пациентов с имплантированными приборами (кардиостимуляторы, ИКД или имплантируемые регистраторы ЭКГ) очень полезными могут оказаться регистрирующие функции устройства. Если, несмотря на нормальную величину частоты пульса в покое, пациенты продолжают испытывать сердцебиение или снижение переносимости физической нагрузки, ХМ (или нагрузочный тест) помогает в определении адекватности контроля частоты ритма. ФП может начинаться на фоне синусовой брадикардии или тахикардии с одиночной или групповой предсердной ЭС, предсердной тахикардии; может наблюдаться переход между ФП и ТП. Определение иницирующих механизмов помогает в выборе лечения, например ваготоников или β -адреноблокаторов, стимуляции предсердий или катетерной абляции иницирующих аритмий (см. "Кардиостимуляторы и дефибрилляторы"). Может быть измерено "бремя" ФП (*burden* - общая продолжительность или процент времени на ФП), но его клиническая значимость пока неясна.

Проведение **нагрузочного теста** полезно у пациентов с постоянной ФП и клиническими проявлениями, несмотря на адекватную частоту ритма в покое. Тест позволяет выявить чрезмерное повышение частоты ритма во время первых ступеней нагрузки, что ограничивает толерантность к нагрузке в виде одышки, усталости или сердцебиения. В этих случаях применяются препараты для контроля частоты ритма во время низких ступеней нагрузки. Нагрузочный тест полезен в детекции ИБС, наличие которой влияет на антиаритмическое лечение ФП. Наконец, нагрузочный тест может использоваться для оценки безопасности лечения антиаритмическими препаратами, например, для выявления расширения комплекса QRS на фоне приема антиаритмических препаратов Ic класса.

Электрофизиологическое исследование может потребоваться в некоторых случаях, особенно у пациентов с другими нарушениями ритма, CCCY или при фокусной инициации ФП. Многим из этих пациентов проводят катетерную абляцию или имплантируют кардиостимулятор.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Риск тромбоэмболий и инсульта при ФП был выявлен достаточно давно. Независимые исследования, выполненные еще до применения антикоагулянтов, подтвердили повышение риска

в 2,3-6,9 раза у пациентов с ФП без признаков ревматического поражения МК (так называемая неклапанная ФП) по сравнению с контрольной группой без ФП [167]. При клапанной ФП, например, когда ФП связана с ревматическим поражением МК, риск тромбозов повышен в 17 раз [168]. Риск тромбозов при неклапанной ФП является гетерогенным, связан с наличием клинических факторов риска.

ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА

Результаты когортных данных одного эпидемиологического исследования (Фремингемского) и анализа клинических исследований в группах пациентов, не получавших варфарин, идентифицировали клинические и эхокардиографические факторы риска, связанные с повышенным риском инсульта [167]. Однако эти факторы риска являются отражением только тех параметров, которые были проспективно документированы в исследованиях. Так, например, поражение периферических артерий систематически не оценивалось в клинических исследованиях.

В систематическом обзоре, выполненном в виде части руководства Национального института здоровья и клинического мастерства Соединенного Королевства (United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE) по ведению пациентов с ФП, идентифицированы предикторы риска инсульта у пациентов с ФП: анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки (или тромбозов), старший возраст, артериальная гипертензия, органические заболевания сердца (дисфункция или гипертрофия ЛЖ) [169]. В этом обзоре в популяции пациентов с ФП значимость следующих факторов риска не обладала достаточной доказательностью: сахарный диабет, женский возраст и другие параметры; хотя в целом диабет считается важным фактором риска инсульта.

В систематическом обзоре факторов риска инсульта при ФП, проведенном Рабочей группой по риску инсульта, события (инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбозы) в анамнезе (относительный риск 2,5, в среднем 10% в год), старший возраст (относительный риск 1,5 в десятилетие), анамнез гипертензии (относительный риск 2,2) и сахарный диабет (относительный риск 1,7) были наиболее значимыми независимыми факторами риска [170]. Женский пол вновь был недостаточно ассоциирован с риском инсульта, а значимость СН или ИБС оказалась "неубедительной".

При наличии факторов риска пациенты с пароксизмальной ФП имеют такой же риск инсульта, как пациенты с персистирующей и постоянной формами [171]. Пациенты с изолированной ФП (без поражения клапанов сердца, <60 лет, без анамнеза или ЭхоКГ-признаков заболевания сердца) имеют очень низкий кумулятивный риск инсульта, около 1,3% в течение 15 лет [18, 172]. В этой группе при пароксизмальной и при постоянной ФП сердечно-сосудистые события происходят с одинаковой частотой. У всех пациентов с изолированной ФП цереброваскулярные события возникали уже на фоне как минимум 1 фактора риска (гипертензия, СН или диабет), и большинство этих пациентов не принимали антиагрегантов или антикоагулянтов на момент инсульта. Таким образом, вероятность инсульта у молодых пациентов с изолированной ФП повышается только после многих лет течения заболевания (как минимум 25), со старением или развитием гипертензии. Эти данные подчеркивают важность повторной оценки факторов риска инсульта с течением времени.

По результатам многовариантного анализа единственным независимым ЭхоКГ-фактором риска инсульта является наличие умеренно выраженной систолической дисфункции ЛЖ при трансторакальной эхокардиографии [173]. При чреспищеводной ЭхоКГ обнаружение тромбов ЛП (см. рис. 29.17), сложных бляшек на аорте, спонтанного эхоконтрастирования и низкой скорости кровотока в ушке ЛП предложены как предикторы инсульта и тромбозов [168].

В табл. 29.5 приведены категории риска инсульта или системных эмболий для пациентов с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска.

Таблица 29.5. Факторы риска инсульта и тромбозов при фибрилляции предсердий

"Решающие" факторы риска	"Сочетаемые" факторы риска	
Инсульт*, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе	СН или средняя/тяжелая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ** ≤40%)	Женский пол

Возраст ≥ 75 лет	Гипертензия	Возраст 65-74 года
Митральный стеноз	Сахарный диабет	Болезни сосудов***
Искусственные клапаны сердца****		

* У пациентов с тиреотоксикозом, антикоагулянтная терапия должна основываться исходя из наличия других факторов риска инсульта, как представлено ранее. ** Документированная при ЭхоКГ, радионуклидной вентрикулографии, катетеризации сердца, МРТ сердца и т.д.

*** Сосудистые заболевания - это ИМ, некоронарный атеросклероз (аорты, сонных артерий, артерий нижних конечностей и т.д.). **** При искусственных клапанах антикоагулянтная терапия осуществляется исходя из МНО более 2,5.

"Безусловные" факторы риска (ранее назывались факторами "высокого риска") ассоциированы с повышенной вероятностью инсульта и тромбоэмболий: инсульт, транзиторная ишемическая атака, или тромбоэмболии в анамнезе; пожилой возраст (≥ 75 лет); поражение клапанов сердца (митральный стеноз или протезированные клапаны сердца).

"Комбинационные" факторы риска (ранее назывались факторами "умеренного риска"): СН, (особенно умеренная или выраженная дисфункция ЛЖ, произвольно определенная как ФВ $\leq 40\%$), артериальная гипертензия и сахарный диабет. Необходимо помнить, что эти факторы риска обладают кумулятивным эффектом, и при наличии двух и более "комбинационных" факторов риска вероятность развития инсульта такова, что требует терапии антикоагулянтами.

Менее достоверные "комбинационные" факторы риска (ранее назывались "менее достоверными факторами риска") имеют меньшую степень доказательности связи с риском инсульта и тромбоэмболий. К ним относятся женский пол, возраст 65-74 года и сосудистые заболевания (в частности, инфаркт миокарда, сложные бляшки на аорте, поражение периферических сосудов). Существуют противоречивые данные о тиреотоксической природе ФП как независимого фактора риска инсульта. Таким образом, антитромботическое лечение должно основываться на наличии достоверных факторов риска.

Для идентификации клинических факторов риска инсульта были разработаны различные схемы. Наиболее простой и испытанной является схема *CHADS₂* (СН, гипертензия, возраст, диабет, инсульт вдвойне) [см. табл. 29.1]. Шкала риска *CHADS₂* основана на балловой системе, анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки добавляют 2 балла; возраст >75 лет, анамнез гипертензии, диабета или недавней СН добавляют по одному баллу. Как показано в табл. 29.6, существует четкая связь между количеством баллов по шкале *CHADS₂* и частотой возникновения инсульта [174]. Первичная оценка достоверности этой схемы классифицировала 0 баллов как низкий риск, 1-2 балла как умеренный риск и > 2 как высокий риск.

Таблица 29.6 Шкала *CHADS₂* и частота инсульта

Пациенты (N = 1733)	Установленная частота инсульта (%/год)* (95% ДИ)	Шкала <i>CHADS₂</i>
120	1,9 (1,2-3,0)	0
463	2,8 (2,0-3,8)	1
523	4,0 (3,1-5,1)	2
337	5,9 (4,6-7,3)	3
220	8,5 (6,3-11,1)	4
65	12,5 (8,2-17,5)	5
5	18,2 (10,5-27,4)	6

* Установленная частота получена при мультивариантном анализе, принимая во внимание отсутствие приема аспирина.

Примечание: Изменено (с разрешения): Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke; results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 2864-2870.

Рабочая группа по инсульту при ФП [175] выполнила сравнение 12 схем стратификации риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП. Авторы установили существенные, клинически значимые различия между этими схемами. Большинство из них обладали умеренной предсказательной точностью.

Шкалы риска инсульта имели только умеренную предсказательную способность, с с-статистикой 0,56-0,63 [176]. По различным схемам доля пациентов определенной категории риска значительно варьировала; например, доля пациентов высокого риска колебалась в пределах 16,4-80,4%. По шкале *CHADS₂* большинство пациентов были распределены в группу "умеренного риска", в прогнозировании инсульта с-статистика была равна 0,58.

Тем не менее с учетом частоты неадекватной пероральной антикоагуляции у пациентов с ФП, шкала *CHADS₂* в настоящее время является наиболее простой и достоверной системой определения исходного риска инсульта. Другие, менее ратифицированные факторы риска инсульта и схемы выявления риска кровотечения необходимо применять вместе с клинической оценкой для принятия решения об оптимальной антитромботической терапии у пациентов с "промежуточным риском" инсульта.

ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Риск инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП связан с целым рядом подлежащих патофизиологических механизмов [177].

При ФП "нарушение кровотока" проявляется в виде стаза крови в ЛП, снижения скорости кровотока в ушке ЛП и визуализации спонтанного эхоконтрастирования при чреспищеводной эхокардиографии. Ушко ЛП представляет собой слепой карман с выраженной трабекулярностью внутренней поверхности (рис. 29.18, А). Чем меньше скорость кровотока из ушка ЛП, тем выше риск формирования тромбов в его полости [178]. На некропсийном материале объем ушка ЛП (по методике слепков) составил 0,7-19,2 мл (рис. 29.18, Б) [179]. Существует также значительная вариабельность размеров устья ушка ЛП (5-27 мм) и его максимального диаметра (10-40 мм). Ушко ЛП у пациентов с верифицированной ФП имело больший размер, чем у пациентов без аритмии. Персистирование ФП сопровождается структурным ремоделированием [180], дальнейшим снижением функции ушка ЛП.

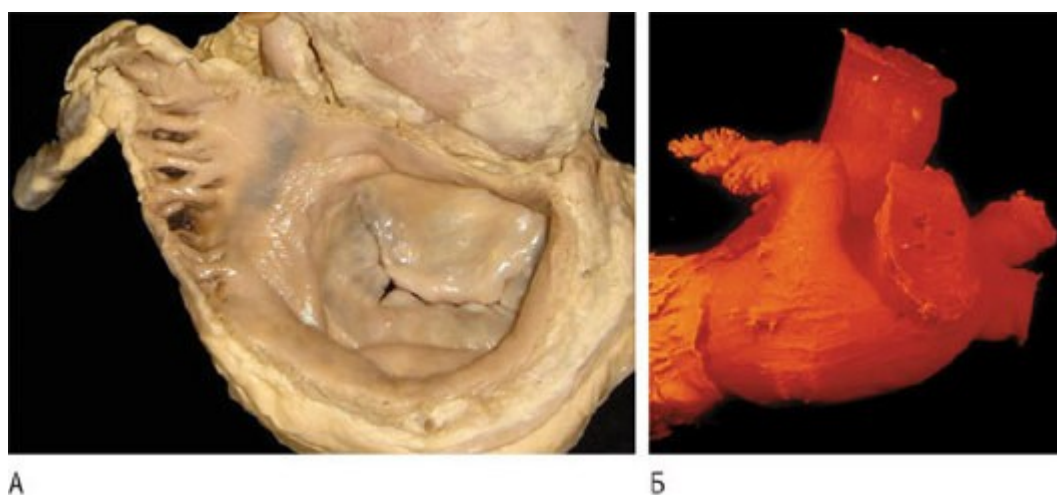


Рис. 29.18. Разрез через ушко левого предсердия (А). Виден МК и трабекулярная часть стенки ЛП. Объем ушка ЛП измерен с помощью заливки при патологоанатомическом исследовании (Б). Определено, что объем сильно варьирует и находится в пределах 0,7-19,2 мл. Материал предоставлен: Dr. Andreas Göette, Королевская больница Бромптона, Великобритания.

"Изменения сосудистой стенки", особенно анатомические и структурные, при ФП включают прогрессирующую дилатацию предсердий, повреждение эндокарда и отечно/фиброэластическую инфильтрацию экстрацеллюлярного матрикса. Ушко ЛП - основной источник эмболий у пациентов

с ФП [181], при неклапанной ФП в 91% эмболы исходят из ушка ЛП. На рис. 29.17 представлено ушко ЛП с тромбом (чреспищеводная ЭхоКГ).

"Изменения компонентов крови" при ФП широко освещены в литературе и включают активацию гемостаза и тромбоцитов, а также воспаление и патологические изменения фактора роста [177]. "Триада" нарушений: локальный кровоток, сосудистая стенка и компоненты крови - представляет собой триаду тромбогенеза Вирхова и сочетается с протромботическим гиперкоагуляционным статусом при ФП, что было впервые описано в 1995 г. [182].

МИШЕНИ ЭМБОЛИЙ

Эмболы, возникающие в фибриллирующем ЛП, могут с током крови следовать в любой орган. Однако встречаемость инсульта и клинически значимых системных эмболий при неклапанной ФП значительно отличается от пропорции кровотока в мозге и остальной части тела. Частота возникновения инсульта в 10 раз выше, чем частота системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП без антитромботического лечения. В одном исследовании было показано, что у пациентов с неклапанной ФП и эпизодами периферических эмболий эмболы малого калибра чаще оседали в системе церебральной циркуляции из-за гидродинамических, анатомических и физических факторов, связанных с ФП [183]. Такие факторы, как пожилой возраст, увеличение предсердий и некоторые другие, могут приводить к образованию "более крупных эмболов", которые в силу своего размера могут попросту обходить устье сонной артерии. Однако "немые" эмболии чаще выявляют в общем циркуляторном русле, хотя возникают они и в церебральных артериях [79, 184].

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Необходимость применения антитромботической терапии при ФП была доказана по результатам целой серии клинических исследований [168, 185].

Шкалу *CHADS₂* следует использовать как первоначальный, быстрый и легко запоминающийся способ оценки риска инсульта, особенно подходящий для непрофильных специалистов. У пациентов с количеством баллов по шкале *CHADS₂* ≥ 2 рекомендуется постоянная терапия антикоагулянтами для приема внутрь в индивидуально подобранной дозе с достижением целевого уровня МНО 2-3, при отсутствии противопоказаний.

Подробная оценка вероятности инсульта должна проводится более комплексно. Антикоагуляция с применением антикоагулянтов для приема внутрь (целевое МНО 2-3) необходима у пациентов с одним из "безусловных" факторов риска (табл. 29.7). При наличии двух и более "комбинаторных" факторов риска, также рекомендуется антикоагулянтная терапия. В том случае, если рассматриваются менее достоверные "комбинаторные" факторы, решение о виде антитромботической терапии должно приниматься индивидуально, после обсуждения с пациентом всех "за" и "против".

Пациенты с одним "комбинаторным" фактором риска должны получать лечение либо с применением антикоагулянта для приема внутрь, либо с использованием аспирина в суточной дозе 75-325 мг. Однако у пациентов с промежуточным риском более предпочтительны антикоагулянты для приема внутрь, а не аспирин (табл. 29.7). При наличии одного менее достоверного "комбинаторного" фактора риска, пациенты должны получать либо антикоагулянты для приема внутрь, либо аспирин.

Таблица 29.7. Рекомендации по антитромботической терапии при фибрилляции предсердий

Категория риска	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один "решающий" фактор риска или 2 или более "сочетаемых" факторов риска	Антикоагулянты для приема внутрь (класс 1А), целевое МНО 2-3
Один "сочетаемый" фактор риска	Антикоагулянты для приема внутрь (класс 1) либо аспирин 75-325 мг ежедневно (класс 1В). Возможно, антикоагулянты для приема внутрь предпочтительны аспирину (класс 2А)
Нет факторов	Аспирин 75-325 мг ежедневно (класс 1В) или антикоагулянтной терапии не нужно (класс 2А)

После проведенной беседы пациент может согласиться на использование антикоагулянтов для приема внутрь вместо аспирина для лучшей защиты от ишемического инсульта; особенно если пациент больше дорожит предотвращением инсульта, чем меньшим риском (теоретически) кровотечения и отсутствием необходимости контроля антикоагуляции при терапии аспирином. Исследование BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study / Бирмингемское исследование лечения фибрилляции предсердий у пожилых) не продемонстрировало разницы в частоте возникновения больших кровотечений между группами терапии варфарином (МНО 2-3) и аспирином (в дозе 75 мг) у пожилых пациентов с ФП [186].

Пациенты с отсутствием безусловных и комбинационных факторов риска (особенно пациенты <65 лет с изолированной ФП) могут как получать аспирин (суточная доза 75-325 мг), так и не получать антитромботического лечения. Последний вариант возможен по причине ограниченных данных о преимуществе аспирина в данной группе пациентов и потенциальных побочных действий [187].

В табл. 29.7 приведено руководство по антитромботической терапии при ФП.

ТЕРАПИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Преимущество профилактической терапии антикоагулянтами для приема внутрь при неклапанной ФП было продемонстрировано в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Первая работа - AFASAK (Danish Atrial Fibrillation, ASpirin, Anti-Koagulation, Дат-ское исследование по фибрилляции предсердий, аспирину и антикоагулянтам) показала снижение относительного риска инсульта на 54% при использовании антикоагулянтов для приема внутрь [188]. Позднее в других контролируемых рандомизированных исследованиях были показаны сходные результаты.

Метаанализ этих исследований показал выраженное снижение относительного риска на 64%, что соответствовало снижению абсолютного риска всех инсультов на 2,7% в год [189]. При учете только ишемического инсульта терапия варфарином снижала относительный риск на 67% (рис. 29.19). Необходимо отметить, что указанная степень снижения риска была продемонстрирована у пациентов, *ориентированных на получение* антикоагулянтов для приема внутрь. Среди пациентов, действительно принимавших препарат, снижение относительного риска было поразительно высоким - 85%. Смертность от всех причин была значительно ниже (на 26%) при применении варфарина в подобранной дозе, в отличие от группы контроля. Риск внутримозговых кровотечений был небольшим.



Рис. 29.19. Метаанализ случаев ишемического инсульта/системной тромбоэмболии при подобранной дозе антикоагулянтов для приема внутрь при ФП. Источник: Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Thromb. Res. - 2006. - Vol. 118. - P. 321-333.

Важно заметить, что в эти исследования не включались пациенты с низким риском эмболий и значительным риском кровотечений, а также пациенты с очень высоким риском эмболий. В последнюю группу относятся пациенты с протезированными клапанами, ревматическим поражением клапанов сердца и с гипертрофической кардиомиопатией. У них антикоагулянты для приема внутрь строго рекомендованы, хотя преимущество такой терапии не было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях. ФП при тиреотоксикозе часто относят к категории очень высокого риска, несмотря на отсутствие надежной доказательной базы.

По результатам цитированных выше клинических исследований лечение антикоагулянтами для приема внутрь строго показано пациентам с ФП при наличии "безусловного" или двух и более "комбинационных" факторов риска инсульта, если нет противопоказаний.

ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ

Результаты восьми независимых рандомизированных контролируемых исследований (общее количество пациентов 4876) показали профилактический эффект антиагрегантной терапии (в основном ацетилсалициловой кислоты) на риск тромбоэмболий у пациентов с ФП [189]. Аспирин сравнивался с плацебо и отсутствием лечения в семи исследованиях. Метаанализ этих работ показал, что аспирин был ассоциирован со статистически незначимым 19% снижением вероятности инсульта. Абсолютный риск снижался на 0,8% в год при первичной профилактике и на 2,5% в год при вторичной профилактике [189]. Метаанализ всех рандомизированных данных по сравнению терапии антиагрегантами с плацебо и контрольными группами показал снижение риска на 22%.

В клинических исследованиях доза аспирина значительно варьировала от 50 до 1300 мг в сутки. Более того, большинство благоприятных эффектов аспирина было получено в исследовании SPAF-I, которое показало снижение риска инсульта на 42% при приеме аспирина по сравнению с плацебо [190]. В этом исследовании наблюдалось расхождение эффектов аспирина между группой с возможностью приема варфарина (снижение относительного риска на 94%) и группой с невозможным лечением варфарином (снижение относительного риска на 8%). Также аспирин имел меньший эффект у пациентов старше 75 лет и не предупреждал тяжелые и повторные инсульты. Снижение риска при использовании аспирина против плацебо было сопоставимо с применением аспирина у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Учитывая тот факт, что ФП часто сосуществует с сосудистыми заболеваниями, умеренный положительный эффект его применения может быть связан с влиянием на сосудистую патологию.

СРАВНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И АНТИАГРЕГАНТОВ

Прямое сравнение эффекта антикоагулянтов для приема внутрь и АСК было выполнено в девяти исследованиях. Антикоагулянты для приема внутрь обладали значительным преимуществом и снижали относительный риск на 39% [189]. Наиболее выраженное снижение относительного риска было получено в исследовании BATFA, где варфарин (целевое МНО 2-3) был лучше аспирина (75 мг) и снижал вероятность достижения первичных конечных точек на 52%: фатальный или инвалидизирующий инсульт (ишемический или геморрагический), внутричерепное кровоизлияние или клинически значимая артериальная тромбоэмболия. Не наблюдалось различий в частоте больших кровотечений между группами терапии варфарином и аспирином (рис. 29.20) [186].

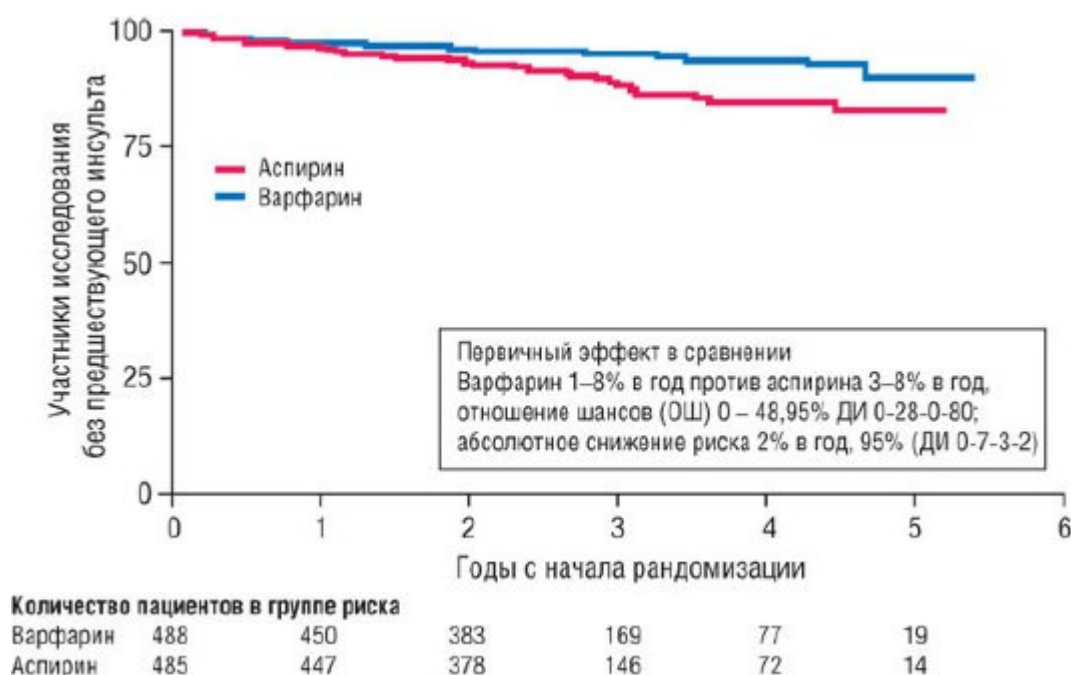


Рис. 29.20. Варфарин против аспирина для предупреждения инсульта у пожилых пациентов с ФП: Исследование BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, Бирмингемское исследование: лечение ФП у пожилых пациентов). Изменено: Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // Lancet. - 2007. - Vol. 370. - P. 493-503.

Анализ более ранних исследований показал, что риск внутричерепных кровоизлияний был в два раза выше при использовании варфарина по сравнению с аспирином, хотя повышение абсолютного риска было невелико (0,2% в год) [189].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Предпринималось несколько попыток комбинирования препаратов с различными антитромботическими механизмами, в основном низкие дозы антикоагулянтов для приема внутрь с антиагрегантами. Ни одно исследование не выявило преимущества такой терапии перед терапией только антикоагулянтами для приема внутрь с подобранной дозой в отношении предупреждения инсульта или эмболий при неклапанной ФП.

При сочетании антиагрегантов и антикоагулянтов в лечении была показана более высокая частота кровотечений, чем при монотерапии [191, 192]. В исследовании SPORTIF (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation, Предупреждение инсульта с использованием перорального ингибитора тромбина при фибрилляции предсердий) сравнивались группы с терапией аспирином и без нее [192]. Дополнительный анализ этой работы показал отсутствие добавочного снижения частоты сосудистых осложнений (включая смерть или ИМ) у пациентов с антикоагуляцией (варфарин или ксимелагатран); применение аспирина приводило к значительному повышению риска кровотечений.

Учитывая недостаточный положительный эффект и значительное повышение риска кровотечения, не следует рутинно дополнять антикоагулянтную терапию аспирином при ФП со стабильным течением сосудистых заболеваний [193].

ДРУГИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В исследовании ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopi-dogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events / Клопидогрел с ирбесартаном для профилактики сосудистых событий при фибрилляции предсердий) изучалась комбинация клопидогрела и аспирина в сравнении с варфарином. Это исследование было преждевременно остановлено из-за меньшей эффективности комбинированного лечения аспирин + клопидогрел по сравнению с варфарином в отношении предупреждения инсульта, без разницы в частоте кровотечений (рис. 29.21) [194]. Исследование CHARISMA (Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance / Клопидогрел при высоком риске атеротромбоза для стабилизации,

лечения и предотвращения ишемии) проводилось у пациентов со стабильным течением ИБС или множественным сердечно-сосудистым риском, в нем сравнивалась комбинация аспирина + клопидогрел с аспирином. Дополнительный анализ пациентов с ФП в этом исследовании выявил отсутствие преимущества комбинированной терапии, а также преобладание тяжелых или фатальных экстракраниальных кровотечений при комбинированной терапии [195]. В недавнем исследовании ACTIVE A, включавшем 7554 пациента с ФП, изучалась гипотеза о снижении риска сосудистых событий при добавлении клопидогрела 75 мг к аспирину [196]. Средний период наблюдения составил 3,6 лет. Частота больших сосудистых событий была ниже у пациентов, получавших аспирин + клопидогрел (6,8% в год против группы приема аспирина, 7,6% в год). Это различие было связано в первую очередь со снижением частоты инсультов при комбинированной терапии (2,4% в год против 3,3% в год). Однако при комбинированной терапии чаще встречались большие кровотечения (2,0% в год против 1,3% в год). Таким образом, у пациентов с ФП, которым не подходит терапия антикоагулянтами для приема внутрь, лечение аспирином + клопидогрел снижало риск больших сосудистых событий, особенно инсульта, но повышало риск больших кровотечений. Однако 50% пациентов включалось в исследование по критерию "представление врача о неподходящей терапии антикоагулянтами для приема внутрь", а 23% пациентов имели относительный риск кровотечения на момент включения в исследование. Однако из числа пациентов, которые не были кандидатами на лечение антикоагулянтами для приема внутрь, только небольшая часть из них все еще имела относительные противопоказания к лечению антикоагулянтами для приема внутрь через год. Следовательно, терапия аспирином + клопидогрел может иметь место как промежуточная мера при нерешенном вопросе об использовании антикоагулянтов для приема внутрь. Другие антиагреганты, такие как индобуфен^Р и трифлузал^Р, также исследовались при ФП. Предполагается некоторое преимущество такого лечения, но требуется больше исследований для конкретных заключений [167].



Рис. 29.21. Первичная конечная точка исследования (инсульт, системная тромбоэмболия, ИМ и сосудистая смерть в исследовании ACTIVE-W сравнение антикоагулянтов для приема внутрь, варфарин против фиксированной дозы клопидогрела с аспирином (А). Случаи массивного кровотечения (Б). Изменено (с разрешения): Connolly S., Pogue J., Hart R. et al.; ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W): a randomised controlled trial // Lancet. - 2006. - Vol. 367. - P. 1903-1912.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Несколько новых антикоагулянтов двух групп, пероральные прямые ингибиторы тромбина и пероральные ингибиторы фактора Ха (анти-Ха), были разработаны как возможные альтернативы антикоагулянтам для приема внутрь (рис. 29.22) [197]. Первый для приема внутрь прямых ингибиторов тромбина, ксимелагатран был проверен в двух крупных клинических исследованиях, было найдено, что он также эффективен, как варфарин в подобранной дозе для предотвращения ишемического инсульта или системных эмболий (см. рис. 29.19) с меньшим риском больших кровотечений [198]. Дальнейшие исследования ксимелагатрана были остановлены из-за его гепатотоксичности.

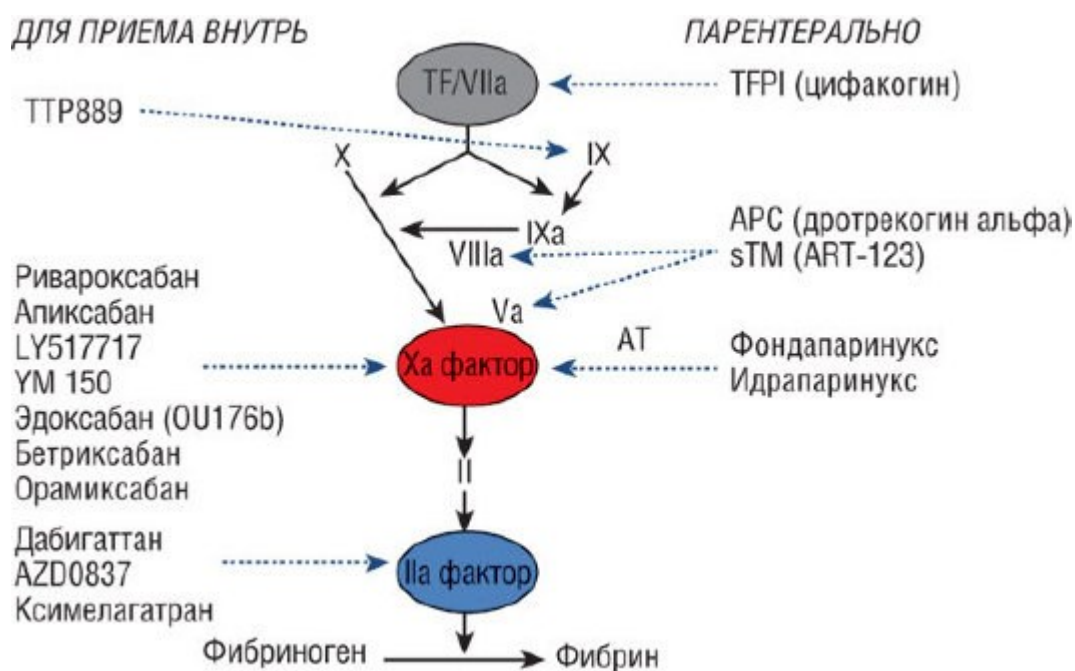


Рис. 29.22. Упрощенный каскад коагуляции и места приложения для действия новых антикоагулянтных препаратов. Изменено (с разрешения): Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 155-165.

Для профилактики инсульта при ФП были разработаны новые прямые ингибиторы тромбина (например, дабигаттан^Р и AZD0837^Р) и анти-Xa (ривароксабан^Р, аликсабан^Р, эдоксабан^Р, YM150^Р и др.), а также неварфариновые антагонисты витамина К (АТI-5923^Р) [199]. Текущие клинические исследования могут продемонстрировать положительное влияние этих препаратов.

В одном исследовании проводилось сравнение эффективности препарата индапаринукс^Р (непрямой анти-Xa, вводится раз в неделю) с варфарином [200]. Возможности индапаринукса^Р в профилактике инсульта оказались не ниже варфарина, но отмечалось большее количество кровотечений. Биотинилированный (с молекулой биотина) вариант индапаринукса^Р, который в настоящее время находится на стадии клинического исследования при ФП, имеет преимущество обратимой антикоагуляции при возникновении кровотечения.

ОПТИМАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ

В настоящее время уровень антикоагуляции в анализе крови выражается как МНО. Этот показатель является отношением протромбинового времени сыворотки пациента к протромбиновому времени стандартизированной контрольной сыворотки. Несмотря на то что точность данной методики ставилась под сомнение [201], она получила широкое распространение.

С учетом данных о риске инсульта при низком МНО и повышении вероятности кровотечения при высоких цифрах МНО [202, 203] было принято соглашение, что МНО 2,0-3,0 - оптимальный диапазон для предупреждения инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП. Однако при анализе риска смертности в популяции у >40 000 пациентов на фоне лечения антикоагулянтами для приема внутрь было выявлено, что окно целевого МНО должно быть уже (МНО 2,2-2,3) [204]. На рис. 29.23 представлено соотношение рисков ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, а также риск 1-месячной смертности в зависимости от уровня МНО.

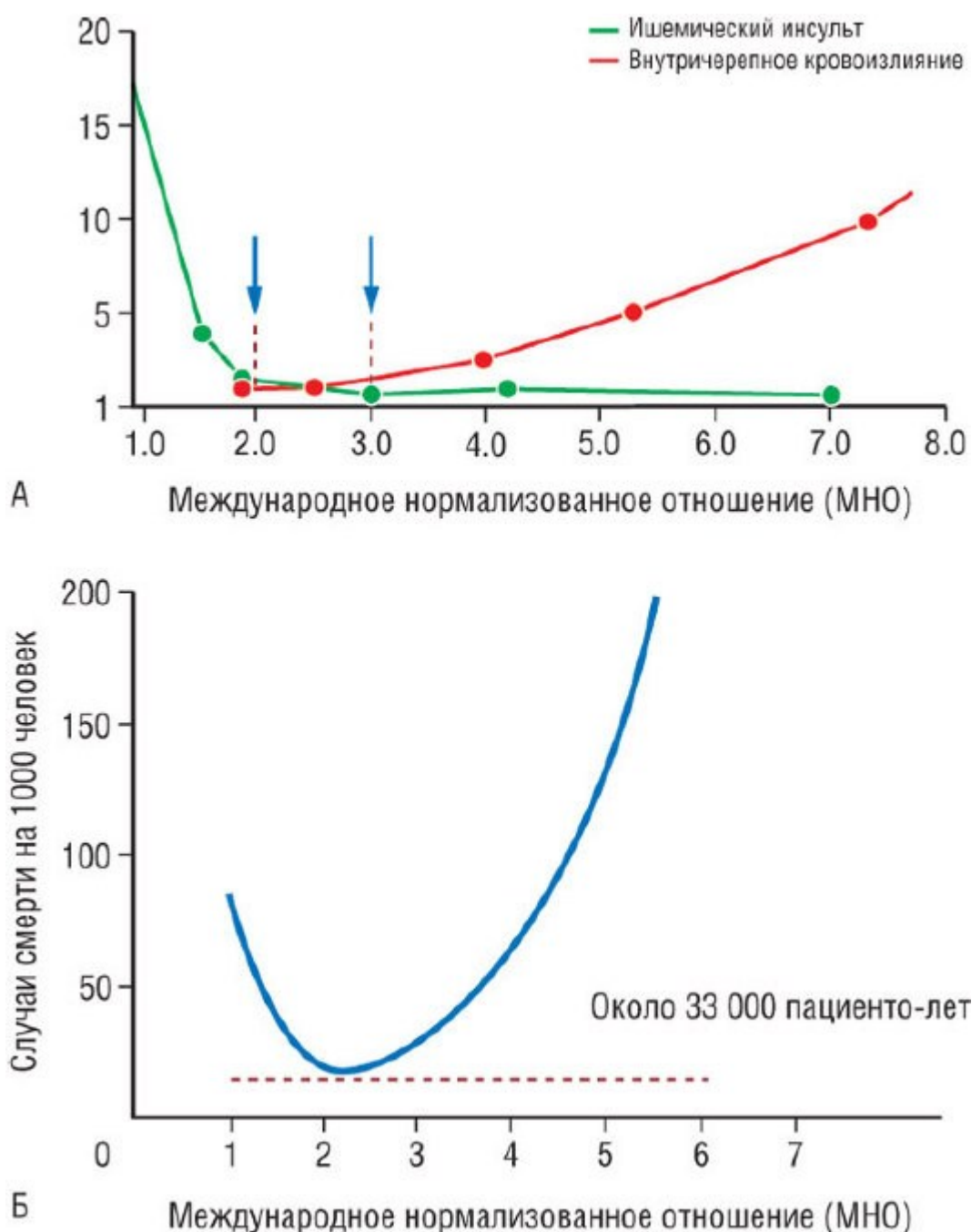


Рис. 29.23. А - соотношение вероятности ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и МНО. Изменено (с разрешения): Odén A., Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: medical record linkage study // Br. Med. J. - 2002. - Vol. 325. - P. 1073-1075. **Б** - риск смерти в течение месяца после определения МНО по отношению к уровню МНО. Синяя линия показывает риск смертности у 71-летней женщины. Горизонтальная прерывистая красная пунктирная линия показывает риск смертности для всей популяции 71-летних женщин.

Поддержание МНО в диапазоне 2-3 является сложной задачей. Одна из многих трудностей с антикоагулянтами для приема внутрь - высокая меж- и внутрииндивидуальная вариация МНО. Антикоагулянты для приема внутрь имеют значительные взаимодействия с ЛС, пищей и алкоголем. МНО может оставаться в пределах целевых значений (2-3) в течение 60-65% времени [205], но в "реальной жизни" эта цифра может оказаться <50%.

Отдельную трудность представляют собой пожилые пациенты. У пожилых (>80 лет) госпитализированных пациентов наблюдается высокая частота кровотечений, особенно в течение первых 3 мес терапии варфарином [206]. При этом повышенный риск инсульта ассоциирован с повышением риска кровотечений, что часто приводит к прекращению терапии. Было предположено поддержание более низких значений МНО (1,8-2,5) для пожилых пациентов, однако

доказательных оснований такого подхода не существует. Более того, результаты когортных исследований показали двукратное повышение риска инсульта при МНО 1,5-2,0 [207], и, таким образом, снижение целевого значения МНО не рекомендовано. Исследование BATFA продемонстрировало преимущество обычной дозы варфарина над аспирином у пожилых лиц (возраст ≥ 75 лет), независимо от категории возраста [186].

Помимо опасения кровотечений при лечении антикоагулянтами для приема внутрь, недостаточное применение этих препаратов у пациентов с неклапанной ФП [208] может быть связано с медицинскими, субъективными и организационными барьерами. В дополнение, многие пациенты могут не до конца понимать особенности течения заболевания и необходимость антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоэмболий [209].

Фармакокинетика антикоагулянтов для приема внутрь может влиять на поддержание, безопасность и эффективность МНО в целевых пределах. В этом отношении наиболее важными являются ген цитохрома $P_{450} 2C9$ (*CYP2C9*) и ген комплекса эпоксид-редуктазы витамина К (*VKORC1*). Генотипы *CYP2C9* и *VKORC1* оказывают влияние на необходимую дозу варфарина, некоторые варианты генотипа *CYP2C9* ассоциированы с кровотечениями [210]. Возможность определения мутаций в генах, кодирующих эти два протеина, может влиять на будущее дозирование антикоагулянтов для приема внутрь (подбор дозы на основании генотипирования). На вопрос, сколь важна такая дополнительная информация при аккуратном мониторинговании МНО и коррекции дозы, должны ответить текущие клинические исследования.

ВОЗМОЖНОСТИ АМБУЛАТОРНОГО И САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

Необходимость регулярного мониторингования антикоагулянтной терапии привела к развитию амбулаторной лабораторной сети, а также к развитию методов самомониторирования (рис. 29.24).



Рис. 29.24. Устройство самоконтроля МНО. CoaguChek XS® Plus system - система мониторингирования МНО и протромбинового времени.

Таким образом, пациенты могут определять уровень антикоагуляции по месту жительства (например, у врача общей практики с использованием устройства определения МНО или с отправлением образца крови в центральную лабораторию). Результат МНО сообщается пациенту по телефону с рекомендациями по изменению дозы антикоагулянтов для приема внутрь при необходимости. Персональные устройства определения МНО позволяют пациенту выполнять анализ на дому и самостоятельно корректировать дозу варфарина [211].

Самостоятельный контроль может выполняться в том случае, если пациент физически и умственно способен на проведение теста [212, 213] или если данный анализ выполняется сиделкой. Пациент должен пройти необходимое обучение у компетентного медицинского работника и впоследствии оставаться в контакте с врачом.

ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Риск инсульта и тромбоэмболий при пароксизмальной ФП изучен в меньшей степени, поскольку пациенты с данной формой аритмии представляли меньшинство (обычно <30%) в клинических исследованиях по тромбопрофилактике. В недавно проведенном крупном исследовании не было найдено различий риска инсульта между пациентами с пароксизмальной и хронической формами ФП [77].

В одном ретроспективном исследовании был проведен анализ более 25 лет наблюдения за более 400 пациентами с пароксизмальной ФП [214]. В большинстве случаев у пациентов, не получавших варфарин, тромбоэмболии встречались в раннем периоде от манифестации аритмии, в 6,8% случаев в течение месяца. Далее ежегодная частота эмболий колебалась от 0,6 до 2,6%. По мере прогрессирования аритмии к постоянной форме (наблюдалось у каждого третьего пациента) частота тромбоэмболий выросла. Различия в частоте тромбоэмболий отчасти связаны с наличием или отсутствием факторов риска инсульта.

Результаты другого исследования факторов риска эмболических событий у более 700 пациентов с пароксизмальной ФП подтвердили такую же частоту развития эмболий - 2,2% в год. События чаще возникали у мужчин старше 65 лет [77]. Немаловажно, что у пациентов без фоновых заболеваний частота эмболий была низкой (0,7% в год). В группах пациентов без терапии варфарином риск инсульта при пароксизмальной ФП был сопоставим с постоянной ФП и находился в зависимости от наличия факторов риска инсульта [171, 215]. Таким образом, в соответствии с современными руководствами, пациентам с пароксизмальной ФП следует проводить профилактику тромбоэмболий [1].

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Пациентам с ФП, получающим антикоагулянтную терапию, перед хирургическим вмешательством или инвазивной процедурой необходимо прерывание лечения антикоагулянтами для приема внутрь. До проведения операции многие хирурги требуют снижения МНО <1,5 или даже его нормализации. Таким образом, терапия антикоагулянтами для приема внутрь должна быть остановлена примерно за 5 дней до операции для необходимого снижения МНО. Прием антикоагулянтов для приема внутрь следует возобновить в "обычной" поддерживающей дозе (без нагрузочной дозы) вечером (или следующим утром) после операции при условии адекватного гемостаза. Если операция является экстренной, но МНО все еще повышено (>1,5), возможно применение малых доз витамина К (1-2 мг перорально) для нормализации МНО.

Пациенты с механическим протезом клапана сердца или с ФП высокого риска тромбоэмболий должны получать "мост-терапию" антикоагулянтами с терапевтическими дозами гепарина [либо низкомолекулярный гепарин (НМГ), либо нефракционированный гепарин (НФГ)] в течение периода прерывания терапии антикоагулянтами для приема внутрь. Ведение таких пациентов может оказаться проблематичным [216].

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И КОРОНАРНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Наблюдается рост количества пациентов с ФП, у части из них могут возникать ОКС. С учетом ассоциации ФП с ИБС у некоторых пациентов с ФП может потребоваться проведение коронарной ангиопластики (ЧТА) с возможной установкой стента. Современное руководство по ОКС и/или ЧТА рекомендует использование комбинации аспирина + клопидогрел после ОКС (9-12 мес) и после стентирования (4 нед при имплантации металлических стентов и 6 мес и более при имплантации стентов с лекарственным покрытием).

Однако доказательная база выбора оптимальной антитромботической терапии у пациентов с ФП ограничена, тройная терапия (антикоагулянт для приема внутрь, аспирин и клопидогрел) может сопровождаться существенными кровотечениями. Наиболее крупное когортное исследование [217] показало, что отсутствие лечения антикоагулянтами для приема внутрь было ассоциировано с повышением смертности и серьезных неблагоприятных сердечных событий, с отсутствием значимой разницы в частоте кровотечений между группами терапии антикоагулянтами для приема внутрь и без нее.

Текущие рекомендации указывают на необходимость воздержания от использования стентов с лекарственным покрытием и тройная терапия (антикоагулянт для приема внутрь, аспирин, клопидогрел) должна проводиться в течение короткого периода с последующей длительной терапией антикоагулянтами для приема внутрь плюс один антиагрегант [218, 219].

ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Учитывая распространенность бессимптомной формы ФП, острое нарушение мозгового кровообращения часто может быть первым проявлением ФП. Данные по ведению таких пациентов в клинических исследованиях ограничены. Существует общее соглашение, что после развития кардиоэмболического инсульта пациенты имеют высокий риск повторного эмболического нарушения мозгового кровообращения в пределах первых двух недель. Однако антикоагуляция в острой фазе может приводить к внутричерепным кровоизлияниям или геморрагической трансформации инфаркта. У большинства пациентов с ФП, перенесших малый инсульт или транзиторную ишемическую атаку, антикоагуляцию следует начинать примерно на 2-й неделе. Антикоагуляция может быть начата раньше, после проведения визуализирующих исследований мозга, исключающих внутричерепное кровотечение.

ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

На сегодняшний день проведено недостаточное количество крупных проспективных наблюдательных исследований по частоте инсульта при ТП. Однако в одном крупном проспективном исследовании у пожилых пациентов с ТП было показано, что риск инсульта сопоставим с таковым при ФП [219]. Таким образом, тромбопрофилактику у пациентов с ТП следует проводить в соответствии с рекомендациями по ФП [185].

БЕРЕМЕННОСТЬ

Изредка ФП может встречаться у беременных женщин, особенно при заболеваниях клапанов сердца, протезированных клапанах сердца или венозных тромбоэмболиях. С пациенткой следует проводить тщательное обсуждение потенциального риска и преимуществ любого антикоагулянта. Необходимо тесное сотрудничество кардиолога и акушера.

Антикоагулянты для приема внутрь обладают тератогенным эффектом, и во многих случаях на время I триместра беременности препарат должен быть заменен на НФГ или НМГ [221]. Беременная пациентка с ФП и механическим протезом, которая предпочитает прекращение терапии варфарином между 6-й и 12-й неделями гестации, должна получать длительное в/в лечение НФГ, подобранную дозу НФГ или подобранную дозу НМГ [222]. Прием антикоагулянтов для приема внутрь можно возобновлять во II триместре, но с учетом небольшого повышения риска тератогенного влияния. Для беременной женщины с острым венозным тромбозом, п/к введение НМГ или НФГ должно быть продолжено в течение всей беременности; антикоагулянтную профилактику необходимо продолжать в течение как минимум 6 нед после родов [221].

КАРДИОВЕРСИЯ

При планировании кардиоверсии у пациентов с длительностью ФП более 48 ч необходима полная антикоагулянтная терапия, поскольку широко известен риск эмболий после восстановления ритма [185]. Несмотря даже на эту предосторожность, эмболии осложняют 2% электрических кардиоверсий [223] и клинически манифестируют в течение первых нескольких дней после восстановления синусового ритма (рис. 29.25).

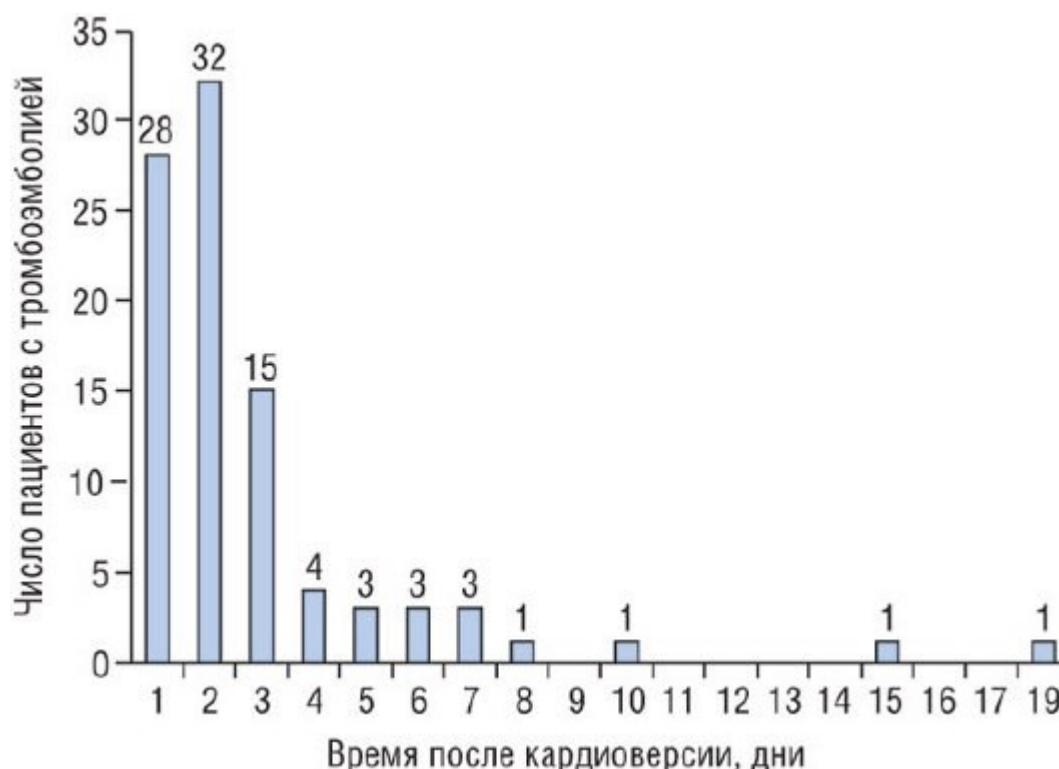


Рис. 29.25. Интервал между кардиоверсией и тромбозомболическими событиями у 92 пациентов. Источник (с разрешения): Berger M., Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 82. - P. 1545-1546.

Механизм эмболий после кардиоверсии сложен. Ранее существовавшие тромбы могут смещаться с эндокардиальной поверхности при смене ритма предсердий на более медленный и регулярный. После кардиоверсии механическая функция миокарда предсердий восстанавливается только через некоторое время ("станнирование предсердий"), тем самым предрасполагая к формированию тромбов. Более того, активируются процессы коагуляции и активации тромбоцитов, что приводит к склонности тромбообразования в раннем периоде после кардиоверсии.

Важность адекватного уровня антикоагуляции на момент кардиоверсии необходимо обсудить дополнительно. В исследовании >2500 попыток плановой электрической кардиоверсии у 2000 пациентов не отмечалось ни одного случая эмболии при уровне МНО выше 2,4 [224]. В противовес этому эмболии встречались значительно чаще при более низком МНО, и их количество увеличивалось пропорционально снижению МНО.

Согласно текущим рекомендациям, терапия антикоагулянтами для приема внутрь (МНО 2-3) должна проводиться в течение как минимум 3 нед до кардиоверсии у пациентов с длительностью ФП более 48 ч или с неизвестной давностью аритмии [185]. Профилактика тромбозов рекомендована вне зависимости от вида кардиоверсии (фармакологическая или электрическая). Антикоагуляция должна продолжаться как минимум 4 нед после кардиоверсии. У пациентов с наличием факторов риска инсульта или с высоким риском рецидива ФП обычно требуется длительная терапия антикоагулянтами для приема внутрь.

КАРДИОВЕРСИЯ С ЧРЕСПИЩЕВОДНЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ

Трех-четыре недельный период адекватной антикоагуляции может быть укорочен при условии использования чреспищеводной эхокардиографии. Этот метод может не только выявить тромбы в ушке или самом ЛП, но и определить индикаторы формирования тромбов, такие как спонтанное эхоконтрастирование или атеросклеротическое поражение аорты. Безопасность и применимость кардиоверсии с контролем чреспищеводной эхокардиографии были многократно подтверждены [225, 226]. После исключения наличия тромбов можно начать антикоагуляцию с НМГ [226, 227], выполнять кардиоверсию и продолжать затем антикоагуляцию, как указано выше. После возобновления пероральной антикоагуляции введение НМГ продолжается до момента достижения терапевтических значений МНО.

НЕМОЙ ИНСУЛЬТ

Анамнез перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки - наиболее грозный фактор риска повторного цереброваскулярного события. Поскольку инсульт у пациентов с ФП носит в основном эмболический характер, детекция бессимптомных мозговых эмболов может выявлять пациентов высокого риска. Распространенность немых мозговых инфарктов при КТ мозга у пациентов с ФП без неврологического дефицита варьирует от 15 до 25% в исследованиях SPINAF и SPAF (Stroke Prevention Atrial Fibrillation / Предупреждение инсульта при фибрилляции предсердий) [228, 229].

Транскраниальное доплеровское УЗИ может помочь идентифицировать асимптомных пациентов с активным источником эмболий или пациентов с уже перенесенным инсультом, которые имеют высокий риск повторного инсульта. В течение 1-часового билатерального доплеровского мониторингирования средних мозговых артерий частота эмболизации составляла 13% у пациентов с ранее перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой при ФП и 16% у пациентов без анамнеза цереброваскулярных событий [230]. Частота выявления эмболических признаков была выше у пациентов, не получавших антикоагуляции, по сравнению с пациентами на варфарине (11,9% против 1,5%) [231].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Поскольку большинство тромбов образуется в ушке ЛП [181], были разработаны различные методы элиминации ушка ЛП как возможного источника тромбоэмболий. В исследовании более чем на 400 пациентах были описаны результаты резекции ушка ЛП при хирургических операциях на сердце (по другим причинам) [231]. Не отмечалось ни одного случая инсульта после операции и высказывалось предположение, что ушко ЛП должно быть резецировано "каждый раз, когда открывается грудная клетка".

Другие нефармакологические методы элиминации ушка ЛП, как возможного места локализации тромбов, в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний. Сюда относятся торакоскопическая облитерация ушка ЛП и эндокардиальная окклюзия ушка ЛП с использованием различных устройств [199, 232]. На рис. 29.26 представлены два устройства для введения в ушко ЛП с целью профилактики тромбообразования и последующего инсульта. На собрании Американского кардиологического колледжа в 2009 г. было представлено исследование PROTECT AF (Randomized Prospective Trial of Percutaneous LAA Closure vs Warfarin for Stroke Prevention in AF / Рандомизированное проспективное исследование чрескожного закрытия ушка ЛП против варфарина для профилактики инсульта при ФП). По результатам исследования частота инсульта от всех причин и смертности от всех причин при использовании устройства WATCHMAN не была хуже, чем терапии варфарином, при более низком риске геморрагического инсульта. Однако отмечались ранние опасные события, особенно перикардальные кровоизлияния.

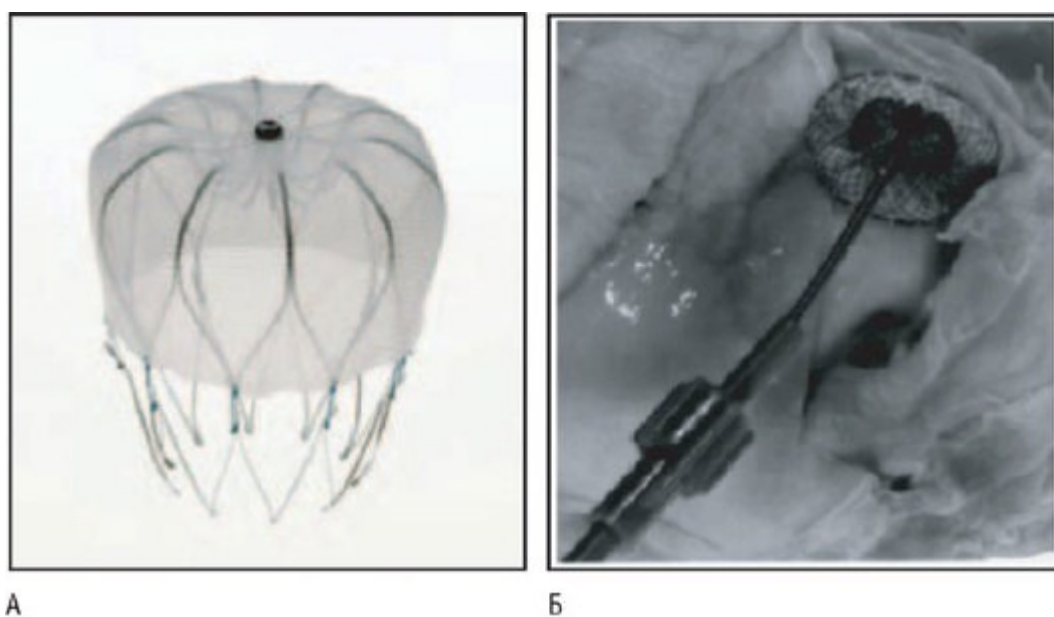


Рис. 29.26. Пример двух устройств для окклюзии ушка левого предсердия: Watchman (А) и Amplatz (Б).

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Фундаментальные принципы фармакологической терапии при ФП, помимо антикоагуляции и лечения фоновых состояний, включают купирование аритмии и поддержание синусового ритма, предупреждение рецидивов ФП (вторичная профилактика) и контроль частоты желудочковых сокращений во время ФП. Анти-аритмические препараты могут использоваться для контроля ритма как единственный метод или в сочетании с катетерной абляцией или электрической кардиоверсией. Профилактика и эффективное лечение состояний, часто ассоциированных с развитием ФП (артериальная гипертензия и ХСН), могут предупреждать появление ФП (первичная профилактика) или снижать частоту рецидивов, замедлять прогрессирование к постоянной форме ФП (вторичная профилактика) [233]. Лечение фоновых заболеваний сердца для профилактики ремоделирования предсердий и формирования субстрата ФП часто называют "терапией вверх по течению" [34].

ПОДДЕРЖАНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЕМ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

При ФП лечение можно проводить двумя путями:

- восстановление и поддержание синусового ритма ("контроль вида ритма" = "*rhythm control*");
- терапия с контролем частоты ритма во время аритмии ("контроль частоты ритма" = "*rate control*").

Синусовый ритм обладает свойством физиологического контроля частоты ритма и нормальной функции клапанов сердца. Поддержание синусового ритма, вероятно, является идеальным подходом как для профилактики инсульта, так и для уменьшения выраженности симптомов и улучшения выживаемости. Однако было показано, что длительное поддержание синусового ритма - трудная задача из-за высокой частоты рецидивов, временных и финансовых затрат (по причине высокой стоимости антиаритмических препаратов и необходимости частых госпитализаций, например, для кардиоверсии) и не лишено осложнений. Наиболее частые ограничения стратегии поддержания синусового ритма - малая эффективность в отдаленном периоде и побочные эффекты антиаритмических препаратов (например, проаритмогенный эффект и токсичность), которые могут перечеркнуть исходное превосходство синусового ритма перед ФП [234].

Преимущества контроля частоты ритма - простота, доступность и низкая стоимость, хотя у некоторых пациентов адекватный контроль частоты может оказаться непростым и не уменьшать симптомы болезни, связанные с аритмией, а иногда даже вызывает побочные эффекты (например, брадикардия или усугубление СН) и увеличение смертности [234, 235].

СРАВНЕНИЕ КАРДИОВЕРСИИ И КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ РИТМА

В нескольких рандомизированных проспективных исследованиях напрямую сравнивались стратегии поддержания ритма и контроля частоты ритма (табл. 29.8). Наиболее важными исследованиями были AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow up Investigation of Rhythm Management / Наблюдение при поддержании ритма при фибрилляции предсердий) [237], исследование RACE (RAtE Control versus Electrical Cardioversion / Контроль частоты ритма против электрической кардиоверсии) [238], AF-CHF (Atrial Fibrillation Congestive Heart Failure / Фибрилляция предсердий при застойной сердечной недостаточности) [239]. Также проведена целая серия пилотных исследований, среди которых следует отметить: PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation / Фармакологическое вмешательство при фибрилляции предсердий) [240], STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation / Стратегии лечения фибрилляции предсердий) [241] и HOT-CAF (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation / Как лечить хроническую фибрилляцию предсердий) [242]. В сущности, все исследования показали, что первичный подход к контролю частоты ритма был не хуже, чем стратегия поддержания синусового ритма. Метаанализ не выявил значимого различия в смертности между двумя стратегиями [243].

Таблица 29.8. Исследования контроля частоты ритма против поддержания синусового ритма при фибрилляции предсердий

Исследование	PIAF	STAF	HOT-CAF	RACE	AFFIRM	AF-CHF	Мета-анализ†
Количество	252	200	205	522	4060	1376	5239

пациенто в							
Наблюде -ние, год	1	1,6	1,7	2,3	3,5	3,1	-
Первичн ая конечная точка	Уменьшен ие выраженно сти клинически х проявлени й	Сочетан ие СВП, сер- дечно- сосу- дистые события, СЛР, ТЕ	Сочетание СВП, тромбоэмбо лии, кровотечени е	Сочетание ССС, госпитализа ций по поводу ССЗ, тромбоэмбо лии, кровотечени я, электро- кардио- стимуляции, побочных эффектов ААП	Смертность от всех причин	Сердечно- сосудистая смертност ь	-
Разница при первично й конечной точке	Симптомат ика улучшилас ь у пациентов с 70 КР против 76 КЧ ($p=0,317$)	5,54%/го д против 6,09%/го д КР против КЧ ($p=0,99$)	Нет различий (отношение шансов 1,98, 95% ДИ, 0,28-22,3; $p > 0,71$)	22,6% против 17,2% КР против КЧ (отношение рисков, 0,73; 90% ДИ, 0,53- 1,01; $p=0,11$)	23,8% против 21,3% КР против КЧ (отношение рисков, 1,15; 95% ДИ, 0,99-1,34; $p=0,08$)	27% против 25% КР против КЧ (отношени е рисков, 1,06; 95% ДИ, 0,86- 1,3; $p=0,59$)	-
Летально сть	Не определен а	2,5%/год против 4,9%/год КР против КЧ	3 (2,9%) против 1 (1%) КР против КЧ	6,8% против 7% КР против КЧ (для ССС)	То же	32% против 33% КР против КЧ ($p=0,68$)	14,6% против 13% КР против КЧ (отноше ние шансов 0,87; 95% ДИ, 0,74- 1,02; $p=0,09$)
Тромбо- эмболи- ческие события	Не определен ы	3,1%/год против 0,6%/год КР против КЧ	3 (2,9%) против 1 (1%) КР против КЧ	7,9% против 5,5% КР против КЧ	Инсульт: 7,1% против 5,5% КР против КЧ ($p=0,79$); неблагоприя тные события: 0,4% против	3% против 4% КР против КЧ ($p=0,32$)	3,9% против 3,5% КР против КЧ (отноше ние шансов

					0,5% КР против КЧ ($p=0,62$)		0,50; 95% ДИ, 0,14- 1,83; $p=0,3$)
СН	Не определен а	Улучшен ие: 16 против 26; ухудшен ие: 39 против 29 КЧ против КР ($p=0,18$)	Нет различия	4,5% против 3,5% КЧ против КР	2,7% против 2,1% КЧ против КЧ ($p=0,58$)†	28% против 31% КЧ против КР ($p=0,17$)	-
Госпита- лизации	69% против 24% КР против КЧ ($p=0,001$)*	54% против 26% КР против КЧ ($p < 0,001$)	1,03 против 0,05 на пациента КР против КЧ ($p < 0,001$)	Больше при КР (для КПТ)	80% против 73% КР против КЧ ($p < 0,001$)	В течение первого года, 46% против 39% КР против КЧ ($p=0,0063$)	-
Качество жизни	Нет различий	Нет различий	Не определена, но лучше функционал ьная способность при КР	Нет различий	Нет различий, но есть тенденция к лучшей функциональ ной способности при КР	Еще нет данных	-
Другие находки	Лучше толерантн ость к физическо й нагрузке, но и больше побочных эффектов при ААП при КР (25% против 14%; $p=0,036$)	18 из 19 достигли конечно й точки, когда у пациент ов была ФП	При КР лучше толерантнос ть к физической нагрузке ($p < 0,001$), меньше размеры ЛП и ЛЖ, лучше систолическ ая функция ЛЖ	При анализе лечения: больше ССЗ при КР; меньше размеры ЛП и ЛЖ, лучше систолическ ая функция при КР	При анализе лечения: поддержание синусового ритма ассоциирова но с меньшей летальность ю (отношение рисков, 0,53; 95% ДИ, 0,39-0,72; $p < 0,0001$)	При анализе лечения: нет лучшей выживаем ости при поддержан ии синусового ритма (отношени е рисков, 1,11; 95% ДИ, 0,78- 1,58; $p=0,568$)	-

Примечания: * - включая кардиоверсию; † - представлено как побочный эффект; ‡ - анализ летальности: AFFIRM, HOT CAFÉ, PIAF, RACE, STAF.

Метаанализ ишемического инсульта: AFFIRM, HOT CAFÉ, STAF.

Обозначения: ААП - антиаритмические препараты; СВП - смертность от всех причин; AF-CHF - Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (ФП и ХСН; AFFIRM - Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (Наблюдение за тактикой контроля ритма при ФП); СЛР - сердечно-легочная реанимация; CCC - сердечно-сосудистая смерть; КРТ - кардиоверсия постоянным током; HOT CAFÉ - How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (Как лечить ФП); PIAF - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (Фармакологическое лечение ФП); RACE - Rate Control versus Electrical Cardioversion (Контроль частоты против электрической кардиоверсии); КЧ - стратегия контроля частоты ритма; КР - стратегия контроля ритма (поддержания синусового ритма); STAF - Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (Стратегии лечения ФП).

В исследовании AF-CHF сравнивались стратегии контроля частоты ритма и поддержания синусового ритма у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и СН II-IV ФК по NYHA (рис. 29.27) [239].

Исследование показало отсутствие преимущества от стратегии поддержания синусового ритма (в основном с использованием амиодарона) на фоне оптимальной терапии в отношении сердечно-сосудистой смертности (первичный исход), а также вторичных исходов (общая смертность, ухудшение СН, инсульт и госпитализация). Сердечно-сосудистая смертность была отмечена в 26,7% среди пациентов группы поддержания синусового ритма и в 25,2% в группе контроля частоты ритма.

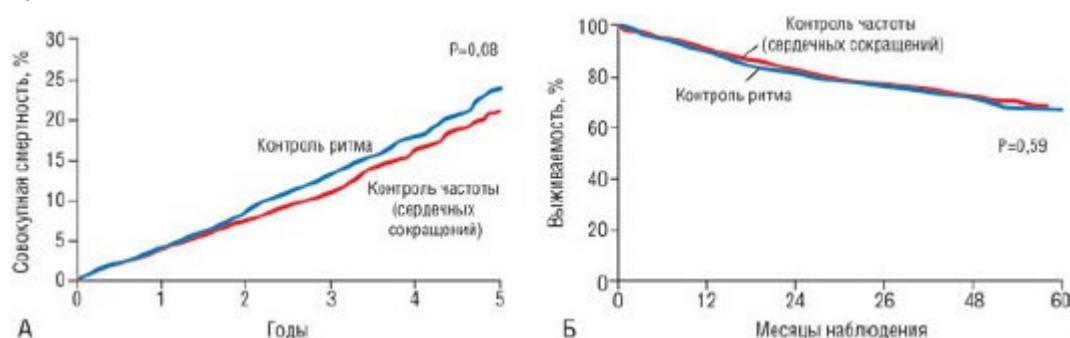


Рис. 29.27. Летальность от всех причин при тактике контроля частоты ритма и тактике контроля ритма - часть исследования AFFIRM (А). Смертность от сердечно-сосудистого заболевания при тактике контроля частоты ритма и тактике контроля ритма - часть исследования AF-CHF (Б). В исследовании AFFIRM больше летальных исходов было в группе контроля ритма (356/2027, т.е. 26,9%), чем в группе контроля частоты (310/2027, т.е. 25,9%), но разница статистически недостоверна. В исследовании AF-CHF 182 из 682 пациентов (27%) в группе контроля ритма умерли от сердечно-сосудистых причин в сравнении с 175 из 694 пациентов (25%) в группе контроля частоты ритма. AFFIRM - Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (Исследование результатов поддержания ритма при ФП). AF-CHF - Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure (ФП и ХСН). Источники (с разрешения): Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347. - P. 1825-1833 и Roy D, Talajic M, Nattel S. et al. for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 2667-2677.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КАРДИОВЕРСИИ

Контроль частоты ритма в качестве первичной стратегии в настоящее время принят в старшей группе пациентов, у пациентов с малоподвижным образом жизни и у асимптомных (или "мало симптомных") пациентов (EHRA I-II), у которых аритмия регистрируется в течение многих лет, без выраженного нарушения функции ЛЖ и с сохраненной переносимостью физической нагрузки. После исследования AF-CHF контроль частоты ритма - оправданный первичный метод лечения пациентов с СН, которые не имеют выраженных жалоб и у которых не наблюдается ухудшения функционального класса СН. Поддержание синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов, кардиоверсии или абляции остается методом выбора у пациентов с недавно начавшейся ФП, а также у молодых и активных пациентов.

Анализ исходов на фоне лечения в исследовании AFFIRM показал снижение риска смерти от всех причин на 47% в случае поддержания синусового ритма, независимо от стратегии лечения [244]. Если бы были доступны более безопасные и эффективные антиаритмические препараты, синусовый ритм мог бы еще более улучшить результаты лечения. Многие новые

антиаритмические препараты сейчас находятся на стадии клинических испытаний (рис. 29.28) [107].

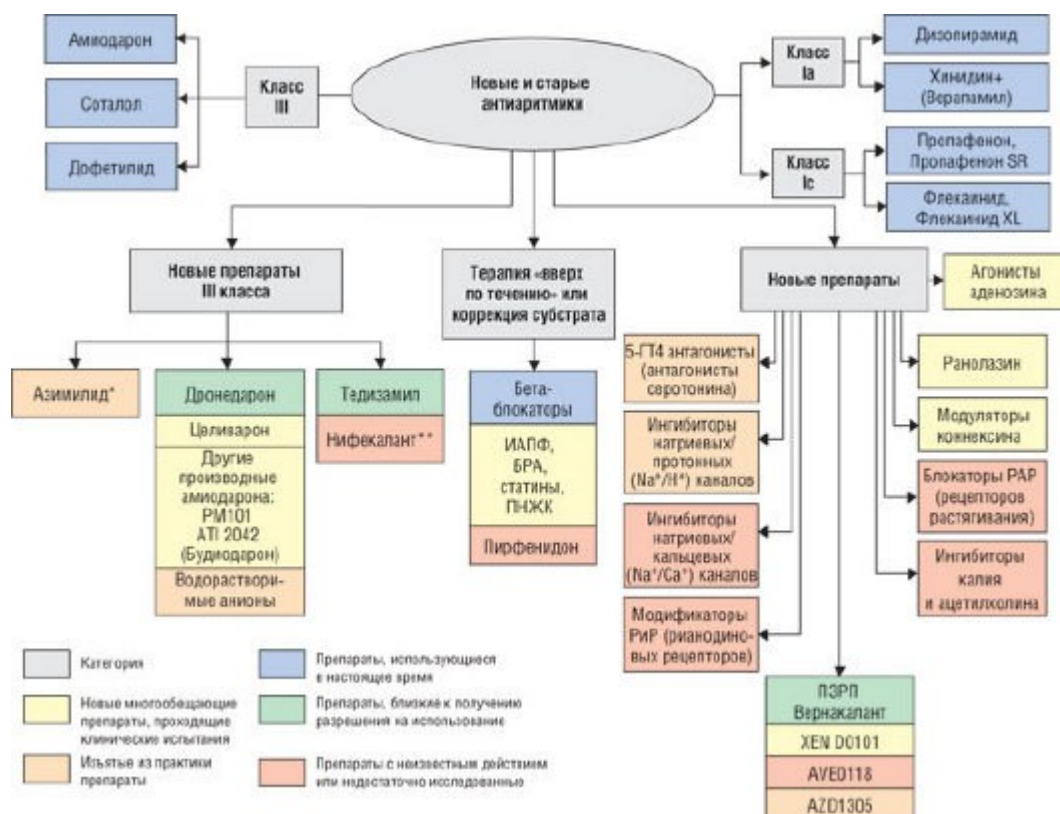


Рис. 29.28. Антиаритмические препараты при ФП. * Азимилид^Р не используется для лечения ФП, его использование у пациентов с ИКД еще изучается. ** Нифекалант^Р используется в Японии главным образом для прерывания желудочковой тахикардии. ПЗРП - препараты замедляющие реполяризацию предсердий; ГТ - гидрокситриптами^Р; ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты; РиР - рецепторы рианодина; РАР - рецепторы активирующиеся при изменении объема. Источник (с разрешения): Savelieva I., Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches // Europe. - 2008. - Vol. 10. - P. 647-665.

ВЫБОР АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Выбор антиаритмического препарата для кардиоверсии, а также для длительного лечения ФП зависит от фонового заболевания сердца (рис. 29.29) [1]. Антиаритмические препараты Ic класса (пропафенон и флекаинид) и III класса (соталол и ибутилид) рекомендованы для кардиоверсии ФП у пациентов с умеренными органическими заболеваниями сердца или артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда ЛЖ. Эти препараты не рекомендованы пациентам с анамнезом СН, ИМ с дисфункцией ЛЖ и выраженной гипертрофией ЛЖ. Амиодарон и дофетилид^Р (дофетилид^Р недоступен за пределами США) могут использоваться у пациентов с симптомами СН и известным заболеванием сердца. Хотя для приема внутрь хинидин и для приема внутрь или инъекционный прокаинамид (Ia класс) все еще доступны, во всем мире их применение значительно снижается. Хинидин в виде фиксированной комбинации с верапамилом имеет ограниченное использование.

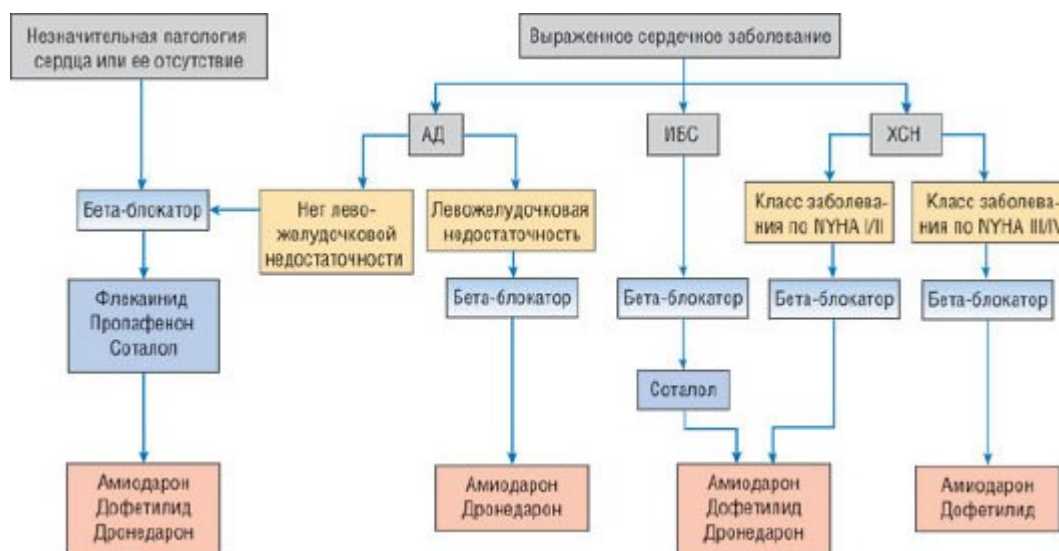


Рис. 29.29. Выбор антиаритмического препарата для предупреждения приступов ФП в зависимости от имеющейся сердечно патологии.

КОГДА НАЗНАЧАТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Чтобы ответить на вопрос, где начинать терапию антиаритмическими препаратами, необходимо взвесить риск и пользу лечения. У пациентов с ожидаемым риском побочных эффектов (например, пациент с врожденным удлинением интервала Q-T или пациент с синдромом тахикардии-брадикардии) не следует начинать антиаритмическую терапию вне стационара. Для некоторых антиаритмических препаратов, например дофетилида^P, существует формальное требование о начале терапии в стационаре.

Если не учитывать проаритмогенный эффект и формальные предписания, амбулаторное начало терапии более удобно и экономически выгодно. Например, это касается перорального пропафенона и флекаинида (обычно в комбинации с препаратами, замедляющими АВ-проводение для предотвращения частых сокращений желудочков при возникновении ТП) у пациентов с изолированной ФП или ФП, ассоциированной с гипертензией без значимой гипертрофии ЛЖ. Терапия амиодароном может быть безопасно начата амбулаторно, с учетом длительного периода полувыведения и низкой вероятностью возникновения двунаправленной ЖТ. Для контроля частоты ритма, интервалов P-R и Q-T (соталол, амиодарон, дофетилид^P), длительности комплекса QRS (флекаинид, пропафенон) и оценки эффективности лечения должен быть организован амбулаторный контроль ЭКГ и/или транстелефонный контроль ЭКГ. В том случае, если терапия соталолом начата вне стационара, начальная доза должна быть небольшой, а при дальнейшей титрации следует ориентироваться на частоту ритма и интервал Q-T.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ

Кардиоверсия с использованием антиаритмических препаратов обычно эффективна при условии раннего начала, то есть в пределах недели, а возможно даже 3 дней, от возникновения ФП. В пределах 24-72 ч около 45% пациентов с ФП могут самостоятельно восстанавливать ритм [245] при помощи антиаритмических средств в 70% [245-247].

Систематический анализ плацебо-контролируемых исследований по фармакологической кардиоверсии ФП показал, что среди пациентов с ФП длительностью <24 ч в 66% случаях ритм восстанавливается спонтанно, по сравнению с 17% у пациентов с ФП большей длительности (отношение шансов 1,8) [246].

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ "ТАБЛЕТКА В КАРМАНЕ"

У пациентов без органических заболеваний сердца или с незначительной патологией и относительно нечастыми (реже чем 1 раз в месяц) симптоматическими пароксизмами ФП с явным началом, которые не вызывают серьезных гемодинамических нарушений (например, гипотензии), однократная нагрузочная доза пропафенона или флекаинида может быть использована для кардиоверсии [248]. В доказательство концепции пациенты с пароксизмальной ФП, которые получали успешную терапию в стационаре пероральными препаратами пропафенона или флекаинида, были инструктированы на прием однократной дозы соответствующего препарата в

пределах 5 мин от начала сердцебиения. Такая стратегия "таблетка в кармане" привела к снижению количества посещений пациентами врача и количества госпитализаций, несмотря на сохранение частоты эпизодов аритмии [249].

Опыт применения данного подхода ограничен, и ни один препарат не лицензирован для самолечения приступов аритмии. Поскольку существует опасность развития ТП с АВ-проведением 1:1, расширения комплекса QRS и иногда дисфункции ЛЖ, необходимо сначала тестировать эффективность и безопасность препаратов в стационаре. Более того, рекомендуется комбинировать эти препараты с препаратами, замедляющими АВ-проведение, например β -адреноблокаторами, верапамилом или дилтиаземом. Возникновение ТП было отмечено в 5-6% случаев при приеме нагрузочной дозы перорального пропafenона или флекаинида с целью купирования ФП [250].

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КАРДИОВЕРСИИ

В/в препараты **пропafenона** и **флекаинида** обладают высокой купирующей способностью при длительности ФП <72 ч. Частота восстановления ритма 80-90% в пределах часа после начала инфузии [251-253]. При пероральном приеме в качестве нагрузочной дозы (450-600 мг для пропafenона, 200-300 мг для флекаинида) восстановление синусового ритма происходит позже, но частота восстановления ритма (70-80% в течение 8 ч) сопоставима с таковой при в/в введении [250, 254-259]. Препараты менее эффективны для купирования ФП, продолжающейся >7 дней.

Препараты Ic класса неэффективны для купирования ТП. Они замедляют проведение в цикле *re-entry* и увеличивают длительность цикла ТП, но редко купируют его. Купирующая способность этих препаратов находится на уровне 13-40% [260].

Ибутилид обладает умеренной эффективностью для кардиоверсии ФП и более эффективен для купирования ТП (31-44% против 56-70%) [261, 262]. Препарат доступен только для в/в применения и обычно вводится 1 мг болюсом в течение 10 мин. Для кардиоверсии могут потребоваться более высокие дозы ибутилида: однократный болюс 2 мг или два последовательных введения 1 мг [261, 263, 264]. Антиаритмический эффект ибутилида снижается, если аритмия персистирует более 7 дней.

Ибутилид удлиняет интервал Q-T и может индуцировать желудочковые нарушения ритма. В исследованиях по изучению ибутилида частота возникновения полиморфной или двунаправленной ЖТ, требующей электрической кардиоверсии, составила 0,5-1,7%, а частота возникновения ЖТ со спонтанным купированием - 2,6-6,7% [262, 265]. Недостаточно данных для рекомендации к применению у пациентов с выраженным органическим заболеванием сердца, так как многие контролируемые исследования ибутилида включали только пациентов с легкими или умеренными фоновыми заболеваниями.

Пероральная форма дофетилида^P интенсивно исследовалась и была расценена как безопасная и относительно эффективная для фармакологической кардиоверсии ФП, включая длительные формы аритмии >7 дней. Два проспективных исследования среднего размера, SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide / Исследование дофетилида при симптомной фибрилляции предсердий) и EMERALD (European and Australian Multicenter Evaluative Research on Dofetilide / Европейское и австралийское многоцентровое исследование оценки дофетилида) показали умеренную эффективность при кардиоверсии (30%) персистирующей ФП с использованием высоких доз (1000 мкг дважды в день) перорального дофетилида^P. Спонтанное купирование аритмии наблюдалось в 1,2% случаев на фоне плацебо [266] и в 5% случаев при терапии соталолом [267].

Объединенный анализ результатов исследований DIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide, Датское исследование аритмии и смертности на дофетилиде) у пациентов с симптомной ХСН (DIAMOND-CHF^P) или ИМ со снижением функции ЛЖ (DIAMOND-MI) показал, что пероральная форма дофетилида^P не влияла на смертность. Была продемонстрирована большая частота купирования аритмии (44% против 14%) [236].

Дофетилид^P вызывает удлинение интервала Q-T и некоторый риск развития двунаправленной ЖТ. Влияние на интервал Q-T зависит от дозы; проаритмия обычно возникает в пределах первых 2-3 дней от начала терапии. Таким образом, необходимо начинать терапию дофетилидом^P в стационаре, и пациентов следует мониторировать как минимум 3 дня. Доза дофетилида^P должна быть подобрана в зависимости от клиренса креатинина (табл. 29.9).

Таблица 29.9. Антиаритмические препараты для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Препарат	Путь введения	Доза	Класс	Уровень доказательности	Класс	Уровень доказательности	Потенциальные побочные эффекты
Флекаинид	Для приема внутрь или в/в	Нагрузочная доза 200-300 мг или 1,5-3,0 мг/кг за 10-20 мин	I	A	IIb	B	ТП с быстрым проведением; желудочковая проаритмия у пациентов с миокардиальной ишемией; возможно ухудшение функции желудочков при органическом заболевании сердца
Пропафенон	Для приема внутрь или в/в	Нагрузочная доза 450-600 мг или 1,5-2,0 мг/кг за 10-20 мин	I	A	IIb	B	
Ибутилид	В/в	1 мг за 1 мин; повтор, если требуется 1 мг	IIa	A	IIa	A	Увеличение интервала Q-T; двунаправленная ЖТ; гипотензия
Соталол	В/в	1-1,5 мг/кг	III	A	III	B	Увеличение интервала Q-T; двунаправленная ЖТ; брадикардия; гипотензия
	Для приема внутрь	80 мг начальная доза; затем 160-320 мг в поделенных дозах	IIb	B	III	B	
Дофетилид ^Р	Для приема внутрь	125-500 мг дважды в день*	I	A	I	I	Увеличение интервала Q-T; двунаправленная ЖТ; противопоказан, если клиренс креатинина <2 мл/ мин
Амиодарон	Для приема внутрь или в/в	В стационаре: 1200-1800 мг в день в поделенных дозах до 10 г суммарно; затем 200-400 мг ежедневно. Амбулаторно: 600-800 мг ежедневно до 10 г суммарно; затем 200-400 мг ежедневно 5-7 мг/кг за 30-	IIa	A	IIa	A	Гипотензия; брадикардия; удлинение интервала Q-T; двунаправленная ЖТ (риск <1%); флебит (в/в); расстройства ЖКТ; запоры (при пероральном приеме); мультиорганный токсичность при длительном приеме

		60 мин в/в; затем 1200- 1800 мг ежедневно через рот до 10 г суммарно; затем 200- 400 мг ежедневно					
Проко- аинамид (новока- инамид)**	В/в	1000 мг за 30 мин (33 мг/ мин) с последующей инфузией 2 мг/ мин	IIb	B	IIb	C	Расширение комплекса <i>QRS</i> ; двунаправленная ЖТ; быстрое трепетание предсердий

Примечания: * - доза зависит от клиренса креатинина: >60 мл/мин - 500 мг; 40-60 мл/мин - 250 мг; 20-40 мл/мин - 125 мг дважды в день; противопоказано при клиренсе креатинина <20 мл/мин; ** - ограниченное использование или отмена препарата.

В/в форма **соталола** (1-1,5 мг/кг) неэффективна для острой фармакологической кардиоверсии ФП. Частота купирования составляет 10-20% и не отличается от плацебо [261, 262, 268, 269]. Антифибрилляторный эффект соталола ограничен обратной зависимостью его действия от предсердной рефрактерности: соталол удлиняет эффективный рефрактерный период предсердий при нормальной или низкой частоте сокращений предсердий, но не во время быстрой ФП.

Доказано, что пероральная форма соталола способствует восстановлению синусового ритма и может контролировать частоту желудочковых сокращений у пациентов, ожидающих электрической кардиоверсии. В исследовании SAFE-T (Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy / Эффективность соталола и амиодарона при фибрилляции предсердий) у 24,2% пациентов с персистирующей ФП, получавших соталол, восстановился синусовый ритм в течение 28 дней, по сравнению с 27,1% при терапии амиодароном и только у 0,8%, получавших плацебо [19].

Неблагоприятные эффекты соталола включают гипотензию, брадикардию, удлинение интервала *Q-T* и желудочковые проаритмии (двунаправленная ЖТ). Бради-кардия и гипотензия были наиболее частыми проявлениями при в/в введении соталола [19]. Риск проаритмо-генного эффекта повышается при наличии гипертрофии ЛЖ и при ХПН. Препарат противопоказан в этих ситуациях.

Амиодарон принято считать относительно безопасным препаратом для острой фармакологической кардиоверсии, и это препарат выбора у пациентов с выраженными фоновыми заболеваниями сердца. Амиодарон не имеет негативного инотропного эффекта, он контролирует частоту желудочковых сокращений и ассоциирован с низкой частотой возникновения двунаправленной ЖТ. В метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований, в сумме включавших 1174 пациентов, эффективность амиодарона (при вычитании эффекта плацебо) составляла 44%, но момент восстановления ритма был замедлен до 24 ч [270]. В/в введение амиодарона с последующим переходом на прием внутрь поддерживающей дозы повышает вероятность купирования аритмии [271].

Исследование смертности и заболеваемости CHF-STAT (Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy / Исследование выживаемости при застойной сердечной недостаточности на антиаритмической терапии) у пациентов со средней ФВ ЛЖ 25% показало, что длительное лечение амиодароном в дозе 400 мг в сутки в течение первого года и 300 мг в сутки в дальнейшем было ассоциировано с большей частотой купирования ФП по сравнению с плацебо (31% против 7,7%) [272].

В отличие от пропafenона и флекаинида, амиодарон сохраняет свою эффективность у пациентов с длительно существующей ФП. Таким образом, у пациентов со средней длительностью ФП почти 2 года, амиодарон в дозе 600 мг в сутки в течение 4 нед восстанавливал синусовый ритм в 34% случаев по сравнению с 0% в группе плацебо [373].

Амиодарон удлиняет интервал Q-T, но, в отличие от "чистых" препаратов III класса, имеет низкий проаритмогенный потенциал (<1%) [274]. Наиболее частые побочные эффекты внутривенного введения амиодарона - гипотензия и относительная брадикардия.

Препараты Ia класса **прокаинамид** (для приема внутрь и в/в) и **хинидин** (для приема внутрь) широко использовались для купирования ФП в прошлом. При прямом сравнении эффективности в/в прокаинамида 1000-1200 мг была сопоставимой с таковой у пропafenона (69,5% против 48,7%) [275], флекаинида (65% против 92%) [276] и амиодарона (68,5% против 89,1%) [277] для купирования ФП длительностью <48 ч. Хинидин при приеме внутрь в кумулятивной дозе до 1200-2400 мг в течение 24 ч купировал ФП в 60-80% случаев при ФП малой продолжительности [278, 279].

По причине нецелевых эффектов (вазодилатация, гипотензия, антихолинергическое действие, ухудшение СН, а также гастроинтестинальный дискомфорт и 6% риск двунаправленной ЖТ при использовании хинидина) данные препараты все меньше используются для кардиоверсии ФП.

Эффективность **дизопирамида** для острой фармакологической кардиоверсии ФП мало доказана. В одном исследовании дизопирамид при введении болюсом 2 мг/кг в течение 5 мин восстанавливал синусовый ритм у 71% пациентов с пароксизмальной изолированной ФП и у трех из семи пациентов (43%) с ТП [280]. Однако считается общепринятым, что неблагоприятные эффекты, такие как проаритмии, гипотензия, асистолия и нецелевые эффекты из-за антихолинергической активности дизопирамида, могут перевесить его умеренный антиаритмический потенциал.

Вернакалант (Vernakalant) - новый антиаритмический препарат [281]. Он имеет сродство с ионными каналами, участвующими в процессах реполяризации в предсердной ткани, в частности, ультрабыстром калиевом реполяризационном токе I_{Kur} , при этом оказывает малое влияние на основные ионные токи реполяризации желудочков. Однако он ингибирует входящий натриевый ток (I_{Na}) и замедляет проведение в миокарде, особенно на высоких частотах.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании АСТ (Atrial arrhythmia Conversion Trials / Исследование купирования пред-сердных аритмий) вернакалант вводился в течение 10 мин в дозе 3 мг/кг (затем вторая инфузия 2 мг/кг, если ФП не купировалась в течение 15 мин). Препарат был значительно эффективнее, чем плацебо для кардиоверсии ФП длительностью <7 дней (52% против 3,6-4%) [282, 283]. Наиболее высокая эффективность наблюдалась в группе ФП длительностью ≤72 ч (70-80%). Вернакалант оказался неэффективным в отношении ФП длительностью >7 дней и не купировал ТП.

Препарат хорошо переносился; наиболее частыми побочными эффектами (>5%) были извращение вкуса, чихание и тошнота. Описывалось небольшое удлинение интервала Q-T_c, однако проаритмогенный эффект не имел места или отмечался крайне редко.

Сульфат магния. Был проведен метаанализ восьми исследований (в сумме 476 пациентов) с в/в введением сульфата магния в начальной дозе 1200-5000 мг в течение 1-30 мин (в некоторых исследованиях затем вводилась вторая доза или проводилось длительное введение в течение 2-6 ч). Сульфат магния лучше купировал ФП, чем плацебо, или же имел сравнимую эффективность (отношение шансов 1,6 [95% ДИ, 1,07-2,39]) [285]. Наиболее частым побочным эффектом было ощущение тепла и прилива. Магnezия удлиняет рефрактерные периоды предсердий и АВ-узла и, таким образом, в добавление к его антифибрилляторному эффекту, может замедлять частоту сокращения желудочков. Магnezия не используется рутинно для фармакологической кардиоверсии ФП, но может потенцировать эффект других антиаритмических препаратов.

Препараты наперстянки, β-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов зачастую неэффективны для острого купирования ФП [286, 287]. Дигоксин может даже иметь профибрилляторный эффект из-за его холинергического эффекта, который может вызывать негомогенное замедление скорости проведения и неравномерное снижение эффективного рефрактерного периода в предсердиях [288]. Короткодействующие в/в β-адреноблокаторы (например, эсмолол) и недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (Верапамил и дилтиазем) чаще используются для контроля частоты ритма, чем для восстановления синусового ритма.

ПРОФИЛАКТИКА ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Протекторная антиаритмическая терапия рекомендуется пациентам с пароксизмальной ФП при частых пароксизмах с выраженными клиническими проявлениями или при ухудшении функции ЛЖ. Антиаритмическая терапия также показана пациентам с персистирующей ФП, когда вероятность удержания синусового ритма вызывает сомнения особенно у пациентов со структурными заболеваниями сердца и ремоделированным ЛП. После кардиоверсии приблизительно у 25-50%

пациентов через 1-2 мес возникают рецидивы ФП (ранние рецидивы). Впоследствии рецидивы возникают у 10% в течение года (рис. 29.30).



Рис. 29.30. Рецидивирование ФП после кардиоверсии.

Систематический обзор 44 исследований (общее количество пациентов 11 322) показал, что антиаритмическая терапия значительно снижает рецидивирование ФП после кардиоверсии. Для предотвращения одного рецидива ФП необходимо лечить от двух до девяти пациентов, в зависимости от используемого препарата (рис. 29.31) [289]. Большинство крупных качественных исследований проводились на пациентах с персистирующей ФП, в основном из-за того, что возникновение рецидивов ФП более "предсказуемо" у таких пациентов, рецидивы наиболее часто возникают в пределах одного года, их легко зафиксировать и документировать, особенно если время до появления первого симптомного пароксизма используется как критерий исхода. Таким образом, эффективность антиаритмической терапии пароксизмальной ФП обычно оценивают по результатам исследований при персистирующей ФП.

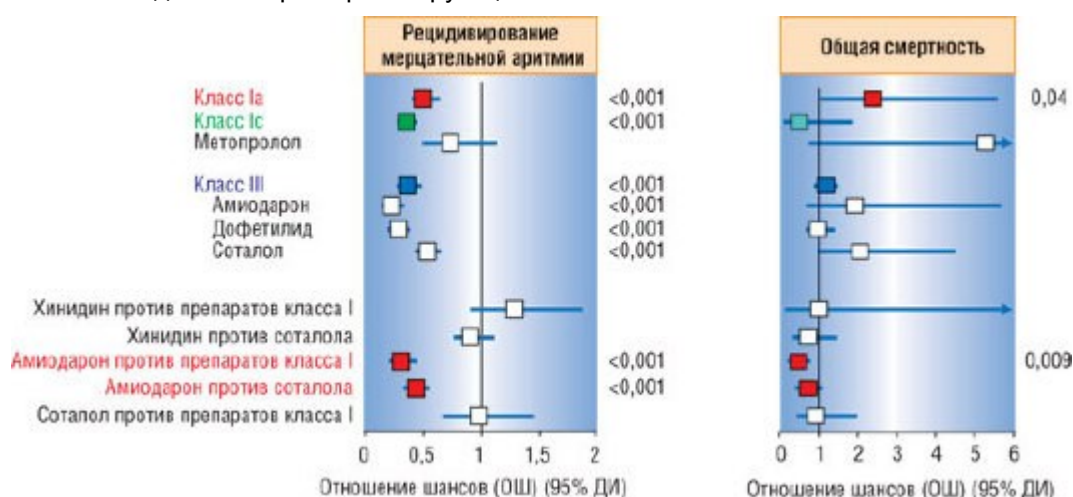


Рис. 29.31. Антиаритмические препараты для предупреждения эпизодов ФП после кардиоверсии. Изменено (с разрешения): Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. - 2006. - Vol. 166. - P. 719-728.

β-Адреноблокаторы малоэффективны в профилактике ФП и чаще всего используются для контроля ЧСС. Некоторые исследователи пишут о том, что рецидивы в течение первого года у пациентов после кардиоверсии возникают немного реже на терапии β-адреноблокаторами (метопролол по 100 мг в сутки или бисопролол по 5 мг в сутки) по сравнению с плацебо (48% против 60%) [290] или по сравнению с соталолом (42% против 41%) [291]. Нет доказательств преимущества одного типа β-адреноблокаторов над другими в отношении предотвращения ФП [292]. Однако, учитывая их безопасность и эффект в отношении контроля АВ-проведения во время тахисистолической ФП, β-адреноблокаторы часто используются как начальная терапия у пациентов с впервые возникшим пароксизмом ФП.

Кроме того, β-адреноблокаторы могут назначаться пациентам с ФП, ассоциированной с ХСН: метаанализ 7 исследований (всего 1952 пациента) показал, что терапия β-адреноблокаторами была ассоциирована со статистически существенным уменьшением вероятности возникновения новых пароксизмов ФП на 27% за период наблюдения 1,35 лет. β-Адреноблокаторы считают препаратами первой линии у пациентов с тиреотоксикозом и реже у пациентов с симпатозависимой ФП [293, 294].

Пропафенон и **флекаинид** рекомендуются как препараты первой линии для лечения ФП у пациентов без значимой органической патологии сердца, то есть у пациентов без ХСН, дисфункции ЛЖ, выраженной гипертрофии миокарда, перенесенного ИМ или ИБС. Как пропафенон (300-900 мг в сутки в 2-3 приема), так и флекаинид (50-150 мг в сутки в 2 приема) снижают вероятность рецидивов приблизительно у двух третей пациентов [254, 289, 296-300], без преимуществ одного препарата над другим. В метаанализе исследований пропафенона частота рецидивов ФП в течение 1 года составила 56,8% (52,3-61,3%) [254]. Смертность по любой причине, ассоциированная с приемом пропафенона, составила 0,3%. Некоторые плацебо-контролируемые и сравнивающие исследования флекаинида в дозе 200-300 мг в сутки показали 60-70% эффективность в отношении удержания синусового ритма в течение года с допустимым соотношением "риск-польза" [296, 299, 300].

Пропафенон доступен в виде препарата медленного высвобождения в дозе 225, 325, или 425 мг 2 раза в сутки. Исследования RAFT (Recurrence of Atrial Fibrillation / Исследование рецидивов фибрилляции предсердий) [301] в Северной Америке и европейский эквивалент - ERAFT [302] показали, что пропафенон-SR по сравнению с плацебо продлевал время до возникновения первых симптомных пароксизмов ФП у пациентов с малыми структурными изменениями сердца. Флекаинид также выпускается в пролонгированной форме в некоторых частях Европы, однако работ по эффективности и безопасности этих форм препарата не было опубликовано.

В некоторых странах доступны другие препараты Ic класса: **пилсикаинид**^P (доступен в Японии) и **цибензолин**^P (доступен в Японии и Франции). Оба препарата малоэффективны для кардиоверсии (45% для **пилсикаинида**^P) и/или профилактики ФП (максимально 41% для **пилсикаинида**^P, 51% для **цибензолина**^P в течение одного года) и обладают побочными эффектами, характерными для других препаратов Ic класса [303, 304].

Хинидин использовался для лечения ФП со времен открытия его антиаритмических свойств в начале 1920-х. В метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований (всего 808 пациентов), опубликованном в 1990 г., 50% пациентов, получавших хинидин, удерживали синусовый ритм в течение года по сравнению с 25% в группе контроля [305]. Антиаритмическому эффекту хинидина противопоставлялся высокий риск внезапной смерти у пациентов, получавших этот препарат, по сравнению с группой контроля (2,9% против 0,8%; отношение шансов 2,98) [305]. В 2006 г. проводилось 2 масштабных исследования эффективности хинидина: PAFAC (Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion /

Профилактика фибрилляции предсердий после кардиоверсии) и SOPAT (Suppression of Paroxysmal Atrial tachyarrhythmias / Подавление пароксизмальных предсердных тахикардий). Хинидин вызывал уменьшение количества рецидивов ФП на 49% [289]. В исследованиях PAFAC и SOPAT хинидин не увеличивал риск внезапной смерти, возможно, потому, что назначался в малых дозах (320-480 мг по сравнению с дозами 1000-1800 мг в сутки в предыдущих исследованиях [305]), в комбинации с верапамилом (одна комбинированная таблетка) и у пациентов с малыми структурными изменениями сердца. Однако самой главной особенностью хинидина является его способность вызывать желудочковые нарушения ритма, включая двунаправленную ЖТ даже в малых субтерапевтических дозах [234].

Дизопирамид редко используется в лечении ФП в связи с его отрицательным инотропным эффектом, проаритмогенной активностью (может вызывать двунаправленную ЖТ), плохой переносимостью из-за выраженной антихолинергической активности. Однако назначение дизопирамида рекомендуется пациентам с ваготонической пароксизмальной формой ФП. Данных об эффективности этого препарата немного [305, 306].

Соталол может предотвращать рецидивы ФП при отсутствии СН, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии с формированием выраженной гипертрофии ЛЖ [308-310]. Обладая β -адреноблокирующим эффектом, соталол вызывает урежение ЧСС во время пароксизмов ФП. Средняя доза для лечения ФП - 80-160 мг 2 раза в день. Метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований показал, что соталол уменьшает вероятность рецидивов ФП на 47% [289]. В Канадском исследовании ФП CTAF (the Canadian Trial of Atrial Fibrillation), соталол показал себя менее эффективным по сравнению с кордароном в удержании синусового ритма (рис. 29.32) [311]. В исследовании SAFE-T соталол в дозе 160 мг в сутки оказался более эффективным по сравнению с плацебо, но менее эффективным по сравнению с кордароном в удержании синусового ритма после электрической кардиоверсии [19]. Через 2 года приблизительно 30% пациентов, получавших терапию соталолом, удерживали синусовый ритм по сравнению с 60% пациентов, получавших кордарон, и 10% пациентов из группы плацебо. Эффективность соталола была сходна с антиаритмическими препаратами I класса, и уступала эффективности кордарона в подисследовании AFFIRM (48, 45 и 66%, соответственно) [312].

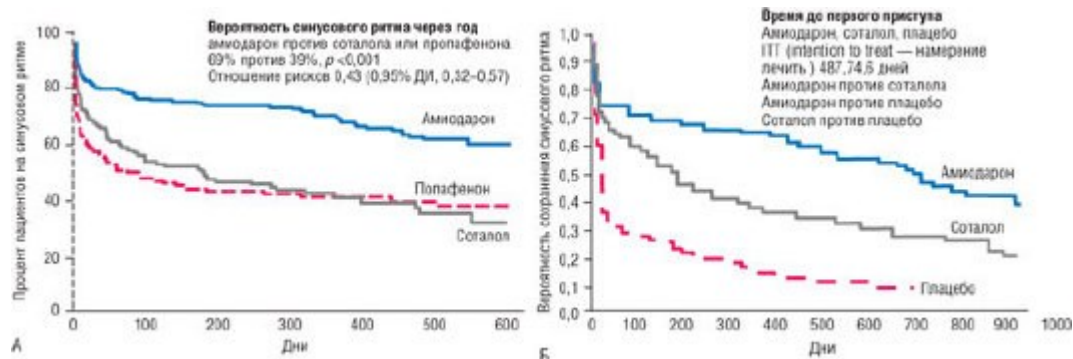


Рис. 29.32. Вероятность отсутствия возвратной ФП при амиодароне и соталоле в исследовании Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) (Канадское исследование ФП) (А) и Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) (Эффективность соталола и амиодарона при ФП) (Б). ITT (intention to treat) - намерение лечить. Изменено: Roy D., Talajic M., Dorian P. et al.; for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 913-920 и Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al.; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 1861-1872.

Гипотензия и брадикардия были наиболее распространенными сердечно-сосудистыми побочными эффектами соталола и составляли около 6-10%, в то время как желудочковый проаритмогенный эффект, связанный с удлинением интервала Q-T, был описан у 1-4% пациентов и был дозозависимым [308, 310]. Желудочковый проаритмогенный эффект вызывает соответствующую озабоченность и чаще всего ассоциирован с удлинением интервала Q-T.

Дофетилид^P относительно безопасен для лечения пациентов с перенесенными ИМ и/или с ХСН. В подисследовании DIAMOND исследований DIAMOND-CHF и DIAMOND-MI, 506 пациентов с ФП, получавших дофетилид^P в дозе 500 мкг 2 раза в день, лучше удерживали синусовый ритм по сравнению с группой плацебо (79% против 42%) [236]. У пациентов, получавших дофетилид^P, реже возникали новые эпизоды ФП по сравнению с группой плацебо (1,23% против 3,78%) [311, 312]; Этот эффект был более выраженным среди пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA, включенных в исследование DIAMOND-CHF (1,98% против 6,55%) [313]. Дофетилид^P оказался почти в два раза эффективнее в отношении профилактики ТП по сравнению с ФП (73% против 40%) [266].

Большую важность имеет проаритмогенный дозо-зависимый эффект дофетилида^P, а именно его способность вызывать двунаправленную ЖТ. Например, вероятность возникновения двунаправленной ЖТ варьирует от 0% в дозе менее 250 мкг 2 раза в сутки до 10% и более в дозе более 500 мкг 2 раза в сутки, и большая часть таких эпизодов приходится на первые 3-4 дня от момента назначения препарата [234]. Дофетилид^P выводится преимущественно почками, и доза препарата должна быть подобрана в соответствии с клиренсом креатина (см. табл. 29.9); препарат не должен назначаться пациентам с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатина <20), гипокалиемией, гипомагниемией и удлинением интервала Q-T >500 мс. При увеличении Q-T >500 мс или при приросте Q-T более чем на 15% по сравнению с исходным значением необходимо снижать дозу препарата.

Амиодарон на сегодняшний день является лучшим антиаритмическим препаратом для поддержания синусового ритма у пациентов с органической патологией сердца и у пациентов,

резистентных к антиаритмической терапии препаратами Ic класса и соталолом. Учитывая отсутствие отрицательного эффекта на смертность по любой причине [274, 315, 316], амиодарон является препаратом выбора для лечения пациентов с ФП и ХСН, гипертрофической кардиомиопатией, артериальной гипертензией с выраженной гипертрофией ЛЖ.

В исследовании СТАФ, включавшем 403 пациента с пароксизмальной и персистирующей ФП, амиодарон назначался в дозе 10 мг/кг в течение 2 нед, далее 300 мг в сутки в течение 4 нед, с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг. Такая терапия приводила к уменьшению рецидивов ФП на 57% по сравнению с терапией соталолом в дозе 160-320 мг в сутки и пропafenоном в дозе 450-600 мг в сутки (см. рис. 29.32) [309]. У пациентов, получавших амиодарон в поддерживающей дозе 300 мг в сутки в исследовании CHF-STAT, было меньше рецидивов ФП и вероятность возникновения нового эпизода ФП была вдвое ниже, чем в группе плацебо [272].

Несмотря на удлинение реполяризации в сердце, амиодарон обладает меньшей способностью вызывать двунаправленную ЖТ (<1%) [234, 274]. Риск возникновения двунаправленной ЖТ увеличивается у пациентов с другими факторами риска, такими как брадикардия и гипокалиемия. Причина низкой способности амиодарона вызывать двунаправленную ЖТ неясна, но, вероятно, обусловлена комплексным механизмом действия, включающим свойства всех четырех основных классов антиаритмических препаратов, и низкой способностью к увеличению гетерогенности рефрактерности всех слоев миокарда.

Существенным недостатком амиодарона считают его множественное побочное влияние на другие органы и системы: от обратимых, легкопереносимых реакций (желудочно-кишечные расстройства), частично-обратимых (дерматотоксичность) и корригируемых медикаментозно (субклинические изменения функции щитовидной железы) до серьезных осложнений со стороны дыхательной системы, повреждения печени, гипертириоза, брадикардии, значительных или необратимых неврологических проявлений (например, периферическая невропатия), нарушений органа зрения (например, неврит зрительного нерва). Поэтому амиодарон не рекомендуется как препарат первой линии для лечения пациентов без органической патологии сердца. Для этих пациентов предпочтительнее терапия препаратами Ic класса и соталолом. Так как многие побочные эффекты препарата возникают при длительном приеме (годы), терапия амиодароном в меньшей степени подходит для пациентов молодого возраста.

Дронедазон является структурным аналогом амиодарона, который не содержит молекул йода и считается менее токсичным, обладает меньшим риском возникновения фиброза легких, побочных эффектов на орган зрения и кожной фотосенсибилизации. Дронедазон в дозе 400 мг 2 раза в сутки умеренно эффективен для профилактики рецидивов ФП после электрической кардиоверсии [317, 318]. В исследовании EURIDIS (EUROpean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaron for the maintenance of Sinus rhythm / Европейское исследование по фибрилляции и трепетанию предсердий у пациентов, получавших дронедазон для удержания синусового ритма) средняя продолжительность времени до возникновения рецидива ФП составила 41 день в группе плацебо и 96 дней в группе пациентов, получавших дронедазон (рис. 29.33) [318]. В американско-австралийско-африканском эквиваленте европейского исследования (ADONIS) среднее время до возникновения рецидива составило 59 дней в группе плацебо и 159 дней в группе пациентов, получавших дронедазон.

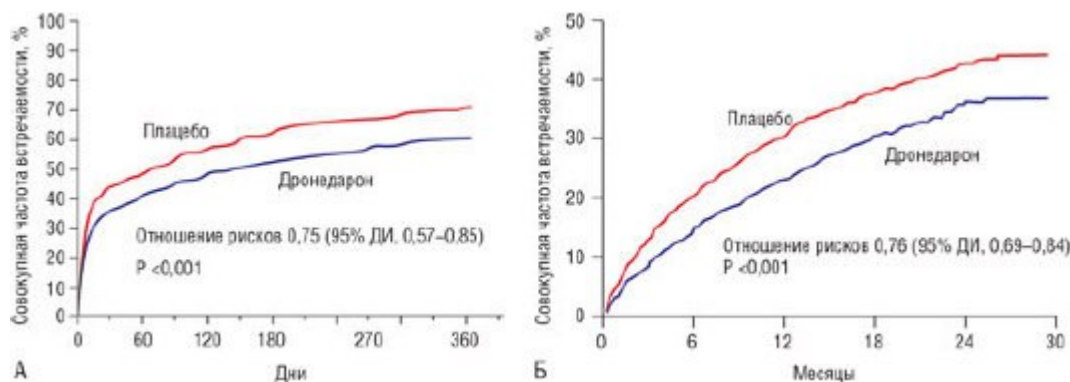


Рис. 29.33. EURIDIS и ADONIS сочетанный анализ. А - время до первого приступа ФП или ТП. Изменено (с разрешения): Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 357. - P. 987-999. Б - время до первой госпитализации по причине ССЗ или смерти в исследовании ATHENA дронедазон против плацебо. Источник:

Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 360. - P. 668-678. ADONIS - American-Australian-African trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving DronedarONE for the Maintenance of Sinus Rhythm (Американско-австралийско-африканское исследование пациентов с ФП или ТП, получающих дронедазон для поддержания синусового ритма; ATHENA - A Placebo Controlled, Double Blind Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with Atrial Fibrillation and Flutter (Плацебо--контролируемое двойное слепое исследование для определения эффективности дронедазона в предупреждении госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний или смерти от всех причин у пациентов с ФП или ТП. EURIDIS - EUropean Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm. (Европейское исследование пациентов с ФП или ТП, получающих дронедазон для поддержания синусового ритма.

Анализ исследований EURIDIS и ADONIS показал, что у пациентов, получавших дронедазон, на 27% снизился относительный риск госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертности [318]. Благоприятное влияние дронедазона на выживаемость подтвердилось в исследовании ATHENA (A placebo controlled, double blind Trial to assess the efficacy of dronedarone for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation and flutter / Плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование для оценки эффективности дронедазона в отношении профилактики госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам или смерти от любых причин у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий). В исследование было включено 4000 пациентов с ФП с высоким риском (см. рис. 29.33) [319]. В исследовании ATHENA дронедазон снижал частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам или смертность пациентов от любых причин на 24% по сравнению с плацебо. Данный эффект дронедазона прослеживается среди всех подгрупп пациентов, включая тех, у кого сохранялась ФП на протяжении всего времени наблюдения. Кроме того, дронедазон снижал частоту желудочковых ответов во время ФП на 10-15 в минуту. Смертность по любым причинам была сопоставима со смертностью в группе плацебо (5% и 6% соответственно), однако дронедазон значительно снижал уровень смертности от сердечно-сосудистых причин.

Исследование ANDROMEDA (ANTIarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe heart Failure Evaluating morbidity Decrease / Антиаритмическое исследование по возможности дронедазона снижать заболеваемость у пациентов с умеренной и тяжелой СН) включало пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA и недавней декомпенсацией СН. В отличие от исследований, где выявлялось снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, эта работа была остановлена досрочно после набора 627 пациентов из 1000 запланированных, по причине увеличения смертности в группе дронедазона по сравнению с группой плацебо (8% против 13,8%, коэффициент риска 2,13) [320]. У пациентов на терапии дронедазоном риск смерти был самым высоким при наличии выраженного снижения функции ЛЖ, а также на фоне дронедазона наблюдалось больше госпитализаций по поводу СН.

Неблагоприятный результат исследования ANDRO-MEDA связан, вероятно, с более частым прекращением приема иАПФ и ингибиторов ангиотензиновых рецепторов у пациентов, получавших дронедазон, из-за увеличения уровня креатинина, что неправильно интерпретировалось как прогрессирующая ХПН. Сейчас известно, что повышение уровня креатинина объясняется ингибирующим эффектом дронедазона на канальцевую экскрецию. Следовательно, повышенная смертность в группе дронедазона была связана с ухудшением СН. В более позднем анализе небольшой группы пациентов (n=200) с СН III ФК по NYHA, у многих из которых ФВ составляла <35%, терапия дронедазоном была на самом деле ассоциирована с меньшей вероятностью госпитализаций или смерти от сердечно-сосудистых причин, а также смертности по любым причинам по сравнению с группой плацебо. Однако только факт отмены жизненно важных препаратов не объясняет всех смертей в исследовании ANDROMEDA, и дронедазон поэтому противопоказан пациентам с ХСН IV ФК по NYHA.

Новые антиаритмические препараты. Существует множество аналогов амиодарона (например, целиварон^{*}) и производных амиодарона с модифицированными молекулярными связями, которые находятся в стадии разработки (см. рис. 29.28) [107]. Пероральная форма препарата вернакалант в дозе 600 мг 2 раза в сутки положительно влияет на профилактику рецидивов ФП после электрической кардиоверсии, однако с малым преимуществом над плацебо (51% против 37%) [107]. Было показано, что антиангинальный препарат ранолазин^Р может иметь антиаритмическую активность, благодаря способности блокировать многие ионные каналы, в особенности поздние натриевые каналы.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ

Антиаритмические препараты могут улучшать результат электрической кардиоверсии и использоваться для профилактики ранних рецидивов ФП. Синергичный эффект антиаритмических препаратов возникает, вероятно, из-за способности препаратов увеличивать рефрактерность предсердий, трансформировать ФП в более регулярный ритм (например, ТП), который может купироваться меньшей энергией разряда, а также вследствие подавления предсердной ЭС (которая может вновь индуцировать ФП) и предотвращения ремоделирования предсердий. Недостатки антиаритмиков в этой ситуации - повышение риска проаритмогенного эффекта на желудочки и брадикардия [321].

Предварительная инфузия препаратов ибутилида, флекаинида и соталола на 30% снижает необходимую мощность разряда и повышает эффективность электрической кардиоверсии, включая пациентов с ранее неэффективной электрической кардиоверсией [321-324]. Пациенты, получавшие предварительную пероральную терапию кордароном, пропафеноном или дилтиаземом, имеют немного большую вероятность восстановления и удержания синусового ритма, но доказательств этого недостаточно.

Риск рецидивов повышен (25-50%) в первые 1-2 мес после электрической кардиоверсии, поэтому целесообразно продолжение антиаритмической терапии после выполненной кардиоверсии у пациентов, входящих в группу риска (например, пациенты, у которых ранее возникали рецидивы ФП). Исследование CONVERT (CONTinuous Vs Episodic pRophylactic Treatment with amiodarone / Продолжительная против эпизодической профилактическая терапия амиодароном) показало, что пациенты, которым отменялся кордарон, через месяц после кардиоверсии имели большую вероятность рецидивирования ФП (80% против 54%) и смерти от любых причин и количества госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (53% против 35%) в течение 2,1 лет наблюдения по сравнению с теми, кто продолжал терапию амиодароном [328].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ АБЛЯЦИИ ОЧАГОВ ВОЗБУЖДЕНИЯ В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ

После процедур абляции ЛП вероятность возникновения ФП и предсердной тахикардии составляет 45% в течение первых 3 мес, несмотря на прием антиаритмических препаратов [99]. Во многих случаях ранние рецидивы ФП после абляции являются транзиторными и возникают из-за воспаления вследствие радиочастотного воздействия, повреждения нервных окончаний, что вызывает дисбаланс вегетативной сердечной регуляции. Отсроченный эффект абляции связан с "созреванием" очагов повреждения.

Ранние рецидивы ФП чаще всего исчезают через 3 мес после разрешения воспаления и восстановления автономной регуляции, без необходимости повторных абляций. Поэтому антиаритмические препараты необходимы для подавления ранних рецидивов ФП в первые 1-3 мес после абляций или если аритмия рецидивирует после прекращения приема препаратов. Обычно используются те же препараты, которые ранее были неэффективными, поскольку после абляции их эффективность может увеличиваться. Амиодарон считается наиболее часто назначаемым препаратом, учитывая его антифибрилляторное действие и способность замедлять АВ-проведение. Синергичный эффект пропафенона, флекаинида или соталола продемонстрирован в исследовании 5A (AntiArrhythmics After Ablation of Atrial fibrillation / Антиаритмики после абляции фибрилляции предсердий). Использование антиаритмических препаратов увеличивает вероятность удержания синусового ритма приблизительно на 30% [329].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ РИТМА

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ РИТМА ПРИ ПАРОКСИЗМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ

Для острого контроля частоты ритма оптимальным считается достижение частоты 80-100 в минуту. У пациентов с высокой частотой сокращения желудочков используется в/в введение **верапамила, дилтиазема** или β -адреноблокаторов (обычно метопролол или быстро выводимый **эсмолол**) (табл. 29.10) [330]. Все эти препараты одинаково эффективно снижают ЧСС на 20-30% в течение 20-30 мин и имеют сходные побочные эффекты (обычно гипотензия и брадикардия; реже - дисфункция ЛЖ и высокая степень нарушения АВ-проводимости). β -Адреноблокаторы предпочтительнее у пациентов с анамнезом ИМ или при подозрении на тиреотоксикоз, в то время как дилтиазем и верапамил чаще назначаются пациентам с дестабилизацией ХОБЛ.

Таблица 29.10. Препараты для острого контроля частоты ритма при фибрилляции предсердий

Препарат	Путь введения	Доза	Начало действия	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Эсмолол	в/в	0,5 мг/кг за 1 мин с последующей инфузией 0,05-0,2 мг/кг/ мин	5 мин	I	C*
Метопролол	в/в	2,5-5 мг за 2 мин в последующем, повторными дозами, если требуется	5 мин	I	C*
Пропранолол	в/в	0,15 мг/кг	5 мин	I	C*
Дилтиазем	в/в	0,25 мг/ мг за 2 мин с последующей инфузией 5-15 мг/ч	2-7 мин	I	B
Верапамил	в/в	0,075-0,15 мг/кг за 2 мин	3-5	I	B
Дигоксин	в/в	0,25 мг каждые 2 ч, максимально 1,5 мг	2 ч	IIb**	B
Амиодарон	в/в	Как для кардиоверсии***	6-8 ч	IIb***	C
Соталол	в/в	1-1,5 мг/кг за 5-10 мин	15-30 мин	III	B

* Для всех β -адреноблокаторов.

** Класс I показаний для пациентов с плохой функцией желудочков и умеренно увеличенной частотой желудочковых ответов, уровень доказанности B.

*** См. табл. 29.9, класс IIa для пациентов с плохой функцией желудочков и умеренно увеличенной частотой желудочковых ответов, уровень доказательности C.

В/в форма **дигоксина** более не является методом выбора для быстрого снижения ЧСС из-за своего отсроченного терапевтического эффекта (>60 мин). Учитывая положительный инотропный эффект дигоксина, он может назначаться вместе с β -адреноблокаторами пациентам со сниженной ФВ ЛЖ и умеренным повышением частоты желудочковых сокращений.

Препараты, непосредственно влияющие на АВ-про-ведение, не должны назначаться пациентам с синдромами предвозбуждения, так как они блокируют собственное АВ-проведение и не влияют на проведение через добавочный путь. Антероградное проведение через добавочный путь могут замедлять блокаторы натриевых каналов (например, в/в аймалин и флекаинид).

В/в введение **амиодарона** может использоваться для быстрого снижения частоты желудочковых сокращений в том случае, если другие препараты неэффективны и/или противопоказаны, например гемодинамически значимая ФП, рефрактерная к электрической кардиоверсии [331]. Замедление АВ-проведения, вызываемое амиодароном, дополняется его антифибрилляторным действием. Недостатками в/в инфузии амиодарона являются медленное начало действия и повышенный риск флебитов. **Соталол** также может использоваться для урежения ЧСС благодаря β -адреноблокирующим свойствам [332], однако его отрицательный инотропный эффект у пациентов с дисфункцией ЛЖ и риск возникновения двунаправленной ЖТ из-за увеличения интервала Q-T снижают его ценность как препарата, контролирующего сердечный ритм.

В настоящее время ограничены доказательные данные об использовании **клонидина** (клофелина*) (благодаря его симпатолитической активности) [333] и препаратов **магния** [285] для контроля частоты желудочковых сокращений. По данным метаанализа, в/в введение магния сульфата снижает ЧСС до уровня ниже 90-100 в минуту в течение 5-15 мин. Производные **аденозина**, тропные к аденозиновым рецепторам A_1 с более продолжительным периодом полураспада находятся в стадии разработки (текаденозон^P, селоденозон^P, и кападенозон^P) [107, 334].

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ РИТМА ПРИ ЗАТЯЖНОМ ПАРОКСИЗМЕ

Контроль частоты ритма - неотъемлемая составляющая терапии ФП и других видов аритмий. В случае пароксизмальной и персистирующей ФП контроль частоты ритма важен во время рецидивов ФП или перед выполнением электрической кардиоверсии.

Верапамил, дилтиазем, и β -адреноблокаторы (метопролол, атенолол, бисопролол, карведилол и надолол) являются препаратами выбора. Они часто назначаются в комбинации с препаратами Ic класса, пропафеноном и флекаинидом для профилактики высокой частоты сокращений желудочков при трансформации ФП в ТП с проведением 1:1.

Считается, что **дигоксин** снижает ЧСС во время симптомных пароксизмов ФП приблизительно на 15 в минуту и делает многие пароксизмы бессимптомными [335], но из-за своего проаритмогенного эффекта дигоксин не должен назначаться, если аритмия купируется самопроизвольно или если планируется электрическая кардиоверсия.

Некоторые антиаритмические препараты, такие как **соталол, амиодарон** или **дронедарон**, замедляют АВ-проведение, и, таким образом, вызывают снижение ЧСС во время пароксизмов ФП без существенного влияния на толерантность к физическим нагрузкам [19, 272, 336-338]. В любом случае антиаритмические препараты не используются в качестве продолжительной урежающей терапии по причине потенциального проаритмогенного и других побочных эффектов.

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ РИТМА ПРИ ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В действующих рекомендациях по лечению ФП определены границы адекватного контроля частоты ритма сердца между 60-80 уд/мин в покое и 90-115 в минуту во время умеренных физических нагрузок. Однако лишь в нескольких систематических исследованиях изучался эффект препаратов, снижающих частоту ритма, на хронотропную компетентность при ФП с определением верхней границы частоты ритма во время физической нагрузки [339]. Ни одно контролируемое клиническое испытание не учитывало влияния этих эффектов на заболеваемость и смертность. Во вторичном объединенном анализе клинических испытаний AFFIRM и RACE у пациентов со средней частотой желудочковых сокращений ≤ 80 в минуту (AFFIRM) или < 100 в минуту (RACE) были лучшие результаты по сравнению с пациентами с частотой желудочковых сокращений ≥ 100 в минуту (коэффициенты риска: 0,69 и 0,58 соответственно для ≤ 80 и < 100 по сравнению с ≥ 100 в минуту) [340].

Отрицательное влияние имеет не только высокая частота желудочковых сокращений, но и слишком редкий ритм, особенно у пациентов с нарушением диастолического наполнения ЛЖ, гипертензией и гипертрофией ЛЖ, когда отсутствие сокращения предсердий может приводить к значительному снижению сердечного выброса. Более того, нерегулярный ритм сам по себе может вызывать нарушение функции желудочков [341].

Контроль частоты ритма в покое не всегда свидетельствует об эффективном контроле во время физической нагрузки. Амбулаторное 24-часовое мониторирование ЭКГ считается достаточным для оценки ЧСС у пожилых и малоподвижных пациентов. Молодым пациентам следует выполнять нагрузочный стресс-тест (рис. 29.34 и 29.35). Исследование RACE II проводилось для оценки роли строгого контроля частоты ритма (в покое < 80 в минуту и во время физической нагрузки < 110 в минуту) в дополнение к стандартному лечению [342].

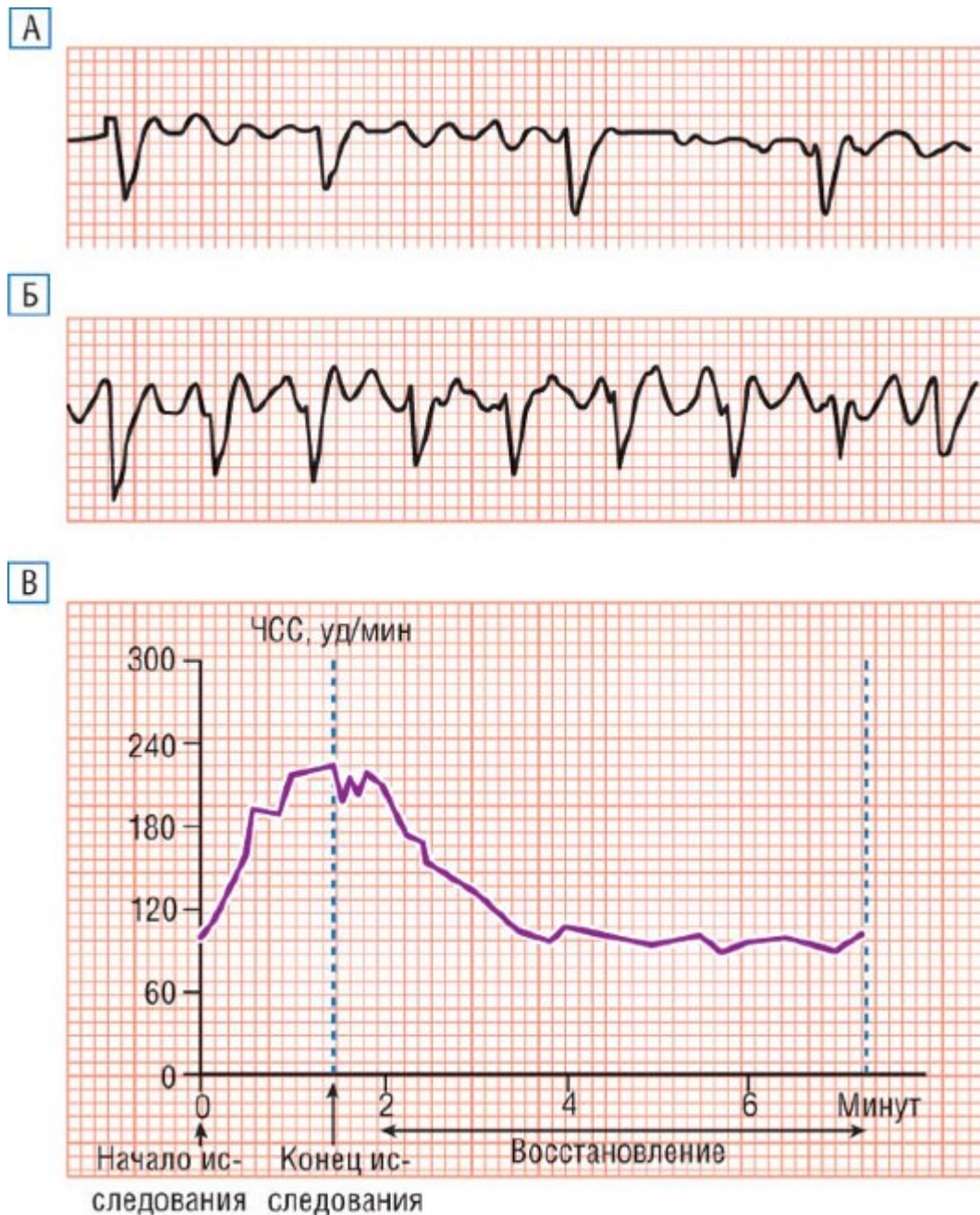


Рис. 29.34. Запись ЭКГ до (А) и после (Б) теста с физической нагрузкой у молодых пациентов с ФП и контролируемой частотой сокращений желудочков в покое. Отметьте резкое увеличение желудочковой частоты, показывающее недостаточность контроля желудочкового ритма после первых 1,5 мин теста, что привело к прекращению исследования (В).

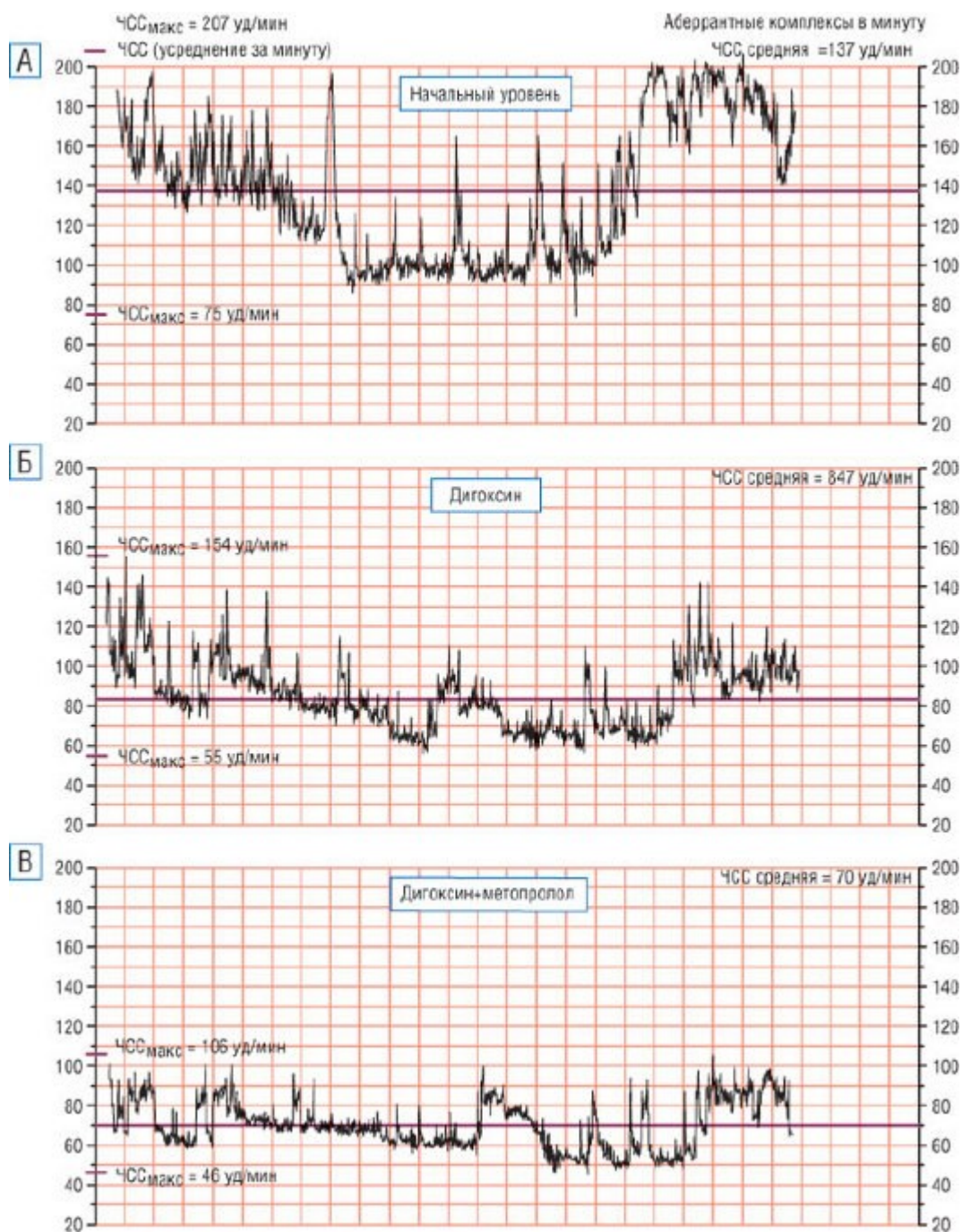


Рис. 29.35. Гистограммы 24-часового холтеровского мониторинга показывают высокую желудочковую частоту при нелеченом ФП (А), при монотерапии дигоксином (Б) и при применении комбинации дигоксина с β -адреноблокаторами (В).

Дигоксин, β -адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем широко используют в практике (табл. 29.11). Дигоксин уменьшает частоту желудочковых сокращений в состоянии покоя, так как он замедляет АВ-проведение, увеличивает рефрактерность путем вагусной стимуляции, оказывает прямое воздействие на АВ-узел и увеличивает скрытое проведение. Однако эффект дигоксина подавляется во время физических нагрузок, поскольку вагусная активность во время физической нагрузки резко снижается, а активность симпатической нервной системы значительно увеличивается. Монотерапия дигоксином оказалась эффективной только у 58% пациентов [343]. Поэтому дигоксин в виде монотерапии может использоваться только у малоподвижных пациентов, но в комбинации с β -адреноблокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов часто необходим для снижения ЧСС у большинства пациентов (см. рис. 29.35).

Таблица 29.11. Препараты для длительного контроля частоты ритма при фибрилляции предсердий

Препарат	Доза	Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Потенциальные побочные эффекты
Дигоксин	Нагрузочная доза: 250 мкг каждые 2 ч; до 1500 мкг; поддерживающая доза 125-250 мкг в день	I	B	Брадикардия; АВ-блокада; предсердные аритмии; ЖТ
Дилтиазем	120-360 мг в день	I	B	Гипотензия; АВ-блокада; СН
Верапамил	120-360 мг в день	I	B	Гипотензия; АВ-блокада; СН
Атенолол	50-100 мг в день	I	C*	Гипотензия; брадикардия; СН; усугубление ХОБЛ или астмы
Метопролол	50-200 мг в день	I	C*	
Пропранолол	80-240 мг в день	I	C*	
Бисопролол	5-10 мг в день	I	C*	
Карведилол	25-100 мг в день	I	C*	
Соталол	80-320 мг	IIb**	C	Брадикардия; удлинение Q-T; двунаправленная ЖТ (риск <1%); фотосенсибилизация; токсичность легких; полинейропатия; гепатотоксичность; нарушение функции щитовидной железы; гастроинтестинальные расстройства
Амиодарон	800 мг в день в течение 1 нед, затем 600 мг в день в течение 1 нед, затем 400 мг в день в течение 4-6 нед; поддерживающая доза 200 мг в день	IIb**	C	Брадикардия; удлинение Q-T; двунаправленная ЖТ (риск <1%); фотосенсибилизация; токсичность легких; полинейропатия; гепатотоксичность; нарушение функции щитовидной железы; гастроинтестинальные расстройства

Примечания: * - для всех β-адреноблокаторов; ** - полезен во время рецидива ФП.

Недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов и β-адреноблокаторы эффективны для первичной фармакотерапии частоты ритма сердца, но для достижения желаемого эффекта может потребоваться многократное титрование дозы препаратов [343-345]. Например, в исследовании AFFIRM только у 58% пациентов в группе контроля частоты наблюдался адекватный контроль ритма при назначении первого препарата или комбинации препаратов; смена препарата или комбинации препаратов потребовались у 37% пациентов, обычно использовалась комбинация препаратов [343]. В целом адекватный контроль частоты ритма сердца имел место у 80% пациентов в течение 5 лет (наиболее часто использовались β-адреноблокаторы или их комбинация с дигоксином).

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У пациентов с ХСН особенно часто возникают побочные эффекты антиаритмической терапии. Электрическая кардиоверсия может быть уместна у более молодых пациентов с компенсированной СН с короткими эпизодами аритмии. **Амиодарон** и **дофетилид**^Р являются препаратами выбора для профилактики рецидивов, так как они безопасны в этой группе пациентов [236, 272, 313-315]. Перечисленные препараты не вызывают нарушение функции ЛЖ и не обладают проаритмогенным эффектом при правильном приеме. Особое внимание должно уделяться контролю длительности интервала Q-T.

Всем пациентам с дисфункцией ЛЖ должны назначаться **β -адреноблокаторы, иАПФ** или **блокаторы ангиотензиновых рецепторов**, так как помимо их доказанной эффективности в отношении выживаемости они могут отдавать ремоделирование предсердий и сдерживать появление новых пароксизмов ФП и, возможно, могут предотвращать рецидивы ФП (см "Терапия "вверх по течению") [34]. Выраженность действия этих препаратов может быть умеренной, но при оценке в большой популяции эффект может оказаться значительным.

ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ

Послеоперационная ФП возникает преимущественно в первые 4 дня. Более чем в 90% случаев аритмия оказывается пароксизмальной или впервые выявленной. Часто встречаются ТП и предсердные тахикардии, включая полифокусную предсердную тахикардию. У пациентов с симптомной послеоперационной ФП следует проводить медикаментозное или электрическое восстановление синусового ритма с последующей профилактической антиаритмической терапией. Если ФП хорошо переносится, контроль частоты ритма может оказаться достаточным, так как обычно ФП после изолированной АКШ может спонтанно купироваться в течение 6 нед [346].

β -Адреноблокаторы должны назначаться как препараты выбора из-за их положительного воздействия на гиперсимпатикотонию в послеоперационном периоде. Наибольшей профилактической активностью при послеоперационной ФП обладают **β -адреноблокаторы, соталол и амиодарон** (рис. 29.36) [346]. Два метаанализа рандомизированных контролируемых исследований показали, что терапия **β -адреноблокаторами** может снижать вероятность возникновения послеоперационной ФП приблизительно на 50% [347, 348]. В недавнем метаанализе 27 испытаний (3840 пациентов) терапия **β -адреноблокаторами** снижала риск послеоперационной ФП на 61%, также отмечалась тенденция к уменьшению периода пребывания в стационаре [346]. Отрицательной особенностью **β -адреноблокаторов** является увеличение риска брадикардии (5-10%) и более продолжительной вентиляции легких (1-2%).



Рис. 29.36. Метаанализ фармакологического предупреждения ФП после операций на сердце. Заштрихованные прямоугольники показывают препараты, которые недостаточно протестированы. Источник: Mitchell L.B., Crystal E., Heilbron B. et al. Atrial fibrillation following cardiac surgery // Can. J. Cardiol. - 2005. - Vol. 21. - Suppl. B. - P. 45-50.

Магний (20 исследований, 2490 пациентов), **амиодарон** (19 исследований, 3295 пациентов) и **соталол**

(8 исследований, 1294 пациента) снижали вероятность возникновения послеоперационной ФП на 46, 50, и 65% соответственно по сравнению с плацебо [346]. В исследовании PAPABEAR (Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization / Предотвращение аритмий, возникающих в ранний период после реваз-куляризации), включавшем 601 пациента с изолированным АКШ, терапия кордароном в дозе 10 мг/кг в сутки начиналась за 7 дней до оперативного лечения и приводила к существенному снижению вероятности возникновения послеоперационной ФП по сравнению с плацебо (30% против 16%) и 52% снижению относительного риска [349]. Применение соталола увеличивает риск брадикардии и двунаправленной ЖТ, особенно у пациентов с электролитными нарушениями. Амiodарон может вызывать гипотензию и брадикардию с последующей необходимостью инотропной и хронотропной поддержки или кардиостимуляции.

Потенциальный проаритмогенный и отрицательный инотропный эффекты препаратов I класса, ибутилида и дофетилида^Р нейтрализуют их эффективность в профилактике и/или купировании ФП после хирургических операций.

Результаты некоторых рандомизированных контролируемых исследований показали благоприятное влияние препаратов с противовоспалительными свойствами, таких как статины и кортикостероиды [350, 351]. В рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-3 (Ator-vasta-tin for Reduc-tion of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery / Аторвастатин для уменьшения аритмий миокарда после кардиохирургических операций), которое включало 200 пациентов с АКШ, терапия аторвастатином в течение 7 дней до оперативного лечения снижала вероятность появления ФП во время госпитализации на 61% [350]. Предварительная терапия полиненасыщенными жирными кислотами в течение 5 дней до АКШ на 65% снижала вероятность возникновения послеоперационной ФП [352].

ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Недавно было отмечено, что первичная и вторичная профилактика ФП, а также модификация факторов риска могут иметь большую эффективность в общей популяции, чем специфические вмешательства [34, 233]. При ФП повышается локальный синтез ангиотензина II, играющего ключевую роль в ремоделировании предсердий. Ангиотензин II опосредованно и напрямую вызывает структурные изменения в предсердиях и изменения их электрофизиологических свойств путем активации фиброза в предсердиях и гипертрофии, способствуя воспалению, модификации ионных каналов, нарушению межклеточных щелевых соединений и нарушению кальциевого обмена. Альдостерон, который может вырабатываться локально в сердце, может стимулировать выработку медиаторов воспаления, способствовать активации фибробластов и матриксных металлопротеиназ, и, возможно, он имеет прямое влияние на электрофизиологические свойства.

В настоящее время накапливается доказательная база того, что помимо терапевтического эффекта на основное заболевание сердца (например, артериальная гипертензия или СН) блокада РААС может оказывать протективное действие и препятствовать прогрессированию ремоделирования предсердий при ФП (рис. 29.37) [34, 233].

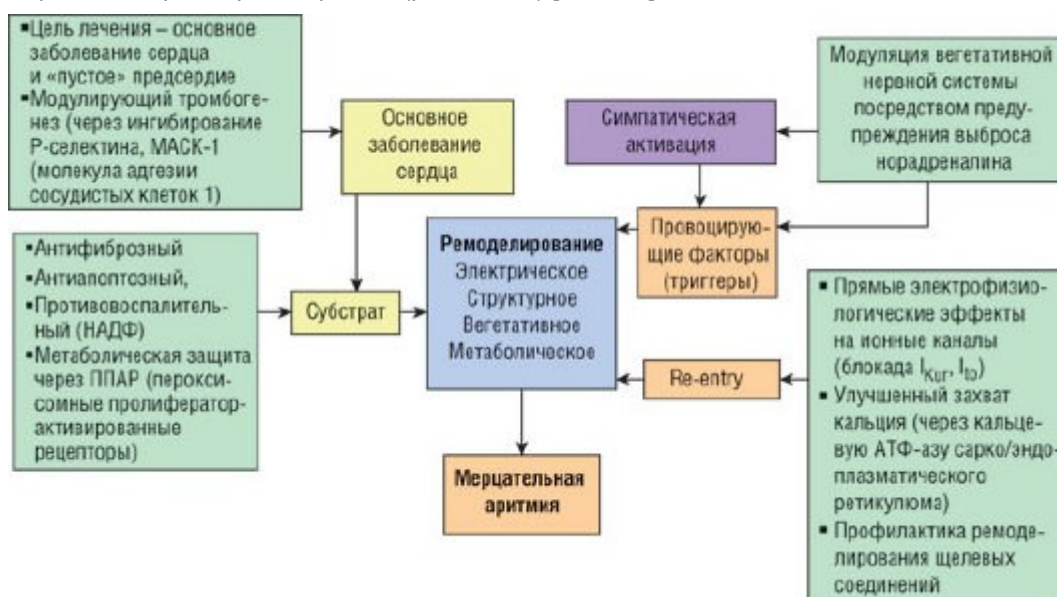


Рис. 29.37. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в предупреждении приступов ФП. АНС - автономная нервная система; ЭЭ - электрофизиологические эффекты; НАДФ - никотинамид динуклеотид фосфат; НА - норадреналин; ППАР - пероксисом пролифератор-активированные рецепторы; РКИ - рандомизированное клиническое исследование; СЭРКА - кальцевая АТФ-аза эндоплазматического ретикулума, ОСЗ - основное сердечное заболевание; МАСК-1 - молекула-1 адгезии сосудистой клетки. Изменено: Savelieva I., Camm J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? // Am. Heart J. - 2007. - Vol. 154. - P. 403-406.

Метаанализ некоторых ретроспективных работ и проспективных исследований у пациентов с ХСН и гипертензией показал, что терапия иАПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов снижает риск возникновения новых эпизодов ФП приблизительно на 20-30% [116]. Более того, результаты небольших проспективных исследований вторичной профилактики ФП продемонстрировали существенное сокращение рецидивов ФП, связанное с терапией иАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов в комбинации с амиодароном по сравнению с изолированной терапией амиодароном до и после электрической кардиоверсии [34, 233]. Однако результаты исследования GISSI, которое включало 1442 пациента с ФП и факторами риска ССЗ (СН, гипертензия, сахарный диабет, ИБС или поражение периферических артерий) и пациентов с изолированной ФП и дилатацией ЛП, оказались неутешительными [352]. Пациенты, большинство из которых с первичным диагнозом "гипертензия", были рандомизированы в группу терапии валсартаном 320 мг ежедневно или варфарином. Не было различий как в достижении первичной конечной точки времени возникновения рецидива ФП, так и в достижении вторичной конечной точки количества госпитализаций по любой причине или госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам не только во всей популяции пациентов, но и в отдельных группах. Планируются исследования, в которых будет оцениваться значение блокады РААС при отсутствии формальных показаний, таких как перенесенный ИМ, СН или высокая артериальная гипертензия.

В эпидемиологических и экспериментальных исследованиях отмечалось повышение уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (например, интер-лейкин-1b, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) при ФП [35]. Было также отмечено, что более высокие уровни С-реактивного белка были ассоциированы с большей вероятностью возникновения ФП в общей популяции [123]. Недавно проведенный метаанализ семи проспективных наблюдательных исследований показал, что низкий уровень С-реактивного белка определяет свободу от рецидивов ФП после электрической кардиоверсии [122].

Статины обладают сильными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами и, вероятно, поэтому предотвращают ФП, ассоциированную с этими механизмами [353]. Статины могут нейтрализовать аритмогенный эффект ангиотензина II путем снижения оксидативного стресса и уровня ЛПНП, которые могут увеличивать количество рецепторов 1 типа к ангиотензину II. Кроме того, статины могут изменять проводимость ионных каналов путем изменения содержания липидов в клеточной мембране. Увеличивая синтез оксида азота в эндотелии, статины защищают предсердные миоциты во время ишемии, вызванной высокой ЧСС, и они также могут регулировать количество металлопротеиназ, которые играют важную роль в ремоделировании межклеточного матрикса при ФП.

Метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований (3557 пациентов) показал, что использование статинов было ассоциировано с 61% снижением рецидивирования ФП, но эффект был обусловлен уменьшением послеоперационной ФП. Некоторые проспективные исследования были направлены на изучение антиаритмического эффекта статинов. Роль полиненасыщенных жирных кислот является спорной и в настоящее время исследуется.

На сегодняшний день еще недостаточно оснований для более широкого назначения этих препаратов в группе пациентов с факторами риска ФП.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ

Электрическая кардиоверсия впервые была описана Лауном (Lown) в 1963 г. [354]. Термин "кардиоверсия постоянным током" обозначает нанесение электрического разряда с синхронизацией с собственной активностью сердца (комплексом QRS) и позволяет избежать электрического разряда во время уязвимого периода желудочков, когда возникает риск непреднамеренной индукции ФЖ. Обычно для синхронизации используется зубец R на поверхностной ЭКГ, поскольку он легко определяется алгоритмом дефибриллятора.

Наружная электрическая кардиоверсия проводится с помощью кожных электродов, расположенных на передней грудной клетке. Кардиоверсия проводится натошак, в состоянии

адекватной общей анестезии (или седации) для предотвращения болевых ощущений при воздействии электрического разряда. Успешность кардиоверсии зависит от плотности потока, проходящего через дефибриллируемый отдел сердца. Плотность потока зависит от формы электрического импульса, выбранного уровня мощности и трансторакального импеданса. Чем выше импеданс, тем меньше проходящий ток. Трансторакальный импеданс зависит в основном от конституции, контакта электродов с кожей и размером и позицией кожных электродов. Для положительного результата кардиоверсии необходимо, чтобы критическая масса миокарда предсердий оказалась в электрическом поле. Такой принцип является обоснованием применения переднезадней позиции электродов для кардиоверсии в отличие от передневерхушечной позиции. Некоторые рандомизированные исследования указывают на значительно лучшие результаты при переднезаднем расположении электродов [357-359]. Поскольку не было продемонстрировано недостатков переднезадней позиции электродов, эта позиция считается предпочтительной в клинической практике. Так как до проведения электрической кардиоверсии нельзя определить оптимальную для пациента конфигурацию, то в случае неудачной первой попытки показана попытка альтернативной конфигурации.

Большинство аппаратов для наружной кардиоверсии выдают монофазный ток (рис. 29.38) с максимальной энергией 360 Дж. Положительный результат электрической кардиоверсии при персистирующей ФП составляет около 80% и зависит от таких показателей, как длительность пароксизма, возраста пациента, увеличения ЛП, тяжести основного заболевания, наличия кардиомегалии и ожирения [360, 361].

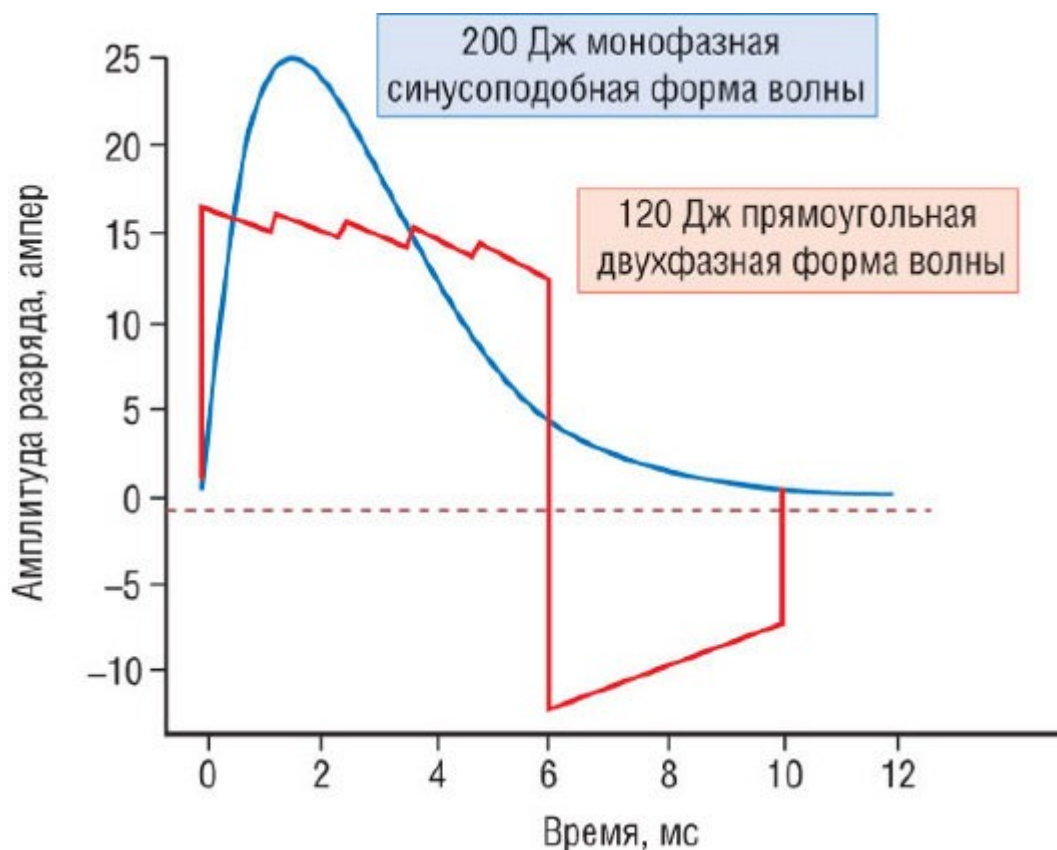


Рис. 29.38. Сравнение монофазной и бифазной волн. Источник (с разрешения): Niebauer M.K., Brewer J.E., Chung M.K. et al. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter // Am. J. Cardiol. - 2004. - Vol. 93. - P. 1495-1499.

Наиболее современные наружные дефибрилляторы выдают двухфазную форму импульса (рис. 29.38). Максимальная подача энергии ограничивается 200 Дж. Рандомизированные исследования показали, что двухфазные дефибрилляторы обладают большей эффективностью, позволяют уменьшить число попыток дефибрилляции, и уменьшить энергию воздействия, и также уменьшить ожоги кожи по сравнению с монофазными дефибрилляторами [362-364]. Эффективность трансторакальной кардиоверсии составляет >90%. Начало кардиоверсии с более высокой мощности может способствовать уменьшению количества попыток дефибрилляции (и, таким образом, суммарной энергии).

После одной или двух неудачных попыток кардиоверсии с максимальной энергией и с использованием обеих позиций электродов на фоне введения антиаритмических препаратов, могут предприниматься дальнейшие попытки двойного шока (разряд одновременно двух дефибрилляторов) или внутренней кардиоверсии. Внутренняя кардиоверсия ФП выполняется с использованием постоянного тока высокой мощности (200-300 Дж) между катетером, расположенным в ПП, и пластиной, расположенной на задней поверхности грудной клетки. В рандомизированных исследованиях внутренняя кардиоверсия оказалась более эффективной по сравнению с монофазной наружной дефибрилляцией в группе контроля [365]. Внутренняя кардиоверсия может применяться у пациентов с ожирением и хроническими обструктивными заболеваниями легких, особенно если этим пациентам планируется электрофизиологическое исследование по другим причинам.

Другой метод внутренней кардиоверсии использует низкую мощность разряда (<20 Дж) с нанесением между электродом-катетером (катод) с большой площадью поверхности в ПП и другим катетером (анод), расположенным в коронарном синусе или левой ЛА [366, 367]. Чреспищеводная кардиоверсия также рассматривается как альтернативный вариант наружной кардиоверсии. В последнем случае разряд средней мощности (20-50 Дж) подается между электродом в пищеводе и пластиной в прекардиальной области. Считается, что метод безопасен и эффективен [368] и может быть совмещен с проведением чреспищеводной ЭхоКГ, выполняемой для исключения тромбов непосредственно перед кардиоверсией.

После кардиоверсии может наблюдаться транзиторная элевация сегмента ST на ЭКГ, а также повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови, в то время как уровень тропонинов Т и I не повышается. Повреждение миокарда вследствие электрической кардиоверсии не исследовалось на микроскопическом уровне.

Кардиоверсия противопоказана пациентам с передозировкой препаратов наперстянки, так как воздействием постоянного тока могут быть индуцированы жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Однако в терапевтических концентрациях дигоксин не вызывает жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма при проведении кардиоверсии. Низкий уровень калия крови может способствовать появлению злокачественной желудочковой аритмии во время кардиоверсии, поэтому до ее проведения уровень калия крови должен быть на нужном уровне. Перед кардиоверсией необходима соответствующая антикоагулянтная подготовка.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОСТИМУЛЯТОРЫ И ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ

Лечение ФП с помощью технических устройств основано на двух концепциях. Первая состоит в предотвращении индукции ФП при брадикардии, вызывающей дисперсию предсердной активации и реполяризации, и подавлении предсердных ЭС с помощью предсердной учащающей стимуляции ("превентивная стимуляция"). Вторая концепция заключается в прерывании пароксизмов ФП с помощью сверхчастой стимуляции ("антитахикардическая стимуляция").

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27)

Уменьшению риска рецидивов ФП могут способствовать следующие факторы: поддержание АВ-синхро-низации, предотвращение развития митральной регургитации и/или ретроградного вентрикуло-атриального проведения, которые могут провоцировать связанные с растяжением изменения предсердной реполяризации.

Предсердная и двухкамерная стимуляция имеет ряд преимуществ над желудочковой стимуляцией в отношении снижения числа эпизодов ФП [369-372]. Метаанализ исследований пяти основных режимов стимуляции, общим объемом 35 000 пациентов-лет, показал статистически значимое уменьшение пароксизмов ФП (20%) при предсердной стимуляции и снижение риска инсульта на 19% (рис. 29.39 и 29.40) [373]. Считается, что у пациентов с дисфункцией синусового узла и нормальным АВ-проведением более благоприятна предсердная и двухкамерная стимуляция. Однако режимы предсердной стимуляции не влияли на смертность и развитие СН.

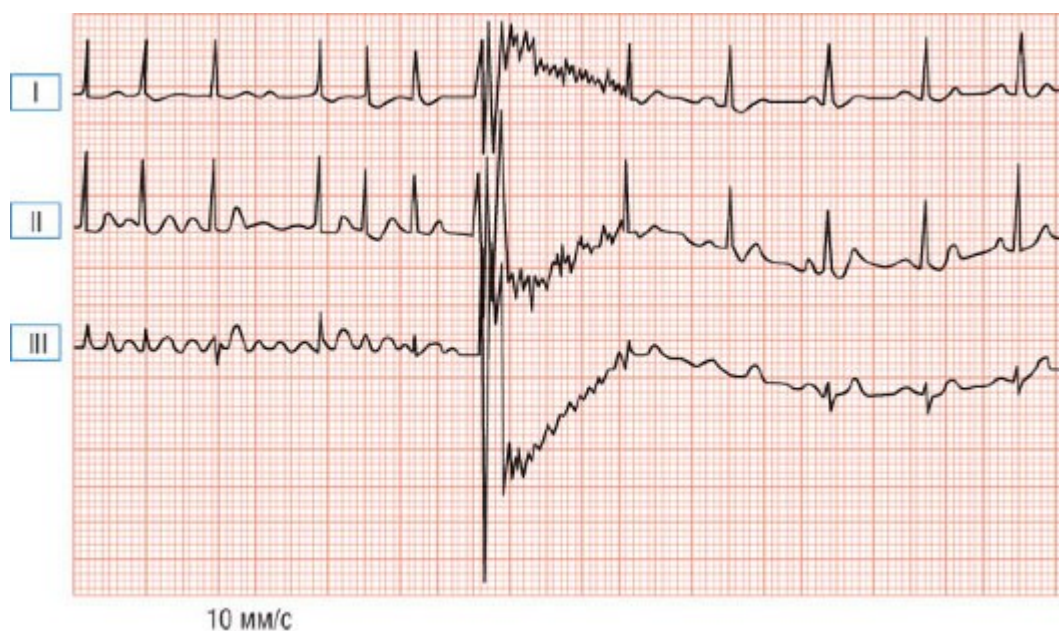


Рис. 29.39. Запись ЭКГ в трех отведениях ФП и успешного восстановления синусового ритма методом кардиоверсии. Отметьте неравные интервалы R-R и волны фибрилляции в отведении V1 и V2. Артефакт в середине записи отражает момент нанесения электрического разряда.

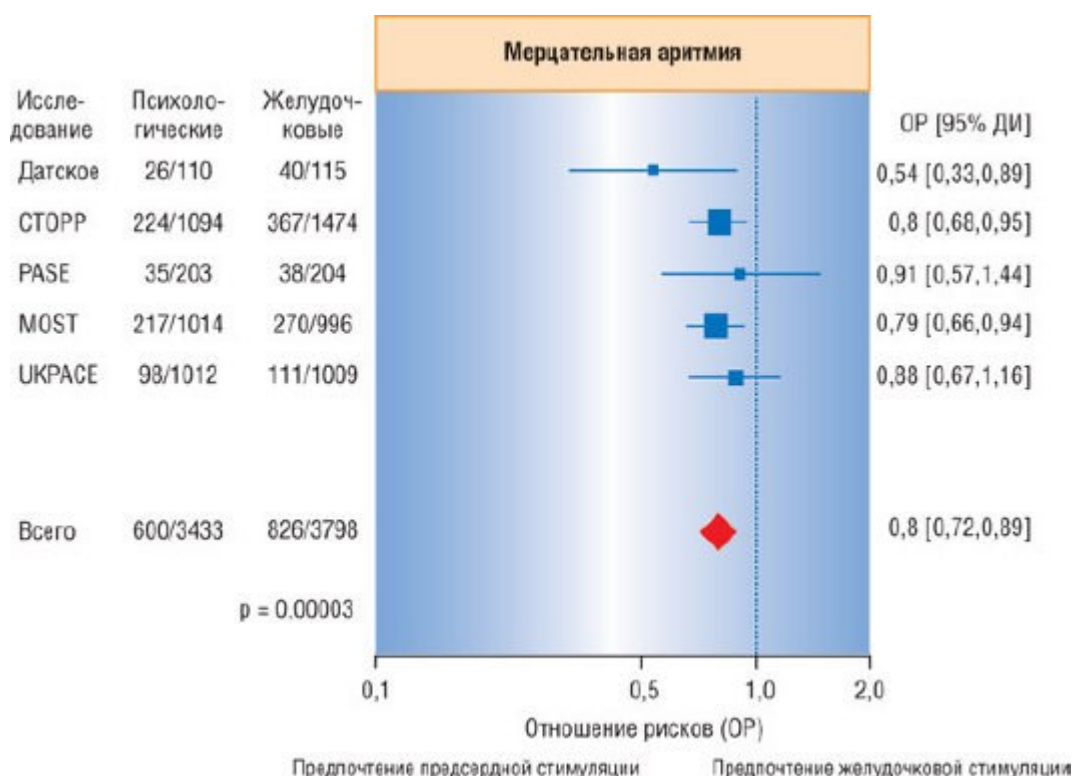


Рис. 29.40. Эффект режима стимуляции на частоту приступов ФП по данным метаанализа пяти крупных исследований: CTOPP (Canadian Trial Of Physiologic Pacing, Канадское исследование по физиологической стимуляции); MOST (MOde Selection Trial, исследование по выбору режима стимуляции); PASE (PACemaker Selection in the Elderly, Выбор электрокардиостимулятора у пожилых пациентов); UKPACE (United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events, Британское исследование Кардиостимуляция и сердечно-сосудистые проблемы). Изменено: Healey J.S., Toff W.D., Lamas G.A. et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 11-17.

МИНИМИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Существует гипотеза, что излишняя правожелудочковая стимуляция во время двухкамерной стимуляции может ухудшать функцию ЛЖ и, таким образом уменьшать физиологические достоинства АВ-синхронизации и контроля синусового узла над ритмом сердца [374]. У пациентов с CCCУ и нормальной функцией АВ-соединения, включенных в исследование MOST (Mode Selection Trial / Исследование выбора режима стимуляции), вероятность возникновения ФП за период времени 33,1 мес (около 2,7 лет) составила 26,7% в группе пациентов с желудочковой стимуляцией и 15,2% в группе с физиологической стимуляцией [371].

Использование специальных алгоритмов минимизации "ненужной" желудочковой стимуляции у пациентов с двухкамерными кардиостимуляторами существенно не повлияло на уменьшение смертности или проявлений СН, но способствовало снижению риска возникновения ФП, в особенности у пациентов с персистирующей ФП, на 40% по сравнению с обычной двухкамерной стимуляцией [375]. В исследовании SAVE PACE (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promo-ting Atrioventricular Conduction / Поиск увеличения АВ-задержки и управление желудочковой стимуляцией для содействия собственному АВ-проведению) включались пациенты подобно исследованию MOST. Вероятность возникновения ФП в течение 1,7 лет составила 12,7% в группе с двухкамерной стимуляцией и 7,7% в группе пациентов с двухкамерной стимуляцией и включением алгоритмов уменьшения "ненужной" желудочковой стимуляции [375].

"ПРЕВЕНТИВНАЯ" СТИМУЛЯЦИЯ

Длительная стимуляция различной локализации (альтернативная, стимуляция из двух мест в предсердии, двухпредсердная) может изменять последовательность электрической активации предсердий, повышать гомогенность электрических свойств проведения и рефрактерности ПП и ЛП, уменьшать дисперсию рефрактерности (которая возникает во время предсердных ЭС или из-за внезапных изменений частоты предсердных сокращений) и, таким образом, предотвращать возникновение *re-entry* в предсердиях.

Альтернативные позиции электродов: экспериментальные и клинические исследования показали, что стимуляция межпредсердной перегородки, стимуляция из двух точек одного предсердия или стимуляция обоих предсердий укорачивают общее время активации предсердий [376, 377]. Многие клинические исследования показали эффективность селективной предсердной стимуляции (пучок Бахмана, межпредсердная перегородка) для профилактики ФП у пациентов, нуждающихся в постоянной кардиостимуляции по причинам, не связанным с ФП (большинство с брадикардией) [377]. Однако самое крупное рандомизированное исследование сравнения правопредсердной стимуляции против стимуляции межпредсердной перегородки - ASPECT (Atrial Septal Pacing Efficacy Clinical Trial / Клиническое исследование эффективности стимуляции межпредсердной перегородки) не подтвердило снижения частоты и длительности ФП в течение короткого периода наблюдения [378].

Для пациентов с дисфункцией синусового узла были предложены некоторые способы двухпредсердной стимуляции (стимуляция ПП и коронарного синуса). В исследовании DAPPAF (Dual site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation / Стимуляция предсердий из двух мест для профилактики ФП) у пациентов, получавших антиаритмическую терапию, стимуляция предсердий из двух мест повышала свободу от бессимптомных пароксизмов ФП по сравнению с поддерживающей стимуляцией или стимуляцией из верхних отделов ПП, что подтверждает идею гибридной терапии в лечении аритмии [379].

Алгоритмы превентивной стимуляции: в исследовании AFT (Atrial Fibrillation Therapy / Терапия фибрилляции предсердий) изучались механизмы, потенциально запускающие ФП. В работе было показано, что в большинстве случаев ФП провоцируется предсердными ЭС (48%) и синусовой брадикардией (33%), в то время как внезапное начало аритмии встречается реже (17%) (рис. 29.41) [380].

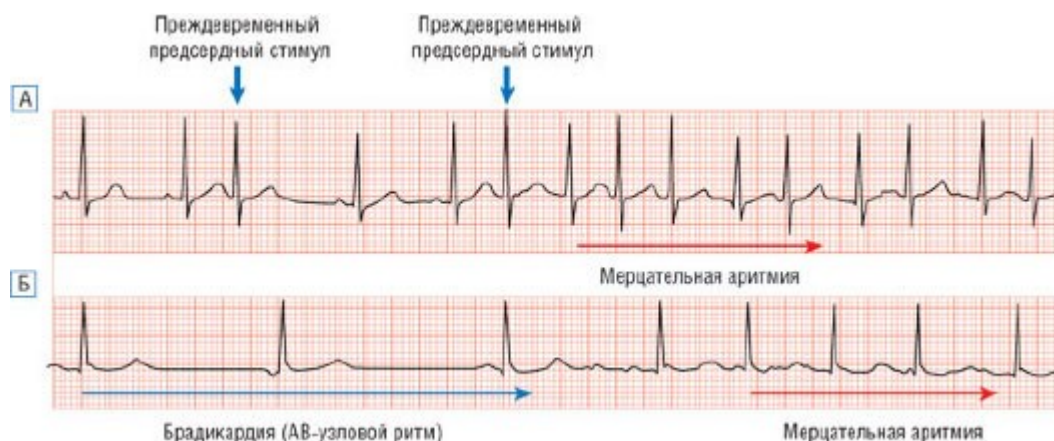


Рис. 29.41. Пример начала эпизода ФП, который может быть изменен алгоритмами стимуляции. Преждевременный предсердный стимул является пусковым фактором ФП (А) и брадикардия перед приступом ФП при вагальном типе ФП (Б).

На основе этих данных были разработаны специфические алгоритмы предотвращения брадикардии и нерегулярности предсердных сокращений при наличии предсердной ЭС. Алгоритмы используют частотно-адаптивную стимуляцию, отслеживают частоту собственного ритма и навязывают стимуляцию слегка выше частоты собственного ритма, повышают частоту стимуляции после спонтанных предсердных ЭС, транзиторно учащают стимуляцию после эпизодов включения переключения режимов, повышают частоту стимуляции после физических нагрузок для профилактики внезапного падения ЧСС.

Результаты завершенных рандомизированных клинических исследований не показали убедительного положительного влияния предсердной стимуляции на ФП и не помогли в определении пациентов (за исключением пациентов с CCCУ) с ожидаемым наилучшим эффектом от методов стимуляции, не определили наилучших методов стимуляции [380-384].

Алгоритмы превентивной предсердной стимуляции обладают эффективностью от умеренной до минимальной в отношении профилактики ФП и при отсутствии брадикардии не являются показанием для стимуляции [385]. В настоящее время ФП сама по себе не может быть показанием для превентивной стимуляции, за исключением вагозависимой ФП.

"АНТИТАХИКАРДИТИЧЕСКАЯ" СТИМУЛЯЦИЯ

Некоторые эпизоды ФП могут предотвращаться с помощью антитахикардических устройств путем "антитахикардической" стимуляции или сверхчастой предсердной "burst" стимуляцией. Этот способ основан на представлении о достаточной регулярности ФП в самом начале эпизода, что дает возможность при стимуляции "захватывать" предсердную ткань и купировать аритмию [380]. Купирование предсердных тахикардий или ТП с помощью стимуляции может предотвращать их дальнейшую трансформацию в ФП и уменьшать общую продолжительность ФП. Однако в проспективном рандомизированном исследовании превентивные механизмы стимуляции не снижали общую продолжительность ФП [381, 386]. Кроме того, до сих пор ни в одном исследовании не была показана эффективность стимуляционных алгоритмов для профилактики и купирования ФП в течение длительного наблюдения.

ПРЕДСЕРДНЫЙ ДЕФИБРИЛЛЯТОР (ФУНКЦИЯ ИМПЛАНТИРУЕМОГО КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА)

Первоначальный клинический опыт использования "отдельного" предсердного дефибриллятора указывал на его безопасность и эффективность. Первое поколение предсердных дефибрилляторов явилось основой дальнейшего создания двухкамерного предсердно-желудочкового дефибриллятора. Однако анализ длительного наблюдения 106 пациентов показал, что только 39 из них продолжали активно использовать устройство через 40 мес от момента имплантации. У половины пациентов пришлось эксплантировать устройство, и у 14 пациентов оно использовалось исключительно для мониторингирования пароксизмов ФП [387]. Основным недостатком устройств внутренней кардиоверсии в том, что даже шок низкой мощности (<1 Дж) является невыносимо болезненным, а нанесение повторных шоков у пациентов с частыми пароксизмами ФП не является привлекательным методом лечения [388].

Для очень ограниченной группы пациентов, с показаниями к имплантации устройств, предсердная дефибрилляция может быть резервной функцией в терапии ФП, когда медикаментозные и электрические методы не дают эффекта (рис. 29.42). Ограниченный опыт свидетельствует о том, что комбинация "антитахикардической" стимуляции, предсердного шока и превентивной стимуляции является эффективной для снижения общей продолжительности ФП [389, 390].

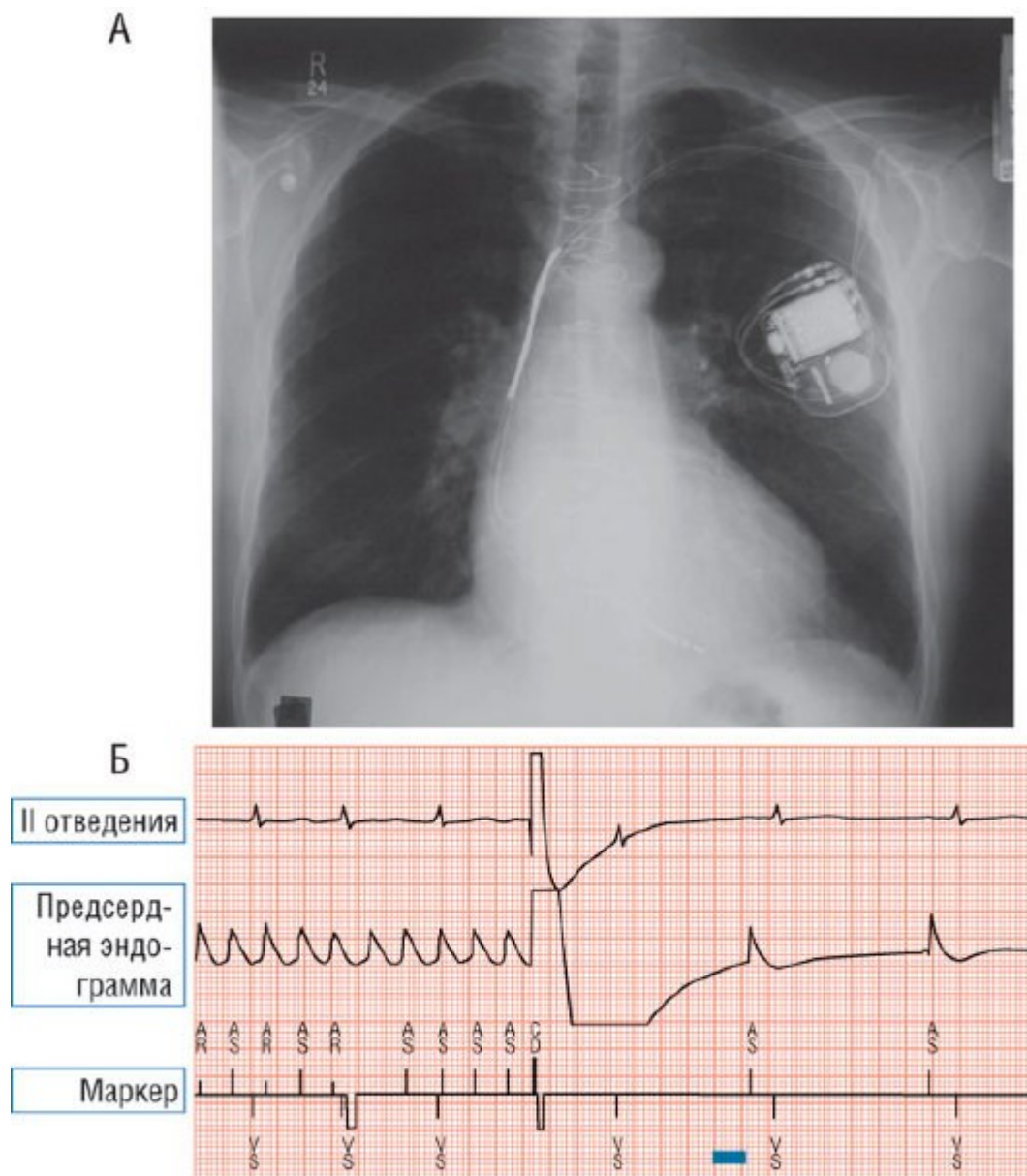


Рис. 29.42. Рентгенограмма грудной клетки показывает двухкамерный ИКД для терапии предсердного ритма. Внутренняя кардиоверсия с помощью устройства шоком в 1 Дж при ТП/ФП.

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Сочетанная терапия включает использование нескольких способов лечения, обеспечивающих взаимное усиление действия каждого [389]. Существует три доступных метода лечения аритмии: антиаритмическая терапия, абляция и постоянная кардиостимуляция. Антиаритмические препараты часто используются в комбинации с абляцией или электрокардиостимуляцией. Наряду с повышением эффективности, увеличивается и количество побочных эффектов от всех видов лечения. К гибридной терапии не относится использование антикоагулянтов и антиремоделирующей терапии. Поэтому она остается больше теоретической концепцией, которая досконально изучалась в небольшом количестве исследований. Принципы гибридной терапии приведены в табл. 29.12.

Таблица 29.12. Принципы отбора пациентов для гибридной терапии

Основная цель - комбинирование видов лечения для снижения нежелательных эффектов с сохранением эффективности
Неадекватная эффективность монотерапии
Стратегия спасения, когда интервенционный метод лечения не полностью эффективен
Лечение проаритмогенного эффекта монотерапии, если она сама по себе эффективна
Механизм аритмии таков, что комбинированная терапия будет более эффективна, чем один метод лечения
Такая же необходимость в мониторинге, как и в терапии

ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЫЗВАННОЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ

Несмотря на то что электрофизиологические механизмы ТП и ФП различны, эти два вида аритмии часто сосуществуют. ТП может инициировать первый круг *re-entry* и потом трансформироваться в ФП, подобно механизму множественных волн [392]. Типичное ТП, если его не устранять, может бесконечно трансформироваться в ФП. Типичное ТП является частой находкой у пациентов, получающих антиаритмическую терапию препаратами Ic и Ia классов и амиодароном (рис. 29.43). Эти препараты могут модифицировать фронт возбуждения, создавая функциональную блокаду проведения, что прерывает множественные волны и способствует проведению преимущественно через большой круг *re-entry*. У таких пациентов абляция зоны каво-трикуспидального истмуса может быть методом лечения первой линии и предшествовать абляции ЛП.

(1) Мерцательная аритмия



↓
Флекаинид

(2) Трепетание предсердий



↓
Абляция каво-трикуспидального истмуса

(3) Синусовый ритм



Рис. 29.43. Пример гибридной терапии. Блокатор натриевых каналов флекаинид перевел ФП в ТП, которое затем было вылечено при абляции каво-трикуспидального истмуса. Обращает на себя внимание, что прием блокатора натриевых каналов следует продолжать после абляции для поддержания синусового ритма.

Меньше внимания уделяется примеру гибридной терапии в случае кардиостимуляции при брадикардии, вызванной антиаритмическими препаратами. Это позволяет повышать дозу антиаритмиков для достижения наилучшей эффективности, однако опыт намеренного использования такой комбинированной терапии ограничен [393].

Другие примеры гибридной терапии включают снижение числа предсердных ЭС и воздействие на субстрат с помощью антиаритмической терапии; мониторинг ритма с помощью имплантированных устройств у пациентов, получающих лечение антиаритмическими препаратами или методами кардиостимуляции; бивентрикулярную стимуляцию и абляцию АВ-соединения у пациентов с ФП и СН.

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА

АБЛЯЦИЯ И УСТАНОВКА КАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Нормализация частоты и регулярности желудочковых сокращений может улучшать состояние пациентов с ФП. Поэтому желудочковая стимуляция и абляция АВ-соединения ("абляция и стимуляция") является полезным методом лечения пациентов с постоянной ФП, у которых контроль частоты ритма не достигается с помощью медикаментозной терапии (рис. 29.44).

Положительные аспекты этой процедуры представлены во многих контролируемых и неконтролируемых исследованиях [394]. Абляция АВ-соединения наиболее эффективна при чрезмерной частоте желудочковых сокращений, вызывающей тахи-зависимое снижение систолической функции ЛЖ, несмотря на проведение медикаментозной терапии.



Рис. 29.44. Схематическое изображение абляции АВ-узла и имплантации кардиостимулятора с одним желудочковым электродом. Маленькие стрелки показывают активацию предсердий во время ФП, в котором не проводятся воздействия.

Стратегия "абляции и стимуляции" повышает толерантность к физической нагрузке, функциональную активность миокарда, эффективность лечения в целом и качество жизни. Этот метод является вполне безопасным, и при метаанализе риск внезапной смерти и общей смертности составлял 2% и 6% соответственно в течение года [395]; сходные результаты были получены в группе медикаментозного лечения ФП [396]. После создания искусственной АВ-блокады желудочковая стимуляция осуществляется из верхушки ПЖ. Такая нефизиологическая активация из верхушки к основанию сердца усиливает желудочковую диссинхронию и может вызывать снижение систолической функции ЛЖ, чем объясняется ухудшение у некоторых пациентов [397].

Целью модификации АВ-соединения является снижение ЧСС без создания полной АВ-блокады и необходимости пожизненной кардиостимуляции. Однако этот метод не получил широкого распространения из-за низкой эффективности, риска низкой ЧСС, риска создания полной АВ-блокады и сохранения симптомов ФП из-за нерегулярности сердечных сокращений [398, 399].

АБЛЯЦИЯ И УСТАНОВКА КАРДИОВЕРТЕРА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27)

При сочетании ХСН и ФП было продемонстрировано существенное улучшение ФВ ЛЖ при имплантации устройств РСТ. Метаанализ пяти исследований по сравнению РСТ у пациентов с синусовым ритмом и ФП (1164 пациента) показал значительное улучшение у пациентов после РСТ; ФВ в равной степени возрастала как в группе с ФП, так и в группе с синусовым ритмом [400]. Однако у пациентов с ФП в меньшей степени отмечалось повышение функциональных показателей (функциональный класс СН по NYHA, тест 6-минутной ходьбы, качество жизни).

Влияние РСТ на исход заболевания существенно повышается при абляции АВ-узла [401, 402]. Недавно при обработке данных крупного регистра было обнаружено, что у пациентов с ФП при имплантации устройства РСТ ("бивентрикулярный стимулятор") предполагаются лучшие результаты после "абляции и стимуляции" по сравнению с фармакологическим контролем частоты ритма [403].

С другой стороны, абляция АВ-узла с кардиостимуляцией предотвращает дальнейшее использование новых более эффективных фармакологических и нефармакологических методов лечения. Этот метод должен оставаться резервным для пациентов, рефрактерных к другим методам лечения. У пациентов на РСТ терапии проводилось исследование специального алгоритма превентивной стимуляции предсердий. Несмотря на безопасность, метод не снижал частоту возникновения ФП в течение года наблюдения [404].

АБЛЯЦИЯ ОЧАГОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Удержание синусового ритма обладает существенным преимуществом у пациентов с ФП [244]. Достижение стойкого синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов ограничено их недостаточной эффективностью и способностью вызывать побочные эффекты, которые

перечеркивают их положительное действие. Более приемлемым было бы применение более эффективных методов сохранения синусового ритма, не обладающих побочными действиями, присущими антиаритмическим препаратам.

Первые работы по катетерной абляции ФП датируются 1994 г. [405]. С тех пор было исследовано множество различных стратегий и методов абляции (табл. 29.13) с различной эффективностью. Это привело к тому, что абляция ФП из экспериментального варианта лечения строго отобранных пациентов трансформировалась в эффективный метод лечения (изоляция ЛВ) пациентов с пароксизмальной симптомной ФП. Однако абляция персистирующей ФП до сих пор остается сложной задачей из-за противоречивых результатов и неопределенных конечных точек абляции во время вмешательства.

Таблица 29.13. Системы баллонной изоляции

Вид воздействия	Детализация применяемого вида энергии	Диаметр интродьюсера	Диаметр баллона	Возможность однократного воздействия
Радиочастотное	Емкостное нагревание через катушку внутри баллона: 200 Вт, рабочая температура 55-60°C; воздействие длительностью до 3 мин	12 Fr	20-35 мм	Да
Крио	Система двойных баллонов; окись азота испаряется во внутреннем баллоне и охлаждает систему до ≤ -30 °C; воздействие длительностью до 5 мин	1 Fr	23 и 28 мм	Да
Ультразвуковое	Несфокусированный ультразвук	12 Fr	22 мм	Да
Высокофокусированное ультразвуковое	Высокофокусированный ультразвук с применением принципа двойных баллонов (звуковая энергия 45 Вт)	14 Fr	20, 25 и 30 мм	Да
Лазерное	Лазерная энергия с длиной волны 980 нм, передается через оптическое волокно к ткани в течение 60 с, с воздействием 6 Вт/см по длине дуги	15 Fr	20, 25 и 30 мм	Нет (дугообразное воздействие)

РОЛЬ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП являются результатом сложного взаимодействия триггеров (запускающих факторов), поддерживающих факторов и субстрата фибрилляции [406]. Теоретически все клетки миокарда предсердий могут являться "само-деполяризующимися" триггерами ФП, но легочные вены - доминирующий источник 60-94% пароксизмов ФП (рис. 29.45) [93, 407, 408]. При морфологических исследованиях выявляется распространение мышечных муфт с предсердий на легочные вены, что создает условия для избирательного проведения, однонаправленного блока проведения и формирования *re-entry* [409, 410]. Клинические исследования показали, что легочные вены и преддверие ЛВ у пациентов с ФП обладают отличительными электрофизиологическими свойствами, которые характеризуются более коротким рефрактерным периодом и большей анизотропией по сравнению с пациентами без ФП. Эти свойства способствуют поддержанию высокочастотной активности [413, 414], в особенности при механическом растяжении устьев легочных вен во время каждого сокращения предсердий.

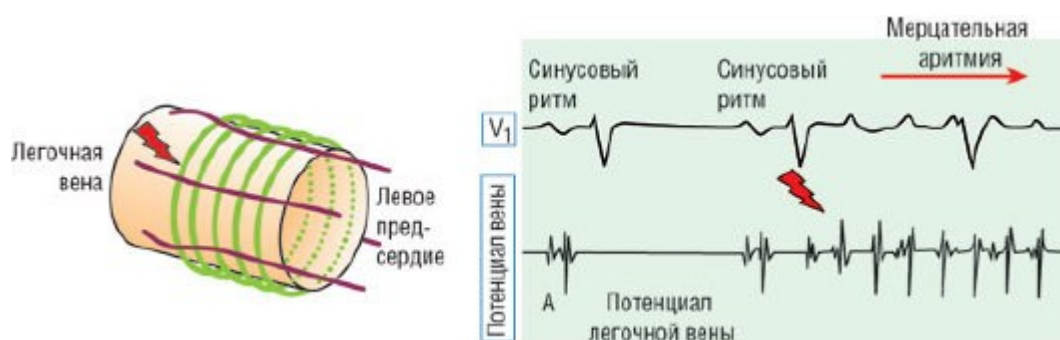


Рис. 29.45. Начало эпизода ФП. Схема и внутрисердечные эндограммы из легочных вен.

МЕТОДЫ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

УСТРАНЕНИЕ ТРИГГЕРОВ ПРИ "ТОЧЕЧНОЙ" (ФОКУСНОЙ) АБЛЯЦИИ

Первоначально целью абляции ФП считалось устранение в легочных венах фокальных триггеров методом прямой их абляции [93]. Однако проведение абляции триггера возможно только при наличии эктопической активности, которая не всегда легко провоцируется во время вмешательства (стимуляцией, фармакологическими тестами и т.д.) [415]. Кроме того, аритмогенными могут быть множественные зоны внутри одной легочной вены, а также сразу несколько легочных вен. Абляция внутри легочной вены может приводить к формированию в ней рубцовой ткани и стенозированию и/или окклюзии легочной вены.

УСТРАНЕНИЕ ТРИГГЕРОВ ПУТЕМ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Анализ накопленного опыта привел к распространению метода абляции с изоляцией всех ЛВ для предотвращения любых взаимодействий триггеров и субстрата в миокарде предсердий [416, 417]. Абляции проводилась с использованием циркулярных картирующих катетеров, которые устанавливались в устьях ЛВ для картирования волокон миокарда, "соединяющих" ЛП и ЛВ, и "сегментарной" абляции. Абляционные воздействия наносились относительно близко к устьям ЛВ или в самих устьях (рис. 29.46), с риском формирования стенозов легочных вен и/или их окклюзии. Кроме того, частые рецидивы ФП в большей степени были связаны с восстановлением проведения из легочных вен, а также в результате сохранения "устьевых" триггеров ФП (поскольку изоляция проводилась в дистальных отделах ЛВ) [418-421].

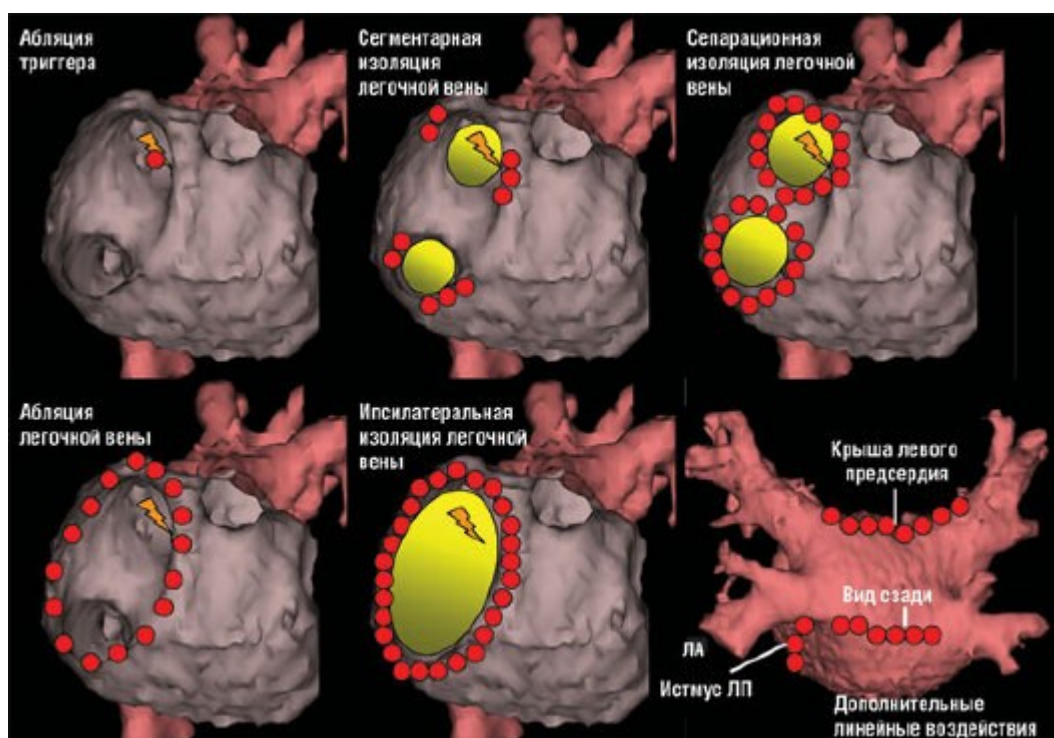


Рис. 29.46. Разные подходы к абляции ФП. Оранжевый значок отражает потенциал внутри левой верхней легочной вены; красные точки показывают места абляции, окрашенная желтым область ограничивает зону изоляции.

ЛИНЕЙНАЯ И ОКРУЖНАЯ АБЛЯЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Для упрощения процедуры абляции и снижения риска стенозов ЛВ было предложено сместить абляционные воздействия ближе к преддверию ЛВ, с формированием линейных повреждений вокруг каждой ЛВ или вокруг двух ипсилатеральных ЛВ (см. рис. 29.46) [414, 422, 423]. В последнем случае преимущество состоит в том, что сохранение небольшого расстояния между устьями ЛВ (от нескольких миллиметров до сантиметра) предотвращает риск дальнейших осложнений [424, 425].

В настоящее время твердо установлена ключевая роль вен и преддверий ЛВ в поддержании ФП. Это привело к тому, что разделение понятий модификации "триггера" и модификации "субстрата" аритмии стало неадекватным для полного понимания роли ЛВ. У пациентов с пароксизмальной ФП, которым выполняется изоляция ЛВ на фоне ФП, отмечается замедление цикла ФП; купирование аритмии происходит в 75% случаев. У половины пациентов после изоляции всех ЛВ ФП становится неустойчивой, что указывает на роль ЛВ как субстрата поддержания ФП у многих пациентов.

ОКРУЖНАЯ АБЛЯЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Это чисто анатомический подход, который не требует достижения полной электрической изоляции ЛВ (см. рис. 29.46) [428]. Поскольку не выполняется одновременного картирования ЛВ, необходима только одна транссептальная пункция. Кроме того, нет необходимости в ожидании повторной проверки изоляции после успешной абляции, что существенно укорачивает время процедуры. При таком подходе до 45% ЛВ оказываются не изолированными, сохраняется стойкое проведение из ЛВ в ЛП, что является потенциально аритмогенным фактором [429]. В работах с применением анатомического подхода описывается высокая частота возникновения предсердных аритмий после таких абляций. В проведенных недавно исследованиях сообщалось, что наличие незамкнутых окружных воздействий (наличие "щелей") является основным предрасполагающим фактором развития ритмичных тахикардий. Это указывает на необходимость достижения замкнутых повреждений вокруг ЛВ для профилактики макро *re-entry* тахикардий, и наоборот, незамкнутые воздействия приводят к увеличению вероятности возникновения предсердных аритмий.

НУЖНО ЛИ ДОБИВАТЬСЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН?

В Соглашении экспертов по катетерной и хирургической абляции ФП рекомендуется достижение полной электрической изоляции ЛВ в лечении пароксизмальной ФП [99]. Однако проспективные исследования, изучающие необходимость создания изолирующих линий абляции, еще находятся на стадии проведения (например, исследование GAP-AF).

Необходимость изоляции ЛВ подтверждается в исследованиях рецидивов ФП после абляции. Эти исследования показали, что у большинства пациентов с рецидивами ФП наблюдалось восстановление проведения из легочных вен. Повторная изоляция ЛВ была ассоциирована с 90% устранением ФП [424, 431]. По сути, пациенты с полной изоляцией ЛВ имели лучшие результаты (синусовый ритм без антиаритмической терапии). Пациенты с восстановлением проведения из ЛВ и длительным проведением на ЛП имели сходные результаты с пациентами, у которых была достигнута полная изоляция; в то время как у пациентов с быстрым проведением на ЛП требовалось назначение антиаритмической терапии и они имели рецидивы ФП [432]. Эти факты означают, что резидуальное проведение из ЛВ в ЛП способствует развитию аритмии и служит дальнейшим подтверждением необходимости достижения полной изоляции. Частота восстановления проведения из ЛВ у пациентов без симптомных рецидивов ФП неизвестна.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛИНИИ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ СУБСТРАТА АРИТМИИ

Несмотря на устранение триггеров, большинство пациентов с персистирующей и длительно существующей персистирующей ФП нуждаются в дополнительной модификации субстрата аритмии. Принцип модификации субстрата состоит в пространственном разделении предсердий, основанном на гипотезе множественных волн возбуждения. Данная концепция предполагает, что ФП поддерживается множественными малыми волнами *re-entry*, одновременно распространяющимися в предсердиях, и для поддержания волн *re-entry* необходимо наличие минимальной массы одновременно электрически возбужденного миокарда.

Линейная абляция проводится между анатомическими или функциональными структурами для разделения этих областей и предотвращения формирования *re-entry*. Предлагалось множество конфигураций линейных воздействий, однако предсказать, какая конфигурация более предпочтительна для конкретного пациента, было сложно [433-436]. Типичными линиями воздействий являются: *линия крыши* ЛП (соединяет верхние ЛВ), "митральная" линия или линия "левого истмуса" (соединяет нижнюю левую ЛВ с кольцом МК) (см. рис. 29.46). Абляция "истмуса" ЛП теоретически дает несколько преимуществ над другими линиями повреждений [436]. Это короткая линия, но создает непрерывное длинное воздействие вместе с абляцией ЛВ и не препятствует нормальной активации предсердий на синусовом ритме. Кроме того, ее близость к коронарному синусу позволяет позиционировать катетер на обеих сторонах от линии воздействия для проверки состоятельности линии. Но, несмотря на эти особенности, абляция в этой области требует 20-25-минутного радиочастотного воздействия, в 68% необходима абляция со стороны коронарного синуса. Из-за близкого расположения огибающей артерии, возможно ее повреждение с исходом в острый стеноз, при котором может потребоваться немедленное интервенционное вмешательство [437].

Передняя линия (от линии крыши до митрального кольца) может проходить через место отхождения пучка Бахмана. Это плотное мышечное соединение между ПП и ЛП - наиболее быстрое соединение между предсердиями, и добиться блокады проведения в этой области непросто (из-за толщины ткани). Однако формирование блокады проведения в передней линии приведет к раздвоению Р волны на синусовом ритме, а одновременное создание линий крыши и истмуса ЛП приведет к полной изоляции ушка ЛП [438].

Задняя линия (между септальными и латеральными ЛВ через заднюю стенку ЛП) при абляции с применением высокой мощности воздействия может приводить к формированию предсердно-пищеводной фистулы [439].

При создании линейных воздействий крайне важным является непрерывность и трансмуральность воздействия. В некоторых случаях создание блокады проведения через линейное воздействие может быть затруднительным, может увеличивать риск вмешательства (в особенности риск тампонады, инсульта и формирования фистулы). Несостоятельные линейные воздействия могут обладать дополнительным проаритмогенным эффектом, предрасполагая к возникновению предсердных тахикардий с участием щелей проведения и высокой частотой желудочковых ответов (рис. 29.47) [440-442]. Для предотвращения ятрогенных осложнений необходимо проверять состоятельность линий, но даже первоначально "завершенное" линейное воздействие не исключает восстановления электрического проведения в дальнейшем. Спланированный набор линейных повреждений может предотвращать формирование кругов макро *re-entry*, приводящих к ЛП трепетанию. Частота возникновения *re-entry* тахикардий варьирует в разных исследованиях (и центрах), что частично объясняется различиями в анатомическом расположении линий абляций.



Рис. 29.47. Ятрогенная предсердная тахикардия, связанная с прорывом проведения в неполностью изолированной крыше ЛП (в левой части). Re-entry вокруг митрального кольца из-за неполностью завершенной линией в истмусе ЛП.

После только изоляции ЛВ макро *re-entry* тахикардии индуцируются у 12% пациентов и у 5% возникают спонтанно. При картировании и абляции было показано, что большинство таких циклов *re-entry* вращаются вокруг зон абляций, а именно вокруг кольца МК или изолированных ЛВ, с преобладанием у пациентов с увеличенным предсердием [429].

Вероятность возникновения *re-entry* тахикардий существенно увеличивается при анатомическом подходе к окружной абляции ЛВ и при отсутствии анализа блокады проведения через линейные воздействия. В некоторых работах показано, что спонтанные аритмии возникают в 27% случаев, вероятно из-за более объемной, но неполной абляции предсердий [441, 443, 444].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ ОЧАГА АРИТМИИ

Позднее были предложены другие методы модификации субстрата аритмии. Предлагалось проведение абляций в зонах со сложными фракционированными электрограммами без выполнения изоляции ЛВ [445]. Не до конца понятен механизм положительного влияния абляции этих зон, однако результаты выполнения такой абляции в отдельных центрах достаточно оптимистичны. Интересен тот факт, что доминирующим механизмом рецидивов аритмий после таких абляций являются аритмии из ЛВ [446-450].

Некоторые группы исследователей описывают результаты абляции ганглионарных сплетений (участки в предсердиях, стимуляция которых вызывает вагусный ответ), выполняемой дополнительно к изоляции ЛВ [451-453]. Однако отдаленные результаты абляции только ганглиев еще не представлены.

ВИЗУАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АБЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Во время изоляции ЛВ воздействия должны наноситься внутри предсердий или как можно проксимальнее в преддверии ЛВ [454]. Это не только снижает вероятность возникновения стенозов легочных вен, но и может повышать эффективность вследствие воздействия на зоны электрической активности в проксимальных отделах. При абляции у передней части левых ЛВ катетер должен позиционироваться на гребне между ЛВ и ушком ЛП. Устойчивое положение катетера и нанесение воздействий могут оказаться затруднительными, но важно не создавать абляций внутри ЛВ.

Использование циркулярного картирующего катетера не означает того, что абляционные повреждения наносятся в области устьев легочных вен. При абляции со стороны ЛП обычно соблюдается расстояние >1 см или 1,5 см между двумя катетерами, и перед абляцией строго рекомендуется определять устья соответствующей легочной вены (например, ангиографически или с использованием внутрисердечной ЭхоКГ) [99, 422]. Применение циркулярного картирующего катетера также предоставляет ясную картину завершенности изоляции, которая достигается окружными абляционными повреждениями вокруг ЛВ со стороны предсердия.

Использование 3D-изображений ЛП, полученных перед вмешательством, облегчает понимание индивидуальной анатомии (которая может существенно различаться; рис. 29.48) для корректного определения 3D-структуры ЛП и точных манипуляций необходимо тщательное совмещение внутриоперационных изображений с ранее полученными. Точность технического сопоставления изображений различается, и считается, что разница составляет около 2 мм, в зависимости от метода совмещения [453-455].

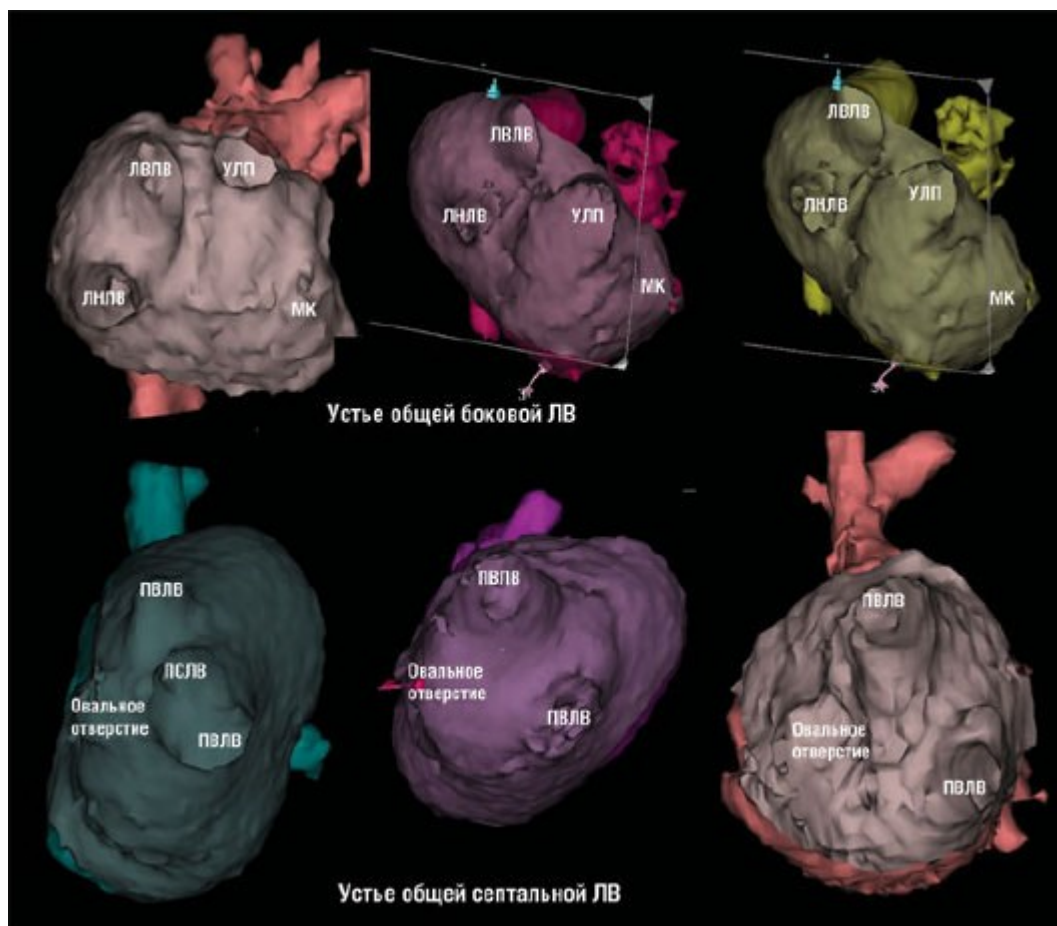


Рис. 29.48. Изменчивая анатомия устьев легочных вен отражена на 3D-изображении (магниторезонансная томография сердца). Верхний рисунок - боковые ЛВ, нижний рисунок - септальные ЛВ. ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ - левая нижняя легочная вена; МК - митральный клапан; ПВЛВ - правая верхняя легочная вена; ПСЛВ - правая средняя легочная вена; УЛП - ушко левого предсердия.

При 3D-КТ пациенты подвергаются дополнительному рентгеновскому облучению (около 20 мЗв) в отличие от МРТ [458, 459]. При правильном выполнении качество изображений, полученных с применением обеих методик, сопоставимо; однако метод МРТ должен быть предпочтительнее. Выполнение ротационной ангиографии ЛП во время вмешательства или внутрисердечная 3D-ЭхоКГ могут дополнять возможности визуализации.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Несмотря на значительный прогресс в этой области, при катетерной абляции ФП до сих пор возникают тяжелые осложнения (рис. 29.49; табл. 29.14) [99, 329].



Рис. 29.49. Осложнения абляции ФП. Тромб на кончике катетера (А); стеноз легочной вены (Б); пищеводно-предсердная фистула (В).

Таблица 29.14. Осложнения абляций в левом предсердии

Вид осложнения	Типичные проявления	Острое начало	Отсроченное начало	Частота возникновения	Необходимые мероприятия
Тромбоэмболические события	Инсульт Транзиторная ишемическая атака Пролонгированный обратимый неврологический дефицит (с симптомами, связанными с областью инфаркта)	Да	При рецидиве ФП после абляции	0,94% по результатам Всемирного опроса по ФП	Периоперационная антикоагуляция Исключение предсуществующих внутрисердечных тромбов Постоянное промывание транссептальных интродьюсеров Использование орошаемых катетеров
Стеноз/окклюзия ЛВ	Кашель Пневмония Одышка Кровохарканье	Да	Да	1,6% по результатам Всемирного опроса по ФП	Остерегаться абляции внутри ЛВ Визуализация устья ЛВ 3D-визуализации при наличии типичных симптомов Лечение стенозов ЛВ/реканализация при необходимости
Образование предсердно-пищеводной фистулы	Высокая лихорадка Дисфагия Неврологические симптомы (судорожные припадки)	Обычно в пределах 48 ч	Возможно после пенетрации язвы пищевода	Только одиночные клинические случаи	Немедленная 3D-визуализация Остерегаться эндоскопии Экстренная хирургическая помощь
Воздушная эмболия	Элевация ST Снижение давления и брадикардия Остановка сердца	В пределах секунд	Только при формировании свища	Транзиторное событие, вероятно, недостаточно докладывается	Проверка интродьюсеров на попадание воздуха Непрерывное промывание всех транссептальных интродьюсеров Сердечно-легочная реанимация при необходимости Ожидание!
Тампонада	Снижение давления и брадикардия Остановка	В пределах минут	Редко	1,2% по результатам Всемирного опроса по ФП	Перикардиоцентез Хирургическое вмешательство, если чрескожная

	сердца				пункция не позволяет контролировать ситуацию
Повреждение диафрагмального нерва	Паралич диафрагмы с последующей одышкой	В пределах секунд - минут		0,48% [476]. В большинстве случаев транзиторное событие Частота возникновения выше при использовании баллонных устройств	Остерегаться абляции вблизи диафрагмального нерва (особенно у правой верхней легочной вены)
Гастропатия	Дисфагия пилороспазм Гипомотильность желудка	Нет	Да	4/367 пациентов, вероятно, недостаточно докладывается	Остерегаться чрезмерного применения мощности/количества воздействий
Сосудистые осложнения (атриовенозная фистула, гематома бедра, аневризмы)	Местная боль Припухлость Кровоподтек	Да	Да	<1% по результатам Всемирного опроса по ФП	Осторожная техника пункций Удаление интродьюсера после восстановления гемостаза

ПРЕДСЕРДНО-ПИЩЕВОДНАЯ ФИСТУЛА

Тяжелым жизнеугрожающим осложнением является формирование фистулы между ЛП и пищеводом [439, 461]. К счастью, это тяжелое осложнение встречается крайне редко [462], и его можно избежать при осторожном нанесении повреждений вдоль задней стенки и снижении мощности абляции в этой зоне (например, 30 Вт). Статические методы визуализации подвижного пищевода являются бесполезными, они могут дезориентировать оператора при выборе "безопасной" точки абляции [463-465]. Аналогично, контроль температуры в пищеводе может предотвратить некоторые, но не все, повреждения пищевода и не всегда позволяет идентифицировать безопасные участки для проведения абляции [466-468].

СТЕНОЗЫ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

При использовании орошаемых катетеров вероятность возникновения ангиографически подтвержденного стеноза ЛВ (уменьшение диаметра легочной вены более чем на 50%) составляет <2%, причем большинство случаев бессимптомны. Вероятность стенозирования значительно снижается при остиальной абляции с использованием низкой мощности воздействия, а также при увеличении опыта оператора. Типичные симптомы значимого стеноза или окклюзии легочной вены - непрекращающийся кашель, пневмония и, иногда, кровохарканье [469-472]. Появление таких симптомов после абляции ФП (даже несколько месяцев спустя) должно наводить на подозрение на формирование стеноза ЛВ. МРТ (или КТ у пациентов с имплантированными устройствами) или функциональная оценка кровотока в ЛВ с использованием чреспищеводной ЭхоКГ должны выполняться немедленно при подозрении на стеноз [473, 474].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ДИАФРАГМАЛЬНОГО НЕРВА

Это осложнение катетерной абляции ФП было описано недавно. Правый диафрагмальный нерв, верхняя полая вена и передненижняя часть правой верхней ЛВ тесно прилегают друг к другу

[475]. Левый диафрагмальный нерв располагается вблизи ушка ЛП. Повреждение диафрагмального нерва может возникать независимо от вида абляционного катетера (4 мм, 8 мм, орошаемый катетер, баллон) и вида используемой энергии (радиочастотная, ультразвуковая, криотерапия, лазер), однако более часто такое осложнение описывается при использовании баллона [476].

Одышка является самым частым симптомом при повреждении диафрагмального нерва после абляции ФП, однако некоторые случаи бессимптомны. Несмотря на изменения общего самочувствия и качества жизни, повреждение диафрагмального нерва у большинства пациентов является обратимым. Однако для полного восстановления может потребоваться до 1 года. При высоковольтной стимуляции можно идентифицировать диафрагмальный нерв и отметить его ход на 3D-изображении, что позволяет избежать абляции в зоне, граничащей с диафрагмальным нервом [476].

ТАМПОНАДА

Тампонада сердца может возникать как во время транссептальной пункции, так и во время манипуляций при картировании, а также непосредственно во время абляции вследствие перенагревания ткани и образования микропузырей газа [477]. Риск возникновения в различных статьях варьирует от 0,6 до 2,9% и определенно зависит от опыта оператора [478, 479]. В большинстве случаев тампонада разрешается путем перикардиоцентеза; однако у небольшого числа пациентов требуется выполнение хирургического дренирования.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ АБЛЯЦИИ

Основной причиной тромбоэмболических осложнений при абляции ФП считается образование тромбов на катетерах в ЛП (см. рис. 29.49). Для исключения тромбов в ушке ЛП всем пациентам до выполнения доступа в ЛП показано проведение чреспищеводной ЭхоКГ; однако малые тромбы могут оказаться незамеченными и при манипуляциях возможно их смещение. В исследовании WS-I (Worldwide Survey I / Всемирный опрос по абляции ФП I) частота возникновения всех тромбоэмболических событий составила 0,93%, транзиторной ишемической атаки - 0,66%, инсульта - 0,28% [329]. Для снижения риска возникновения осложнения во время абляции необходимо определять АЧТВ через определенные интервалы времени (каждые 30 мин) для индивидуальной коррекции введения гепарина. Исходя из Соглашения экспертов, пероральная антикоагуляция должна продолжаться в течение как минимум 2 мес после катетерной абляции и затем в соответствии с индивидуальной оценкой факторов риска по системе CHADS₂ [98].

СМЕРТЬ

Летальный исход считают довольно редким осложнением, возникающим приблизительно у одного из 1000 пациентов при абляции ФП. В исследовании WS-II (Worldwide Survey II / Всемирный опрос по ФП II), которое включало >45 000 вмешательств у >32 000 пациентов, было восемь смертельных случаев вследствие тампонады, пять - вследствие инсульта, пять - вследствие предсердно-пищеводной фистулы и два - вследствие тяжелой пневмонии [480]. Другими причинами смерти были ИМ, внезапная остановка дыхания и асфиксия, *torsade de pontes*, окклюзия ЛВ и перфорация ЛВ (экстраперикардальная), септицемия и внутричерепное кровотечение.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

При пароксизмальной ФП должно быть достаточно оснований для проведения сложной процедуры абляции, связанной с тяжелыми осложнениями. В большинстве центров и в соответствии с рекомендациями по ФП абляция должна проводиться в случае частых симптомных пароксизмов ФП, резистентных к антиаритмической терапии препаратами I или III классов [481]. Абляция показана только при симптомной ФП, так как преимуществ абляции ФП еще не были продемонстрированы при бессимптомных формах аритмии. Успех катетерной абляции обычно составляет 70-90% (табл. 29.15) [482].

Таблица 29.15. Рандомизированные контролируемые исследования по сравнению радиочастотной абляции, антиаритмической терапии и отсутствию терапии при фибрилляции предсердий

Исследование [номер в списке литературы]	Количество паци-	Тип ФП	Предыдущее использование ААП	Метод абляции	Пациенты без ФП, % - Абляция
--	------------------	--------	------------------------------	---------------	------------------------------

	ентов				против ААП или без ААП
Krittayaphong et al. 2003 [483] ¹	30	Пароксизмальная или персистирующая	≥1 ААП неэффективны	ИЛВ + линии ЛП + аб-ляция КТИ + линии ПП	79 против 40
Wazni et al. 2005 (RAAFT) [484] ²	70	В основном пароксизмальная	Нет	ИЛВ	87 против 37
Stabile et al. 2006 (CACAF) [485] ³	137	Пароксизмальная или персистирующая	≥2 ААП неэффективны	ИЛВ + линии ЛП ± абляция КТИ	56 против 9
Oral et al. 2006 [486] ⁴	146	Персистирующая	≥1 ААП неэффективны (в среднем 2,1±1,2)	ОАЛВ	74 против 4
Pappone et al. 2006 (APAF) [487] ⁵	198	Пароксизмальная	≥2 ААП неэффективны (в среднем 2±1)	ОАЛВ + абляция КТИ	86 против 22
Jais et al. 2008 (A4 study) [488]	112	Пароксизмальная	≥1 ААП неэффективны	ИЛВ ± линии ЛП ± абляция КТИ	89 против 23
Forleo et al. 2009 [489]	70	Пароксизмальная или персистирующая	≥1 ААП неэффективны	ИЛВ + абляция КТИ ± линии ЛП	80 против 43
Thermocool 2008 ⁶	159	Пароксизмальная	≥1 ААП неэффективны ⁷	ИЛВ + абляция КТИ ± линии ЛП ± фокусная абляция ПП	66 против 17

Примечания. 1 - все пациенты в группе абляции получали антиаритмические препараты. 2 - пациенты в группе контроля получали амиодарон и имели до 2х кардиоверсий (по требованию) в течение первых 3 мес; амиодарон отменялся, если пациенты находились на синусовом ритме через 3 мес. 3 - с сахарным диабетом, тип 2. 4 - без предшествующего использования амиодарона, но "неэффективные" препараты включали в себя β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и дигоксин в сочетании с препаратами IA и IC классов.

5 - через 1 год; недопустимо в течение 1 года наблюдения. 6 - представлено на конференции Heart Rhythm Society в мае 2009 года. 7 - включая β-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов. Во всех исследованиях период наблюдения составлял 1 год.

Обозначения: ААП - антиаритмические препараты; APAF - Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study (Исследование абляции пароксизмальной фибрилляции предсердий); A4 - Atrial fibrillation Ablation versus AntiArrhythmic drugs (Абляция фибрилляции предсердий против антиаритмических препаратов); CACAF - Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study (исследование катетерная абляция для лечения фибрилляции предсердий); ОАЛВ - окружная абляция легочных вен; КТИ - кавотрикуспидальный истмус; ИЛВ - изоляция легочных вен; RAAFT - Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial (Исследование радиочастотная абляция фибрилляции предсердий).

В недавнем метаанализе 4 небольших рандомизированных исследований, сравнивающих результаты абляции и медикаментозной терапии, после абляции ФП была устранена у 162 из 214 пациентов (75,7%), эффективность медикаментозной терапии составила 18,8% (41 из 218

пациентов) [481]. Кроме того, в группе катетерной абляции наблюдалось меньше неблагоприятных событий. Однако среди этих исследований наблюдается выраженная неоднородность в выборках пациентов, отмечается различие критериев включения и исключения, различия в способах вмешательства и в группах медикаментозной терапии, а также различия в уровне специалистов (табл. 29.15) [482-489].

В настоящее время проводятся крупные проспективные многоцентровые рандомизированные исследования: например, исследования RAAFT (Radiofrequency Ablation versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation Treatment / Радио-частотная абляция против антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий) и CACAF 2 (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation-2, Катетерная абляция для лечения фибрилляции предсердий-2), изучающие возможность абляции ФП как метода лечения первой линии. Другие рандомизированные исследования также изучают роль катетерной абляции в сравнении с другими методами лечения, контролем частоты ритма и антикоагуляцией: например, исследования CASTLE AF (Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation / Катетерная абляция против стандартной общепринятой терапии у пациентов с дисфункцией ЛЖ и фибрилляцией предсердий) и CABANA (Catheter ABlation Versus ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation / Катетерная абляция против антиаритмической терапии фибрилляции предсердий).

Абляция персистирующей или постоянной ФП является более сложной задачей [490, 491]. Поэтому для определения показаний к выполнению абляции требуются более серьезные основания. Однако есть основания предполагать, что у пациентов с осложнениями вследствие ФП абляция, как метод первичной терапии, может иметь преимущества; например, пациенты с СН, даже при отсутствии явных симптомов. ФВ после абляции может повышаться на 20% при удерживании синусового ритма (значительно лучшие результаты по сравнению со стратегией "абляции и стимуляции") [табл. 29.16, рис. 29.50] [90, 492-496]. Результаты абляции персистирующей и хронической ФП обнадеживают, но зачастую требуется несколько попыток абляции [425, 491]. Однако эти вмешательства продолжительны, технически сложны и связаны с высоким риском осложнений по сравнению с процедурой только изоляции ЛВ.

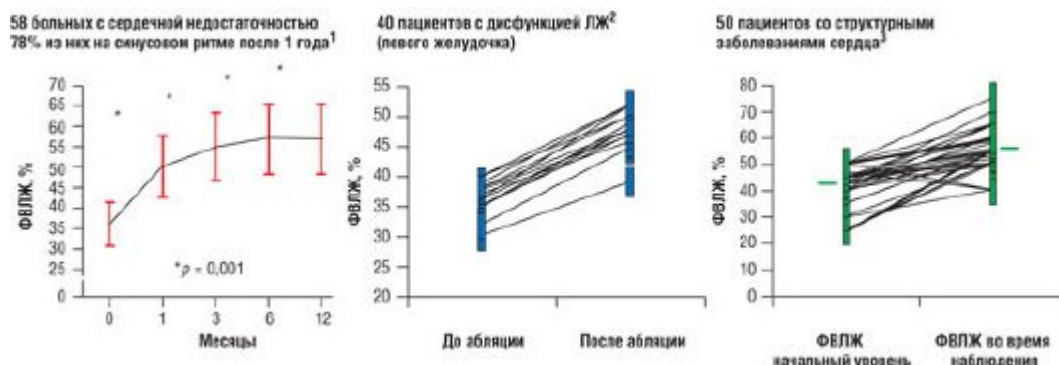


Рис. 29.50. Улучшение функции ЛЖ после успешной абляции ФП у пациентов с СН и структурными заболеваниями сердца. CP - синусовый ритм. Изменено (с разрешения): Hsu L.F., Jaïs P., Sanders P. et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 2373-2383; Tondo C., Mantica M., Russo G. et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 29. - P. 962-970; Gentlesk P.J., Sauer W.H., Gerstenfeld E.P. et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 18. - P. 9-14.

Таблица 29.16. Результаты процедур абляции левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка и органическими заболеваниями сердца. Отмечено значимое улучшение фракции выброса левого желудочка

Исследование/год	Кол-во пациентов	ФВ (%)	Пароксизмальная ФП	Вмешательство	Наблюдение (месяцы)	Результат	Возможная ТИКМП (%)
Chen et al. 2004	94	36±8	43%	ИЛВ	14±6	Улучшение ФВ (на	11

[492]						4,6%, НД), качества жизни	
Hsu et al. 2004 [90]	58	35±7	9%	ИЛВ, АЛП (91%)	12±7	Значительное улучшение ФВ (на 21±13%), размера ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, класса ХСН по NYHA	25
Tondo et al. 2006 [493]	40	33±2	25%	ИЛВ, АЛП	14±2	Значительное улучшение ФВ (до 47±3%), толерантности к физической нагрузке, качества жизни	Исключалась
Gentlesk et al. 2007 [494]	67	42±9	70%	ИЛВ, не- ЛВ триггеры	20±9	Значительное улучшение ФВ (до 56±8%), размеров ЛЖ и ЛП	22
Efremidis et al. 2008 [495]	13	35±5	0%	ИЛВ, АЛП	12	Значительное улучшение ФВ (до 60±4%), размеров ЛЖ и ЛП	Не указано
Lutomsky et al. 2008 [496]	18	41±6	100%	ИЛВ	6	Значительное улучшение ФВ (до 51±12%)	Не указано

Примечания: АЛП - абляция левого предсердия; НД - не достоверно; ИЛВ - изоляция легочных вен; ТИКМП - тахикардия-индуцированная кардиомиопатия.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ

Подход к лечению ФП был впервые предложен кардиохирургами, которые разработали процедуры "Лабиринт" (Maze) и "Коридор" [497, 498]. Идея заключалась в том, чтобы разделить ("компартиментализировать") предсердия на небольшие сегменты, не способные поддерживать ФП. Первоначально эти процедуры выполнялись при операциях АКШ с использованием техники "режь и сшивай" ("*cut and sew*"), значительно увеличивая общее время операций. Другие методики, такие как радиочастотная абляция, ультразвуковая или криоабляция, были разработаны для сокращения времени хирургической абляции ФП [499].

Интересно то, что большинство хирургических методов включают изоляцию ЛВ (от изоляции всех ЛВ единым блоком до изоляции каждой вены в отдельности). В ряде случаев изоляцию ЛВ совмещают с дополнительными линейными повреждениями. Большинство операций выполняются эндокардиально, что требует кардиopleгии. Это исключает возможность в ходе операции проверить состоятельность блокады проведения. Однако визуальная оценка формирования очагов повреждений - явное преимущество данного метода. Некоторые методы позволяют сейчас выполнять эпикардиальную изоляцию ЛВ, это также позволяет оценивать целостность изоляции. Кроме того, применяются малоинвазивные операции, которые снижают травматичность хирургического лечения [500].

Как в отношении чрескожных абляций, так и в отношении хирургических операций, наилучший метод и технология лечения все еще не найдены. Как и при чрескожных вмешательствах несостоятельность линий повреждений приводит к восстановлению проведения из легочных вен и

возникновению ятрогенных аритмий. Большинство таких предсердных тахикардий интервенционные электрофизиологи успешно устраняют с помощью 3D-картирования и катетерной абляции [501, 502]. Совместная работа хирургов и интервенционных групп является залогом оптимального лечения пациентов с рецидивами аритмий после хирургических абляций.

В настоящее время интраоперационная абляция показана пациентам, которые нуждаются в хирургическом лечении по другой причине (например, АКШ или протезирование). Считается, что при отсутствии показаний к хирургической операции хирургическое лечение ФП не должно быть методом первой линии.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

АНТИКОАГУЛЯЦИЯ

Непосредственно после абляции следует применять НМГ или в/в гепарин с последующим переходом на непрямые антикоагулянты в течение как минимум 2 мес. В дальнейшем в соответствии со шкалой риска *CHADS₂* определяется необходимость последующего приема антикоагулянтов внутрь. Отмена варфарина после абляции не рекомендуется у пациентов с 2 и более факторами риска по шкале *CHADS₂* [99].

МОНИТОРИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Наиболее подходящая оценка ближайших и отдаленных результатов после абляций ФП остается предметом для обсуждения. В настоящее время оценка результатов производится по данным ХМ, транстелефонного мониторинга ЭКГ и по субъективным ощущениям пациентов. Высокая частота бессимптомных эпизодов ФП указывает на то, что субъективные ощущения не могут быть точным критерием контроля из-за переоценки положительных результатов лечения ФП. Несмотря на продолжение антиаритмической терапии в течение некоторого времени (до 7 мес) в большинстве исследований, следует указывать результаты абляции без использования антиаритмической терапии (для всех аритмий, включая предсердную тахикардию, частую предсердную ЭС, считая их отрицательным результатом) [8, 99].

В то время как 7-дневное ХМ показало, что многие эпизоды ФП могут не ощущаться пациентом после абляции [503], недавнее исследование с участием пациентов с кардиостимуляторами выявило отчетливую корреляцию между симптомами и истинными рецидивами ФП [504]. В Соглашении экспертов рекомендуется наблюдение за пациентами первые 3 мес после абляции, а далее каждые 6 мес в течение как минимум двух лет [99]. Однако поскольку показанием к абляции является уменьшение симптомных эпизодов ФП, то во многих клинических условиях терапевтический эффект может оцениваться по регистрации ЭКГ на основании жалоб.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Увеличение продолжительности жизни послевоенного поколения с ССЗ приведет к возрастающему количеству пациентов пожилого возраста с ФП, ассоциированной с сопутствующей сердечной и внесердечной патологией. Несмотря на отсутствие достоверных доказательств, существует мнение, что раннее агрессивное лечение предрасположенных к аритмии пациентов сможет предотвратить заболевание и связанные с ним осложнения. Эффективная терапия "вверх по течению" артериальной гипертензии, ХСН может снижать вероятность возникновения новых эпизодов аритмии благодаря устранению и замедлению повреждающего воздействия на предсердия (первичная профилактика ФП).

В особенности у пациентов с органической патологией сердца ФП является фактором риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, СН, ВСС и общая смертность. К сожалению, ФП часто является "немой" и обнаруживается уже после возникновения этих грозных осложнений. С помощью случайной или плановой регистрации ЭКГ можно документировать бессимптомную ФП. Ведение пациентов включает стратификацию риска возможных событий, достижение соответственного уровня антикоагуляции и комплексную терапию гипертензии, дисфункции ЛЖ, включая эффективный контроль ЧСС или поддержание синусового ритма.

Пароксизмальная ФП у пациентов молодого возраста может возникать независимо от основного заболевания. Патофизиологические и генетические особенности заболевания еще до конца не изучены. Такая аритмия часто проявляется частым и нерегулярным сердцебиением, ощущением тревоги. В отсутствии факторов риска инсульта эти пациенты не нуждаются в назначении антикоагулянтной терапии. β -Адреноблокаторы и/или антиаритмические препараты назначаются для удержания синусового ритма и устранения симптомов (вторичная профилактика). Рецидивы аритмии, возникающие, несмотря на медикаментозную терапию, являются показаниями для

интервенционного лечения, такого как абляция ЛП. Технические достижения в этой области способствуют тому, что эти процедуры в обозримом будущем станут более эффективными и безопасными.

Ремоделирование предсердий, возникающее из-за пароксизмов аритмии и из-за основного заболевания (артериальная гипертензия, дисфункция ЛЖ), приводит к тому, что спонтанно купирующаяся форма прогрессирует в персистирующую, резистентную даже к кардиоверсии. Вероятно, можно замедлить прогрессирование заболевания с применением терапии "вверх по течению" (иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины) и противостоять ухудшению, вызванному непосредственно аритмией. Лечение основного заболевания (например, строгий контроль АД при гипертензии) может также предотвратить и приостановить формирование и созревание субстрата, поддерживающего ФП.

В последнее десятилетие произошел прорыв в понимании ФП, что способствовало появлению катетерной абляции и хирургических способов лечения, которые продемонстрировали возможность устранения ФП. При пароксизмальной ФП рекомендуется достижение полной электрической изоляции ЛВ, в то время как стратегии для персистирующей и длительно существующей персистирующей ФП еще не до конца понятны. Дополнительная модификация субстрата аритмии с созданием линейных повреждений или абляция зон со сложными фрагментированными сигналами все еще на стадии изучения. Дальнейшие технологические достижения расширят лечебные возможности методик абляции и приведут к тому, что катетерная абляция станет подходящим способом лечения многих пациентов с ФП.

Лечение ФП и ее осложнений является дорогостоящим. В следующие несколько лет появятся новые антитромботические препараты, лучшие антиаритмические препараты, улучшенные методики абляции, методы лечения и профилактики предшественников аритмии и нарушений, вызванных аритмией; расширится выбор и применение методов адекватного контроля частоты ритма и поддержания синусового ритма. Перечисленные достижения будут способствовать более эффективному лечению этого распространенного нарушения ритма, в независимости от того, является ли оно самостоятельным заболеванием или маркером ССЗ.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Национальный центр сотрудничества по хроническим расстройствам. Фибрилляция предсердий: Национальное клиническое руководство по оказанию первичной помощи и дальнейшему ведению, 2006. Лондон: Королевская врачебная коллегия. <http://rcplondon.ac.uk/pubs/books/af/index.asp>

Немецкий сетевой ресурс по фибрилляции предсердий. Научная сеть финансируется государством, доступна английская версия. Сайт содержит информацию для работников здравоохранения и пациентов: <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Blanc J.J., Almendral J., Brignole M. et al. Scientific Initiatives Committee of the European Heart Rhythm Association. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 513-527.

Calkins H., Brugada B., Packer D.L. et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up.

A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). - in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society // Euro PACE. - 2007. - Vol. 9. - P. 335-379.

Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1100-1105.

Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. -

2009. - Vol. 53. - P. 1798-1803.

Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L. et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 21-27.

Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006. guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030.

Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2803-2817.

Knight B.P., Gersh B.J., Carlson M.D. et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 240-243.

Kourliouros A., Savelieva I., Jahangiri M. et al. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation // *Am. Heart J.* - 2009. - Vol. 157. - P. 243-252.

Natale A., Raviele A., Arentz T. et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 560-580.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial Fibrillation: national Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care, 2006. London: Royal College of Physicians. Available at <http://rcplondon.ac.uk/pubs/books/af/index.asp>

Fisher J.D., Spinelli M.A., Mookherjee D. et al. Atrial fibrillation ablation: reaching the mainstream // *Pacing Clin Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 29. - P. 523-537.

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.

Hughes M., Lip G.Y.H. Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. - a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data // *Thromb. Haemost.* - 2008. - Vol. 99. - P. 295-304.

Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longás-Tejero M.A. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 719-728.

Lip G.Y., Lim H.S. Atrial fibrillation and stroke prevention // *Lancet Neurol.* - 2007. - Vol. 6. - P. 981-993.

Lip G.Y., Tse H.F. Management of atrial fibrillation // *Lancet*. - 2007. - Vol. 18. - 370. - P. 604-618.

Rubboli A., Halperin J.L., Airaksinen K.E. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation // *Ann. Med.* - 2008. - Vol. 40. - P. 428-436.

Savelieva I., Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2008. -

Vol. 5. - P. 30-41.

Savelieva I., Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 647-665.

Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. - 2008. -

Vol. 133. - P. 546S-592S.

Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Neurology*. - 2007. - Vol. 69. - P. 546-554.

Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12. risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 1901-1910.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006. guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001. Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Euro PACE*. - 2006. - Vol. 8. - P. 651-745.
2. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart*. - 2001. - Vol. 86. - P. 516-521.
3. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. - 2001. - Vol. 285. - P. 2370-2375.
4. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2422-2434.
5. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for // *Stroke: the Framingham Study*. - 1991. - Vol. 22. - P. 983-988.
6. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1385-1394.
7. Patten M., Maas R., Bauer P. et al. - SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1395-1404.
8. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2803-2817.
9. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96. - P. 2455-2461.
10. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980. to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 119-125.
11. Hobbs F.D., Fitzmaurice D.A., Mant J. et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65. and over. The SAFE study. *Health Technol Assess.* - 2005. - Vol. 9. - P. 1-74.
12. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. under revision.
13. Kato T., Yamashita T., Sagara K. et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study // *Circ. J.* - 2004. - Vol. 68. - P. 568-572.
14. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. The Framingham Heart Study // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1042-1046.
15. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 949-953.
16. Freestone B., Lip G.Y. Ethnicity and arrhythmias // *Card. Electrophysiol. Rev.* - 2003. - Vol. 7. - P. 92-95.
17. Borzecki A.M., Bridgers D.K., Liebschutz J.M. et al. Racial differences in the prevalence of atrial fibrillation among males // *J. Natl. Med. Assoc.* - 2008. - Vol. 100. - P. 237-244.
18. Jahangir A., Lee V., Friedman P.A. et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 3050-3056.
19. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. - Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1861-1872.

- 20.Pritchett E.L., Anderson J.L. Antiarrhythmic strategies for the chronic management of supraventricular tachycardias // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 1D-2D.
- 21.Gillis A.M., Rose M.S. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation // Am. J. Car-diol. - 2000. - Vol. 85. - P. 1445-1450.
- 22.Warman E.N., Grammatico A., Padeletti L. Sample size estimates for atrial fibrillation endpoints // Heart Rhythm. - 2004. - Vol. 1. - P. B58-B62.
- 23.Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias // Heart Rhythm. - 2006. - Vol. 3. - P. 1445-1452.
- 24.Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 82. - P. 2N-9N.
- 25.Tsang T.S., Petty G.W., Barnes M.E. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42. - P. 93-100.
- 26.Beaglehole R., Ebrahim S., Reddy S. et al. Prevention of chronic diseases: a call to action // Lancet. - 2008. - Vol. 370. - P. 2152-2157.
- 27.Lip G.Y., Zarifis J., Beevers M. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78. - P. 350-353.
- 28.28. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // Hypertension. - 2003. - Vol. 41. - P. 218-223.
- 29.Lip G.Y., Frison L., Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 752-759.
- 30.Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 712-719.
- 31.Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. - VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // J. Hypertens. - 2008. - Vol. 26. - P. 403-411.
- 32.GISSI-AF Investigators, Disertori M., Latini R. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 360. - P. 1606-1617.
- 33.Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 442-463.
- 34.Savelieva I., Camm A.J. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment // Euro PACE. - 2004. - Vol. 5(Suppl. 1). - P. S5-19.
- 35.Rivero-Ayerza M., Scholte Op Reimer W., Lenzen M. et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 1618-1624.
- 36.Agostoni P., Emdin M., Corra U. et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2367-2372.
- 37.Kirchhof P., Loh P., Ribbing M. et al. Incessant supraventricular tachycardia with constant 1. - P. 2. atrio-ventricular ratio: a longitudinally dissociated AV node? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 14. - P. 316-319.
- 38.Yarlagadda R.K., Iwai S., Stein K.M. et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 1092-1097.
- 39.Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. - Quality of Care and Outcomes Research and

- Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups. - and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 1807-1816.
- 40.Hirosawa K., Sekiguchi M., Kasanuki H. et al. Natural history of atrial fibrillation // *Heart Vessels*. - 1987. - Vol. Suppl. 2. - P. 14-23.
- 41.Johnson J.N., Tester D.J., Perry J. et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome // *Heart Rhythm*. - 2008. - Vol. 5. - P. 704-709.
- 42.Eckardt L., Kirchhof P., Loh P. et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2001. - Vol. 12. - P. 680-685.
- 43.Zellerhoff S., Pistulli R., Moennig G. et al. Atrial arrhythmias in long QT syndrome - a nested case control study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol* in press.
- 44.Darbar D., Kannankeril P.J., Donahue B.S. et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 1927-1935.
- 45.Ellinor P.T., Moore R.K., Patton K.K. et al. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation // *Heart*. - 2004. - Vol. 90. - P. 1487-1488.
- 46.Kirchhof P., Eckardt L., Franz M.R. et al. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 1027-1033.
- 47.Kirchhof P., Eckardt L., Monnig G. et al. A patient with 'atrial torsades de pointes' // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2000. - Vol. 11. - P. 806-811.
- 48.Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S. et al. KCNQ1. gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // *Science*. - 2003. - Vol. 299. - P. 251-254.
- 49.Giustetto C., Di Monte F., Wolpert C. et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2440-2447.
- 50.Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 965-970.
- 51.Gaita F., Di Donna P., Olivetto I. et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 99. - P. 1575-1581.
- 52.Huang X., Song L., Ma A.Q. et al. A malignant phenotype of hypertrophic cardiomyopathy caused by Arg719Gln cardiac beta-myosin heavy-chain mutation in a Chinese family // *Clin. Chim. Acta.* - 2001. - Vol. 310. - P. 131-139.
- 53.Pratt C.M., Singh S.N., Al-Khalidi H.R. et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1211-1216.
- 54.Goldberg R.J., Yarzebski J., Lessard D. et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective // *Am. Heart J.* - 2002. - Vol. 143. - P. 519-527.
- 55.Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 167. - P. 928-934.
- 56.Wanahita N., Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity - results of a meta-analysis // *Am. Heart J.* - 2008. - Vol. 155. - P. 310-315.
- 57.Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T. et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 1255-1260.
- 58.Stevenson I.H., Teichtahl H., Cunningham D. et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1662-1669.
- 59.Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 565-571.

- 60.Mont L., Tamborero D., Elosua R. et al. - GIRAFA (Grup Integrat de Recerca en Fibril·lació Auricular) Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 15-20.
- 61.Aksnes T.A., Schmieder R.E., Kjeldsen S.E. et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial) // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P. 634-638.
- 62.Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1012-1016.
- 63.Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. - 1999. - Vol. 98. - P. 946-952.
- 64.Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation. - P. 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // *Am. J. Med.* - 2002. - Vol. 113. - P. 359-364.
- 65.Miyasaka Y., Barnes M.E., Bailey K.R. et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 986-992.
- 66.Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 896-899.
- 67.Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1019-1026.
- 68.Jorgensen H.S., Nakayama H., Reith J. et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study // *Stroke*. - 1996. - Vol. 27. - P. 1765-1769.
- 69.Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic // *Stroke: results from a population-based study* // *Stroke*. - 2005. - Vol. 36. - P. 1115-1119.
- 70.Andersen K.K., Olsen T.S. Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation treated with anticoagulants: results from a Danish quality-control registry of 22:179 patients with ischemic stroke // *Stroke*. - 2007. - Vol. 38. - P. 259-263.
- 71.Harmsen P., Lappas G., Rosengren A. et al. Long-term risk factors for // *Stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457. middle-aged men in Goteborg, Sweden* // *Stroke*. - 2006. - Vol. 37. - P. 1663-1667.
- 72.Lavados P.M., Sacks C., Prina L. et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study // *Lancet Neurol.* - 2007. - Vol. 6. - P. 140-148.
- 73.Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank // *Stroke*. - 2001. - Vol. 32. - P. 2559-2566.
- 74.Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M. et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1734-1740.
- 75.The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Neurology*. - 2007. - Vol. 69. - P. 546-554.
- 76.Nieuwlaat R., Dinh T., Olsson S.B. et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 915-922.
- 77.Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 2156-2161.
- 78.Liao J., Khalid Z., Scallan C. et al. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review // *Stroke*. - 2007. - Vol. 38. - P. 2935-2940.
- 79.Knecht S., Oelschlager C., Duning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 2008. Jul 29.

80. Thrall G., Lane D., Carroll D. et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Am. J. Med.* - 2006. - Vol. 119: e1-19.
81. Wilhelmsen L., Rosengren A., Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors // *J. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 250. - P. 382-389.
82. Savelieva I., Paquette M., Dorian P. et al. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation // *Heart.* - 2001. - Vol. 85. - P. 216-217.
83. Singh S.N., Tang X.C., Singh B.N. et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 721-730.
84. Hagens V.E., Ranchor A.V., Van Sonderen E. et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 241-247.
85. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 1628-1637.
86. Therkelsen S.K., Groenning B.A., Svendsen J.H. et al. Atrial and ventricular volume and function evaluated by magnetic resonance imaging in patients with persistent atrial fibrillation before and after cardioversion // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 1213-1219.
87. Hagens V.E., Van Veldhuisen D.J., Kamp O. et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: Results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) study // *Heart Rhythm.* - 2005. - Vol. 2. - P. 19-24.
88. Gosselink A.T., Crijns H.J., van den Berg M.P. et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study // *Br. Heart J.* - 1994. - Vol. 72. - P. 161-166.
89. Rodriguez L.M., Smeets J.L., Xie B. et al. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 72. - P. 1137-1141.
90. Hsu L.F., Jaïs P., Sanders P. et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 2373-2383.
91. Einthoven W., Fahr G., De Waart A. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart and on the influence of the position of the heart on the form of the electrocardiogram // *Am. Heart J.* - 1950. - Vol. 40. - P. 163-211.
92. Mant J., Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D. et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial // *BMJ.* - 2007. - Vol. 335. - P. 380.
93. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 659-666.
94. Allesie M.A., Bonke F.I., Schopman F.J. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The 'leading circle' concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle // *Circ. Res.* - 1977. - Vol. 41. - P. 9-18.
95. Moe G.K., Abildskov J.A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // *Am. Heart J.* - 1959. - Vol. 58. - P. 59-70.
96. Eckstein J., Verheule S., de Groot N. et al. Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* - 2008. - Vol. 97. - P. 435-451.
97. Honjo H., Boyett M.R., Niwa R. et al. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1937-1943.
98. Po S.S., Li Y., Tang D. et al. Rapid and stable re-entry within the pulmonary vein as a mechanism initiating paroxysmal atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1871-1877.
99. Calkins H., Brugada J., Packer D.L. et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). - in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart

- Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society // *Euro PACE*. - 2007. - Vol. 9. - P. 335-379.
100. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 1954-1968.
101. Brundel B.J., Henning R.H., Kampinga H.H. et al. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res*. - 2002. - Vol. 54. - P. 315-324.
102. Ravens U., Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 1133-1137.
103. El-Armouche A., Boknik P., Eschenhagen T. et al. Molecular determinants of altered Ca^{2+} handling in human chronic atrial fibrillation // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 670-680.
104. Dobrev D., Friedrich A., Voigt N. et al. The G protein-gated potassium current $I(K_{ACh})$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 3697-3706.
105. Kirchhof P. (2008). New antiarrhythmic drugs and new concepts for old drugs. In Zipes D.P., Jalife J. (eds.) *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, in press. Futura.
106. Kirchhof P., Fortmüller L., Waldeyer C. et al. Drugs that interact with cardiac electro-mechanics: old and new targets for treatment // *Prog. Biophys. Mol. Biol*. - 2008. - Vol. 97. - P. 497-512.
107. Savelieva I., Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 647-665.
108. Kirchhof P., Fetsch T., Hanrath P. et al. Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion--rationale and design of the Flecainide Short-Long (Flec-SL) trial // *Am. Heart J*. - 2005. - Vol. 150. - P. 899.
109. Wang Z., Feng J., Nattel S. Idiopathic atrial fibrillation in dogs: electrophysiologic determinants and mechanisms of antiarrhythmic action of flecainide // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 1995. - Vol. 26. - P. 277-286.
110. Hoit B.D., Shao Y., Gabel M. et al. Left atrial mechanical and biochemical adaptation to pacing induced heart failure // *Cardiovasc. Res*. - 1995. - Vol. 29. - P. 469-474.
111. Allessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res*. - 2002. - Vol. 54. - P. 230-246.
112. Effat M., Schick E.C., Martin D.T. et al. Effect of rhythm regularization on left ventricular contractility in patients with atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol*. - 2000. - Vol. 85. - P. 114-116, A9.
113. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1. receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2003. - Vol. 41. - P. 2197-2204.
114. Kistler P.M., Sanders P., Dodic M. et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation // *Eur. Heart J*. - 2006. - Vol. 27. - P. 3045-3056.
115. Goette A., Bukowska A., Lendeckel U. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 732-742.
116. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2005. - Vol. 45. - P. 1832-1839.
117. Carnes C.A., Janssen P.M., Ruehr M.L. et al. Atrial glutathione content, calcium current, and contractility // *J. Biol. Chem*. - 2007. - Vol. 282. - P. 28063-28073.
118. Mayr M., Yusuf S., Weir G. et al. Combined metabolomic and proteomic analysis of human atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2008. - Vol. 51. - P. 585-594.
119. Cardin S., Libby E., Pelletier P. et al. Contrasting gene expression profiles in two canine models of atrial fibrillation // *Circ. Res*. - 2007. - Vol. 100. - P. 425-433.

120. Van Wagoner D.R. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2008. - Vol. 52. - P. 306-313.
121. Dudley S.C., Jr., Hoch N.E., McCann L.A. et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 1266-1273.
122. Liu T., Li G., Li L. et al. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 1642-1648.
123. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 3006-3010.
124. Spach M.S., Heidlage J.F., Dolber P.C. et al. Mechanism of origin of conduction disturbances in aging human atrial bundles: experimental and model study // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 175-185.
125. Lai L.P., Tsai C.C., Su M.J. et al. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue // Chest. - 2003. - Vol. 123. - P. 539-544.
126. Madej-Pilarczyk A., Kmiec T., Fidzianska A. et al. Progeria caused by a rare LMNA mutation p.S143F associated with mild myopathy and atrial fibrillation // Eur. J. Paediatr. Neurol. - 2008. - Vol. 12. - P. 427-430.
127. Schotten U., Duytschaever M., Ausma J. et al. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1433-1439.
128. Sun H., Gaspo R., Leblanc N., Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 719-727.
129. Gaborit N., Steenman M., Lamirault G. et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 471-481.
130. Dobrev D., Nattel S. Calcium handling abnormalities in atrial fibrillation as a target for innovative therapeutics // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2008. - Vol. 52. - P. 293-299.
131. Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L. et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 21-27.
132. Li D., Melnyk P., Feng J. et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 2631-2638.
133. Li D., Shinagawa K., Pang L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2608-2614.
134. Neuberger H.R., Schotten U., Verheule S. et al. Development of a substrate of atrial fibrillation during chronic atrioventricular block in the goat // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 30-37.
135. Schotten U., De Haan S., Neuberger H.R. et al. Loss of atrial contractility is the primary cause of atrial dilatation during the first days of atrial fibrillation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2004. - Vol. 287. - P. H2324-H2331.
136. Mont L., Sambola A., Brugada J. et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 477-482.
137. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 905-911.
138. Lehnart S.E., Ackerman M.J., Benson D.W., Jr. et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 2325-2345.

- 139.Sinner M.F., Pfeufer A., Akyol M. et al. The non-synonymous coding IKr-channel variant KCNH2-K897T is associated with atrial fibrillation: results from a systematic candidate gene-based analysis of KCNH2. (HERG) // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 907-914.
- 140.Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K. et al. Kv1.5. channelopathy due to KCNA5. loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation // *Hum. Mol. Genet.* - 2006. - Vol. 15. - P. 2185-2191.
- 141.Kusano K.F., Taniyama M., Nakamura K. et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 1169-1175.
- 142.Coronel R., Casini S., Koopmann T.T. et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 2769-2777.
- 143.Royer A., van Veen T.A., Le Bouter S. et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 1738-1746.
- 144.Fredj S., Lindegger N., Sampson K.J. et al. Altered Na⁺ channels promote pause-induced spontaneous diastolic activity in long QT syndrome type 3. myocytes // *Circ. Res.* - 2006. - Vol. 99. - P. 1225-1232.
- 145.Ellinor P.T., Nam E.G., Shea M.A. et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* - 2008. - Vol. 5. - P. 99-105.
- 146.Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA.* - 2005. - Vol. 293. - P. 447-454.
- 147.Bhuiyan Z.A., van den Berg M.P., van Tintelen J.P. et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 1569-1576.
- 148.Arad M., Moskowitz I.P., Patel V.V. et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2. define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 2850-2856.
- 149.Gollob M.H., Seger J.J., Gollob T.N. et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 3030-3033.
- 150.Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 2677-2688.
- 151.Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V. et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 158-165.
- 152.Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A. et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25 // *Nature.* - 2007. - Vol. 448. - P. 353-357.
- 153.Mommersteeg M.T., Brown N.A., Prall O.W. et al. Pitx2c and Nkx2-5. are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium // *Circ. Res.* - 2007. - Vol. 101. - P. 902-909.
- 154.Campione M, Acosta L, Martinez S, et al. Pitx2 and cardiac development: a molecular link between left/right signaling and congenital heart disease // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* - 2002. - Vol. 67. - P. 89-95.
- 155.Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, et al. A gain-of-function TBX5. mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation // *Circ. Res.* - 2008. - Vol. 102. - P. 1433-1442.
- 156.Verheule S., Sato T., Everett T 4th, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 // *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 94. - P. 1458-1465.
- 157.Adam O., Frost G., Custodis F. et al. Role of Rac1. GTPase activation in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 359-367.
- 158.Muller F.U., Lewin G., Baba H.A. et al. Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice.// *J. Biol. Chem.* - 2005. - Vol. 280. - P. 6906-6914.

- 159.Sah V.P., Minamisawa S., Tam S.P. et al. Cardiac-specific overexpression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure // J. Clin. Invest. - 1999. - Vol. 103. - P. 1627-1634.
- 160.Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J. et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and // Stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST) // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1614-1619.
- 161.Meurling C.J., Waktare J.E., Holmqvist F. et al. Diurnal variations of the dominant cycle length of chronic atrial fibrillation // Am. J. Physiol. - 2001. - Vol. 280. - P. H401-406.
- 162.Pandozi C., Bianconi L., Villani M. et al. Local capture by atrial pacing in spontaneous chronic atrial fibrillation // Circulation. - 1997. -
Vol. 95. - P. 2416-2422.
- 163.Savelieva I., Camm A.J. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2000. - Vol. 4. - P. 369-382.
- 164.Lin H.J., Wolf P.A., Benjamin E.J. et al. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute // Stroke: the Framingham Study // Stroke. - 1995. - Vol. 26. - P. 1527-1530.
- 165.Israel C.W., Gronefeld G., Ehrlich J.R. et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care // J. Am. Coll. Cardiol. -
2004. - Vol. 43. - P. 47-52.
- 166.Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In Falk RH, Podrid PJ (eds.) Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management, 1992. New York: Raven Press. - P. 101-117.
- 167.Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E. Jr. et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of // Stroke: the Framingham study // Neurology. - 1978. - Vol. 28. - P. 973-977.
- 168.Lip G.Y., Lim H.S. Atrial fibrillation and stroke prevention // Lancet Neurol. - 2007. - Vol. 6. - P. 981-993.
- 169.Hughes M., Lip G.Y. Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data // Thromb. Haemost. - 2008. - Vol. 99. - P. 295-304.
- 170.Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review // Neurology. - 2007. - Vol. 69. - P. 546-554.
- 171.Lip G.Y. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis // Thromb. Haemost 2008. Jul. - 100. - P. 11-13.
- 172.Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol. 317. - P. 669-674.
- 173.AF Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066. patients from 3 clinical trials // Arch. Intern. Med. - 1998. - Vol. 158. - P. 1316-1320.
- 174.Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting // Stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. - 2001. - Vol. 285. -
P. 2864-2870.
- 175.Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation // Stroke. - 2008. - Vol. 39. - P. 1901-1910.
- 176.Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 810-815.
- 177.Watson T., Shantsila E., Lip G.Y.H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation. Virchow's triad revisited // Lancet. - 2009. - Vol. 373. - P. 155-166.
- 178.Takada T., Yasaka M., Nagatsuka K. et al. Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation // Eur. J. Neurol. - 2001. - Vol. 46. - P. 148-152.
- 179.Ernst G., Stollberger C., Abzieher F. et al. Morphology of the left atrial appendage // Anat. Rec. - 1995. - Vol. 242. - P. 553-561.

- 180.Thijesen V.L., Ausma J., Liu G.S. et al. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation // *Cardiovasc. Pa-thol.* - 2000. - Vol. 9. - P. 17-28.
- 181.Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism // *Heart.* - 1999. - Vol. 82. - P. 547-555.
- 182.Lip G.Y. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? // *Lancet.* - 1995. - Vol. 346. - P. 1313-1314.
- 183.McBane R.D., Hodge D.O., Wysokinski W.E. Clinical and echocardiographic measures governing thromboembolism destination in atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.* - 2008. - Vol. 99. - P. 951-955.
- 184.Tinkler .K., Cullinane M., Kaposzta Z. et al. Asymptomatic embolisation in non-valvular atrial fibrillation and its relation to anticoagulation therapy // *Eur. J. Ultrasound.* - 2002. - Vol. 15. - P. 21-27.
- 185.Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. - American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133. (Suppl.6). - P. 546S-592S.
- 186.Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. - BAFTA investigators. - Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2007. - Vol. 370. - P. 493-503.
- 187.Sato H., Ishikawa K., Kitabatake A. et al. - Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial // *Stroke.* - 2006. - Vol. 37. - P. 447-451.
- 188.Peterson P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study // *Lancet.* - 1989. - Vol. i. - P. 175-179.
- 189.Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 147. - P. 590-592.
- 190.Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. A differential effect of aspirin in prevention of stroke on atrial fibrillation. *J. Stroke // Cerebrovasc Dis.* - 1993. - Vol. 3. - P. 181-188.
- 191.FFAACS (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirine et Contraste Spontané) Investigators. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirine et Contraste Spon-tané. - FFAACS) // *Cerebrovasc. Dis.* - 2001. - Vol. 12. - P. 245-252.
- 192.Flaker G.C., Gruber M., Connolly S.J. et al., for the SPORTIF investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials // *Am. Heart J.* - 2006. - Vol. 152. - P. 967-973.
- 193.Lip G.Y. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation // *BMJ.* - 2008. - Vol. 336. - P. 614-615.
- 194.Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. - ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 1903-1912.
- 195.Hart R.G., Bhatt D.L., Hacke W. et al. - CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial // *Cerebrovasc. Dis.* - 2008. - Vol. 25. - P. 344-347.
- 196.The ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J. et al. - Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 2066-2078.
- 197.Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 155-65.
- 198.Lip G.Y., Edwards S.J. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Thromb. Res.* - 2006. - Vol. 118. - P. 321-333.

- 199.Savelieva I., Bajpai A., Camm A.J. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices // *Ann. Med.* - 2007. - Vol. 39. - P. 371-391.
- 200.Boussier M.G., Bouthier J., Buller H.R. et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial // *Lancet.* - 2008. - Vol. 371. - P. 315-321.
- 201.Attermann J. Inaccuracy of international normalized ratio (INR) measurements and suggestions for improved WHO guidelines for calibration of reference preparations: a statistical study // *J. Thromb. Haemost.* - 2003. - Vol. 1. - P. 537-544.
- 202.Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A. et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 540-546.
- 203.Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin // *Ann. Intern. Med.* - 1994. - Vol. 120. - P. 897-902.
- 204.Odén A., Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: medical record linkage study // *Br. Med. J.* - 2002. - Vol. 325. - P. 1073-1075.
- 205.Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. How well do randomized trials translate into clinical practice? // *JAMA.* - 2003. - Vol. 290. - P. 2685-2692.
- 206.Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 2689-2696.
- 207.Reynolds M.W., Fahrbach K., Hauch O. et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis // *Chest.* - 2004. - Vol. 126. - P. 1938-1945.
- 208.Bungard T.J., Ghali W.A., Teo K.K. et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 41-46.
- 209.Lip G.Y., Kamath S., Jafri M. et al. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project // *Stroke.* - 2002. - Vol. 33. - P. 238-242.
- 210.Limdi N.A., Veenstra D.L. Warfarin pharmacogenetics. Pharma-cotherapy. - 2008. - Vol. 28. - P. 1084-1097.
- 211.Fitzmaurice D.A., Machin S.J., British Society of Haematology Task Force for Haemostasis and Thrombosis. Recommendations for patients undertaking self management of oral anticoagulation // *BMJ.* - 2001. - Vol. 323. - P. 985-989.
- 212.Kalra L., Lip G.Y. Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 39-44.
- 213.Sawicki P.T. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation // *JAMA.* - 1999. - Vol. 281. - P. 145-150.
- 214.Petersen P., Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation // *Stroke.* - 1986. - Vol. 17. - P. 622-626.
- 215.Inoue H., Atarashi H., for the Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy. Risk factors for thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 86. - P. 852-885.
- 216.Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S. et al. - American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133. (Suppl. 6). - P. 299S-339S.
- 217.Ruiz-Nodar J.M., Marín F., Hurtado J.A. et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426. patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 818-825.
- 218.Lip G.Y., Karpf M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline // *Chest.* - 2006. - Vol. 130. - P. 1823-1827.

219. Rubboli A., Halperin J.L., Juhani Airaksinen K.E. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation // *Ann Med.* - 2008. - Vol. 40. - P. 428-436.
220. Biblo L.A., Yuan Z., Quan K.J. et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 87. - P. 346-349, A9.
221. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. - American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133. (Suppl. 6). - P. 844S-886S.
222. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. - Society of Cardiovascular Anesthesiologists. - Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. - Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006. guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - e409.
223. Berger M., Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 82. - P. 1545-1546.
224. Gallagher M.M., Hennessy B.J., Edvardsson N. et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 926-933.
225. Asher C.R., Klein A.L. Transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation: aCUTE trial update // *Card. Electrophysiol. Rev.* - 2003. - Vol. 7. - P. 387-391.
226. Roijer A., Eskilsson J., Olsson B. Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 837-847.
227. Stellbrink C., Nixdorff U., Hofmann T. et al. on behalf of the ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 997-1003.
228. Ezekowitz M.D., James K.E., Nazarian S.M. et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 2178-2182.
229. Feinberg W.M., Seeger J.F., Carmody R.F. et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.* - 1990. - Vol. 150. - P. 2340-2344.
230. Cullinane M., Wainwright R., Brown A. et al. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study // *Stroke.* - 1998. - Vol. 29. - P. 1810-1815.
231. Johnson W.D., Ganjoo A.K., Stone C.D. et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* - 2000. - Vol. 17. - P. 718-722.
232. Bayard Y.L., Ostermayer S.H., Sievert H. Alternatives to warfarin in atrial fibrillation: drugs and devices // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 1113-1116.
233. Savelieva I., Camm J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 154. - P. 403-406.
234. Camm A.J. Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 127. - P. 299-306.
235. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies Of Left Ventricular Dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 695-703.

236. Pedersen O.D., Bagger H., Keller N. et al. for the Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide Study Group. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function. A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) Substudy // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 292-296.
237. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 1825-1833.
238. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. for the Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 1834-1840.
239. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2667-2677.
240. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial // *Lancet*. - 2002. - Vol. 356. - P. 1789-1794.
241. Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1690-1696.
242. Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How To Treat Chronic Atrial Fibrillation Study // *Chest*. - 2004. - Vol. 126. - P. 476-486.
243. De Denus S., Sanoski C.A., Carlsson J. et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 165. - P. 258-262.
244. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. - AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 1509-1513.
245. Danias P.G., Caulfield T.A., Weigner M.J. et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 588-592.
246. Slavik R.S., Tisdale J.E., Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2001. - Vol. 44. - P. 121-152.
247. Costeas C., Kassotis J., Blitzer M. et al. Rhythm management in atrial fibrillation - with a primary emphasis on pharmacological therapy: Part 2 // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1998. - Vol. 21. - P. 742-752.
248. Camm A.J., Savelieva I. Some patients with paroxysmal atrial fibrillation should carry flecainide or propafenone to self treat // *BMJ*. - 2007. - Vol. 334. - P. 637.
249. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 2384-2391.
250. Deneer V.H., Borgh M.B., Kingma J.H. et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation // *Pharm. World Sci.* - 2004. - Vol. 26. - P. 66-78.
251. Fresco C., Proclemer A., on behalf of the PAFIT-2. Investigators. Management of recent onset atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17(Suppl. C): C41-47.
252. Bianconi L., Mennuni M., and PAFIT-3. Investigators. Comparison between propafenone and digoxin administered intravenously to patients with acute atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 82. - P. 584-588.
253. Boriani G., Biffi M., Capucci A. et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 126. - P. 621-625.
254. Reimold S.C., Maisel W.H., Antman E.M. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 82. - P. 66N-71N.

255. Capucci A., Boriani G., Botto G.L. et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm by a single oral loading dose of propafenone or flecainide // *Am. J. Cardiol.* - 1994. - Vol. 74. - P. 503-505.
256. Azpitarte J., Alvarez M., Baun O. et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized double-blind, controlled study // *Eur. Heart J.* - 1997. - Vol. 18. - P. 1649-1654.
257. Alp N.J., Bell J.A., Shahi M. Randomised double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation // *Heart.* - 2000. - Vol. 84. - P. 37-40.
258. Khan I.A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 542-547.
259. Khan I.A. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 87. - P. 121-128.
260. Crijns H.J.G.H., van Gelder IC, Kingma J.H. et al. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug, but not by a class IC drug // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 15. - P. 1403-1408.
261. Vos M.A., Golitsyn S.R., Stangl K. et al. - for the Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over d,l-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation // *Heart.* - 1998. - Vol. 79. - P. 568-575.
262. Stambler B.S., Wood M.A., Ellenbogen K.A. et al. - and the Ibutilide Repeat Dose Investigators. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 1613-1621.
263. Ellenbogen K.A., Stambler B.S., Woof M.A. et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 130-136.
264. Glatzer K., Yang Y., Cjatterjee K. et al. Chemical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with ibutilide in patients receiving amiodarone therapy // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 253-257.
265. Volgman A.S., Carberry P.A., Stambler B. et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 1414-1419.
266. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. - for the Dofetilide Atrial Fibrillation Investigators. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) Study // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2385-2390.
267. Greenbaum RA. European and Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial Fibrillation Dofetilide (EMERALD) // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 2486-2491. (Abstract).
268. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. - for the Sotalol Multicenter Study Group. Intravenous sotalol for termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am. Heart J.* - 1995. - Vol. 129. - P. 739-748.
269. Halinen M.O., Huttunen M., Paakkinen S. et al. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial) // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 76. - P. 495-498.
270. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 255-262.
271. Vardas P.E., Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E. et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study // *Chest.* - 2000. - Vol. 117. - P. 1538-1545.
272. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. - for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) // *Circulation.* - 1998. - Vol. 98. - P. 2574-2579.
273. Galperin J., Elizari M.V., Chiale P.A. et al. - GEFA Investigators-GEMA Group. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial //

J. Cardiovasc. Pharmacol Ther. - 2001. - Vol. 6. - P. 341-350.

274.Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Singh B.N. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia // Ann. Intern. Med. - 1994. - Vol. 121. - P. 529-535.

275.Mattioli A.V., Lucchi G.R., Vivoli D. et al. Propafenone versus procainamide for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm // Clin. Cardiol. - 1998. - Vol. 21. - P. 763-766.

276.Madrid A.H., Moro C., Marin-Huerta E. et al. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 1993. - Vol. 14. - P. 1127-1131.

277.Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.E. et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99. - P. 1721-1725.

278.Hohnloser S.H., Van de L.A., Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine // J. Am. Coll. Cardiol. -

1995. - Vol. 26. - P. 852-858.

279.Kerin N.Z., Fritel K., Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation: amiodarone vs quinidine for conversion of atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. - 1996. - Vol. 156. - P. 49-53.

280.Camm J., Ward D., Spurrell R.A. The effect of intravenous disopyramide phosphate on recurrent paroxysmal tachycardias // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1979. - Vol. 8. - P. 441-449.

281.Camm A.J., Savelieva I. New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone and vernakalant // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 23. - P. 7-14.

282.Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. - for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1518-1525.

283.283. Roy D., Pratt C., Juul-Møller S. et al. - on behalf of the ACT III Investigators. Efficacy and tolerance of RSD1235. in the treatment of atrial fibrillation or atrial flutter: results of a phase III, randomized, placebo-controlled, multicenter trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. -

Vol. 47. (Suppl. A). - P. 10A (Abstract).

284.Roy D., Rowe B.H., Stiell I.G. et al. - CRAFT Investigators.

A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2355-2361.

285.Onalan O., Crystal E., Daoulah A. et al. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99. - P. 1726-1732.

286.Falk R.H., Knowlton A.A., Bernard S.A. et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm // Ann. Intern. Med. - 1987. - Vol. 106. - P. 503-506.

287.The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239. patients // Eur. Heart J. - 1997. - Vol. 18. - P. 649-654.

288.Tieleman R.G., Blaauw Y., Van Gelder I.C. et al. Digoxin delays recovery from tachycardia-induced electrical remodeling of the atria // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 1836-1842.

289.Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. - 2006. - Vol. 166. - P. 719-728.

290.Kühlkamp V., Schirdewan A., Stangl K. et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 139-146.

291.Plewan A., Lehmann G., Ndrepepa G. et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: sotalol vs bisoprolol // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1504-1510.

292.Katritsis D.G., Panagiotakos D.B., Karvouni E. et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 92. - P. 1116-1119.

- 293.Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 457-462.
- 294.Geffner D.L., Hershman J.M. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism // Am. J. Med. - 1992. - Vol. 93. - P. 61-68.
- 295.Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1996. - Vol. 7. - P. 999-1007.
- 296.Chimienti M., Cullen M.T., Jr., Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide And Propafenone Italian Study Investigators // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 60A-75A.
- 297.Stroobandt R., Stiels B., Hoebrechts R., on behalf of the Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 79. - P. 418-423.
- 298.UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 2550-2557.
- 299.Pietersen A.H., Helleman H., for the Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter // Am. J. Cardiol. - 1991. - Vol. 67. - P. 713-717.
- 300.Naccarelli G.V., Dorian P., Hohnloser S. et al., for the Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 53A-59A.
- 301.Pritchett E.L., Page R.L., Carlson M. et al. - Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 92. - P. 941-946.
- 302.Meinertz T., Lip G.Y.H., Lombardi F. et al. - ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study) // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 90. - P. 1300-1306.
- 303.Okishige K., Fukunami M., Kumagai K. et al. Pilsicainide Suppression Trial for Persistent Atrial Fibrillation II Investigators. Pharmacological conversion of persistent atrial fibrillation into sinus rhythm with oral pilsicainide: pilsicainide suppression trial for persistent atrial fibrillation II // Circ. J. - 2006. - Vol. 70. - P. 657-661.
- 304.Komatsu T., Sato Y., Tachibana H, et al. Randomized crossover study of the long-term effects of pilsicainide and cibenzoline in preventing recurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: influence of the duration of arrhythmia before therapy // Circ. J. - 2006. - Vol. 70. - P. 667-672.
- 305.Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A. et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials // Circulation. - 1990. - Vol. 82. - P. 1106-1116.
- 306.Karlson B.W., Torstensson I., Abjörn C. et al. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study // Eur. Heart J. - 1988. - Vol. 9. - P. 284-290.
- 307.Crijns H.J., Gosselink A.T., Lie K.I. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1996. - Vol. 10. - P. 145-152.
- 308.De Paola A.A.V., Veloso H.H., for the SOCESP Investigators. Efficacy and safety of sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84. - P. 1033-1037.
- 309.Benditt D.G., Williams J.H., Jin J. et al. - for the d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84. - P. 270-277.

310. Bellandi F., Simonetti I., Leoncini M. et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 88. - P. 640-645.
311. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. - for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 913-920.
312. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM Substudy of First Antiarrhythmic Drug // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 20-29.
313. Torp-Pedersen C., Møller M., Bloch-Thomsen P.E. et al. - for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 857-865.
314. Køber L., Bloch Thomsen P.E., Møller M. et al. - Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 2052-2058.
315. Bouillon F., Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 2268-2275.
316. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) // *Lancet.* - 1994. - Vol. 344. - P. 493-498.
317. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedronarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1481-1487.
318. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. - EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 987-999.
319. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 668-678.
320. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. - Dronedronarone Study Group. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2678-2687.
321. Sung R.J. Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic // *Drugs: update on clinical trial results // Card. Electrophysiol. Rev.* - 2003. - Vol. 7. - P. 300-303.
322. Oral H., Souza J.J., Michard G.F. et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1849-1854.
323. Boriani J., Biffi M., Capucci A. et al. Favorable effects of flecainide in transvenous internal cardioversion of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 333-341.
324. Tse H.F., Lau C.P., Ayers G.M. Incidence and modes of onset of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion, and its prevention by intravenous sotalol // *Heart.* - 1999. - Vol. 82. - P. 319-324.
325. Capucci A., Villani G.Q., Aschieri D. et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 66-73.
326. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V. et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 700-706.
327. De Simone A., De Pasquale M., De Matteis C. et al. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study) // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1425-1429.
328. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J. et al. - CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial // *JAMA.* - 2008. - Vol. 300. - P. 1784-1792.

- 329.Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 1100-1105.
- 330.Khan I.A., Nair C.K., Singh N. et al. Acute ventricular rate control in atrial fibrillation and atrial flutter // *Int. J. Cardiol*. - 2004. - Vol. 97. - P. 7-13.
- 331.Clemo H.F., Wood M.A., Gilligan D.M. et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias // *Am. J. Cardiol*. - 1998. - Vol. 81. - P. 594-598.
- 332.Thomas S.P., Guy D., Wallace E. et al. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial // *Am. Heart J*. - 2004. - Vol. 147: e3.
- 333.Simpson C.S., Ghali W.A., Sanfilippo A.J. et al. Clinical assessment of clonidine in the treatment of new-onset rapid atrial fibrillation: a prospective, randomized clinical trial // *Am. Heart J*. - 2001. - Vol. 142: e3.
- 334.Ellenbogen K.A., O'Neill G., Prystowsky E.N. et al. - TEMPEST Study Group. Trial to evaluate the management of paroxysmal supraventricular tachycardia during an electrophysiology study with tecadenoson // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 3202-3208.
- 335.Murgatroyd F.D., Gibson S.M., Baiyan X. et al., for the Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial (CRAFT) Investigators. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2765-2770.
- 336.Brodsky M., Saini R., Bellinger R. et al. Comparative effects of the combination of digoxin and dl-sotalol therapy versus digoxin monotherapy for control of ventricular response in chronic atrial fibrillation: dl-Sotalol Atrial Fibrillation Study Group // *Am. Heart J*. - 1994. - Vol. 127. - P. 572-577.
- 337.Kochiadakis G.E., Kanoupakis E.M., Kalebubas M.D. et al. Sotalol vs metoprolol for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation who have undergone digitalization: a single-blinded crossover study // *Euro PACE*. - 2001. - Vol. 3. - P. 73-79.
- 338.Davy J.M., Herold M., Hoglund C. et al. - ERATO Study Investigators. Dronedronone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study // *Am. Heart J*. - 2008. - Vol. 156. - P. 527. - e1-9.
- 339.Rawles J.M. What is meant by a 'controlled' ventricular rate in atrial fibrillation? // *Br. Heart J*. - 1990. - Vol. 63. - P. 157-161.
- 340.Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L. et al. - RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies // *Euro PACE*. - 2006. - Vol. 8. - P. 935-942.
- 341.Daoud E.G., Weiss R., Bahu M. et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output // *Am. J. Cardiol*. - 1996. - Vol. 78. - P. 1433-1436.
- 342.Van Gelder I.C., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J. et al. RAtE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation: a comparison between lenient versus strict rate control in patients with and without heart failure. Background, aims, and design of RACE II // *Am. Heart J*. - 2006. - Vol. 152. - P. 420-426.
- 343.Olshansky B., Rosenfeld L.E., Warner A.L. et al. - AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2004. - Vol. 43. - P. 1201-1208.
- 344.Farshi R., Kistner D., Sarma J.S. et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 1999. - Vol. 33. - P. 304-310.
- 345.Khand A.U., Rankin A.C., Martin W. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2003. - Vol. 42. - P. 1944-1951.
- 346.Mitchell L.B., Crystal E., Heilbron B. et al. Atrial fibrillation following cardiac surgery // *Can. J. Cardiol*. - 2005. - Vol. 21. (Suppl B). - P. 45B-50B.
- 347.Kowey P.R., Taylor J.E., Rials S.J. et al. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol*. - 1992. - Vol. 69. - P. 963-965.

348. Andrews T.C., Reimold S.C., Berlin J.A. et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized trials // *Circulation*. - 1991. - Vol. 84. (Suppl III): III-236-III-244.
349. Mitchell L.B., Exner D.V., Wyse D.G. et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial // *JAMA*. - 2005. - Vol. 294. - P. 3093-3100.
350. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3. (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 1455-1461.
351. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial // *JAMA*. - 2007. - Vol. 297. - P. 1562-1567.
352. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. n-3. Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1723-1728.
353. Savelieva I., Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2008. - Vol. 5. - P. 30-41.
354. Kourliouros A., Savelieva I., Jahangiri M. et al. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation // *Am. Heart J.* - 2009. - Vol. 157. - P. 243-252.
355. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A. et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 828-835.
356. Lown B., Perloth M.G., Kaidbey S. et al. 'Cardioversion' of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65. episodes in 50. patients // *N. Engl. J. Med.* - 1963. - Vol. 269. - P. 325-331.
357. Botto G.L., Politi A., Bonini W. et al. External cardioversion: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements // *Heart*. - 1999. - Vol. 82. - P. 726-730.
358. Alp N.J., Rahman S., Bell J.A. et al. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 75. - P. 211-216.
359. Kirchhof P., Eckardt L., Loh P. et al. Antero-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - P. 1275-1279.
360. Van Gelder I.C., Crijns H.J., Gilst W.H. et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 68. - P. 41-46.
361. Elhendy A., Gentile F., Khandheria B.K. et al. Predictors of unsuccessful electrical cardioversion in atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 89. - P. 83-86.
362. Mittal S., Ayati S., Stein K.M. et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - P. 1282-1287.
363. Ricard P., Levy S., Boccara G. et al. External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic versus monophasic waveform shocks // *Euro PACE*. - 2001. - Vol. 3. - P. 96-99.
364. Page R.L., Kerber R.E., Russell J.K. et al., for the BiCard Investigators. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 1956-1963.
365. Lévy S., Lauribe P., Dolla E. et al. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation // *Circulation*. - 1992. - Vol. 86. - P. 1415-1420.
366. Murgatroyd F.D., Slade A.K., Sopher S.M. et al. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 25. - P. 1347-1353.
367. Lévy S., Ricard P., Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 750-755.
368. Santini M., Pandozi C., Colivicchi F. et al. Transoesophageal low-energy cardioversion of atrial fibrillation. Results with the oesophageal-right atrial lead configuration // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 21. - P. 848-855.

- 369.Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E.B. et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome // *Lancet*. - 1997. - Vol. 350. - P. 1210-1216.
- 370.Connolly S.J., Kerr C.R., Gent M. et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 1385-1391.
- 371.Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O. et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 1854-1862.
- 372.Toff W.D., Camm A.J., Skehan J.D. United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353. - P. 145-155.
- 373.Healey J.S., Toff W.D., Lamas G.A. et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 11-17.
- 374.The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients with an Implantable Defibrillator (DAVID) Trial // *JAMA*. - 2002. - Vol. 288. - P. 3115-3123.
- 375.Sweeney M.O., Bank A.J., Nsah E. et al. Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 1000-1008.
- 376.Duytschaever M., Danse P., Eysbouts S. et al. Is there an optimal pacing site to prevent atrial fibrillation? - P. an experimental study in the chronically instrumented goat // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 1264-1271.
- 377.Savelieva I., Camm A.J. The results of pacing trials for the prevention and termination of atrial tachyarrhythmias: is there any evidence of therapeutic breakthrough? // *J. Interv. Card Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 8. - P. 103-115.
- 378.Padeletti L., Pürerfellner H., Adler S.W. et al. Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 1189-1195.
- 379.Saksena S., Prakash A., Ziegler P. et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1140-1150.
- 380.Hoffmann E., Sulke N., Edvardsson N. et al. Atrial Fibrillation Therapy Trial Investigators. New insights into the initiation of atrial fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 1933-1941.
- 381.Mont L., Ruiz-Granell R., Martinez J.G. et al. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 28-34.
- 382.Camm A.J., Sulke N., Edvardsson N. et al. AFTherapy Investigators. Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: the AFTherapy study // *Euro PACE*. - 2007. - Vol. 9. - P. 1110-1118.
- 383.Carlson M., Ip J., Messenger J. et al. Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 627-633.
- 384.Gold M., Hoffmann E. The impact of atrial prevention pacing on AF burden: Primary results of the study for atrial fibrillation (SAFARI trial) // *Euro PACE*. - 2006. - Vol. 8. - P. 222-223.
- 385.Knight B.P., Gersh B.J., Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 240-243.

- 386.Lee M.A., Weachter R., Pollak S. et al. ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 1926-1932.
- 387.Geller J.C., Reek S., Timmermans C. et al. Treatment of atrial fibrillation with an implantable atrial defibrillator--long term results // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 2083-2089.
- 388.Dosdall D.J., Ideker R.E. Intracardiac atrial defibrillation // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. (3. Suppl): S51-S56.
- 389.Friedman P.A., Dijkman B., Warman E.N. et al. for the Worldwide Jewel AF Investigators. Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 1023-1028.
- 390.Boriani G., Diemberger I., Biffi M. et al. How, why, and when may atrial defibrillation find a specific role in implantable devices? A clinical viewpoint // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 30. - P. 422-433.
- 391.Camm A.J., Savelieva I. Rationale and patient selection for 'hybrid' drug and device therapy in atrial and ventricular arrhythmias // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 9. - P. 207-214.
- 392.Waldo A.L., Feld G.K. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 779-786.
- 393.Govindan M., Catanchin A., Camm A.J. The place of hybrid therapies with drugs to supplement nonpharmacological therapies in atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2008. - Vol. 52. - P. 210-221.
- 394.Wood M.A., Brown-Mahoney C., Kay G.N. et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 1138-1144.
- 395.Ozcan C., Jahangir A., Friedman P.A. et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1043-1051.
- 396.Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R. et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 20. - P. 527-532.
- 397.Tse H.F., Lau C.P. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 29. - P. 744-749.
- 398.Williamson B.D., Man K.C., Daoud E. et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 331. - P. 910-917.
- 399.Feld G.K., Fleck R.P., Fujimura O. et al. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 2299-2307.
- 400.Upadhyay G.A., Choudhry N.K., Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 1239-1246.
- 401.Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C. et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study) // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 16. - P. 1160-1165.
- 402.Ferreira A.M., Adragao P., Cavaco D.M. et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation // Euro PACE. - 2008. - Vol. 10. - P. 809-815.
- 403.Gasparini M., Auricchio A., Metra M. et al. Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 1644-1652.

404. Padeletti L., Muto C., Maounis T. et al. Management of Atrial fibrillation Suppression in AF-HF Comorbidity Therapy Study Group. Atrial fibrillation in recipients of cardiac resynchronization therapy device. - P. 1-year results of the randomized MASCOT trial // *Am. Heart J.* - 2008. - Vol. 156. - P. 520-526.
405. Haissaguerre M., Gencel L., Fischer B. et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1994. - Vol. 5. - P. 1045-1052.
406. Alessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 769-777.
407. Jais P., Haissaguerre M., Shah D.C. et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 572-576.
408. Chen S.A., Hsieh M.H., Tai C.T. et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 1879-1886.
409. Ho S.Y., Cabrera J.A., Tran V.H. et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation // *Heart.* - 2001. - Vol. 86. - P. 265-270.
410. Hassink R.J., Aretz H.T., Ruskin J. et al. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1108-1114.
411. Jais P., Hocini M., Macle L., et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 2479-2485.
412. Sanchez J.E., Plumb V.J., Epstein A.E. et al. Evidence for longitudinal and transverse fiber conduction in human pulmonary veins: relevance for catheter ablation // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 590-597.
413. Takahashi S.X., Mittman S., Colecraft H.M. Distinctive modulatory effects of five human auxiliary beta2. subunit splice variants on L-type calcium channel gating // *Biophys. J.* - 2003. - Vol. 84. - P. 3007-3021.
414. Ouyang F., Bansch D., Ernst S. et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 2090-2096.
415. Haissaguerre M., Shah D.C., Jais P. et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 86. (9A). - P. 9K-19K.
416. Haissaguerre M., Shah D.C., Jais P. et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2463-2465.
417. Oral H., Knight B.P., Tada H. et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1077-1081.
418. Mansour M., Ruskin J., Keane D. Efficacy and safety of segmental ostial versus circumferential extra-ostial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 532-537.
419. Chen J., Hoff P.I., Erga K.S. et al. A clinical study of patients with and without recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation // *Pacing Clin Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 28 (Suppl. 1). - P. S86-S89.
420. Yamada T., Murakami Y., Okada T. et al. Incidence, location, and cause of recovery of electrical connections between the pulmonary veins and the left atrium after pulmonary vein isolation // *Euro PACE.* - 2006. - Vol. 8. - P. 182-188.
421. Nilsson B., Chen X., Pehrson S. et al. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy // *Am. Heart J.* - 2006. - Vol. 152. - P. 537. e531-538.

422. Marrouche N.F., Martin D.O., Wazni O. et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 2710-2716.
423. Arentz T., Weber R., Burkle G. et al. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 3057-3063.
424. Ouyang F., Antz M., Ernst S. et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 127-135.
425. Ouyang F., Ernst S., Chun J. et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 3038-48.
426. Haissaguerre M., Sanders P., Hocini M. et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 3007-3013.
427. Haissaguerre M., Sanders P., Hocini M. et al. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the 'venous wave' hypothesis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 2290-2292.
428. Pappone C., Rosanio S., Oreto G. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 2619-2628.
429. Hocini M., Sanders P., Jais P. et al. Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical ablation for atrial fibrillation: consequences of wide atrial encircling of the pulmonary veins // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 696-704.
430. Pappone C., Manguso F., Vicedomini G. et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 3036-3042.
431. Gerstenfeld E.P., Callans D.J., Dixit S. et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 1351-1357.
432. Verma A., Kilicaslan F., Pisano E. et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 627-635.
433. Ernst S., Ouyang F., Lober F. et al. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1271-1282.
434. Jais P., Shah D.C., Haissaguerre M. et al. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 84. (9A). - P. 139R-146R.
435. Jais P., Hocini M., Hsu L.F. et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 2996-3002.
436. Willems S., Klemm H., Rostock T. et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2871-2878.
437. Takahashi Y., Jais P., Hocini M. et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 1104-1107.
438. Sanders P., Jais P., Hocini M. et al. Electrophysiologic and clinical consequences of linear catheter ablation to transect the anterior left atrium in patients with atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. - 2004. - Vol. 1. - P. 176-184.
439. Pappone C., Oral H., Santinelli V. et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 2724-2726.
440. Mesas C.E., Pappone C., Lang C.C. et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 1071-1079.

441. Chae S., Oral H., Good E. et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 1781-1787.
442. Satomi K., Bansch D., Tilz R. et al. Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: a novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation // Heart Rhythm. - 2008. - Vol. 5. - P. 43-51.
443. Oral H., Chugh A., Lemola K. et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 2797-2801.
444. Karch M.R., Zrenner B., Deisenhofer I. et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2. current ablation strategies // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 2875-2880.
445. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E. et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 2044-2053.
446. Nademanee K., Schwab M.C., Kosar E.M. et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 843-849.
447. Rostock T., Rotter M., Sanders P. et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation // Heart Rhythm. - 2006. - Vol. 3. - P. 27-34.
448. Estner H.L., Hessling G., Ndrepepa G. et al. Acute effects and long-term outcome of pulmonary vein isolation in combination with electrogram-guided substrate ablation for persistent atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 101. - P. 332-337.
449. Lin Y.J., Tai C.T., Kao T. et al. Consistency of complex fractionated atrial electrograms during atrial fibrillation // Heart Rhythm. - 2008. - Vol. 5. - P. 406-412.
450. Crawford T.C., Wimmer A., Dey S. et al. Mechanism of recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrograms // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 21. - P. 27-33.
451. Danik S., Neuzil P., d'Avila A. et al. Evaluation of catheter ablation of periatrial ganglionic plexi in patients with atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 102. - P. 578-583.
452. Hou Y., Scherlag B.J., Lin J. et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 61-68.
453. Lemery R., Birnie D., Tang A.S. et al. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation // Heart Rhythm. - 2006. - Vol. 3. - P. 387-396.
454. Tamborero D., Mont L., Nava S. et al. Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation // J. Interv. Card. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 14. - P. 21-25.
455. Reddy V.Y., Malchano Z.J., Holmvang G. et al. Integration of cardiac magnetic resonance imaging with three-dimensional electroanatomic mapping to guide left ventricular catheter manipulation: feasibility in a porcine model of healed myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 2202-2213.
456. Richmond L., Rajappan K., Voth E. et al. Validation of computed tomography image integration into the EnSite NavX mapping system to perform catheter ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 19. - P. 821-827.
457. Kistler P.M., Rajappan K., Jahngir M. et al. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 17. - P. 1093-1101.
458. Bae K.T., Hong C., Whiting B.R. Radiation dose in multidetector row computed tomography cardiac imaging // J. Magn. Reson. Imaging. - 2004. - Vol. 19. - P. 859-863.
459. Gerber T.C., Kuzo R.S., Morin R.L. Techniques and parameters for estimating radiation exposure and dose in cardiac computed tomography // Int. J. Cardiovasc. Imaging. - 2005. - Vol. 21. - P. 165-176.

- 460.Allgayer C., Zellweger M.J., Sticherling C. et al. Optimization of imaging before pulmonary vein isolation by radiofrequency ablation: breath-held ungated versus ECG/breath-gated MRA // *Eur. Radiol.* - 2008. - Vol. 18. - P. 2879-2884.
- 461.Scanavacca M.I., D'Avila A., Parga J. et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 960-962.
- 462.Ghia K.K., Chugh A., Good E. et al. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* - 2009. - Vol. 24. - P. 33-36.
- 463.Lemola K., Sneider M., Desjardins B. et al. Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 3655-3660.
- 464.Kottkamp H., Piorkowski C., Tanner H. et al. Topographic variability of the esophageal left atrial relation influencing ablation lines in patients with atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 146-150.
- 465.Daoud E.G., Hummel J.D., Houmsse M. et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* - 2008. - Vol. 5. - P. 975-980.
- 466.Cummings J.E., Schweikert R.A., Saliba W.I. et al. Assessment of temperature, proximity, and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 459-464.
- 467.Aryana A., Heist E.K., D'Avila A. et al. Pain and anatomical locations of radiofrequency ablation as predictors of esophageal temperature rise during pulmonary vein isolation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 32-38.
- 468.Hornero F., Berjano E.J. Esophageal temperature during radiofrequency-catheter ablation of left atrium: a three-dimensional computer modeling study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 405-410.
- 469.Robbins I.M., Colvin E.V., Doyle T.P. et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation // *Circulation.* - 1998. - Vol. 98. - P. 1769-1775.
- 470.Ernst S., Ouyang F., Goya M. et al. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 366-370.
- 471.Nilsson B., Chen X., Pehrson S. et al. Acute fatal pulmonary vein occlusion after catheter ablation of atrial fibrillation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 11. - P. 127-130.
- 472.Packer D.L., Keelan P., Munger T.M. et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 546-554.
- 473.Dill T., Neumann T., Ekin O. et al. Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 845-850.
- 474.Schneider C., Ernst S., Bahlmann E. et al. Transesophageal echocardiography: a screening method for pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2006. - Vol. 7. - P. 447-456.
- 475.Sanchez-Quintana D., Cabrera J.A., Climent V. et al. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 309-313.
- 476.Sacher F., Jais P., Stephenson K. et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation of atrial fibrillation // *Indian. Pacing Electrophysiol. J.* - 2007. - Vol. 7. - P. 1-6.

- 477.Hsu L.F., Jais P., Hocini M. et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 28(Suppl.1): S106-S109.
- 478.Bertaglia E., Zoppo F., Tondo C. et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4. - P. 1265-1271.
- 479.Spragg D.D., Dalal D., Cheema A. et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 19. - P. 627-631.
- 480.Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol. 53. - P. 1798-1803.
- 481.Noheria A., Kumar A., Wylie J.V. Jr. et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review // Arch. Intern. Med. - 2008. - Vol. 168. - P. 581-586.
- 482.Camm A.J., Savelieva I. Atrial fibrillation: a4. study - proof of concept // Nat. Rev. Cardiol. - 2009. - Vol. 6. - P. 332-334.
- 483.Krittayaphong R., Raungrattanaamporn O., Bhuripanyo K. et al.
A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation // J. Med. Assoc. Thai. - 2003. - Vol. 86(Suppl.1). - S8-S16.
- 484.Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O. et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - P. 2634-2640.
- 485.Stabile G., Bertaglia E., Senatore G. et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study) // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 216-221.
- 486.Oral H., Pappone C., Chugh A. et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 934-941.
- 487.Pappone C., Augello G., Sala S. et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 2340-2347.
- 488.Jais P., Cauchemez B., Macle L. et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 2498-2505.
- 489.Forleo G.B., Mantica M., De Luca L. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2009. - Vol. 20. - P. 22-28.
- 490.Wright M., Haissaguerre M., Knecht S. et al. State of the art: catheter ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 19. - P. 583-592.
- 491.Haissaguerre M., Hocini M., Sanders P. et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 16. - P. 1138-1147.
- 492.Chen M.S., Marrouche N.F., Khaykin Y. et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 1004-1009.
- 493.Tondo C., Mantica M., Russo G. et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2006. - Vol. 29. - P. 962-970.
- 494.Gentlesk P.J., Sauer W.H., Gerstenfeld E.P. et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 18. - P. 9-14.
- 495.Efreimidis M., Sideris A., Xydonas S. et al. Ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: reversal of atrial and ventricular remodelling // Hellenic. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 49. - P. 19-25.

496. Lutomskey B.A., Rostock T., Koops A. et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging // *Euro PACE*. - 2008. - Vol. 10. - P. 593-599.
497. Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1991. - Vol. 101. - P. 584-592.
498. Defauw J.J., Guiraudon G.M., van Hemel N.M. et al. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the 'corridor' operation // *Ann. Thorac. Surg.* - 1992. - Vol. 53. - P. 564-570. - discussion 571.
499. Kottkamp H., Hindricks G., Autschbach R. et al. Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 475-480.
500. Wolf R.K., Schneeberger E.W., Osterday R. et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 130. - P. 797-802.
501. Thomas S.P., Nunn G.R., Nicholson I.A. et al. Mechanism, localization and cure of atrial arrhythmias occurring after a new intraoperative endocardial radiofrequency ablation procedure for atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 442-450.
502. McElderry H.T., McGiffin D.C., Plumb V.J. et al. Proarrhythmic aspects of atrial fibrillation surgery: mechanisms of postoperative macroreentrant tachycardias // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 155-162.
503. Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H. et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 307-313.
504. Steven D., Rostock T., Lutomskey B. et al. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 1037-1042.

ГЛАВА 30. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Lars Eckardt, Günter Breithardt и Stefan Hohnloser

РЕЗЮМЕ

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается ведущей причиной смерти в западных странах. Чаще всего к ней приводят желудочковые тахикардии - желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ), возникшие на фоне органического заболевания сердца. Желудочковые тахикардии могут лежать в основе внезапной смерти у пациентов с неизменной структурой сердца (например, вследствие нарушения функции ионных каналов, при синдромах удлиненного или укороченного интервала Q-T, синдроме Бругада). Риск-стратификация ВСС остается большой проблемой, несмотря на появление множества неинвазивных факторов риска. В отличие от ФЖ, ЖТ - относительно упорядоченные тахикардии с дискретностью комплекса QRS. Они могут быть устойчивыми или неустойчивыми, мономорфными или полиморфными.

Несмотря на существование общепризнанных критериев дифференциальной диагностики ЖТ и НЖТ с аберрантным проведением, правильная диагностика ЖТ остается сложной задачей. У большинства пациентов с органическим заболеванием сердца в основе желудочковых тахикардий лежит механизм *re-entry*. Спектр лечения ЖТ включает медикаментозную терапию, имплантацию устройств и абляционные техники. Имплантация дефибриллятора - эффективное средство не только вторичной, но и первичной профилактики ВСС у определенных групп пациентов. Особая задача - понимание того, служит ли ЖТ лишь симптомом или существует риск развития ВСС в связи с существованием аритмогенного субстрата. Исходя из того что лишь немногие выжившие после остановки сердца пациенты смогут получить вторичное профилактическое лечение, в последние годы особое внимание было уделено улучшению качества сердечно-легочной реанимации. В связи с этим наиболее важным считают совершенствование автоматического наружного дефибриллятора, использование которого действительно улучшает прогноз при остановке сердца.

ВВЕДЕНИЕ

ВСС в настоящее время остается одной из самых сложных проблем кардиологии. Основной механизм ее возникновения у пациентов с уже имеющимся органическим заболеванием сердца - желудочковые тахикардии, но они могут быть причиной ВСС и у пациентов с нормальным строением сердца. Эта глава обобщает знания о патофизиологии и терапевтических подходах к пациентам с желудочковыми тахикардиями. Во многом она основана на данных руководства по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС [1], опубликованном Американским кардиологическим колледжем (American College of Cardiology, ACC), Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association, AHA), Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), и справочника "Внезапная сердечная смерть", недавно опубликованного Европейским обществом кардиологов.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

ЖТ - относительно упорядоченная тахикардия с дискретностью комплекса *QRS*. Она может быть устойчивой (при продолжительности более или менее 30 с, но требующая РСТ) или неустойчивой (три и более комплекса продолжительностью менее 30 с), мономорфной или полиморфной. Если у одного и того же пациента присутствуют мономорфные желудочковые ЖТ разной морфологии, их называют плеоморфными. Полиморфные ЖТ (т.е. с явными изменениями комплекса *QRS* в течение одного эпизода) бывают более быстрыми и менее стабильными, чем мономорфные. Двухнаправленная ЖТ - нерегулярная неустойчивая полиморфная ЖТ с большой частотой, которая быстро меняет свое направление вокруг изоэлектрической линии, ассоциируется с удлинением интервала *Q-T* и может трансформироваться в ФЖ. Гемодинамически стабильную ЖТ, продолжающуюся часами, называют непрерывной [1]. Групповой ЖТ обозначают три и более эпизода ЖТ, зарегистрированных в течение 24 ч.

"Шторм ЖТ" - синдром, манифестирующий очень частыми эпизодами ЖТ и требующий кардиоверсии.

ЧСС при ЖТ может варьировать от 100 до 300 и более в минуту. При высокой частоте (обычно 220 и более) комплекс *QRS* бывает невозможно отличить от Т-волны. Этот тип ЖТ относят к трепетанию желудочков. ФЖ - неупорядоченная (хаотичная) тахикардия без дискретности комплекса *QRS*. Сначала наблюдают крупноволновую ФЖ, но по мере убывания жизнеспособности сердца она трансформируется в мелковолновую. В дальнейшем вся электрическая активность прекращается (признак агонального состояния).

ОСТАНОВКА СЕРДЦА

Остановка сердца - внезапное прекращение его насосной функции, которое может быть обратимым при проведении срочного вмешательства. В противном случае возможен смертельный исход. Желудочковые тахикардии - наиболее распространенный электрофизиологический механизм остановки сердца, приводящий к ВСС, но к ней также могут приводить и другие первичные причины не тахикардического происхождения, например, отсутствие пульсовой электрической активности - асистолия и брадикардия, в тяжелых случаях вызывающие утрату полноценной перфузии мозга и других органов.

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

ВСС - естественная смерть вследствие сердечных причин, манифестирующая внезапной потерей сознания в течение 1 ч с момента возникновения острых симптомов. О существовании заболевания сердца может быть известно, но при этом время и причины смерти неожиданны [2]. Ключевые признаки этого определения ВСС - нетравматическое происхождение смерти, ее непредвиденность и мгновенность. Слово "сердечная" было добавлено к определению для выделения отдельного термина и указывает на ограничение внезапной смерти только сердечными заболеваниями. Трудно классифицировать те случаи смерти, которые происходят без свидетелей, например, если человека находят мертвым в постели. Большинство исследователей делают выбор в пользу ВСС, хотя чаще всего невозможно определить, до какого момента человек был еще жив и на протяжении какого времени его беспокоили какие-либо нарушения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодная частота возникновения ВСС варьирует от 0,36 до 1,28 случая на 1 тыс. населения [2-4]. Частота внебольничной ВСС различается в зависимости от возраста, пола и существования или отсутствия ССЗ в анамнезе. Например, в популяционном исследовании, проведенном в г. Маастрихте [5], были зарегистрированы все случаи внебольничной остановки сердца, произошедшие у лиц в возрасте 20-75 лет. Среднегодовая вероятность смерти составила один случай на 1 тыс. населения. Распространенность внезапной и непредвиденной смерти у мужчин составила 21%, а у женщин - 14,5%. Большинство смертей произошли дома (80%) и только 15% - в общественных местах; 40% смертей произошли без свидетелей. Следует особо отметить, что указания на ВСС в анамнезе у родителей считают независимым фактором риска ВСС для более чем 7 тыс. мужчин, наблюдавшихся в течение 23 лет в Paris Prospective Study I (первое парижское проспективное исследование) [6].

В США ежегодно регистрируют 300 тыс. случаев ВСС. Миербург (Myerburg) и коллеги [7] провели анализ степени риска возникновения ВСС в популяционных подгруппах. Ее вероятность в популяции немного превысила один случай на 1 тыс. человек в год. Таким образом, при любых вмешательствах, направленных на снижение риска возникновения ВСС в общей популяции, 999 из 1 тыс. человек, которые не умрут внезапно в течение года, будут подвергнуты профилактике, направленной на предотвращение одного случая внезапной смерти. Подгруппы с постепенно увеличивающимся ежегодным риском ВСС составляют значительно меньшую часть от общего числа ВСС в популяции. Именно поэтому логичен вывод о том, что снизить частоту ВСС возможно с помощью уменьшения заболеваемости ИБС в популяции в целом (см. главу 12).

ПРИЧИНЫ

Одна из самых важных причин смерти взрослого населения промышленно развитого мира - ВСС вследствие ИБС (см. главу 17). По разным данным, только этот этиологический фактор лежит в основе примерно 75-80% случаев ВСС [7]. Так, популяционные исследования, проведенные во многих промышленно развитых странах демонстрируют преимущественно те же факторы риска возникновения ВСС, что и для ИБС: возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, повышение концентрации ЛПНП, артериальная гипертензия (см. главу 13), курение и сахарный диабет [6, 8, 9].

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия - ХСН при отсутствии ИБС. Дилатационная кардиомиопатия занимает второе место среди причин ВСС (регистрируют примерно в 10-15% всех случаев ВСС) [10]. Несмотря на постепенное снижение пятилетней смертности с 70% в начале 80-х годов до приблизительно 20% в последние годы, в настоящее время ВСС составляет минимум 30% всех смертей при дилатационной кардиомиопатии.

При отсутствии ИБС и ХСН ВСС регистрируют примерно в 5-10% случаев. В табл. 30.1 представлены клинические синдромы, составляющие эту часть случаев ВСС. Несмотря на относительно низкое абсолютное число ВСС, вызванной указанными причинами, определение риска в каждом конкретном случае - первостепенная задача, так как многие больные обычно погибают в молодом возрасте.

Таблица 30.1. Сердечно-сосудистые заболевания и внезапная сердечная смерть

Ишемическая болезнь сердца
Дилатационная кардиомиопатия
Вышеуказанные заболевания составляют более 90% всех случаев ВСС
Другие кардиомиопатии
Гипертрофическая кардиомиопатия
Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ
Первичные "электрические" заболевания
Синдром удлиненного интервала Q-T

Синдром Бругада
Катехоламинергическая кардиомиопатия ПЖ
Синдром WPW
Нарушения проводимости в синусовом и предсердно-желудочковом узле
Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные механическими причинами
Аортальный стеноз
ПМК
Миокардиальные мостики
Аномальное отхождение венечных артерий
Другие заболевания
Миокардит
Травма грудной клетки
Медикаментозная двунаправленная ЖТ и ВСС
Тренированное сердце
ВСС при нормальном сердце

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Распространенный коронарный атеросклероз - ведущий анатомический признак ВСС у пациентов с ИБС. Кроме того, коронарный атеросклероз ассоциирован с ВСС в связи с формированием надрывов покрышки бляшки и (или) эрозиями бляшек, агрегацией тромбоцитов и острым тромбозом [11, 12]. Эти особенности анатомии венечных артерий наряду с хроническим повреждением соответствуют трем главным признакам ОКС: собственно ВСС, острому ИМ и нестабильной стенокардии (см. главу 16). Патологические изменения миокарда отражают существование и степень выраженности хронического коронарного атеросклероза, который характеризуется рубцовыми изменениями, возникающими на поздних стадиях ИМ. Взаимосвязь ИБС и гипертрофии ЛЖ обычно служит отражением давней артериальной гипертензии как фактора риска у пациентов с ИБС. Считают, что и миокардиальные рубцы, и гипертрофия ЛЖ - важные факторы аритмогенеза во время транзиторной ишемии.

При обнаружении других, менее распространенных причин ВСС анатомические находки зависят от этиологии последней. При дилатационной кардиомиопатии патологические изменения неспецифичны и характеризуются интерстициальным фиброзом и дегенерацией миоцитов. При гипертрофической кардиомиопатии они представлены обструктивными и необструктивными формами с верхушечной или концентрической гипертрофией (см. главу 18).

Очень редко при ВСС, вызванной редкими генетически обусловленными расстройствами (например, синдром удлиненного интервала Q-T или синдром Бругада), патологические изменения миокарда отсутствуют или минимальны. В ряде случаев мертворождение или ВСС у детей (синдром внезапной смерти младенцев) связан с синдромом удлиненного интервала Q-T [13-15].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Правильная диагностика тахикардии с широкими комплексами (продолжительность комплекса *QRS* более 120 мс), несмотря на достаточно большое количество общепризнанных критериев дифференциальной диагностики ЖТ и НЖТ с абберантным проведением, остается большой проблемой. Вместе с тем как для экстренного, так и для длительного лечения пациента с тахикардией с широкими комплексами *QRS* она крайне важна. ЖТ - наиболее частая причина возникновения тахикардии с широкими комплексами *QRS* (до 80% всех случаев) [16]. Именно поэтому все тахикардии с широкими комплексами *QRS* необходимо лечить до тех пор, пока диагноз ЖТ не будет снят.

Для ЖТ положительная предсказательная способность заболеваний сердца (предшествующий ИМ или СН) в анамнезе составляет 95% [17]. Именно поэтому указания на них при тахикардии с широкими комплексами *QRS* могут служить критерием дифференциальной диагностики НЖТ и ЖТ.

Если у пациента уже были подобные эпизоды в течение последних лет, наджелудочковое происхождение аритмии будет более вероятно, чем желудочковое. Купирование тахикардии с помощью пробы Вальсальвы или инъекции аденозина фосфата достаточно четко предполагает ее наджелудочковое происхождение (см. главу 28), хотя некоторые ЖТ также можно устранить этими методами (так называемая фасцикулярная ЖТ).

Для диагностики также важен тот факт, что тахикардия с широкими комплексами *QRS* у пациента, находящегося в сознании и гемодинамически стабильного, не обязательно имеет наджелудочковое происхождение. Если ЖТ регистрируют у пациента со сниженной систолической функцией, то в/в введение, например, верапамила, может привести к тяжелой гипотензии и нестабильности гемодинамики. Именно поэтому блокаторы медленных кальциевых каналов для купирования тахикардии с широкими комплексами *QRS* неизвестного происхождения не используют (III класс рекомендаций; уровень доказательности C). Причины возникновения ЖТ у пациентов с неизменной структурой сердца представлены в табл. 30.2.

Таблица 30.2. Причины возникновения тахикардии с широкими комплексами *QRS* у пациентов без органического заболевания сердца

Мономорфная конфигурация
Наджелудочковая тахикардия
БНПГ: функциональная (БПНПГ происходит чаще, чем БЛНПГ); предвозбуждение; частотно-зависимая (БПНПГ происходит чаще, чем БЛНПГ). Антридромная (т.е. ретроградное проведение через предсердно-желудочковый узел): БПНПГ, смещение электрической оси вверх. Неспецифическая задержка проведения: I или III класс антиаритмических препаратов; электролитный дисбаланс
Желудочковая тахикардия
БЛНПГ, смещение электрической оси вниз: идиопатическая ПЖ-тахикардия. БПНПГ, смещение электрической оси вверх: идиопатическая ЛЖ-тахикардия. ЖТ, индуцированная кардиостимулятором
Полиморфная конфигурация

Наджелудочковая тахикардия
ФП с предвозбуждением
Желудочковая тахикардия
Двунаправленная ЖТ (синдром удлиненного интервала Q-T). Синдром Бругада. Катехоламинергическая полиморфная ЖТ. Синдром укороченного интервала Q-T. Синдром ранней реполяризации желудочков

Примечание. Все тахикардии с широкими комплексами *QRS* следует лечить как ЖТ, пока нет доказательств обратного.

ОТЛИЧИЯ НАДЖЕЛУДОЧКОВОЙ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Как правило, если во время ЭКГ зарегистрирована тахикардия с широкими комплексами *QRS* и они не похожи на аберрантные комплексы, наиболее вероятно, что это ЖТ (рис. 30.1). Нижеперечисленные критерии позволяют отличить ЖТ от НЖТ с абберацией [18].

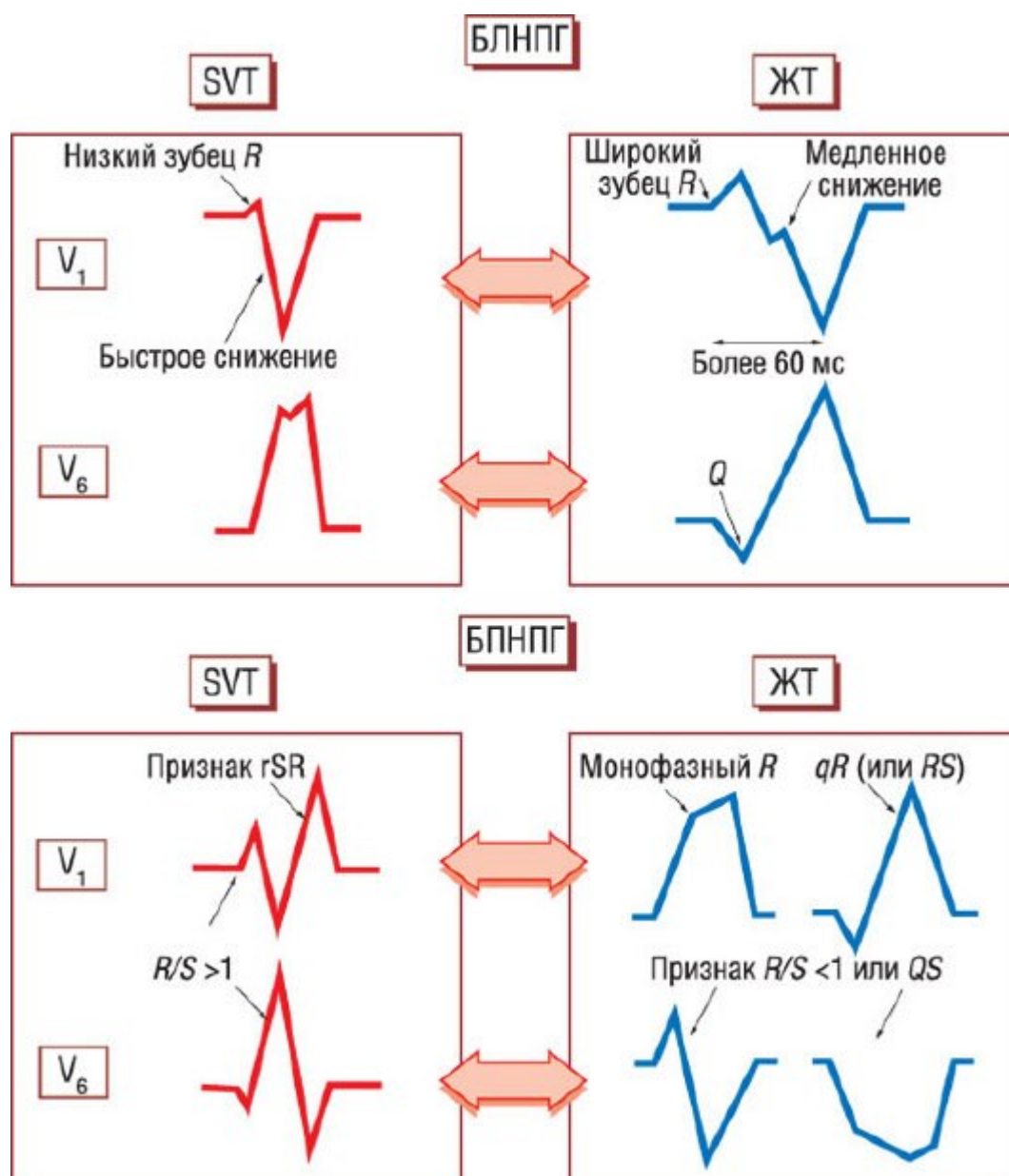


Рис. 30.1. Критерии дифференциальной диагностики тахикардии с широкими комплексами QRS: ЖТ по сравнению с НЖТ по типу БНПГ (левой или правой).

- Морфология комплекса QRS в отведениях V_1 и V_6 (см. рис. 30.1) [19]. Дифференциальная диагностика НЖТ и ЖТ. Комплекс QRS по типу БПНПГ, монофазный, широкий зубец R (более 30 мс) или QR в отведении V_1 с большой вероятностью указывает на ЖТ, в то время как трехфазный комплекс QRS типа RSR предполагает НЖТ. Монофазный зубец R или S больший, чем R в V_6 , также указывает на ЖТ, как и комплекс QRS по типу БЛНПГ, широкий зубец R (обычно более 30 мс) [20] и (или) медленное снижение его амплитуды до зубца S в V_1 , а также зубец Q в V_6 .
- АВ-диссоциация. Один из наиболее важных критериев отличия ЖТ от НЖТ. АВ-диссоциацию обнаруживают в 20-50% случаев ЖТ и почти никогда при НЖТ [16, 21, 22]. Ее диагностируют по изменению пульсового давления, присутствию нерегулярных высоких А-волн в яремных венах и переменному I тону сердца. Указанные изменения достаточно сложно определить, особенно при быстрой тахикардии. Требуется длительная запись и тщательный анализ ЭКГ в 12 отведениях. Более того, около 30% ЖТ имеют ретроградное проведение 1:1.
- Ширина комплекса QRS. ЖТ - наиболее вероятный диагноз, при котором ширина комплекса QRS по типу БПНПГ превышает 140 мс, а по типу БЛНПГ составляет не менее 160 мс [16]. В то же время при НЖТ ширина комплекса QRS превышает 140 мс (БПНПГ) или 160 мс (БЛНПГ) в следующих ситуациях (необходимо помнить, что ширину комплекса QRS ниже указанных значений можно зарегистрировать при ЖТ, эктопический очаг которой расположен в области МЖП или в системе ветвей пучка Гиса):

- ♦ при БНПГ у пожилых пациентов, вызванной фиброзом проводящей системы последних и миокарда желудочков;
- ♦ в случае если во время НЖТ АВ-проведение осуществляется по дополнительному пути;
- ♦ когда для купирования тахикардии применяют антиаритмические препараты класса IC, особенно флекаинид^P (рис. 30.2).

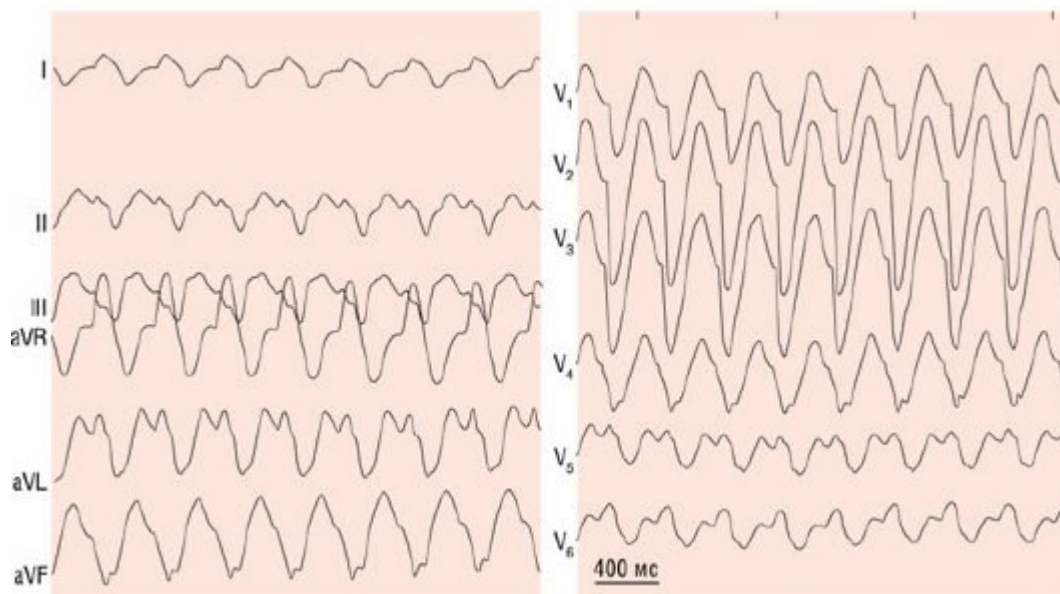


Рис. 30.2. Трепетание предсердий с проведением 2:1 (длина цикла тахикардии - 400 мс) у пациента с пароксизмальной формой ФП: для купирования пароксизмов рецидивирующей ФП, сопровождающихся клиническими симптомами, пациенту рекомендовано принимать флекаинид^P в дозе 200 мг в комбинации с β -адреноблокаторами в качестве терапии "таблетка в кармане", но он принял флекаинид^P в дозе 400 мг. Продолжительность комплекса QRS по типу БЛНПГ превышает 0,22 с.

• Электрическая ось сердца (ЭОС). При любой БНПГ ЭОС не может располагаться между -90° и $\pm 180^\circ$, поэтому этот факт указывает на ЖТ. Таким образом, обнаружение преимущественно отрицательных комплексов QRS в отведениях I, II и III - полезный критерий диагностики ЖТ (рис. 30.3). Отклонение ЭОС влево (более -30°) указывает на ЖТ, но этот признак неинформативен при комплексе QRS по типу БЛНПГ, НЖТ с проведением через правосторонний или заднесептальный дополнительный путь или НЖТ во время приема антиаритмических препаратов класса IC. При форме комплекса QRS по типу БЛНПГ отклонение ЭОС вправо (более $+90^\circ$) предполагает наличие ЖТ [23].

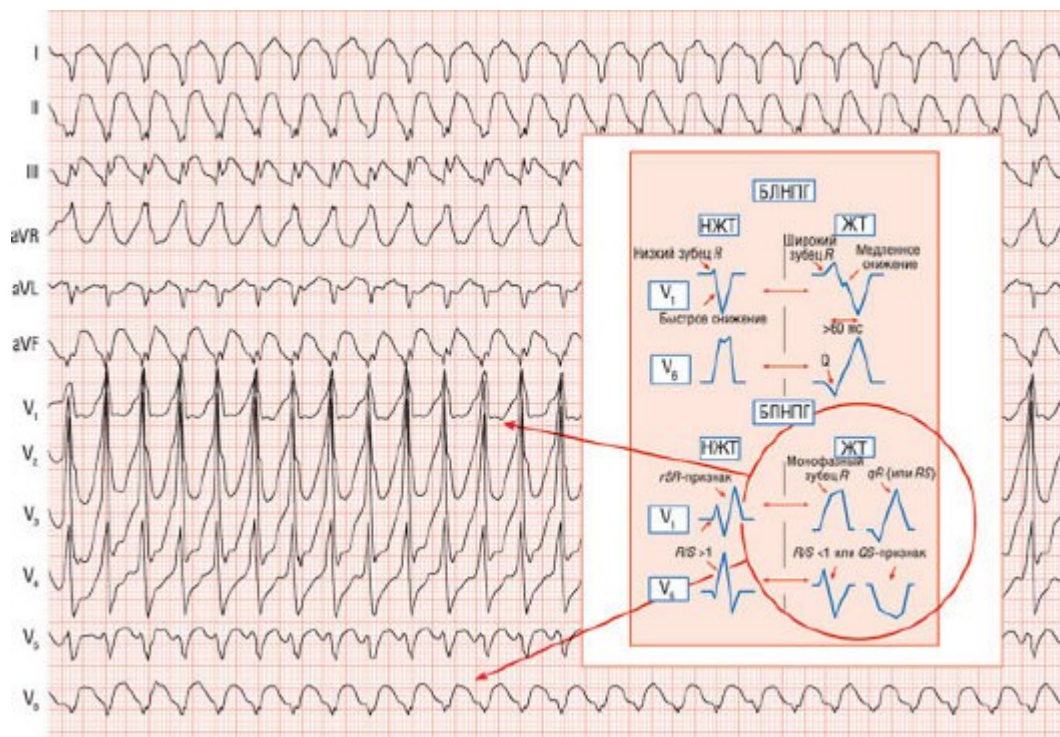


Рис. 30.3. ЭКГ в 12 отведениях при ЖТ (длина цикла тахикардии - 320 мс) у мужчины в возрасте 73 лет, перенесшего нижний ИМ: монофазный широкий зубец R в V1 и зубец S больше зубца R в V6 указывают на ЖТ.

• Конкордантные ЭКГ-признаки в прекардиальных отведениях. Если комплексы QRS во всех прекардиальных отведениях преимущественно отрицательны, наиболее вероятный диагноз - ЖТ (рис. 30.4); если положительны - необходимо проводить дифференциальную диагностику между антидромной тахикардией по левостороннему дополнительному пути и ЖТ. Начальная положительная волна зубца R в отведении aVR исключает WPW-синдром, так как при проведении импульса от основания к верхушке сердца по дополнительному пути на ЭКГ в отведении aVR регистрируют отрицательный комплекс QRS. Это служит дополнительным полезным маркером ЖТ (см. рис. 30.3 и 30.4), но комплекс QRS может быть отрицательным при ЖТ на фоне переднеперегородочного ИМ, при рубцовых изменениях в зоне поздней активации желудочков, фасцикулярной ЖТ и в случае, когда зона выхода ЖТ расположена близко к системе Гиса-Пуркинье [24].

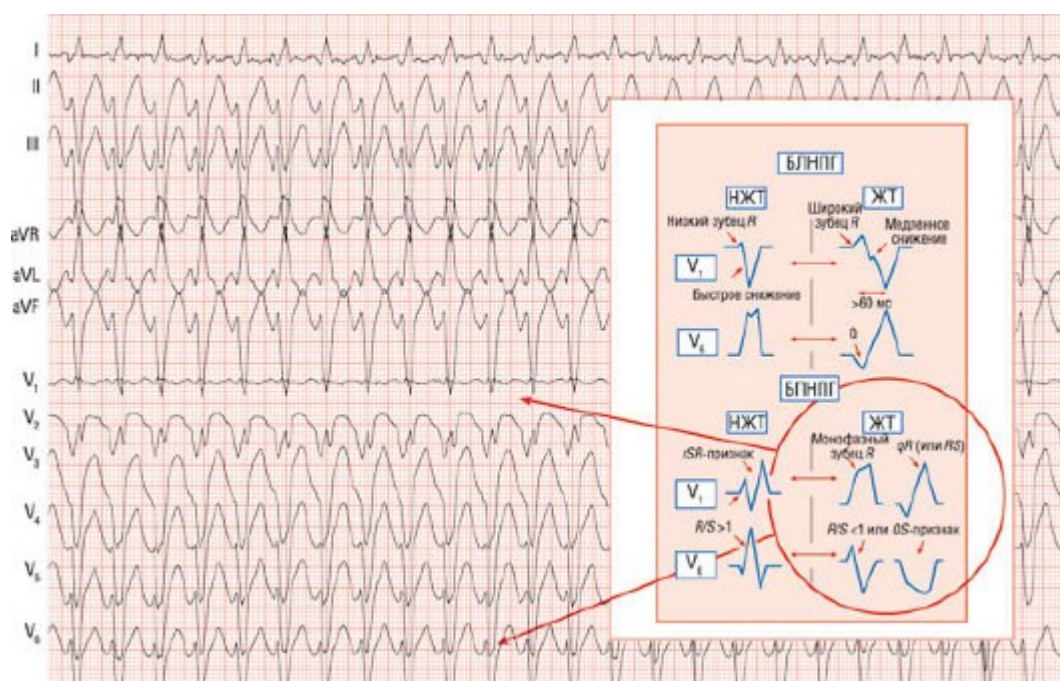


Рис. 30.4. ЭКГ в 12 отведениях при ЖТ (длина цикла тахикардии - 400 мс) у женщины в возрасте 60 лет с перенесенным передним ИМ.

Комплексы QR (но не QS) при тахикардии с широкими комплексами QRS указывают на рубцовые, как правило, постинфарктные изменения миокарда (рис. 30.5). Комплекс QR при ЖТ регистрируют приблизительно в 40% случаев ЖТ после ИМ [25].

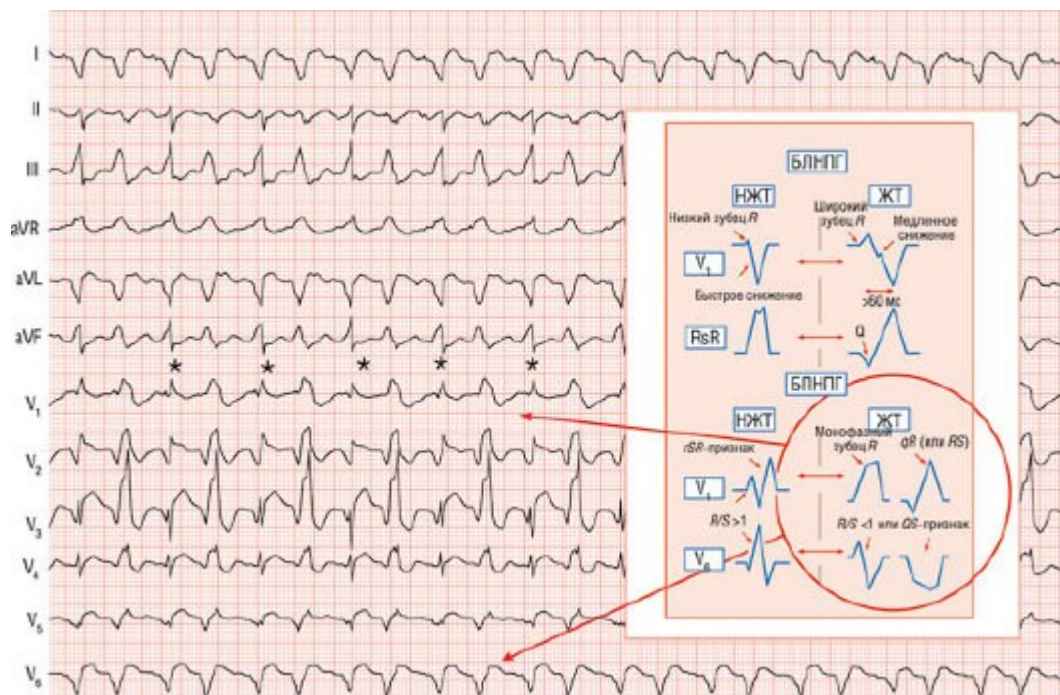


Рис. 30.5. ЭКГ в 12 отведениях при медленной ЖТ (длина цикла тахикардии - 460 мс) у мужчины в возрасте 83 лет с перенесенным передним ИМ и большой переднеперегородочной аневризмой: вследствие медленной частоты ЖТ каждый второй комплекс с захватом или сливной (*). Следует обратить внимание на глубокий зубец Q в правых прекардиальных отведениях.

• Захват или сливные комплексы - результат АВ-проведения отдельных предсердных комплексов во время ЖТ (см. рис. 30.5), который можно обнаружить у пациентов с медленными ЖТ (например, при использовании амиодарона). Указанные признаки специфичны для ЖТ, но их обнаруживают только у небольшого числа пациентов [21].

ЗОНА ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

При анализе ЭКГ в 12 отведениях во время ЖТ проводят топическую диагностику очага, что необходимо для выполнения катетерной абляции (рис. 30.6). ЖТ, при которой в отведении V_1 обнаруживают признаки БЛНПГ, происходит из ПЖ или МЖП. Ось QRS, направленная вверх, обычно указывает на нижнюю стенку, вниз - на переднюю (верхнюю) стенку. В отведениях V_2 - V_4 доминантные зубцы R обычно указывают на зону тахикардии, располагающуюся вблизи основания желудочка. При идиопатической тахикардии выходного тракта ПЖ продолжительность комплекса QRS обычно превышает 140 мс, если очаг находится в свободной стенке, и не достигает 140 мс, если аритмия происходит из септальной зоны. При ЖТ из выходного тракта ПЖ переходная зона обычно находится в отведениях V_2 - V_4 и смещается вправо, если очаг располагается выше по направлению к перегородке. Переходная зона в отведении V_2 указывает на зону происхождения (рис. 30.7), располагающуюся сразу ниже клапана ЛА или в выходном тракте ЛЖ [26].



Рис. 30.6. Алгоритм для определения локализации зоны происхождения ЖТ.

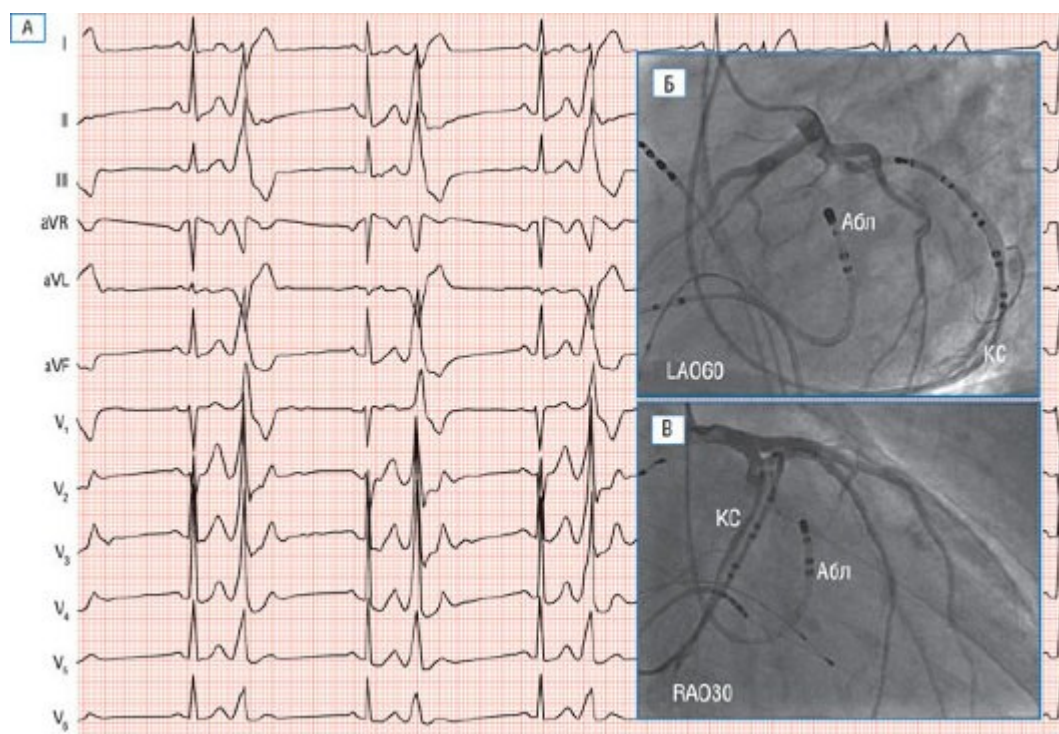


Рис. 30.7. Идиопатическая бигеминия выходного тракта ЛЖ: у пациента были зарегистрированы эпизоды возвратной устойчивой тахикардии, связанной с нагрузкой. Точка выхода и успешной абляции (Абл) тахикардии была картирована в верхней части кольца МК над АК. Ангиограмма левой венечной артерии иллюстрирует взаимосвязь зоны абляции с левой венечной артерией. КС - коронарный синус.

Тахикардия с широкими комплексами QRS , напоминающими по морфологии БЛНПГ и левую верхнюю ось (рис. 30.8), может указывать на существование атриофасцикулярного дополнительного пути проведения Махайма (см. главу 28). У пациентов с такими дополнительными путями может возникать тахикардия с предвозбуждением без признаков предэкситации (предвозбуждения) во время синусового ритма. Из-за отсутствия ретроградного проведения по дополнительным путям почти никогда не развиваются тахикардии с узкими комплексами QRS . Во время тахикардии комплекс QRS обычно имеет небольшую короткую начальную часть и крутое нисходящее колено зубца R в прекардиальных отведениях.

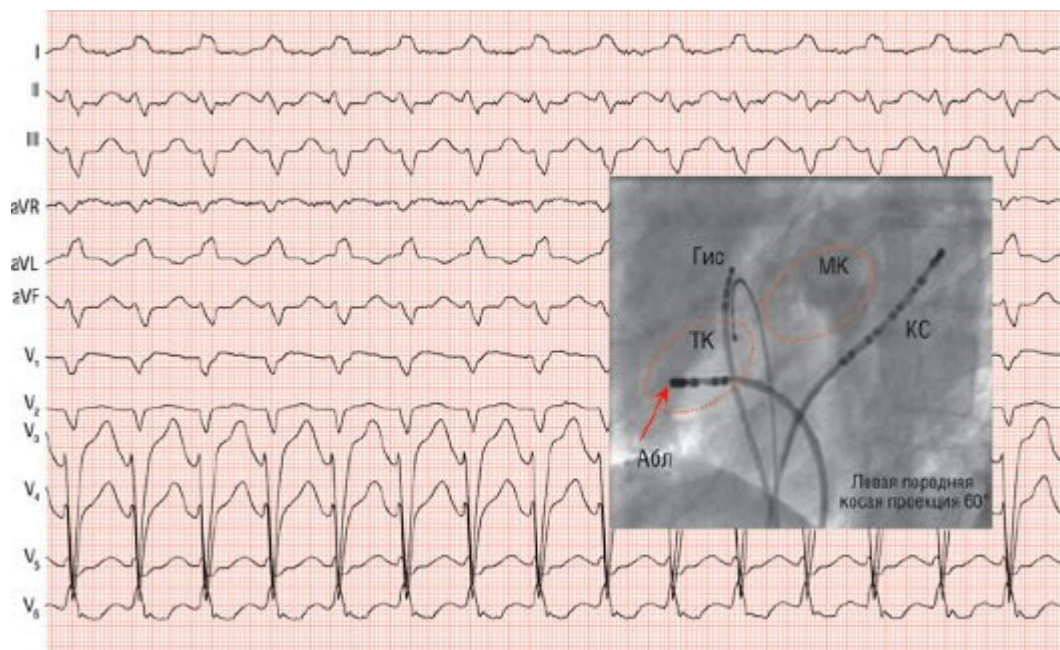


Рис. 30.8. Типичная ЭКГ при антидромной предсердно-желудочковой re-entry тахикардии через атриофасцикулярный проводящий тракт (волокна Махайма): следует обратить внимание на признаки БЛНПГ с верхней осью (смещение электрической оси вверх). Дифференциальную диагностику проводят с ПЖ-тахикардией при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ. Абл - успешная зона абляции на кольце трехстворчатого клапана; КС - коронарный синус; Гис - катетер на пучке Гиса; МК - кольцо митрального клапана, ТК - кольцо трехстворчатого клапана.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

РЕЦИПРОКНЫЕ (RE-ENTRY) ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

В основе большинства мономорфных ЖТ лежит механизм *re-entry*. В отличие от автоматических аритмий, условия для возникновения *re-entry* связаны с хроническими, а не с острыми заболеваниями (см. главу 17). С помощью эндокардиального и интраоперационного картирования было показано, что эти аритмии возникают в пределах или на границе зоны измененного миокарда. Размер круга *re-entry* может быть большим (особенно у пациентов с аневризмой ЛЖ) или ограничиваться небольшим участком.

Для возникновения *re-entry* необходим ряд условий:

- два или более потенциально проводящих путей;
- **однаправленный блок, возникающий в одном из путей;**
- волна возбуждения, распространяющаяся вокруг зоны однонаправленного блока проведения через альтернативный путь;
- дальнейшее возбуждение миокарда дистальнее зоны однонаправленного блока с задержкой (т.е. с медленным проведением);
- ретроградное вхождение волны возбуждения в зону блока и повторное возбуждение тех тканей, где она возникла первоначально.

Зоны медленного проведения в миокарде можно обнаружить при эндокардиальном картировании в виде фракционированных и (или) средниастиолических электрограмм (рис. 30.9) постоянной электрической активности, или при регистрации длительной задержки между артефактом стимула и результирующим комплексом QRS. Не все зоны медленного проведения участвуют в цепи *re-entry*, так как могут существовать тупиковые пути или "пути-наблюдатели". Таким образом, для успешного проведения процедуры абляции следует предоставить доказательства того, что картируемая область действительно располагается внутри круга *re-entry* и она критично связана с поддержанием аритмии. Если ЖТ во время процедуры абляции не индуцируется или плохо гемодинамически переносится, с целью обнаружения областей критического сужения, например

митрального перешейка (рис. 30.10), используют системы электроанатомического картирования, что способствует успешному проведению абляции.

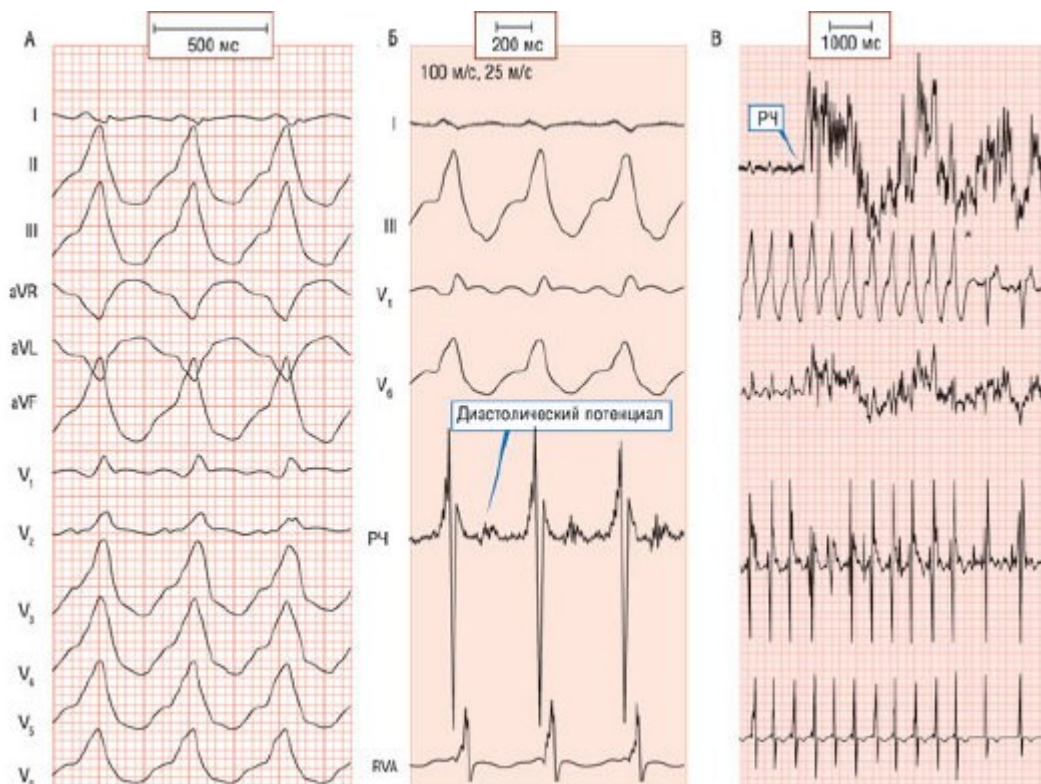


Рис. 30.9. ЭКГ пациента с перенесенным передним ИМ и возвратной устойчивой ЖТ: выполнены картирование (А) и последующая катетерная абляция (Б). Представлено отведение I, III, V1 и V6, внутрисердечные сигналы из верхушки ПЖ (ВПЖ); абляционный катетер расположен в переднеперегородочном отделе базальной части ЛЖ в точке успешной абляции. Следует обратить внимание на фрагментированный диастолический потенциал в точке абляции, где ЖТ была купирована через несколько секунд после начала радиочастотной (РЧ) абляции (В).

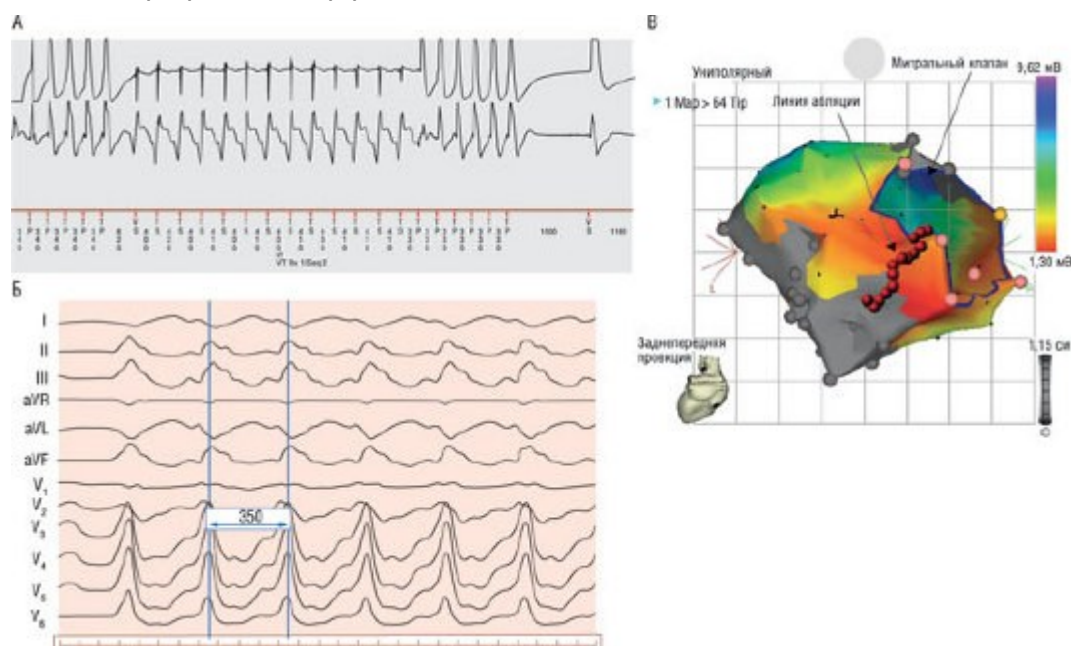


Рис. 30.10. А - эпизод ЖТ (длина цикла - 400 мс) у пациента с ранее перенесенным нижним ИМ и эпизодами возвратной ЖТ диагностирован и купирован имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Б - ЖТ на ЭКГ в 12 отведениях у того же пациента. В - вид ЛЖ сзади на электроанатомической карте (Carto): электроанатомическое картирование используют для определения границ "кольца" тахикардии, что позволяет провести

успешную абляцию. Цветовое распределение характеризует амплитуду локальных потенциалов. Серым цветом обозначена плотная рубцовая ткань. Линейное абляционное воздействие было нанесено от митрального кольца до края рубцовой ткани для предотвращения развития *re-entry* тахикардии с вовлечением митрального "кольца" (вокруг МК или заднего рубца).

Следует отметить, что при СН *re-entry* в системе Гиса-Пуркинье (*re-entry* в ножках пучка Гиса; рис. 30.11) обуславливает значительное число мономорфных ЖТ. Фронт волны *re-entry* проходит вниз по одной ножке пучка Гиса (в основном по правой) и вверх по контралатеральной ножке. Это создает комплекс QRS с признаками БЛНПГ и нормальной или отклоненной влево во фронтальной плоскости ЭОС. Именно поэтому катетерная абляция ПНПГ позволяет легко устранить такую ЖТ.

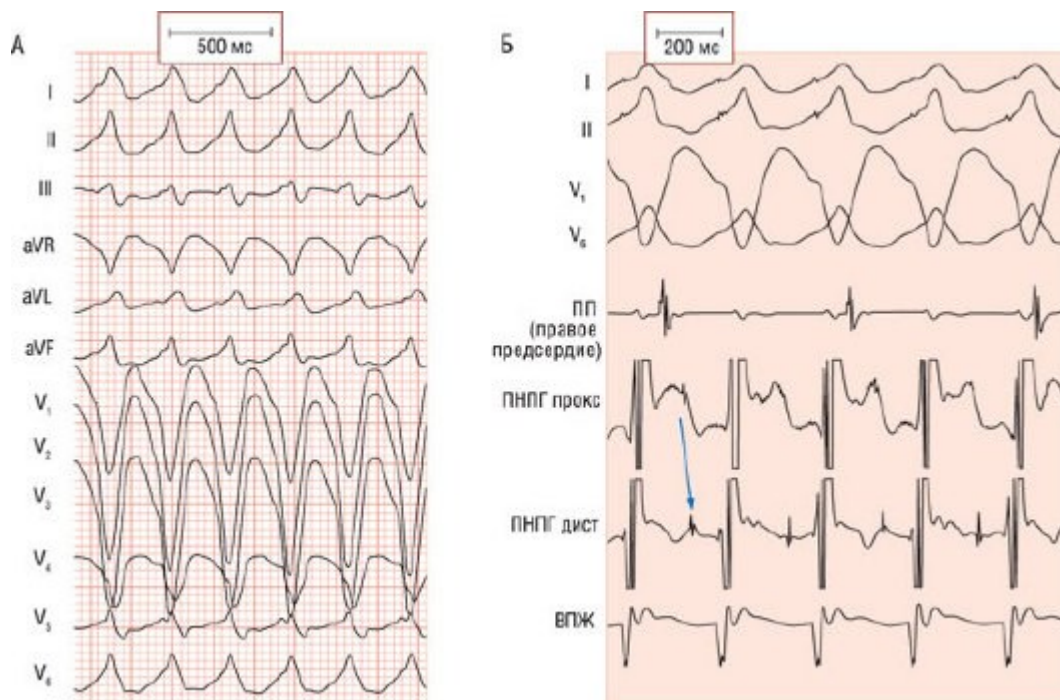


Рис. 30.11. ЭКГ, записанная у пациента с дилатационной кардиомиопатией и устойчивой возвратной ЖТ. А - показана устойчивая *re-entry* тахикардия в ножках пучка Гиса с морфологией БЛНПГ. Внутрисердечные сигналы (Б) указывают на желудочково-предсердную диссоциацию (ПП - правый предсердный катетер; ВПЖ - верхушка ПЖ) и возбуждение ПНПГ от проксимальной части (ПНПГ прокс) к дистальной (ПНПГ дист). Тахикардия была вылечена с помощью радиочастотной абляции.

АРИТМИИ ВСЛЕДСТВИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОГО АВТОМАТИЗМА

Патологический автоматизм считают более редким механизмом ЖТ. Автоматические ЖТ, как правило, связаны с такими состояниями, как острый ИМ, гипоксия, электролитные нарушения и высокий адренергический тонус. Автоматические ЖТ, которые регистрируют в течение первых 24-48 ч после острого ИМ, служат основной причиной ВСС. Они, вероятно, связаны с остаточной ишемией, возникающей в зоне инфаркта. В стадии рубцевания инфаркта субстрат таких аритмий исчезает, но остается субстрат для развития аритмий по механизму *re-entry*. Поскольку автоматические аритмии обычно возникают вторично на фоне метаболических нарушений, лечение должно быть направлено на обнаружение и устранение причин, лежащих в их основе.

ТРИГГЕРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Хотя ЖТ, основанные на триггерной активности, возникают нечасто, идентифицированы два различных клинических синдрома, включающих триггерную активность: паузо- и катехоламинзависимые аритмии. При каждом из них у пациентов развивается полиморфная ЖТ. Указанные аритмии, как правило, манифестируют относительно короткими "залпами" (эпизодами), что может сопровождаться головокружением или обморочными состояниями, но они могут трансформироваться в ФЖ и ВСС.

Паузозависимую триггерную активность вызывают постдеполяризации, которые возникают в течение третьей фазы потенциала действия (так называемые ранние постдеполяризации) кардиомиоцитов. Если они достигают порогового потенциала кардиомиоцитов, генерируется

следующий дополнительный потенциал действия. Паузозависимая триггерная активность в ряде случаев связана с врожденными аномалиями ионных каналов (см. "Синдром удлиненного интервала Q-T" и главу 9), особыми состояниями (гипокалиемия и гипомagneмия) и (или) использованием сердечно-сосудистых и других ЛС, удлиняющих реполяризацию (так называемый синдром приобретенного удлиненного интервала Q-T). Лица, у которых в таких условиях развиваются желудочковые тахикардии (например, двунаправленная ЖТ), имеют укороченный резерв реполяризации (рис. 30.12).

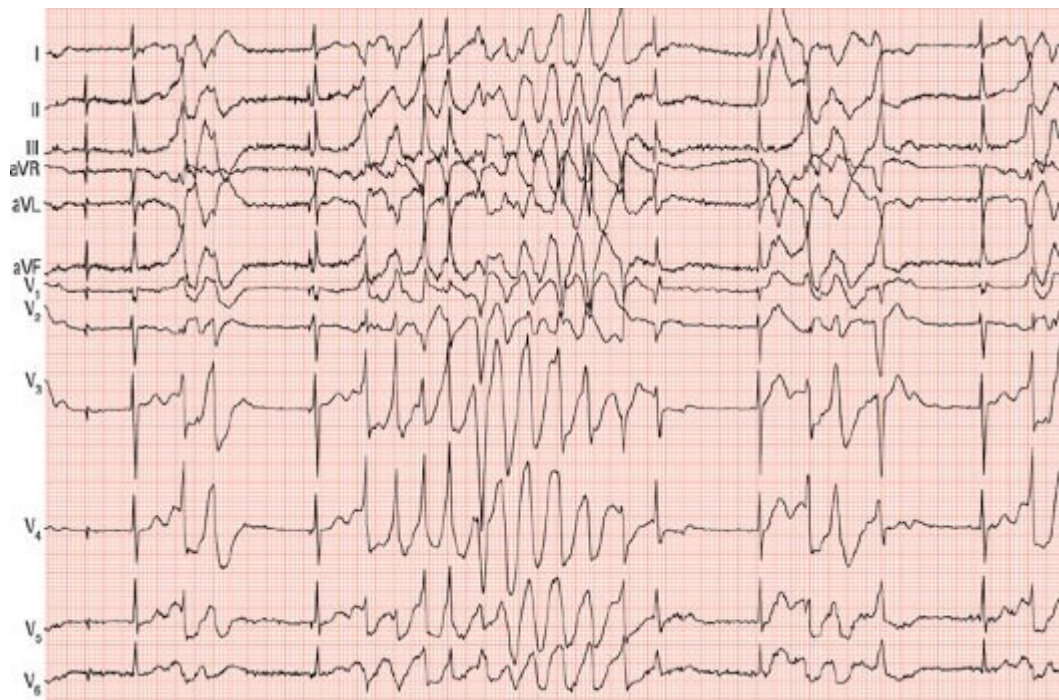


Рис. 30.12. Рецидивирующие эпизоды двунаправленной ЖТ у пациента с синдромом удлиненного интервала Q-T.

Катехоламинзависимой триггерной активностью вызывают постдеполяризации, возникающие во время четвертой фазы потенциала действия кардиомиоцитов (задержанные постдеполяризации). Они возникают в результате врожденных нарушений ионных каналов (см. "Катехоламинергическая полиморфная ЖТ" и главу 9), интоксикации сердечными гликозидами или ишемии миокарда, и могут вызывать двунаправленную ЖТ (рис. 30.13). Катехоламинзависимая триггерная активность, как правило, не бывает паузозависимой. Напротив, эти аритмии возникают на фоне синусовой тахикардии при высоком тоне симпатической нервной системы. Именно поэтому у пациентов регистрируют ЖТ, манифестирующую обмороками или остановками сердца во время физической нагрузки или эмоционального стресса.

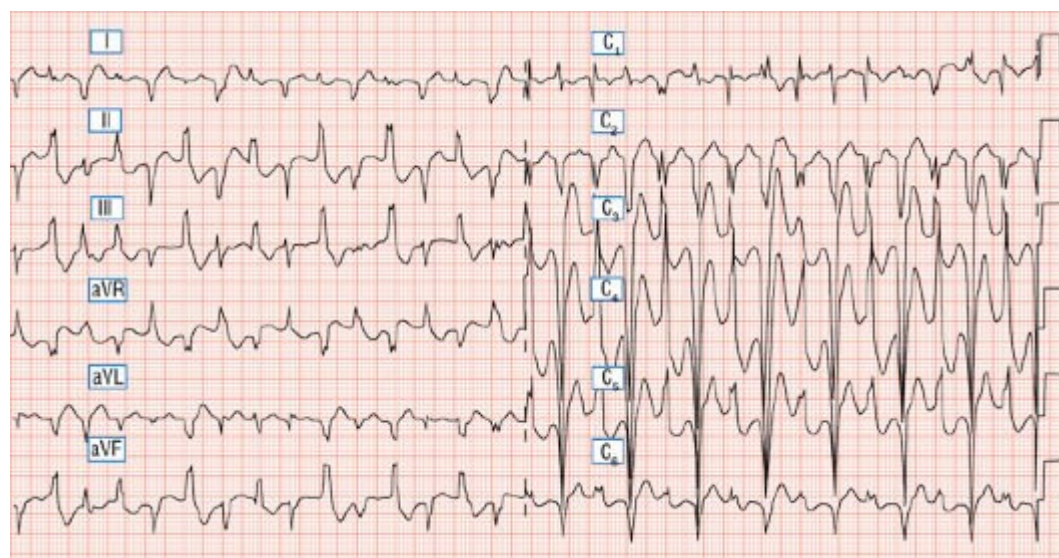


Рис. 30.13. Двухнаправленная тахикардия после физической нагрузки у пациента с катехоламинергической полиморфной ЖТ.

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Проявления ЖТ зависят от гемодинамических последствий, к которым она приводит. Частично они зависят от частоты сокращений желудочков, степени дисфункции миокарда и факторов, обусловленных автономной нервной системой. При физикальном обследовании пациента во время пароксизма ЖТ чаще всего можно обнаружить гемодинамические расстройства (низкое АД, СН или кардиогенный шок). Когда сердечный выброс и АД стабильны и (или) пароксизм ЖТ короткий, аритмия может ощущаться пациентом как сердцебиение, одышка или боль в грудной клетке. Иногда, особенно у пациентов без органических изменений в сердце, пароксизмы ЖТ проходят бессимптомно (см. табл. 30.2). Персистирующая медленная (менее 150 в минуту) ЖТ может привести к одышке, застою в легких и отекам.

Обмороки (см. главу 26) – единственное наиболее значимое клиническое событие для градации риска ВСС у пациентов с СН [28]. Известно, что пароксизмы ЖТ были причиной обмороков у 35% таких пациентов [29]. У лиц с СН и обмороками, причина которых не установлена, риск внезапной смерти в течение года возрастает на 45% [29]. Частота и сложность ЖТ коррелирует со степенью дисфункции желудочков. Неустойчивой ЖТ страдают 15-20% пациентов с СН I-II класса (NYHA) по сравнению с 50-70% пациентов с СН IV класса. Устойчивая полиморфная ЖТ менее стабильна, чем мономорфная ЖТ, обычно сопровождается высокой частотой сокращений желудочков и часто переходит в ФЖ. Устойчивая мономорфная ЖТ может хорошо переноситься гемодинамически, но приводить к ФЖ или стать причиной обмороков до ее спонтанного окончания. Пациенты с гемодинамически незначимой ЖТ имеют более низкий риск возникновения ВСС, чем те, у которых первый эпизод вызвал остановку сердца, но он все равно остается значительным.

ТАХИКАРДИЯ С ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ QRS: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Клинический подход к тахикардии с широкими комплексами QRS основан на изучении истории болезни и электрокардиографической документации. Если она похожа на НЖТ с аберрантным проведением, потребуется использование лишь некоторых дополнительных клинических методов обследования (см. главу 28).

Нарушение внутрижелудочкового проведения может возникать как в связи с изменением ЧСС, так и вследствие патологических процессов в собственно проводящей системе. У пациентов с предшествующей или фиксированной (постоянной, наблюдаемой на фоне обычного ритма) БНПГ любая НЖТ будет тахикардией с широкими комплексами, но к ее возникновению также может приводить и частотозависимая, и (или) функциональная (преходящая, присутствующая только во время тахикардии) БНПГ.

Функциональная аберрантность проведения возникает при внезапном приросте частоты сердечного цикла, когда волокна системы Гиса-Пуркинье находятся в состоянии относительной или абсолютной рефрактерности. Функциональная БНПГ встречается намного чаще, чем функциональная БЛНПГ вследствие ее более длительного рефрактерного периода [30]. Она может сохраняться в течение нескольких последующих комплексов вследствие того, что ножка пучка Гиса, заблокированная антероградно, может активироваться межфасцикулярно через другую ножку пучка Гиса (процесс, известный как феномен сцепления) [31]. Его суть состоит в том, что импульс, ретроградно проникший в ножку из другой ножки пучка Гиса, поддерживает рефрактерность. Поскольку длительность рефрактерного периода зависит непосредственно от предшествующего сердечного цикла (чем больше длина сердечного цикла, тем длиннее последующий рефрактерный период), резкие колебания длины сердечного цикла (т.е. длинный-короткий интервал *R-R* или короткий-длинный интервал *R-R*) предрасполагают к развитию функциональной БНПГ, или феномена Ашмана (рис. 30.14) [32]. Его довольно часто наблюдают у пациентов с ФП и нельзя интерпретировать как неустойчивую ЖТ.

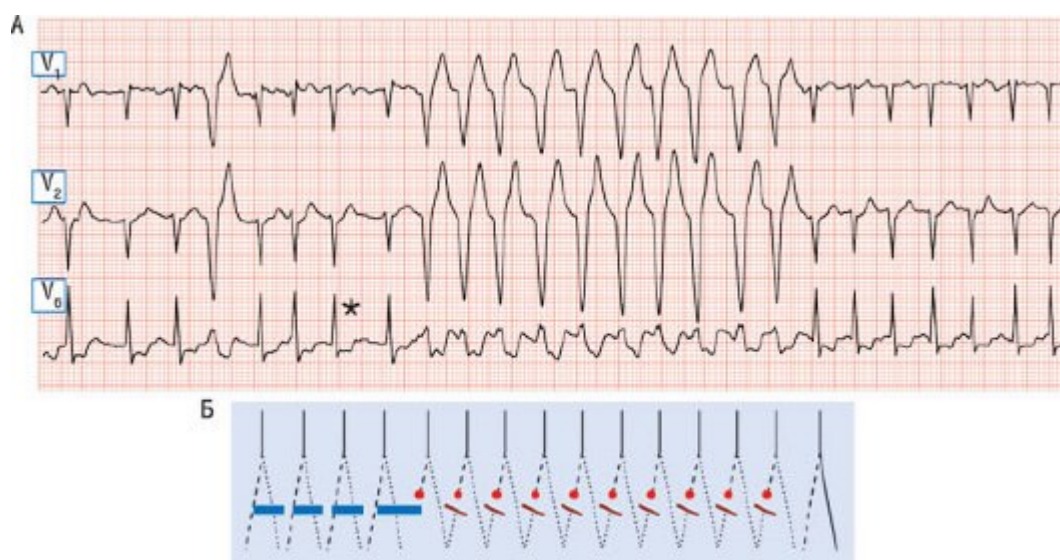


Рис. 30.14. Фибрилляция предсердий с абберантным проведением (феномен Ашмана) и скрытым межфасцикулярным проведением: после длинной паузы (*) рефрактерный период ЛНПГ удлинится, следствием чего становится возникновение десяти комплексов RS с признаками БЛНПГ (А). Длительно сохраняющаяся абберрация, возможно, обусловлена скрытым межфасцикулярным проведением из правой в левую ножку с антероградной блокадой последующих импульсов в левой ножке (феномен сцепления). Б - сплошные линии представляют пучок Гиса; пунктиром (точками) обозначена левая (правая) ножка пучка Гиса. Непрерывные горизонтальные черточки обозначают рефрактерный период.

НЕИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо сбора подробной истории болезни и физикального осмотра, используют неинвазивные методы исследования, включающие ЭКГ в 12 отведениях и ЭхоКГ.

С помощью ЭКГ можно диагностировать синдром WPW (см. главы 21 и 28). При WPW-синдроме тахикардии с проведением по дополнительным путям составляют меньшую часть среди тахикардий с широкими комплексами QRS. При этом типе нарушений желудочковая активация происходит преимущественно или исключительно по дополнительным путям проведения. Колебания степени предвозбуждения (рис. 30.15) в соответствии с изменениями длины сердечного цикла наблюдают при ФП и проведении по дополнительным путям, тогда как мономорфная картина предвозбуждения практически всегда обусловлена *re-entry* тахикардией (исключение - предсердная тахикардия или ТП с проведением импульсов к желудочкам через дополнительный путь). При ФП быстрые желудочковые ответы вследствие АВ-проведения через дополнительный путь (рис. 30.16) могут вызвать ФЖ и ВСС. Частота возникновения ВСС у пациентов с WPW-синдромом составляет менее одного случая на 100 человеко-лет наблюдения. У 70% пациентов с желудочковыми тахикардиями в анамнезе уже были указания на соответствующие симптомы [33]. ЭКГ при НЖТ с проведением по дополнительным путям бывает неотличима от таковой при ЖТ, исходящей из базальных отделов желудочков (см. главу 28).

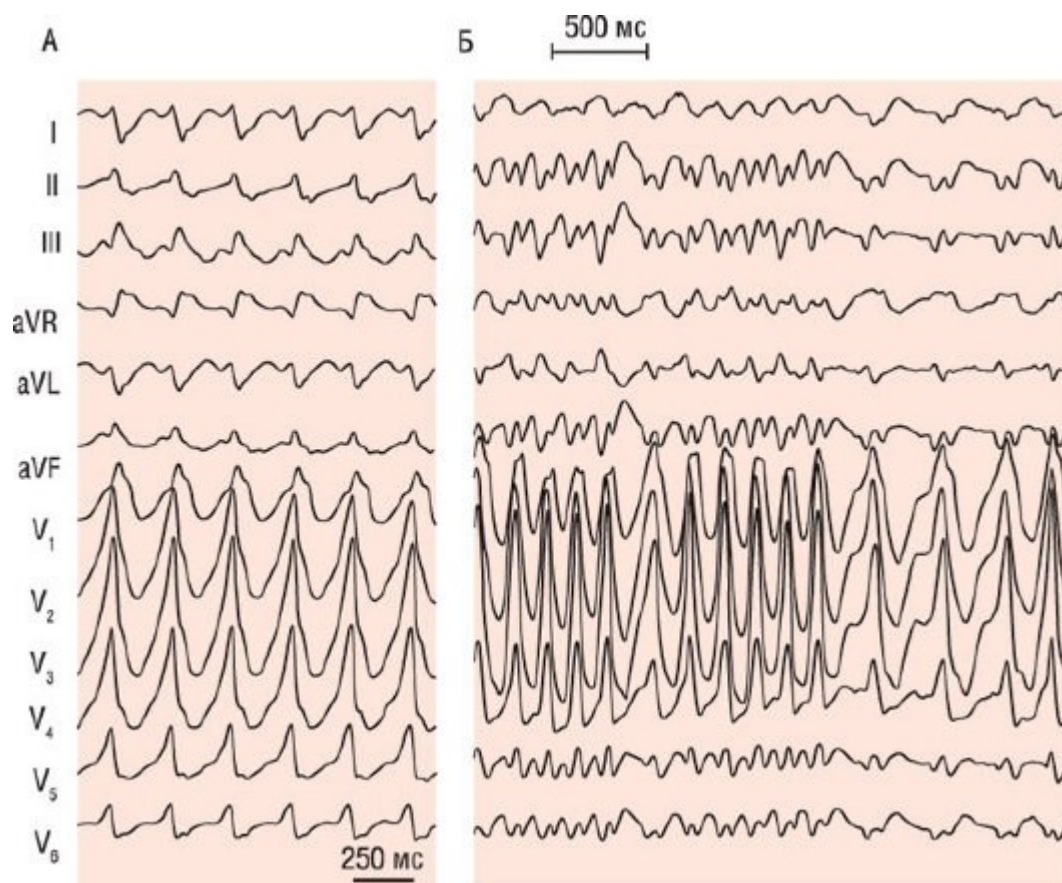


Рис. 30.15. Антидромная тахикардия (А) через левосторонний дополнительный путь у пациента с синдромом WPW. ФП (Б) с быстрым проведением по дополнительному пути у того же пациента (самый короткий интервал R-R - 200 мс).

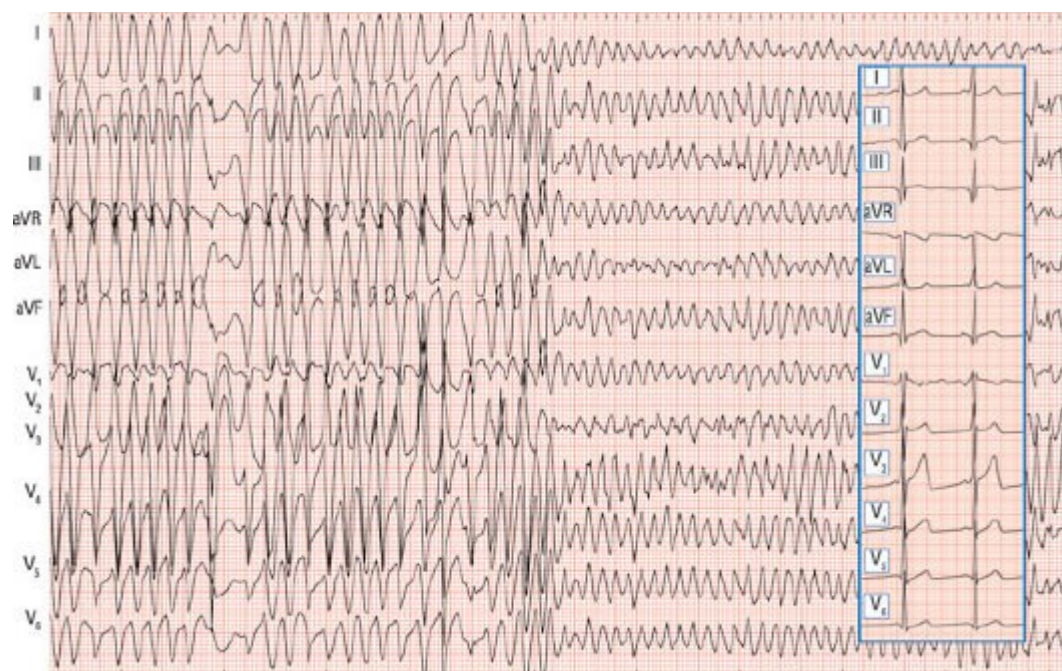


Рис. 30.16. Фибрилляция предсердий с быстрым проведением по дополнительному пути с трансформацией в фибрилляцию желудочков: в выделенном окне показан фрагмент ЭКГ в 12 отведениях после дефибрилляции, где видны лишь минимальные признаки предвозбуждения.

У пациентов с мономорфной ЖТ пробу с физической нагрузкой следует проводить только после исключения ОКС. Это исследование имеет особое значение у пациентов с идиопатической ЖТ, связанной с физической нагрузкой (например, при идиопатической ЖТ выходного тракта ПЖ или

фасцикулярной тахикардии), и катехоламинергической полиморфной ЖТ (класс I показаний, уровень доказательности B) [1]. Оно позволяет обнаружить ИБС или даже индуцировать полиморфную ЖТ, связанную с ишемией (рис. 30.17). Известно, что устойчивая мономорфная ЖТ очень редко свидетельствует об острой ишемии, и маловероятно, что на нее влияет реваскуляризация.

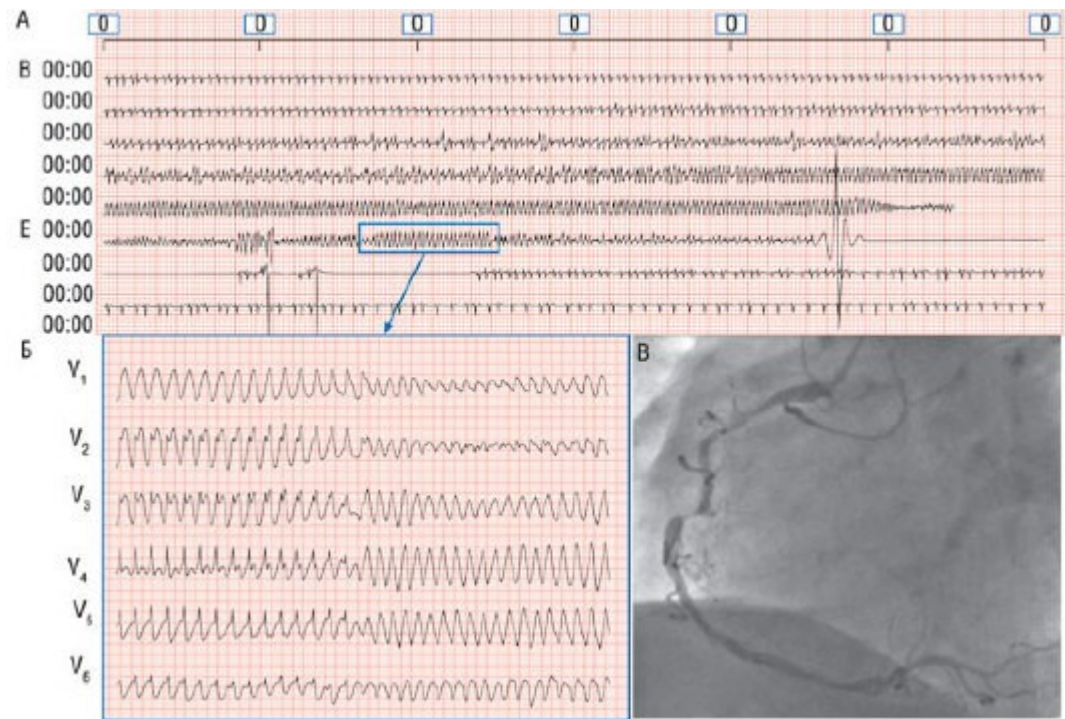


Рис. 30.17. Фрагмент пробы с нагрузкой (А) у пациента с обмороком в анамнезе, демонстрирующий возникновение устойчивой полиморфной ЖТ (Б) в ходе физической нагрузки с ее спонтанным прекращением: ангиограмма (В) демонстрирует тяжелый стеноз правой венечной артерии.

ЭхоКГ выполняют для исключения органического заболевания сердца (например, перенесенного ИМ, снижения ФВ ЛЖ) и врожденных аномалий (см. главу 10). Редкие врожденные заболевания, такие как аномалия Эпштейна, часто сочетаются с правосторонними дополнительными путями проведения. При тахикардии с БЛНПГ в ряде случаев обнаруживают ЭхоКГ-признаки аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, например повышенную трабекулярность и аневризматические выпячивания (см. главу 18 и табл. 30.3). В отдельных случаях, когда ЭхоКГ не может обеспечить точную оценку функции ЛЖ и ПЖ, может быть полезным проведение МРТ, КТ или радионуклидной ангиографии (см. главы 5-7). МРТ с поздним контрастированием также помогает обнаружить такие заболевания, как миокардит, саркоидоз или амилоидоз, но этот метод не относят к рутинным.

Таблица 30.3. Дифференциальная диагностика идиопатической желудочковой тахикардии, происходящей из выходного тракта правого желудочка, и аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Характеристики	Идиопатическая желудочковая тахикардия, происходящая из выходного тракта правого желудочка	Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
Клинические признаки		
Аритмии	БЛНПГ с отклонением электрической оси вниз (+II, III, aVF; -aVL)	Могут быть похожи, но чаще отличаются: БЛНПГ -II, III, aVF, + aVL
ВСС	Частота не повышена	Около 1% в год

Семейный анамнез ВСС	Нет	Как правило, есть
ЭКГ		
Морфология комплекса	Вертикальная в V_2 - V_5	Инвертирован в V_1
Продолжительность комплекса QRS	Менее 0,12 с в V_1 - V_3	Продолжительность комплекса QRS более 0,11 с
Волна эpsilon	Отсутствует	Присутствует в 30% случаев
Удлинение восходящего колена зубца S	Отсутствует	Присутствует в 95% случаев
Сигнал-усредненная ЭКГ	Нормальная	Обычно патологически изменена
Особенности кардиовизуализирующих методов		
Вентрикулограмма ПЖ	Нормальная	Обычно патологически изменена
ЭхоКГ	Нормальная	Обычно патологически изменена
МРТ	Нормальная	Обычно патологически изменена

ИНВАЗИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Если зарегистрированная тахикардия и данные анамнеза четко указывают на ее наджелудочковое происхождение, использование инвазивных методов диагностики для исключения органического заболевания миокарда необязательно. С другой стороны, когда у пациентов с полиморфной ЖТ нельзя исключить ишемию миокарда, им рекомендовано срочное проведение ангиографии с последующей реваскуляризацией миокарда (класс I рекомендаций, уровень доказательности C [1]). Более того, большинству пациентов с устойчивой мономорфной тахикардией для исключения патологических изменений венечных артерий необходимо выполнить инвазивную коронарографию (см. главу 8). Исключением считают идиопатическую ЖТ из ПЖ или ЛЖ, например, тахикардию по типу БЛНПГ с вертикальной ЭОС (исходит из выходного тракта ПЖ, ЭхоКГ-признаки аритмогенной кардиомиопатии ПЖ отсутствуют) и патологические изменения ионных каналов (например, синдром удлиненного интервала Q-T). При сомнении в диагнозе аритмогенной кардиомиопатии ПЖ рекомендовано проведение вентрикулографии ПЖ. Тем не менее дифференцировать идиопатическую ЖТ из выходного тракта ПЖ и тахикардию выходного тракта при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ бывает крайне затруднительно (см. табл. 30.3).

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) у пациентов с устойчивой ЖТ и органическим заболеванием сердца имеет ограниченное значение, так как таким пациентам из-за высокого риска ВСС требуется установка ИКД. Пациентам с неустойчивой ЖТ и умеренно сниженной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ составляет 35-40%) можно рекомендовать проведение ЭФИ. Обморок у больных с ИМ в анамнезе могут быть обусловлены именно ЖТ, в связи с чем также требуется его выполнение.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

СНИЖЕННАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Риск-стратификация важна в кардиологии, но благодаря результатам крупных клинических исследований по установке ИКД (MADIT I, II, SCD-HeFT) [34, 35] интерес к ней в последние годы значительно вырос. Действительно, новые показания к имплантации ИКД у всех пациентов с

перенесенным ИМ и ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ [1] вносят смятение в национальные службы здоровья европейских стран. Этот раздел будет сосредоточен главным образом на указанной проблеме. Для получения более полной информации по риск-стратификации читатель может обратиться к недавно опубликованному руководству [36].

Вследствие ограниченного объема книги в этой главе речь пойдет только о тех маркерах риска (за исключением ФВ ЛЖ), которые, согласно докладу рабочей группы Европейского общества кардиологов, получили IA класс рекомендаций. К ним относят демографические показатели, вариабельность сердечного ритма (BCP), турбулентность сердечного ритма или барорефлекторную чувствительность и микроальтернацию зубца *T*. Другая группа маркеров, которые могут способствовать улучшению риск-стратификации наряду с низкой ФВ ЛЖ, включает ЭКГ-показатели (продолжительность комплекса *QRS*, поздние потенциалы), а также результаты ЭФИ. В опубликованных данных мультицентрового исследования MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial), проведенного среди пациентов с неустойчивой тахикардией, было показано, что у 1638 пациентов с ИБС и сниженной систолической функцией ЛЖ БЛНПГ или другое нарушение внутрисердечного проведения (по результатам ЭКГ) приводит к повышению риска общей и аритмической смертности на 50% [37]. Эта прогностическая информация независима от других маркеров риска, таких как ФВ ЛЖ или результаты ЭФИ. Кроме того, ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ считают значимыми риск-предикторами аритмической смертности (относительный риск 1,35; 95% ДИ 1,08-1,69).

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ И НЕУСТОЙЧИВАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Преждевременные ЖЭС и неустойчивая ЖТ - частые находки у пациентов со органическими заболеваниями сердца. В большинстве исследований маркерами повышенного риска считают частоту ЖЭС около десяти в час и повторяющиеся формы ЖЭС. Положительная прогностическая ценность ЖЭС после ИМ колеблется в пределах 5-15%, а отрицательная прогностическая ценность составляет 90% и более [38]. При сочетании со сниженной функцией ЛЖ ЖЭС становится еще более значимым маркером смертности [36]. Тем не менее профилактический прием антиаритмических препаратов не снижает смертность у пациентов с бессимптомными неустойчивыми желудочковыми аритмиями [1]. Исследование CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, Исследование по купированию аритмии сердца) [39] демонстрирует тот факт, что маркеры риска необязательно служат основной целью лечения. Подавление ЖЭС антиаритмическими препаратами IC класса после ИМ увеличивало смертность [1].

Остается неясным, повышает ли риск имеющаяся ЖЭС (неустойчивая ЖТ) у пациентов с перенесенным ИМ и ФВ ЛЖ менее 35% [36], но у пациентов с умеренной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ в пределах 35-40%), доказанной ЖЭС и индуцированной при ЭФИ ЖТ показаны преимущества имплантации ИКД [1, 40]. Не установлена и взаимосвязь ЖЭС и остановки сердца у пациентов с неишемической кардиомиопатией. Положительная прогностическая ценность низка и колеблется в пределах 20-50% [36]. Таким образом, в соответствии с текущими практическими рекомендациями показаний к лечению неустойчивой ЖТ в подгруппах пациентов с перенесенным ИМ или неишемической кардиомиопатией не существует. Исключение составляют относительно редкие рецидивирующие ЖТ или эпизоды ЖТ с высокой частотой, приводящие к нестабильности гемодинамики [36]. В таких случаях начальное медикаментозное лечение неустойчивых ЖТ, сопровождающихся клиническими симптомами, должно включать применение β -адреноблокаторов. Если же неустойчивые ЖТ с клиническими признаками не отвечают на их использование, препаратом выбора становится амиодарон или соталол [1].

МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЯ ЗУБЦА *T*

Едва уловимые изменения на ЭКГ, возникающие в фазе реполяризации и называемые микроальтернатией зубца *T*, ассоциированы с повышенным риском ВСС и другими серьезными желудочковыми тахикардическими событиями. Микроальтернатия зубца *T* обычно свидетельствует об изменениях амплитуды зубца *T*, незаметных на поверхностной ЭКГ, в каждом втором комплексе *QRST*. Их тем не менее можно обнаружить при увеличении ЧСС, используя современные сигналпреобразующие методики. Этого, в свою очередь, достигают либо предсердной электрокардиостимуляцией, либо, что предпочтительней, неинвазивно, с помощью проб с физической нагрузкой. На рис. 30.18 представлены примеры положительного, отрицательного и сомнительного теста на микроальтернацию зубца *T*.

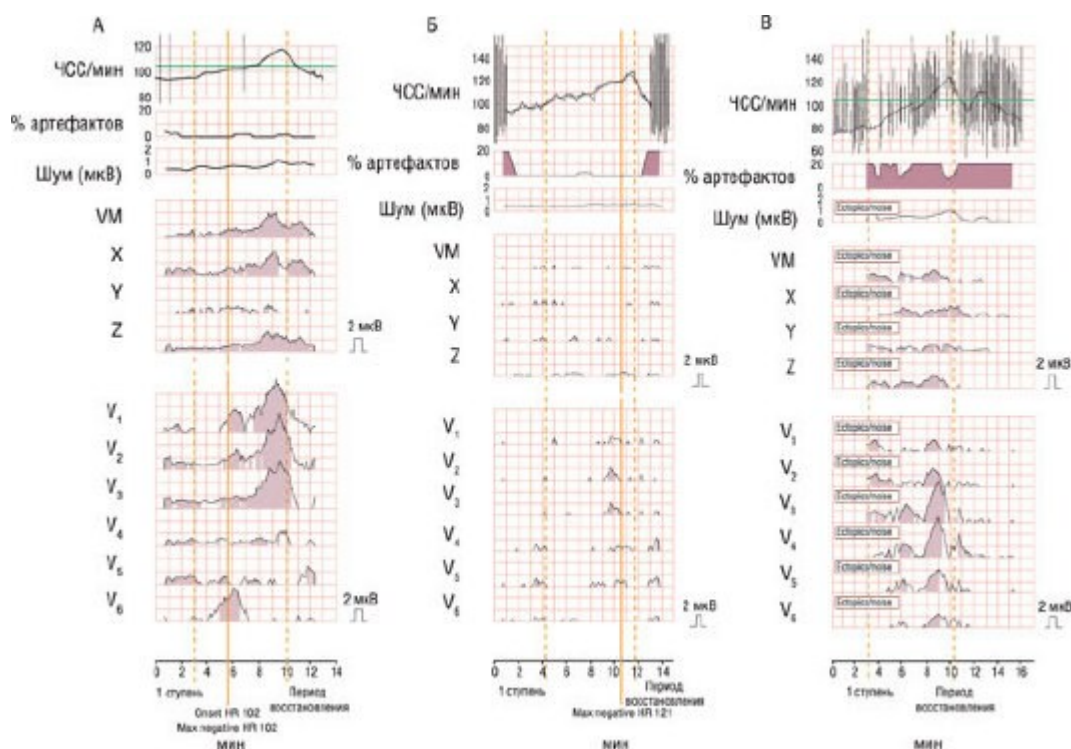


Рис. 30.18. Примеры положительного, отрицательного и сомнительного тестов на микроальтернацию зубца Т. А - сверху вниз представлены тренд ЧСС, процент (доля) артефактов, уровень шума, амплитуда микроальтернации зубца Т в отведении VM (модуль вектора, полученного на основе ортогональных отведений), ортогональных отведений X, Y и Z и отведениях V1-V6. Б - пример устойчивой микроальтернации зубца Т (серая затушенная зона), индуцированной физической нагрузкой и начавшейся при достижении ЧСС 102 в минуту. В - отсутствие микроальтернации зубца Т в ходе пробы с нагрузкой при нарастании ЧСС до максимального показателя (121 в минуту). Сомнительный тест на микроальтернацию зубца Т, связанный с частыми ЭС (вертикальные линии в пиктограмме тренда ЧСС).

Некоторые клинические исследования показали, что определение микроальтернации зубца Т у пациентов с органическим заболеванием сердца может дать прогностическую информацию. Оно особенно полезно у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией с целью прогнозирования аритмических осложнений в ходе последующего наблюдения [36]. Например, недавно сообщалось, что из 129 больных ишемической кардиомиопатией в течение 24 мес наблюдения у пациентов с отрицательным тестом на микроальтернацию зубца Т не произошло аритмических событий или ВСС. В то же время у пациентов с положительным тестом на микроальтернацию зубца Т или с сомнительным тестом частота событий составила 15,6% [41]. Это означает, что анализ микроальтернации зубца Т может быть полезным для того, чтобы избежать ненужной имплантации ИКД у пациентов со сниженной функцией ЛЖ и отрицательным тестом на микроальтернацию зубца Т.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, БАРОРЕФЛЕКТОРНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 2)

ВСР практически всецело обусловлена вкладом автономной нервной системы в регуляцию деятельности СА-узла. Как ВСР, так и барорефлекторную чувствительность оценивают проспективно. Они определяют влияние автономной нервной системы на миокард желудочков, что считают важным в патофизиологии ЖТ и ВСС. В больших популяционных исследованиях при многовариантном анализе показано, что ВСР обеспечивает достоверную независимую прогностическую информацию. Исследование ATRAMI (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction, Исследование тонуса автономной нервной системы и рефлексов после ИМ) [42, 43] продемонстрировало, что пациенты, перенесшие ИМ со сниженной ВСР, имели относительный риск смерти 3,2. В частности, пациенты с ФВ ЛЖ менее 35% и сохраненной барорефлекторной чувствительностью имели лучшую двухгодичную выживаемость, чем пациенты со сниженной барорефлекторной чувствительностью (7% против 18%). Это более значимо

(рис. 30.19) даже для серьезных аритмических событий (3% против 16%). Кам (Camm) и соавт. [44] на основе наблюдения 3717 пациентов с перенесенным ИМ и дисфункцией ЛЖ опубликовали данные по прогностической значимости ВСП. При мультивариантном анализе низкая ВСП увеличивала риск смертности от всех причин до 1,46 (95% ДИ 1,1-1,94), но низкая ВСП не прогнозировала аритмическую смертность. Именно поэтому ВСП служит лучшим маркером неаритмической смертности, чем ВСС.

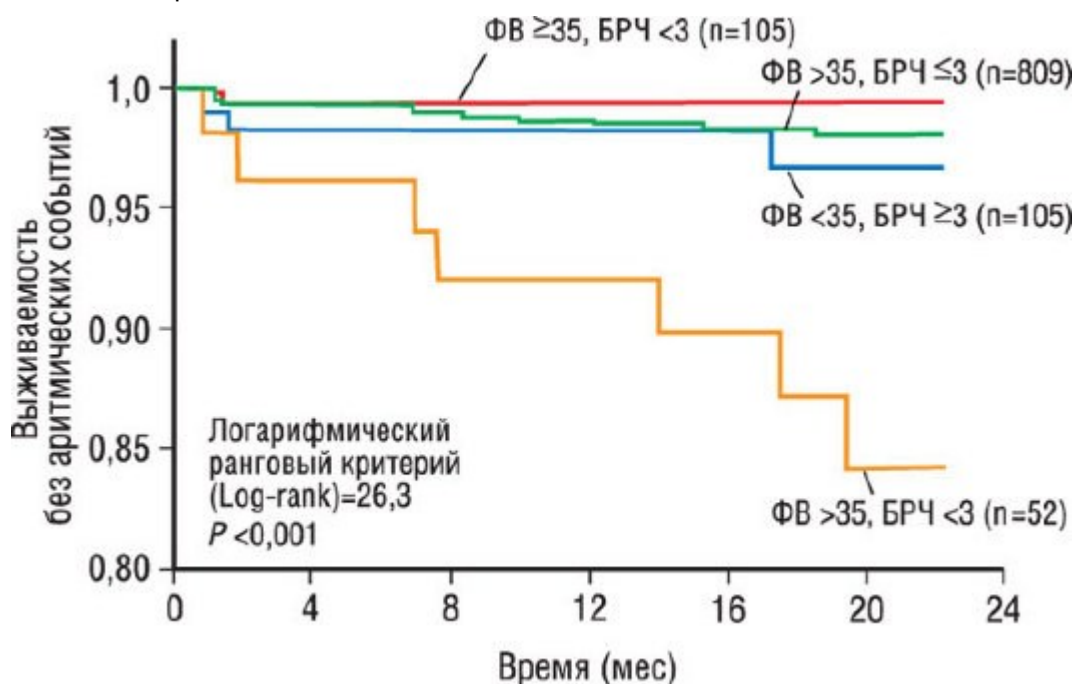


Рис. 30.19. Риск-предикация серьезных аритмических событий на основе определения ФВ ЛЖ и оценки барорефлекторной чувствительности.

Турбулентность сердечного ритма описывает кратковременные колебания длины синусового цикла, следующего после ЖЭС [45]. Предполагают, что она оценивает вагусные влияния подобно барорефлекторной чувствительности. Это весьма интересный фактор риска, так как его можно оценивать при относительно небольшом числе преждевременных желудочковых сокращений во время суточного мониторирования ЭКГ. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы определить, существует ли клиническое значение этого маркера для риск-стратификации.

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЕРДЦА

Спектр методов лечения ЖТ включает медикаментозную терапию, имплантацию устройств, хирургические методы и техники катетерной абляции. Показания для лечения основаны на понимании того, является ли ЖТ просто симптомом или существует потенциальный риск внезапной (аритмической) смерти вследствие существования аритмогенного субстрата.

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ УСТОЙЧИВОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Пациентам с устойчивой мономорфной ЖТ и нарушением гемодинамики рекомендована экстренная РСТ при соответствующей седации [1]. Если ЖТ рефрактерна к кардиоверсии или возобновляется сразу после нее, необходимо в/в ввести амиодарон [1]. Если пациент гемодинамически стабилен, можно в/в назначить прокаинамид или аймалин (доступен лишь в некоторых европейских странах) [1]. Применение только амиодарона в этой ситуации недостаточно эффективно [46].

ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Поскольку ВСС имеет многофакторную этиологию, можно рассматривать множество мишеней для терапевтического воздействия. Например, при ИБС такие лечебные мероприятия могут варьировать от ограничения зоны инфаркта и предотвращения новых ишемических событий, происходящих при прогрессировании заболевания и нестабильности бляшки, до модуляции нейроэндокринной активности, антиаритмических и антифибрилляторных воздействий. Все эти методы лечения разработаны для предотвращения или купирования желудочковых тахикардий.

Термины "первичная" и "вторичная профилактика" ВСС обычно указывают на то, есть ли у пациента анамнез устойчивой (сопровожаемой гипотензией) ЖТ или предотвращенной ВСС вследствие ФЖ. У пациентов без предшествующих устойчивых желудочковых тахикардий, но с высоким риском ВСС лечение обычно описывают как первичную профилактику. Подобное профилактическое лечение у пациентов, уже перенесших остановку сердца или устойчивую ЖТ, называют вторичной профилактикой.

ИМПЛАНТАЦИЯ ДЕФИБРИЛЛЯТОРА И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Дальнейшее персистирование или развитие аритмогенного субстрата даже после успешного лечения ЖТ на фоне органического заболевания сердца будет препятствовать любым лечебным воздействиям. В течение долгого времени лечение ЖТ включало только медикаментозную терапию и антитахикардитические вмешательства. В настоящее время лучшим доступным методом профилактики ВСС от ЖТ (рис. 30.20 и 30.21) считают ИКД (класс показаний I, уровень доказательности В [47]). Современный ИКД используют в клинической практике с 1980 г. Это автономное устройство, способное к идентификации ЖТ и ФЖ и автоматическому купированию указанных аритмий путем антитахикардитической стимуляции или нанесения разряда около 35 Дж или менее прямо на сердце. I и II классы критериев для имплантации ИКД согласно текущим практическим рекомендациям представлены в табл. 30.4.

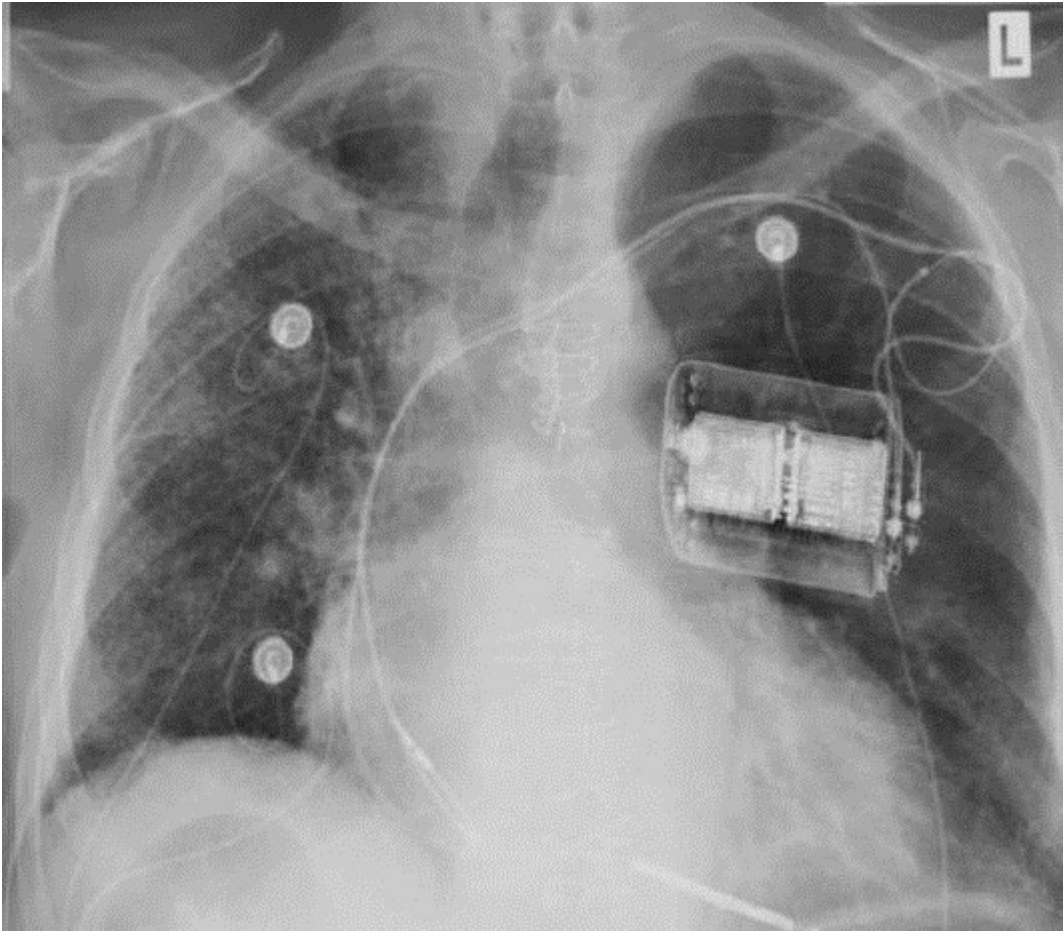


Рис. 30.20. Двухкамерный ИКД, установленный пациенту с ишемической кардиомиопатией и предшествующим АКШ.

Счетчик			
Последнее тестирование: 24 сент 2004 10:26:08			
	После последнего тестирования	После последней операции на сердце	После имплантации
Эпизоды	01, апр 2004	09, окт 2002	
ФЖ	0	3	3
БЖТ	0	0	0
ЖТ	1	3	3
ЮЖТ/нТ	3	582	582
% стимуляции			
Детектирование	98%	99%	99%
Стимулирование	1%	0%	0%
Дополнительные счетчики			
Одиночные	313667	430195	430195
Залпы ЖЭК	7958	17542	17542
Желудочковые частоты СС	0	0	0
Залпы частых желудочковых СС	0	0	0

Отчет по эпизодам					
Последнее тестирование: 24 сент 2004 10:26:08					
Эпизоды ЖТ (ФЖ)					
ID	Дата/время	Арт.	Желуд. цикл	Последнее Rx	Успеш. лечение
9	27 авг 23:51:09	ЖТ	300 мс	ЖТ Rx 1	Да
Эпизоды НЖТ (нестабильной НЖТ)					
ID	Дата/время	Желуд. цикл	Продолжительность	Причина	
382	06 авг 20:41:58	300 мс	5 ударов	Неустойчивая	
381	12 июл 21:38:37	340 мс	5 ударов	Неустойчивая	
380	28 июл 16:55:09	370 мс	7 ударов	Неустойчивая	

Рис. 30.21. Данные памяти однокамерного ИКД, включающие количество и временные интервалы электротерапии ЖТ и фибрилляции желудочков. ЖЭК - желудочковые эктопические комплексы; СС - стабилизирующие стимулы.

Таблица 30.4. I и II классы показаний для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора согласно руководству 2008 г. Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации кардиологов и Общества по сердечному ритму (ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines)

I класс
Установка ИКД рекомендована выжившим после остановки сердца вследствие ФЖ (ЖТ) после уточнения этиологии заболевания и исключения полностью обратимых причин (уровень доказательности А)
Установка ИКД рекомендована пациентам с органическим заболеванием сердца и спонтанной устойчивой ЖТ (уровень доказательности В)
Установка ИКД рекомендована пациентам с обморочными состояниями неясной этиологии, связанными с гемодинамически значимой устойчивой ЖТ или ФЖ, индуцируемой при ЭФИ (уровень доказательности В)
Установка ИКД рекомендована пациентам с ФВ ЛЖ менее 35% вследствие перенесенного более 40 дней назад ИМ, имеющим II или III класс СН по NYHA (уровень доказательности А)
Установка ИКД рекомендована пациентам с дилатационной кардиомиопатией, имеющим ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и II или III класс СН по NYHA (уровень доказательности В)
Установка ИКД рекомендована пациентам с дисфункцией ЛЖ вследствие перенесенного более 40 дней назад ИМ, имеющим ФВ ЛЖ менее 30% и I класс СН по NYHA (уровень доказательности А)
Установка ИКД рекомендована пациентам с неустойчивой ЖТ вследствие перенесенного ИМ с ФВ ЛЖ менее 40% и индуцируемой при ЭФИ ФЖ или устойчивой ЖТ (уровень доказательности В)
IIa класс
Имплантация ИКД оправдана у пациентов с обморочными состояниями неясной этиологии, значимой дисфункцией ЛЖ и дилатационной кардиомиопатией (уровень доказательности С)
Имплантация ИКД оправдана у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих один или более факторов риска ВСС (уровень доказательности С)
Имплантация ИКД оправдана для профилактики ВСС у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ, имеющих один или более факторов риска ВСС (уровень доказательности С)
Имплантация ИКД оправдана у пациентов с синдромом удлиненного интервала Q-T и обморочными состояниями и (или) ЖТ на фоне лечения β -адреноблокаторами (уровень доказательности В)
Имплантация ИКД оправдана у пациентов с синдромом Бругада, имеющих обморочные состояния или доказанную ЖТ, не приводящую к остановке сердца (уровень доказательности С)
Имплантация ИКД оправдана у пациентов с катехоламинергической полиморфной ЖТ, имеющих обморочные состояния и (или) доказанную ЖТ на фоне лечения β -адреноблокаторами (уровень доказательности С)

Имплантация ИКД оправдана у пациентов с саркоидозом сердца, гигантоклеточным миокардитом или болезнью Чагаса (уровень доказательности С)

IIb класс

Установку ИКД можно рассматривать у пациентов с неишемическим заболеванием сердца, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и I классом СН по NYHA (уровень доказательности С)

Установку ИКД можно рассматривать у пациентов с синдромом удлинённого интервала Q-T и факторами риска ВСС (уровень доказательности С)

Установку ИКД можно рассматривать у пациентов с обморочными состояниями и выраженным органическим поражением сердца, у которых при детальном инвазивном и неинвазивном обследовании причину заболевания установить не удалось (уровень доказательности С)

Установку ИКД можно рассматривать у пациентов с семейной кардиомиопатией, ассоциированной с внезапной смертью (уровень доказательности С)

Установку ИКД можно рассматривать у пациентов с некомпактным миокардом ЛЖ (уровень доказательности С)

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Пациентов с доказанной устойчивой ЖТ или реанимированных после остановки сердца ранее традиционно лечили препаратами с электрофизиологическими свойствами. Цель их применения состояла в предотвращении рецидива желудочковых тахикардических событий. ИКД стали основным методом лечения таких пациентов (рис. 30.22 и 30.23). В трех рандомизированных клинических исследованиях сравнивали эффективность ИКД и применения амиодарона в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов высокого риска [48, 49].



Рис. 30.22. Считывание кардиограммы двухкамерного ИКД: предсердные электрограммы (А); желудочковые электрограммы (Б); выделенные пояснения (В). Следует обратить внимание на ЖТ слева на записи (АВ-диссоциация), купированную путем антитахикардической стимуляции (указано стрелками).



Рис. 30.23. Считывание электрограммы двухкамерного ИКД: следует обратить внимание на ЖТ слева на записи, купированную с помощью нанесения разряда высокого напряжения (указано стрелкой).

СРАВНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ИМПЛАНТИРУЕМОГО ДЕФИБРИЛЛЯТОРА

Исследование AVID (The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator, исследование антиаритмических препаратов в сравнении с ИКД) [50] - первое крупномасштабное рандомизированное исследование, сравнивающее установку ИКД с применением антиаритмических препаратов у пациентов с доказанной ЖТ (55%), сопровождающейся клиническими симптомами или ФЖ (45%). У пациентов с ЖТ наряду с ФВ ЛЖ менее 40% отмечают обмороки или другие серьезные кардиальные симптомы. 81% этих пациентов страдали ИБС. 1016 пациентов с зарегистрированной ЖТ разделили на две группы: с ИКД и приемом антиаритмических препаратов (главным образом, амиодарона). Смертность в группе пациентов, принимающих антиаритмические препараты, составила 17,7, 25,3, и 35,9% после одного, двух и трех лет наблюдения соответственно. В группе ИКД она была значительно меньше: на 39% после одного года и на 27 и 31% - после двух и трех лет соответственно.

Результаты AVID были схожи во всех специфических подгруппах: при ИБС по сравнению с другими заболеваниями, при ФЖ по сравнению с ЖТ, во всех возрастных группах и при всех ФВ. Отмечена тенденция к меньшей эффективности ИКД у пациентов с ФВ ЛЖ более 35%.

КАНАДСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ И ГАМБУРГСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА

В исследованиях CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study, канадское исследование ИКД) [48] и CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg, гамбургское исследование остановки сердца) [49] были включены те же когорты пациентов, что и в AVID. В исследовании CIDS [48] 659 пациентов с ЖТ, сопровождающейся клиническими симптомами, предотвращенной внезапной смертью или обмороком, при существовании индуцируемой ЖТ были рандомизированы на две группы: с ИКД и эмпирическим приемом амиодарона. Двухлетняя смертность в группе приема ЛС составила приблизительно 22%. Отмечено снижение показателя общей смертности при имплантации ИКД (снижение риска на 19,6% за три года), но оно не достигло статистической значимости. Недавнее исследование сравнило долгосрочный прогноз у 120 пациентов, включенных в CIDS и состоявших под наблюдением в течение 11 лет [51]. Половине этих больных был имплантирован ИКД, а другая половина была рандомизирована для лечения амиодароном и принимала препарат после официального окончания исследования. При наблюдении на протяжении 5,6 года произошло 28 смертельных случаев в группе лечения амиодароном (47%) и 16 (23%) - в группе ИКД ($p=0,021$).

За это время у 49 пациентов (82%) развились побочные эффекты, связанные с приемом амиодарона, что потребовало отмены препарата. Хотя у этого исследования есть ограничения вследствие малой группы пациентов, оно предполагает, что стратегия использования амиодарона в качестве монотерапии первой линии для вторичной профилактики ВСС приводит к существенному проаритмогенному риску и высокой вероятности развития побочных эффектов (табл. 30.5), и это требует прекращения приема препарата. В этом небольшом исследовании преимущество ИКД в отношении снижения смертности от всех причин отмечали на протяжении более чем 10 лет наблюдения. У пациентов с умеренно измененной функцией ЛЖ, выжившим после остановки сердца, преимущество установки ИКД может только увеличиваться со временем.

Таблица 30.5. Сводная таблица зарегистрированных побочных эффектов, связанных с приемом амиодарона, и больших исследований с использованием препарата

Исследование	GESIC A	CHF - STA T	MADI T	EMIA T	CAMIA T*	AVI D	CID S	CAS H	AMIOVIR T	CID S	SCD - HeF T
Поражение легких	-	3,0	3,0	4,0	3,8	5,0	5,7	0	-	10,0	-
Глазные симптомы	-	-	-	0,7	0,8	-	14,5	-	-	10,0	-
Фоточувствительность	-	-	-	-	-	-	10,3	-	-	-	-
Брадикардия	3,8	1,8	3,0	0,1	1,3	-	3,0	-	-	20,0	-
Проаритмия	-	-	-	0,0	0,3	0,2	-	-	-	-	-
Изменение цвета кожи	-	0,3	-	0,0	1,9	-	6,3	-	-	18,3	-
Гастроинтестинальные	0,8	6,0	-	2,0	2,1	-	-	-	-	16,7	-
Печеночные расстройства	-	1,2	-	0,8	1,0	-	-	-	-	15,0	-
Нейротоксичность	-	4,8	-	1,1	3,1	-	17,2	-	-	48,3	-
Тремор	-	-	-	-	-	-	15,4	-	-	-	4,0
Нарушения сна	-	-	-	-	1,7	-	19,3	-	-	-	-
Нарушения функций щитовидной железы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20,0	-
Гипертиреоз	-	0,6	-	0,5	0,6	-	-	3,3	-	-	-
Гипотиреоз	-	0,6	1,0**	0,0	3,3	16,0	-	-	-	-	6,0
Недостаточная приверженность лечению	-	-	-	9,4	7,3	-	-	-	-	-	-

* - причины для прекращения приема амиодарона.

** - данные всех традиционно леченных пациентов (n=101, включая n=74 пациентов, принимавших амиодарон).

В исследовании CASH [49] в общей сложности 346 пациентов с остановкой сердца в анамнезе были рандомизированы на группы: ИКД, прием метопролола, амиодарона или пропafenона. После включения 230 пациентов, которым был назначен пропafenон, амиодарон, метопролол или ИКД, в группу пропafenона лечение было остановлено из-за увеличения смертности по сравнению с группой ИКД [49]. Это исследование продемонстрировало преимущество, достигающее 37%, в выживаемости пациентов с ИКД по сравнению с лечением метопрололом или амиодароном в течение двух лет. Двухлетняя смертность в этих группах составляла 19,6%.

Следует отметить, что ФВ ЛЖ у пациентов в исследовании CASH (0,46) была намного выше, чем в AVID (0,32) или CIDS (0,34). В CASH также были включены пациенты с первичной ФЖ.

Данные, полученные в исследованиях AVID, CIDS и CASH (только группы амиодарона и ИКД), были использованы в метаанализе [52], который показал значительное снижение смертности от любых причин при ИКД; средний относительный риск составил 0,72. Снижение относительного риска смерти в группе ИКД на 28% в значительной степени было результатом снижения показателя аритмической смерти. У пациентов с ИКД в течение шести лет выживаемость была выше в среднем на 4,4 мес. У больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ результаты установки ИКД были более отчетливыми, чем у пациентов с сохранной функцией желудочков. Это также было установлено при ретроспективном анализе исследования CIDS [53], который показал, что три клинических фактора - возраст ≥ 70 лет, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и СН (класс III или IV) - прогностические и способствуют увеличению риска смерти. Наибольший успех от установки ИКД отмечен среди пациентов, у которых присутствовали эти факторы.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Стратификация риска у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией в отличие от пациентов с ИБС - намного более трудная задача. Во всех исследованиях, связанных с ИКД, эти пациенты были представлены недостаточно. В AVID, CASH и CIDS только у 15, 11 и 10% пациентов соответственно была идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Было показано снижение общей смертности у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией на 20-40% по сравнению с традиционным лечением [48-50], но доверительные интервалы для больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией были намного шире, чем для пациентов с ИБС. В метаанализе этих трех исследований только у 225 из 1832 пациентов была зарегистрирована неишемическая кардиомиопатия [52]. Относительный риск снижения общей смертности у них составил 0,78, что было сопоставимо с относительным риском в когорте в целом (0,72). Для этих пациентов 95% ДИ колебался от 0,45 до 1,37.

Клиническое значение обмороков при дилатационной кардиомиопатии при отсутствии доказанной ЖТ все еще остается неясным. Нерандомизированное исследование показало похожие случаи оправданных срабатываний ИКД у пациентов, которым он был имплантирован по поводу обмороков, и у больных, которым дефибриллятор был имплантирован после предотвращенной внезапной смерти, эпизодов ЖТ или ФЖ [54]. Другое исследование продемонстрировало значительно более низкую частоту событий в группе пациентов с ИКД, чем у больных, получавших традиционное лечение [55]. Следовательно, кажется разумным лечить пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией и обмороками точно так же, как и после предотвращения ВСС, если другие причины обморока исключены.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Существуют три различных терапевтических метода, которые обеспечивают первичную профилактику ВСС у пациентов с органическими заболеваниями сердца:

- лечение с использованием препаратов, не обладающих электрофизиологическими свойствами;
- лечение с использованием препаратов с определенными электрофизиологическими свойствами;
- установка ИКД.

ПРЕПАРАТЫ БЕЗ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Согласно мнению специальной комиссии Европейского общества кардиологов по ВСС, существует, по крайней мере, три различных класса препаратов, не обладающих электрофизиологическими свойствами, но, как было показано, они уменьшают не только смертность от всех причин, но также и от ВСС. Лечение иАПФ пациентов после ИМ и (или) с ХСН привело к снижению ВСС до 30-54% [56, 57]. Второй класс препаратов, уменьшающих частоту ВСС, - блокаторы рецепторов альдостерона (табл. 30.6). Исследование RALES [58] продемонстрировало снижение относительного риска ВСС на 30%. Механизм этого защитного действия окончательно не ясен и может включать профилактику гипокалиемии и регресс интерстициального фиброза, связанного с альдостероном, хотя и существует риск гиперкалиемии. Эти результаты были получены в достаточно большом исследовании, охватившем 6632 пациентов с дисфункцией ЛЖ, выживших после острого ИМ [59]. В этом крупномасштабном рандомизированном исследовании применение блокатора альдостерона эплеренона^Р способствовало снижению смертности от всех причин, которая была первичной конечной точкой исследования (относительный риск 0,85, 95% ДИ 0,75-0,96, $p=0,008$). Смертность от ВСС при

приеме эплеренона^P также значительно уменьшилась (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,64-0,97, p=0,03). Наконец, по данным нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований, препараты, снижающие концентрацию липидов, могут уменьшить не только общую смертность, но и частоту ВСС у пациентов с ишемией [60, 61].

Таблица 30.6. Исследования первичной профилактики аритмии: относительный риск смертности от всех причин

Антиаритми-ческое средство	Число пациентов	Относительный риск смерти (95% ДИ)	p
Антагонисты натриевых каналов у пациентов после инфаркта миокарда			
Класс IA	6582	1,19 (0,99-1,44)	0,07
Класс IB	14033	1,06 (0,89-1,26)	0,50
Класс IC	2538	1,31 (0,95-1,79)	0,0006
Флекаинид ^P , энкаинид ^P	1455	3,6 (1,7-8,5)	0,0006
β-Адреноблокаторы			
Во время ИМ	28970	0,87 (0,77-0,98)	0,02
После ИМ	24298	0,77 (0,70-0,84)	<0,0001
Карведилол	1959	0,77 (0,60-0,98)	0,03
	-	0,74 (0,51-1,06)	0,098
β-Адреноблокаторы у пациентов с ХСН			
Карведилол	1094	0,44 (0,28-0,69)	<0,0001
	-	0,51 (0,28-0,92)	-
Бисопролол	2647	0,66 (0,54-0,80)	<0,0001
	-	0,56 (0,39-0,80)	<0,01
Метопролол	3991	0,66 (0,53-0,81)	0,0009
	-	0,59 (0,045-0,78)	0,0002
Класс III антиаритмических препаратов			
Амиодарон	6500	0,87 (0,78-0,99)	0,03
	-	0,71 (0,59-0,85)	0,0003
Соталол	3121	1,065 (1,15-2,36)	<0,006

	-	1,77 (1,15-2,74)	0,0008
Дофетилид ^Р	1518	0,95 (0,81-1,11)	>0,05

Примечания. Жирным выделены данные, относящиеся к ВСС.

Изменено (с разрешения): Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology // Eur Heart J. - 2001. - N. 22. - P. 1374-1450.

ПРЕПАРАТЫ С ОПРЕДЕЛЕННЫМИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Относительно препаратов с определенными электрофизиологическими свойствами существуют вполне убедительные данные, что лечение β -адреноблокаторами ассоциируется с улучшением прогноза в некоторых группах пациентов. Недавний анализ 31 исследования их применения показал, что в 13 из них зарегистрировано снижение частоты ВСС [62, 63] и ее уменьшение с 51% у пациентов контрольной группы до 43% у больных, получающих антиадренергическое лечение. Самое благоприятное воздействие с точки зрения снижения смертности было показано у пациентов с ХСН или снижением функции ЛЖ. Важно, что сопутствующее лечение другими группами препаратов, такими как иАПФ, блокаторы рецептора альдостерона или ацетилсалициловая кислота, не влияет на независимое клиническое преимущество β -адреноблокаторов, но есть данные о снижении риска ВСС при приеме этих препаратов на 30-50% [64]. Соответственно использование β -адреноблокирующих препаратов следует расценивать как базисное профилактическое лечение пациентов, выживших после ИМ, и больных, страдающих ХСН (см. табл. 30.6).

Амиодарон - представитель преимущественно III класса антиаритмических препаратов, обладающий как антиадренергическими свойствами, так и свойствами блокаторов натриевых и медленных кальциевых каналов. Его изучали во многих рандомизированных контролируемых исследованиях, оценивая первичную профилактическую эффективность у различных групп пациентов. Хотя ранние исследования и показали снижение частоты ВСС у пациентов, получающих амиодарон [65], последующие продемонстрировали, что он практически не влияет на общую смертность. Тем не менее метаанализ, включающий данные 13 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных среди 6553 пациентов с различными заболеваниями сердца (рис. 30.24), продемонстрировал маленькое, но значимое преимущество амиодарона перед плацебо в снижении смертности от всех причин (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,78-0,99, $p=0,03$) [66].

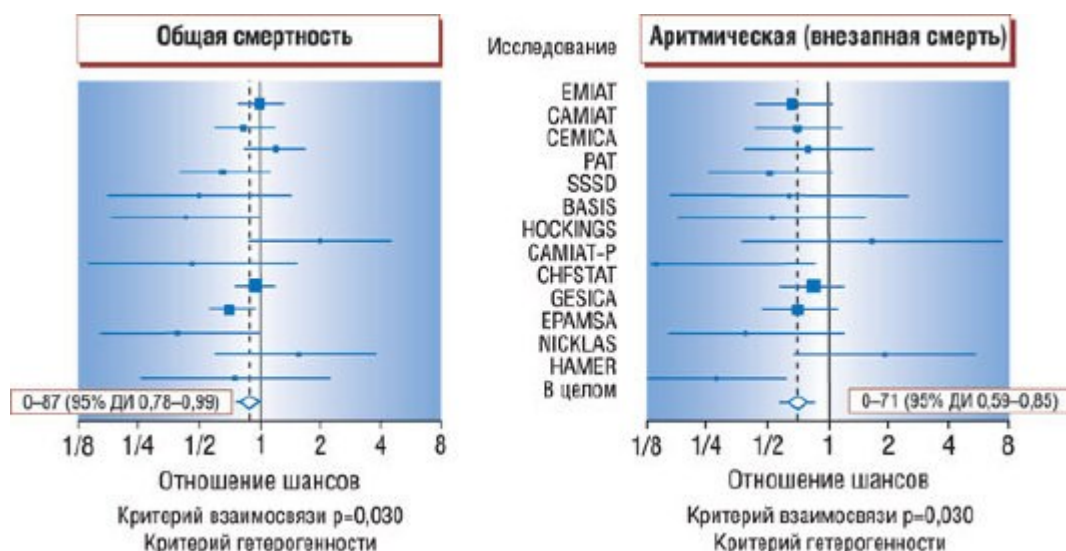


Рис. 30.24. Метаанализ 13 исследований, сопоставляющих влияние амиодарона по сравнению с плацебо на смертность от всех причин (слева) и аритмическую смертность (справа): показано уменьшение общей смертности у пациентов, получавших амиодарон, на 13% по сравнению с контрольной группой. Изменено (с разрешения): Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute

myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials // Lancet. - 1997. - N. 350. - P. 1417-1424.

В исследовании SCD-HeFT, в котором больные с ХСН были рандомизированы для получения только одного вида лечения (плацебо, амиодарона или ИКД), было продемонстрировано, что амиодарон не отличался от плацебо [67]. Отсутствие влияния на смертность и хороший профиль сердечно-сосудистой безопасности указывает, что препарат можно безопасно назначать для лечения неустойчивых желудочковых аритмий или ФП у пациентов после ИМ или с ХСН [68]. В течение двух лет наблюдения возникают различные побочные эффекты (см. табл. 30.5), и пациенты, как правило, прекращают прием амиодарона более чем в 14% случаев по сравнению с группой плацебо [66].

ИМПЛАНТАЦИЯ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Применение ИКД (см. рис. 30.20 и 30.21) для первичной профилактики ВСС оценивали у пациентов, имеющих высокий риск возникновения серьезных желудочковых тахикартий (рис. 30.25). В исследованиях MADIT [34] и MUSTT [69] с использованием инвазивного электрофизиологического тестирования для идентификации ишемических больных с риском ВСС ИКД явно превосходил обычную антиаритмическую терапию (главным образом, прием амиодарона) в снижении частоты не только внезапной смерти, но и, что еще более важно, смертности от всех причин. Подобный эффект был продемонстрирован в исследовании MADIT II, охватившем пациентов с ИБС и сниженной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 30\%$), проведенном без использования других риск-стратификационных факторов [35] (рис. 30.26). Исследование было закончено из-за существенного (31%) снижения смертности от всех причин у пациентов с ИКД.

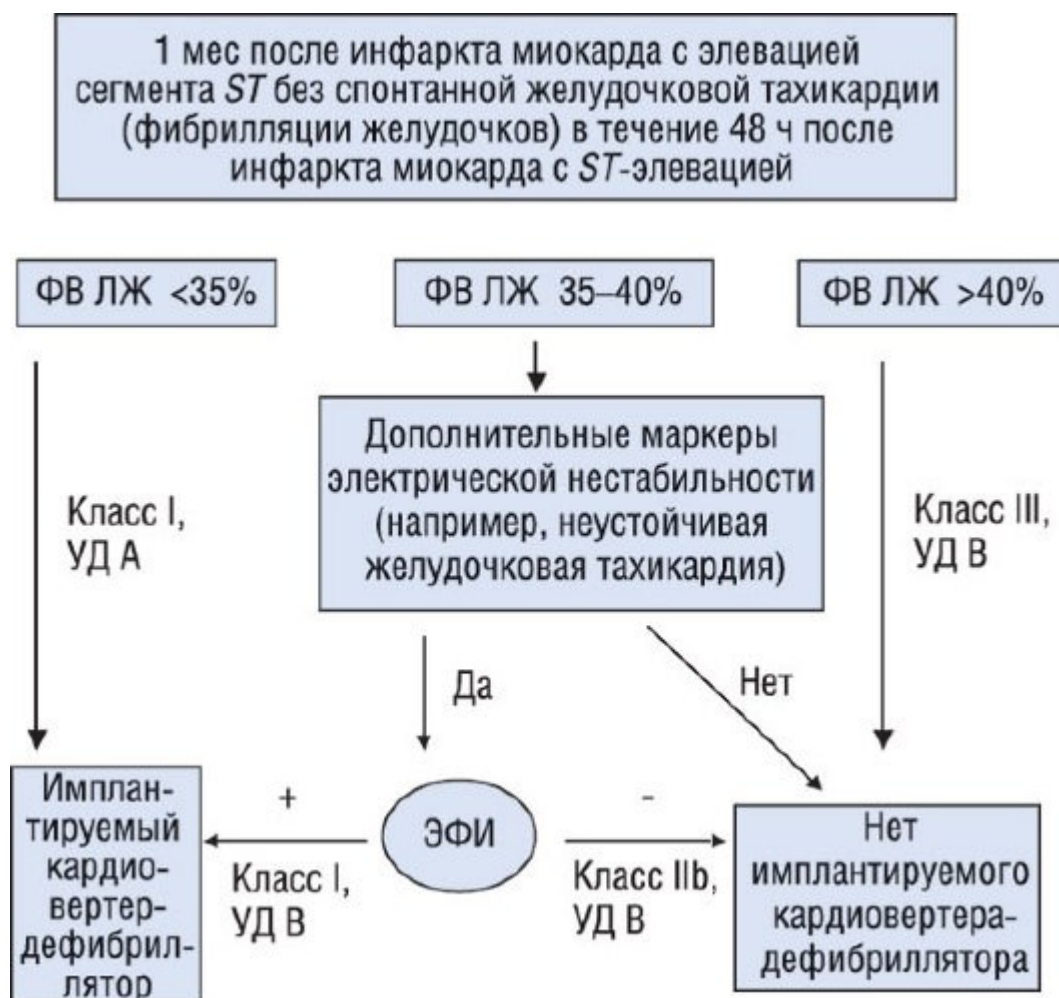


Рис. 30.25. Алгоритм первичной профилактики ВСС у пациентов после ИМ с элевацией сегмента ST без спонтанной ЖТ или фибрилляции желудочков (в течение минимум 1 мес после ИМ) и сниженной ФВ: STEMI - ИМ с элевацией сегмента ST, УД - уровень доказательности.

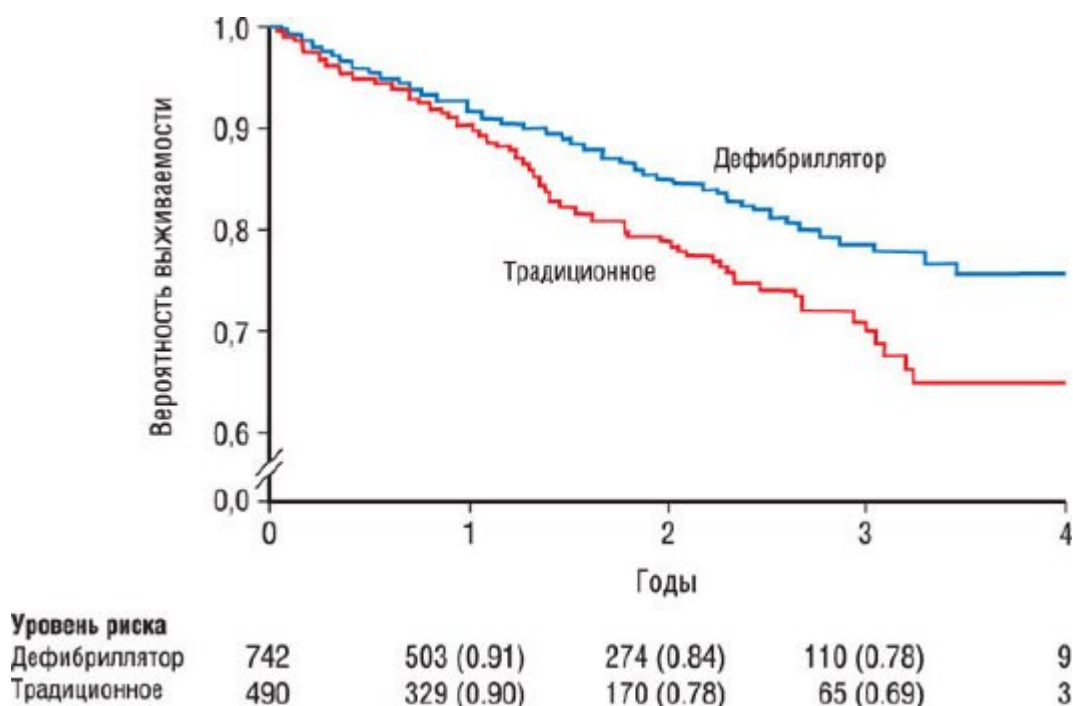


Рис. 30.26. Вероятность выживания пациентов с ИБС, сниженной функцией ЛЖ и установленным с профилактической целью ИКД по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение. Изменено (с разрешения): Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. - 2002. - N. 346. - P. 877-883.

В ходе дальнейшего анализа Мосс (Moss) и соавт. [34] выяснили, что у больных с ФВ ЛЖ <26% преимущество от имплантации ИКД было намного больше, чем у пациентов с ФВ ЛЖ около 26-35% [70]. Позже они идентифицировали три независимых фактора риска: ФВ ЛЖ $\leq 25\%$, продолжительность комплекса QRS ≤ 120 мс и указания на лечение СН в анамнезе [71]. Преимущество от имплантации ИКД увеличивалось с ростом числа предикторов риска. Таким образом, у пациентов с хронической ИБС степень выживаемости при установке ИКД непосредственно связана со степенью тяжести дисфункции сердца и сопряженного с ней риска смерти.

Исследование DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation, Дефибрилляторы в оценке лечения неишемической кардиомиопатии) показало, что среди пациентов с неишемической кардиомиопатией, рандомизированных в группу ИКД, отмечена выраженная тенденция к снижению смертности от всех причин, по сравнению с лицами, получавшими медикаментозное лечение [72]. Это было первое крупномасштабное исследование, оценивающее использование ИКД для первичной профилактики у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией. В него вошли около 458 пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией, дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%), СН I-III класса по NYHA и спонтанными преждевременными желудочковыми комплексами или неустойчивой ЖТ. В подгруппе пациентов с СН III класса установка ИКД вызвала значительное уменьшение смертности от всех причин (относительное снижение риска смертности от всех причин по сравнению с теми, кто получал только медикаментозное лечение, составило 67%; $p=0,009$). Дезай (Desai) и соавт. [73] выполнили метаанализ пяти рандомизированных исследований, что позволило оценить преимущества профилактического применения ИКД у 1854 пациентов с неишемической кардиомиопатией. Отмечено снижение смертности (рис. 30.27) от всех причин у пациентов с ИКД на 39% (относительный риск 0,61, 95% ДИ 0,55-0,87, $p=0,002$).

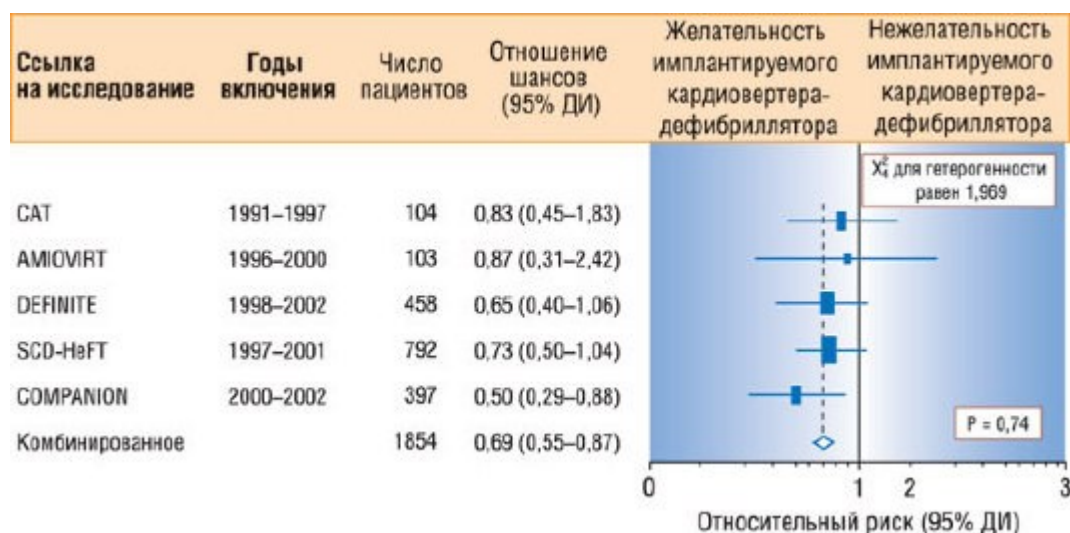


Рис. 30.27. Общая смертность среди пациентов с неишемической кардиомиопатией и установленным ИКД (устройством РСТ сердца), а также среди больных, принимающих ЛС (данные пяти исследований первичной профилактики). Изменено (с разрешения): Desai A.S., Fang J.C., Maisel W.H. et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. - 2004. - N. 292. - P. 2874-2879.

Большинству исследований, сообщавших о преимуществах ИКД, противопоставлены два исследования, которые не смогли продемонстрировать превосходство в выживаемости пациентов с ИКД по сравнению с контрольной группой. В исследовании профилактического использования ИКД у пациентов высокого риска желудочковых аритмий после АКШ для рандомизации пациентов, которым было запланировано выполнение АКШ, использовали обнаружение поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ и снижение ФВ ЛЖ [74]. Исследование было прекращено преждевременно, так как промежуточный анализ не показал преимуществ применения дефибриллятора. В исследовании DINAMIT (The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial, Профилактическое использование ИКД после острого ИМ) [75] с целью определения преимуществ установки ИКД были рандомизированы пациенты, которые в течение предшествующих 6-40 дней перенесли ИМ с ФВ ЛЖ менее 36% и признаками дисбаланса автономной нервной системы. 674 пациента состояли под наблюдением около 2,5 года. Несмотря на то что лечение с использованием ИКД ассоциировалась со значительным снижением смертности от аритмии, отсутствовало влияние на показатель смертности от всех причин (рис. 30.28). Этот нейтральный эффект связан с неожиданным увеличением смертности от неаритмических причин у пациентов, рандомизированных в группу ИКД.

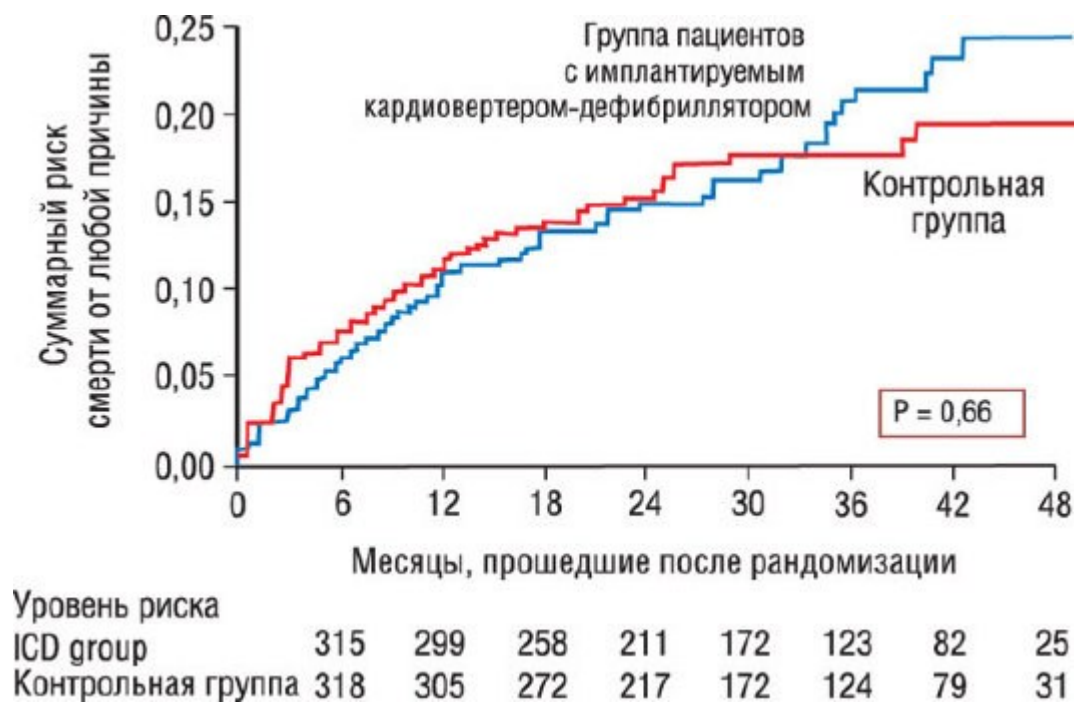


Рис. 30.28. Суммарный риск смерти от любой причины в соответствии с назначенным лечением в исследовании DINAMIT.

DINAMIT отличался от всех других исследований по первичной профилактике ИКД у пациентов с ишемией тем, что в него были включены больные в раннем периоде острого ИМ, тогда как пациенты, вошедшие в другие исследования, перенесли ИМ несколько лет назад. Кажется, что преимущества ИКД у лиц, выживших после инфаркта, накапливаются со временем, по-видимому, спустя 6 мес или более. Следует отметить, что это предположение подтверждается данными мультицентрового исследования автоматических дефибрилляторов (MADIT II). Вилбер (Wilber) и коллеги [76] исследовали взаимосвязь преимущества выживания, связанного с ИКД, с временным интервалом с момента последнего ИМ до включения в исследование MADIT II. Они обнаружили, что у пациентов, которые вошли в исследование в течение 18 мес после последнего ИМ, отсутствовали преимущества имплантации устройства в противоположность тем, кто был включен в исследование спустя годы после перенесенного ИМ.

В заключение следует отметить, что существует большая база данных, касающихся эффективности применения ИКД для первичной профилактики ВСС у различных групп пациентов. Их можно и следует использовать для определения показаний к установке ИКД именно тем группам пациентов, у которых польза будет самой большой. Поскольку все положительные исследования сообщали об относительно небольшом абсолютном снижении смертности от всех причин, первостепенной задачей становится назначение ИКД именно тем пациентам, которые получают наибольшее преимущество. Стоимость имплантации устройства останется высокой, поэтому перед всем обществом встанет проблема использования результатов исследований в каждодневной клинической практике. Самый разумный способ уменьшить затраты, не снижая пользу от ИКД, состоит в усовершенствовании риск-стратификации с целью сокращения числа ложноположительных результатов.

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

Приблизительно 20% пациентов с ИКД, установленным с целью первичной профилактики ВСС, в течение 3-5 лет после имплантации испытывают один или более эпизодов спонтанной ЖТ [77-79]. Разряды ИКД бывают болезненными и травмирующими, и, следовательно, некоторым больным требуется лечение для уменьшения и предотвращения возникновения таких эпизодов [78, 79]. Катетерная абляция могла бы стать дополнительным, реже - основным методом лечения, для определенной группы пациентов с рефрактерной или непрерывной ЖТ (см. рис. 30.9 и 30.10). Катетерную абляцию успешно применяли при ЖТ, вызванной ИБС. Использование компьютеризированных систем картирования и картирующих методов при применении бесконтактных систем, не требующих индукции устойчивой ЖТ во время процедуры абляции, продемонстрировало многообещающие результаты. Существуют стратегии абляции ФЖ или

полиморфной ЖТ у отдельных пациентов. Исследования продемонстрировали важную роль очаговых пусковых факторов из системы Пуркинье и выходного тракта ПЖ в инициации ФЖ [80], что служит лишь дополнением к имплантации ИКД.

Хирургические методы лечения ЖТ могут быть эффективными у пациентов с ИКД и устойчивой мономорфной ЖТ вследствие ИБС (особенно при изолированной аневризме ЛЖ и индуцируемой мономорфной ЖТ). Антиаритмические операции сопровождаются приемлемым показателем операционной смертности и относительно высокой долгосрочной выживаемостью у отдельных групп пациентов, но от них нельзя ожидать того, что они изменят естественное течение основного заболевания сердца. *Re-entry* ЖТ по ножкам пучка Гиса, возникновение которой возможно при идиопатической дилатационной кардиомиопатии, особенно хорошо поддается катетерной абляции (см. "Электрофизиологические механизмы ЖТ").

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ИЛИ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ У БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ

Необходим срочный поиск обратимых причин, таких как ишемия, декомпенсированная ХСН, электролитный дисбаланс или проаритмогенные эффекты препаратов, которые приводят к повторяющимся оправданным срабатываниям ИКД или электрическому шторму (три или больше оправданных разряда ИКД в течение 24 ч). Электрический шторм происходит у 20% пациентов с непрерывной ЖТ [81-84]. После первичной оценки пациенту необходимо назначить в/в введение амиодарона и β -адреноблолирующих препаратов (на основании АД). Соталол может быть альтернативой амиодарону [85] в подавлении желудочковых аритмий, но из-за низкой ФВ ЛЖ у большинства таких пациентов и (или) сниженной функции почек обычно препаратом первого выбора служит амиодарон. Седация и интубация бывают необходимы для снижения адренергического влияния, которое может закреплять возвратную тахикардию и провоцировать повторные разряды ИКД. Эксперименты на животных [86, 87] показали преимущества нейрональной модуляции путем доступа через спинной мозг. Кроме того, катетерная абляция (см. выше) часто требуется для контроля возвратной ЖТ, которая ассоциирована с разрядами ИКД.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Аритмогенная кардиомиопатия (аритмогенная дисплазия) ПЖ была впервые описана в 1982 г. [88], и с этого времени ее регистрируют с нарастающей частотой. Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ - первичное генетически детерминированное заболевание миокарда, которое достаточно часто становится причиной возникновения желудочковых аритмий и ВСС (особенно у молодых пациентов и спортсменов с относительно здоровым сердцем). Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ характеризуется локальной или диффузной атрофией миокарда (преимущественно ПЖ) с последующим замещением последнего жировой и фиброзной тканью и обычно манифестирует ЖТ и (или) внезапной смертью, часто еще до того, как органические изменения становятся заметными [88-90]. Диагностические критерии аритмогенной кардиомиопатии ПЖ были предложены международной исследовательской группой [91] и включают большие и малые критерии в различных категориях (см. главу 18). Описано 12 локусов хромосом при аутосомно-доминантных формах аритмогенной кардиомиопатии ПЖ и два локуса при аутосомно-рецессивном типе наследования (в частности - болезнь Накоса). При болезни Накоса (синдром: аритмогенная кардиомиопатия ПЖ с ладонно-подошвенным кератозом и курчавыми волосами) идентифицирована мутация гена, кодирующего цитоскелетный белок плакоглобин. При аритмогенной кардиомиопатии ПЖ часто обнаруживают мутации десмосомального белка плакофиллина-2 [92]. Кроме того, при классическом варианте аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (вариант 8) с частым вовлечением ЛЖ была идентифицирована мутация гена десмоплакина - другого белка, вовлеченного в межклеточные связи (адгезивные соединения и десмосомы). В редких и атипичных подгруппах аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (вариант 2) с минимальными изменениями ПЖ и полиморфными желудочковыми аритмиями была обнаружена мутация гена, кодирующего рианодинные рецепторы (RyR2).

При аритмогенной кардиомиопатии ПЖ больные часто хорошо переносят эпизоды ЖТ вследствие сохраненной функции ЛЖ. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с идиопатической тахикардией выходного тракта ПЖ (см. табл. 30.3). Антиаритмическое лечение аритмогенной кардиомиопатии ПЖ включает медикаментозную терапию, катетерную абляцию (рис. 30.29) и имплантацию ИКД. До настоящего времени проспективные рандомизированные исследования, сравнивающие медикаментозное лечение и установку ИКД у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ, не проводились. Имеющиеся ограниченные данные риск-

стратификации показывают, что пациенты с выраженной дисфункцией ПЖ, вовлечением ЛЖ, обмороком или остановкой сердца, индуцированной ЖТ (ФЖ), в анамнезе и изменениями на ЭКГ (например, волна эpsilon, поздние потенциалы) более склонны к жизнеугрожающим ЖТ и ВСС. Пациентам с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и низким риском ВСС возможно назначение антиаритмического лечения. Когорта низкого риска включает больных с локальным заболеванием ПЖ и мономорфной ЖТ, купирующейся антиаритмическими препаратами.

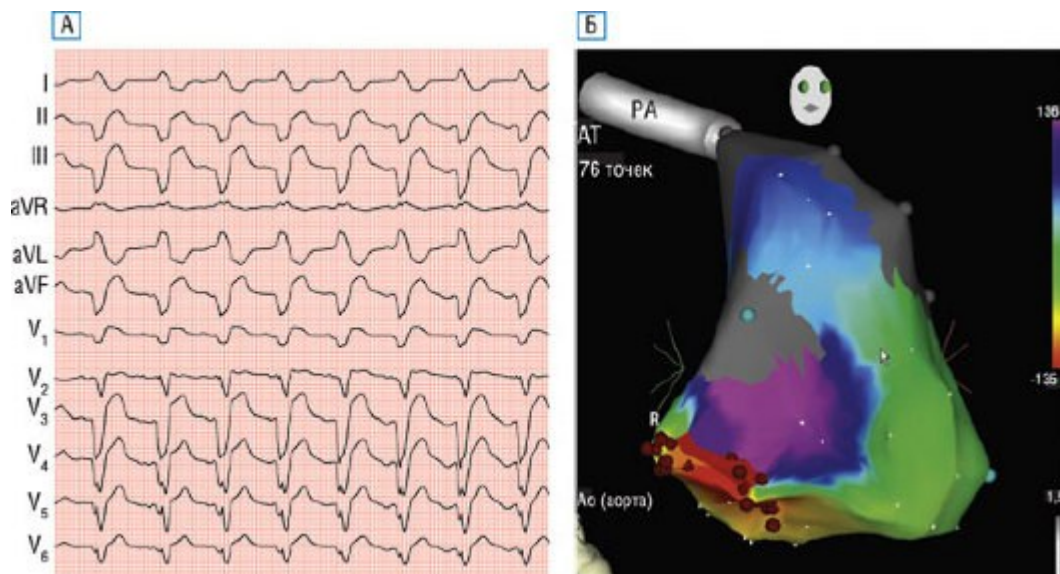


Рис. 30.29. А - медленная ПЖ-тахикардия с БЛНПГ (смещение ЗОС вверх; CL 660 мс) у пациента с тяжелой аритмогенной ПЖ-тахикардией при постоянном лечении амиодароном. Б - правый передний косой срез электроанатомического активационного картирования ЖТ (CARTO): красный цвет показывает раннюю деполяризацию. Зона медленного проведения картируется близко к выходу ЖТ, где короткая линия абляции купирует ее.

Несмотря на высокую эффективность радиочастотной катетерной абляции в разрушении зоны ЖТ, по мере прогрессирования заболевания существует высокая вероятность возникновения ЖТ с другими признаками из других очагов. Основными показаниями для выполнения катетерной абляции при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ служат мономорфная ЖТ в локально измененном участке ПЖ и непрерывная или часто повторяющаяся ЖТ, не купируемая антиаритмическими препаратами. Недавние исследования [93, 94] в группах пациентов с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ высокого риска продемонстрировали высокую эффективность установки ИКД в качестве средства профилактики ВСС после остановки сердца, жизнеугрожающей ЖТ или рефрактерной к медикаментозному лечению ЖТ. Преимущество выживаемости при применении ИКД составило 21, 32 и 36% в течение 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно. Значение установки ИКД для первичной профилактики ВСС при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ остается неясным, так как доступно только ограниченное число данных. Пациентам с хорошо переносимой и нежизнеугрожающей ЖТ обычно эмпирически назначают антиаритмические препараты, включая амиодарон, соталол, β -адреноблокаторы, флекаинид и пропafenон (изолированно или в комбинации). Вихтер (Wichter) и соавт. [94] при наблюдении за 60 пациентами в течение 80 ± 43 мес обнаружили, что у 26% пациентов не было ЖТ, а у 59% - потенциально фатальной ЖТ с ЧСС более 240 в минуту. Предиктором оправданных срабатываний ИКД служила нарастающая дисфункция ПЖ.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия - наследуемое аутосомно-доминантное заболевание миокарда, вызванное мутацией одного из десяти генов, каждый из которых кодирует компоненты белков сердечного сакромера. Оно поражает примерно одного из 500 человек в общей популяции и служит самой распространенной причиной ВСС у лиц в возрасте старше 40 лет [36, 47]. Существует выраженная гетерогенность не только генетических мутаций, связанных с заболеванием, но и фенотипических признаков, лечения и прогноза. Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией часто имеют ЖЭС или неустойчивую ЖТ. Симптомы гипертрофической кардиомиопатии варьируют от одышки и стенокардии до ощущения сердцебиения, головокружения и обморока [95]. Лечение пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, сопровождающейся клиническими симптомами, включает назначение препаратов (верапамила, β -адреноблокаторов, дизопирамида^а) и нефармакологические

вмешательства (септальная миозектомия, DDD-стимуляция, спиртовая септальная абляция) у пациентов с обструктивными формами заболевания [96] (см. главу 28). Эти вмешательства направлены на ослабление симптомов и улучшение качества жизни, но в то же время они не способствуют увеличению выживаемости.

ВСС может произойти без предшествующих признаков или симптомов в начале заболевания, и в ряде случаев инициируется активной физической нагрузкой или участием в соревновательных видах спорта. Очень высокий риск ВСС ассоциирован с предшествующей остановкой сердца или спонтанной устойчивой ЖТ (ФЖ). Таким пациентам для вторичной профилактики внезапной смерти абсолютно рекомендована имплантация ИКД (см. табл. 30.4). В мультицентровом ретроспективном исследовании, проведенном среди больных с гипертрофической кардиомиопатией и высоким риском, оправданные срабатывания ИКД произошли у 25% пациентов только после трех лет наблюдения. У пациентов, которым ИКД был установлен в качестве средства вторичной профилактики (у лиц с предотвращенной внезапной смертью или устойчивой ЖТ или ФЖ), было отмечено 11% оправданных срабатываний ИКД в год по сравнению с 5% в год в группе больных, получавших первичную профилактику, основанную только на неинвазивных факторах риска.

В соглашении по гипертрофической кардиомиопатии, выпущенном Европейским обществом кардиологов и Американским кардиологическим колледжем, известные факторы риска возникновения ВСС разделены на большие и малые, определяемые в каждом конкретном случае [86] (табл. 30.7). Серьезность других симптомов, таких как одышка, боль в груди и плохая переносимость физической нагрузки, не коррелирует с увеличением риска ВСС. Имплантацию ИКД считают самым эффективным и надежным методом выбора и рекомендуют для лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и высоким риском ВСС [97-99]. Следует отметить, что у больных с ИКД, имплантированным для первичной профилактики, большую часть разрядов регистрируют при всего лишь одном факторе риска. Таким образом, у ряда пациентов существование единственного маркера высокого риска возникновения ВСС бывает достаточным для того, чтобы использовать имплантацию ИКД в профилактических целях [100]. Больные с гипертрофической кардиомиопатией, у которых отсутствуют факторы риска, имеют низкий риск ВСС. Им требуется клиническое наблюдение. Трудовую деятельность можно разрешить практически всем пациентам, но чрезмерные нагрузки и занятия соревновательными видами спорта следует исключить.

Таблица 30.7. Факторы риска возникновения внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии

Большие факторы риска
Предшествующая фибрилляция желудочков
Спонтанная устойчивая ЖТ
Семейный анамнез ВСС
Обморок
Толщина стенки ЛЖ более 30 мм
Патологическое изменение АД в ответ на физическую нагрузку
Неустойчивая ЖТ
Возможно у отдельных пациентов
ФП
Обструкция выходного тракта ЛЖ

Мутации высокой степени риска
Интенсивные занятия соревновательными видами спорта

Примечание. Изменено (с разрешения): Maron B.J., McKenna W.J., Gordon K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // Eur. Heart J. - 2003. - N. 24. - P. 1965-1991.

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ И КЛАПАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 21)

Согласно регистру заболеваний, у 1 тыс. взрослых людей в возрасте младше 65 лет без предшествующего анамнеза ВСС клапанные заболевания сердца были четвертой значимой причиной ВСС после ИБС, кардиомиопатий и нарушений проводимости [101]. Развитие признаков и симптомов дисфункции ЛЖ - основные предикторы ВСС. В настоящее время единственное зарегистрированное показание для установки ИКД у пациентов с клапанными заболеваниями сердца - остановка сердца или устойчивые желудочковые аритмии, сопровождаемые клиническими симптомами в анамнезе. Существует мало данных относительно первичной профилактики ВСС. Эффективность реконструкции или замены МК для снижения риска ВСС у больных с ПМК, тяжелой митральной регургитацией и серьезными желудочковыми аритмиями еще не установлена.

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ)

"Идиопатическая ЖТ" - неспецифический термин, объединяющий гетерогенную группу аритмий. Представление о сути этой проблемы возникло с тех пор, как она впервые была описана Галлаверденом (Gallavardin) [102] в 1922 г. У пациентов могут отсутствовать симптомы или существовать преходящие сердцебиения, головокружение или предобморочные состояния. Эти аритмии, за исключением быстрой полиморфной ЖТ или идиопатической ФЖ, происходящих на фоне наследуемых аритмических синдромов, редко бывают жизнеугрожающими. Основные механизмы включают *re-entry*, триггерную активность и катехоламинзависимый автоматизм. Идиопатическую ЖТ классифицируют в соответствии с клинической картиной (неустойчивая и устойчивая), провоцирующими факторами (например, физическая нагрузка), зоной происхождения (ЛЖ или ПЖ), ответом на антиаритмические препараты (например, аденозина фосфат или верапамил) или в соответствии с основным органическим заболеванием сердца (первичная электрическая болезнь или наследуемые заболевания миокарда).

ПОДДАЮЩАЯСЯ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ИЗ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Эта аритмия, также называемая постоянно-возвратной мономорфной ЖТ, обычно возникает в выходном тракте ПЖ, но приблизительно в 10-15% случаев она начинается в выходном тракте ЛЖ или других базальных отделах ЛЖ (например, в месте соединения АК и МК и митрального кольца) [103-105]. Обычно ее обнаруживают у женщин без органических изменений сердца. Она составляет до 70% всех идиопатических ЖТ, в большинстве случаев возникает спорадически, а не наследственно, в связи с чем такое состояние в основном рассматривают как первичную электрическую болезнь. Дифференциальная диагностика необходима в основном при умеренных или субклинических формах аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (рис. 30.30). Большинство данных свидетельствует о том, что в основе механизма развития идиопатической ЖТ выходного тракта лежит активность задержанных постдеполяризаций, обусловленных аденилатциклазой [106]. Обычно они представлены стресс-индуцированными аритмиями, но могут быть выражаться периодически повторяющимися ЭС (см. рис. 30.30) или неустойчивыми аритмиями (рис. 30.31) с тенденцией к возникновению в покое (постоянно-возвратная мономорфная ЖТ) или провоцируемыми только нагрузкой (тахикардия Галлавердена) [102]. Эти формы заболевания, по сути, - одна и та же аритмия. Идиопатическую тахикардию выходного тракта обычно хорошо переносят больные, вероятно, вследствие сохранной функции желудочка. Следовательно, ЖТ выходного тракта ПЖ имеет благоприятный долгосрочный прогноз по сравнению с ЖТ при органическом заболевании сердца. Она манифестирует ЖТ по типу БЛНПГ с отклонением ЭОС

вниз (см. рис. 30.30). Аритмия часто отвечает на лечение β -адреноблокаторами [107], соталолом [107, 108] или блокаторами медленных кальциевых каналов [93] и может поддаваться катетерным методам лечения [1, 109, 110].

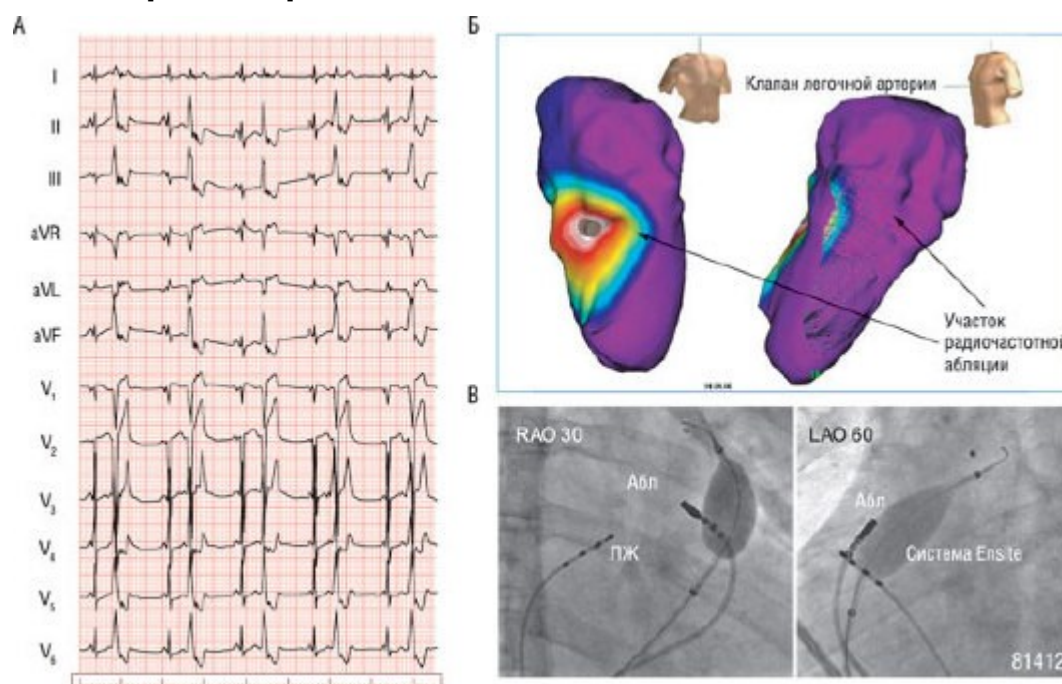


Рис. 30.30. Бесконтактное картирование симптомной желудочковой бигеминии из выходного тракта ПЖ (комплекс QRS при БЛНПГ и отклонением электрической оси вниз). А - мультиэлектродный катетер - часть бесконтактной системы картирования. Система позволяет картировать единичный комплекс. Мультиэлектродный катетер, заполненный изотоническим контрастным веществом, помещен в выходном тракте ПЖ (RAO/LAO, правые/левые передние косые проекции). При реконструкции удаленных сигналов система вычисляет электрограммы от 3000 эндокардиальных точек одновременно. Б - на изопотенциальной 3D-карте недеполяризованный миокард показан фиолетовым цветом. Карта также показывает участок самой ранней деполяризации (белый круг). В нем была проведена успешная радиочастотная абляция экстрасистол. Абляционный катетер расположен в точке абляции. В - диагностический катетер в ПП.

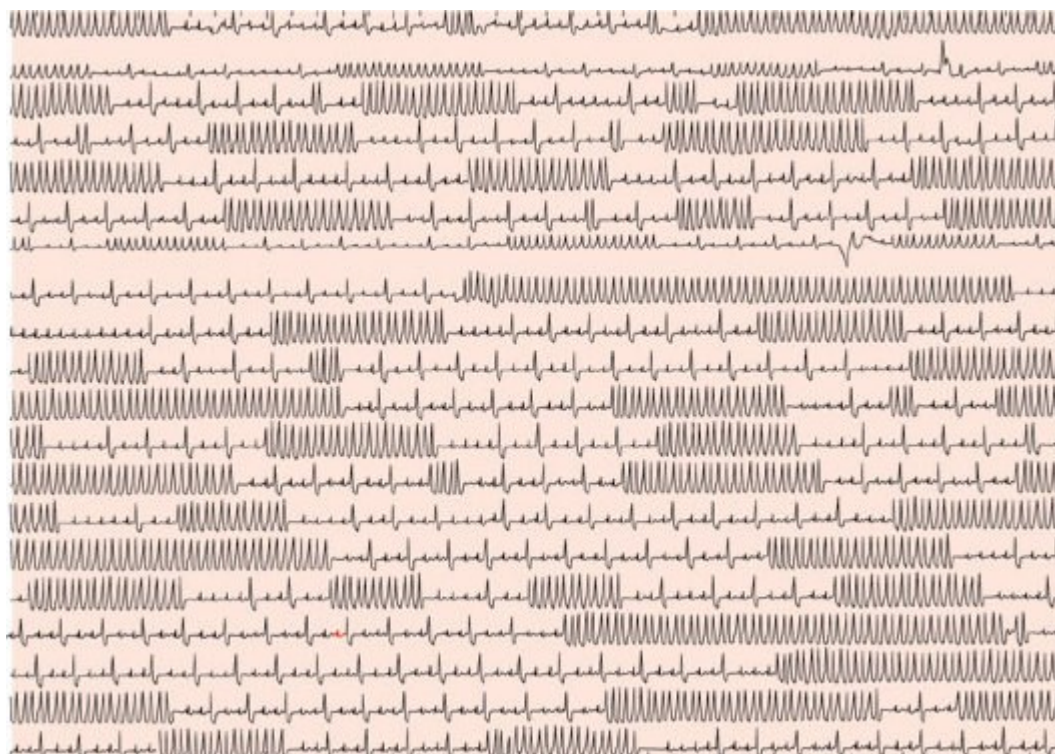


Рис. 30.31. Постоянно-возвратная мономорфная ЖТ у 34-летней женщины с идиопатической тахикардией выводного тракта.

ИДИПАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ИЗ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Эту аритмию чаще обнаруживают у пациентов молодого возраста и мужчин без органических заболеваний сердца [111, 112]. Аритмия имеет признаки БНПГ с относительно узкими (0,10-0,14 с) комплексами, быстронаправленными вниз зубцами *S* в прекардиальных отведениях и смещением ЭОС влево и вверх (рис. 30.32). Обычно ее индуцируют программной стимуляцией или инфузией изопроterenолола^Р. Считают, что в основе механизма развития идиопатической левофасцикулярной ЖТ лежит цикл *re-entry* или триггерная активность, вызванная задержанными постдеполяризациями [113]. Она возникает в перегородке или около нее, рядом с задней ветвью ЛНПГ [114-117]. Редко ЖТ возникает из передней ветви ЛНПГ [111] и, таким образом, приводит к возникновению признаков БПНПГ с отклонением ЭОС вправо. При лечении пациентов с клиническими симптомами достаточно рано рекомендовано выполнение катетерной абляции (см. рис. 30.32) [118]. Ее можно проводить с использованием картирования [114, 119], регистрации пресистолического потенциала волокон Пуркинье [119, 120] или диастолического потенциала во время ЖТ [116]. Идиопатическая левофасцикулярная ЖТ может отвечать на применение β -адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов [111, 121].

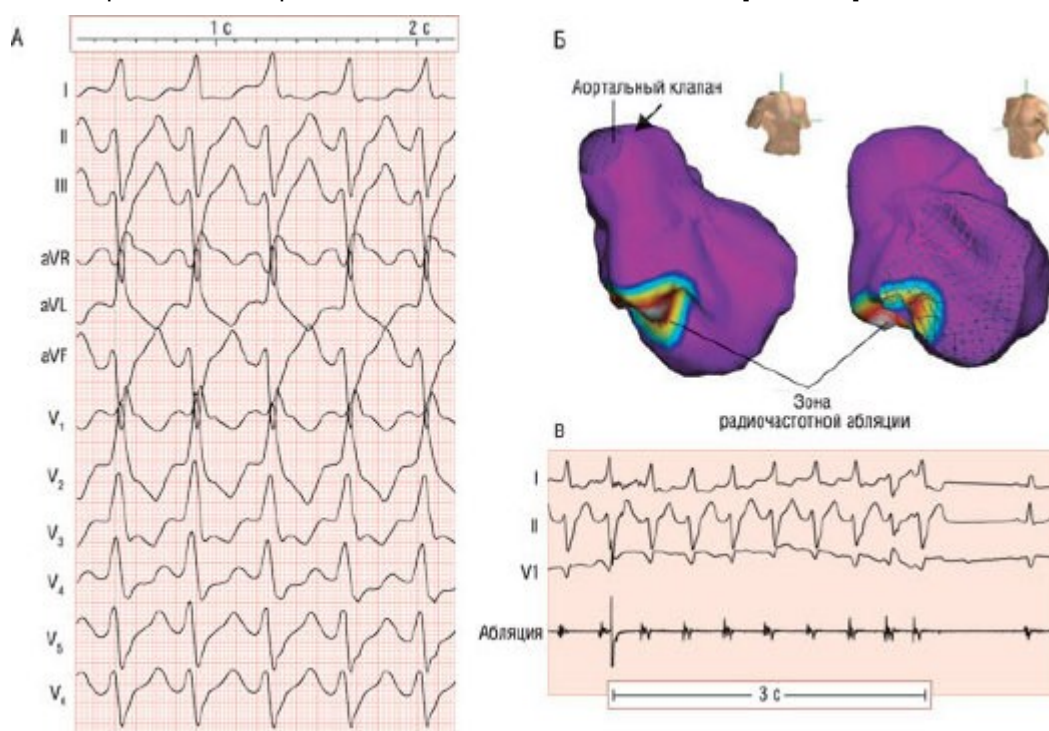


Рис. 30.32. Бесконтактное картирование идиопатической ЛЖ-тахикардии с признаками БНПГ и отклонением электрической оси влево (А): мультиэлектродный катетер был помещен в ЛЖ (Б). В дистальной части заднеинной ветви левой ножки радиочастотная абляция почти сразу купировала ЖТ (В), которая больше не возникала.

НЕПОДДАЮЩАЯСЯ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

Синдром удлиненного интервала Q-T характеризуется удлинением интервала Q-T на поверхностной ЭКГ (см. главу 9), неоднократными обморочными состояниями или внезапной смертью в результате двунаправленной ЖТ (см. рис. 30.12) [122-125]. На ЭКГ при синусовом ритме обычно регистрируют удлинение интервала Q-T. Кроме того, могут возникать изменения формы зубца *T* и хорошо различимая волна *U*.

Чем длиннее предыдущий сердечный цикл, тем более выражены изменения зубца *T* и волна *U* последующего комплекса (паузовзависимый феномен). Лечение паузовзависимой триггерной активности направлено на укорочение реполяризации. Необходимо отменить и запретить дальнейшим прием ЛС, удлиняющих интервал Q-T, и быстро устранить электролитные нарушения.

Купировать указанные аритмии позволяет в/в введение магния сульфата. Кроме того, феномен паузозависимости можно устранить предсердной или желудочковой стимуляцией или инфузией изопроterenола^P.

Синдром удлиненного интервала Q-T обнаруживают у одного из 7-10 тыс. живорожденных. Мутации поражают гены, кодирующие калиевые (синдром удлиненного интервала Q-T 1-го, 2-го, 5-го и 6-го типа, 1 и 2 вариант синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена), натриевые каналы (синдром удлиненного интервала Q-T 3-го типа) и анкирин Б (синдром удлиненного интервала Q-T 4-го типа), определяющий месторасположение и ответственный за фиксацию натриевого канала. У 30-40% пациентов с синдромом удлиненного интервала Q-T дефектов генов не обнаруживают, что указывает на большую гетерогенность генных локусов. На основании анализа заболевания у 647 пациентов Приори (Priori) и соавт. [126] разработали риск-стратификацию синдрома удлиненного интервала Q-T. Согласно этой схеме, высокий риск имеют пациенты с заболеванием 1-го типа, имеющие $Q-T_c$ более $500 \text{ мс}^{1/2}$, а также больные мужского пола, страдающие синдромом удлиненного интервала Q-T 2-го или 3-го типа, имеющие $Q-T_c$ более $500 \text{ мс}^{1/2}$. Недавнее исследование, проведенное среди пациентов в возрасте старше 40 лет, показало, что возникновение обморочных состояний в течение последних двух лет - важный фактор риска, а генотип больных с синдромом удлиненного интервала Q-T 3-го типа оказался самым сильным предиктором неблагоприятного прогноза [127].

Согласно последним рекомендациям [1], все пациенты с синдромом удлиненного интервала Q-T должны получать профилактическое лечение β -адреноблокаторами, но у больных с синдромом удлиненного интервала Q-T 3-го типа их эффективность ограничена. Применение β -адреноблокаторов приводит к достоверному снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий. В настоящее время информации о роли ИКД у пациентов с синдромом удлиненного интервала Q-T недостаточно, но его имплантацию считают целесообразной у пациентов с повторяющимися (несмотря на медикаментозное лечение) обморочными состояниями [36, 47] (см. табл. 30.4).

СИНДРОМ КОРОТКОГО ИНТЕРВАЛА Q-T (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)

Недавно был описан наследственный синдром, ассоциированный с ВСС у здоровых пациентов с неизменной структурой сердца - синдром короткого интервала Q-T [128, 129]. Его распространенность неизвестна. Синдром характеризуется укорочением интервала Q-T на ЭКГ (менее 0,32-0,35 с), случаями внезапной смерти в семье, сердцебиениями, обмороками и внезапной остановкой сердца в анамнезе. В настоящее время имплантация ИКД - единственный метод лечения этого синдрома. Первый опыт установки ИКД при синдроме короткого интервала Q-T свидетельствовал о высокой степени риска возникновения неоправданных срабатываний из-за ФП или детекции зубца T [130].

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)

Катехоламинергическая полиморфная ЖТ - клинически и генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся обмороками или ВСС после физического или эмоционального стресса у пациентов с неизменной структурой миокарда [131-136]. Документально подтвержденные аритмии включают двунаправленную ЖТ (см. рис. 30.13), полиморфную ЖТ и, в редких случаях, катехоламинергическую идиопатическую ФЖ. Смертность высока и к возрасту 30 лет достигает 30-50% [137]. В настоящее время лечение катехоламинергической полиморфной ЖТ включает применение β -адреноблокаторов [133, 138], антиаритмических препаратов и (или) установку ИКД. Эти рекомендации основаны на эмпирических данных или результатах серии нагрузочных (фармакологических) проб [137]. Согласно последним указаниям (см. табл. 30.4), имплантация ИКД рекомендована больным с обмороками и (или) доказанной ЖТ, продолжающейся на фоне применения β -адреноблокаторов.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

У 5-10% пациентов, выживших после остановки сердца, вызванной желудочковой аритмией, органическое поражение миокарда не было обнаружено. ФЖ и остановка сердца неизвестной этиологии редко происходят при отсутствии доказанных органических поражений миокарда, его ишемии, влияния ЛС, электролитных и метаболических нарушений и токсичности [139-142]. Эти случаи составляют около 6-12% всех внезапных смертей (вероятность возникновения в течение жизни - менее 0,5 случая на 10 тыс.) и чаще возникают у молодых людей в возрасте до 40 лет. У пациентов со здоровым сердцем ФЖ может быть следствием истинной первичной электрической болезни или первым симптомом кардиомиопатии. Таким образом, идиопатическая ФЖ - диагноз

исключения, и для обнаружения органического заболевания сердца необходимо выполнить полноценное расширенное обследование [143].

Согласно данным Хайсагуэрре (Haissaguerre) и соавт. [143], у пациентов с идиопатической ФЖ чаще обнаруживают синдром ранней реполяризации желудочков. В настоящее время методом лечения идиопатической ФЖ, направленным на предупреждение внезапной смерти от повторных эпизодов ФЖ, считают имплантацию ИКД. Лишь в одной работе сообщалось о высокой эффективности предотвращения индукции аритмии при ЭФИ, которую показал хинидин - антиаритмический препарат IA класса [142].

При идиопатической ФЖ методом выбора у ряда пациентов может быть катетерная абляция, направленная на устранение ЖЭС, происходящих из проводящей системы Пуркинье, которые служат триггерами полиморфной ЖТ [80].

СИНДРОМ БРУГАДА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 9)

В 1992 г. братья Бругада [144] описали новый клинический синдром, объединяющий паттерн ЭКГ - БПНПГ, элевацию сегмента ST в правых грудных отведениях (рис. 30.33) - и высокую распространенность ВСС у пациентов без органических заболеваний сердца. Этот синдром в дальнейшем назвали синдромом Бругада (см. главу 2). Заболевание манифестирует эпизодами полиморфной ЖТ, обмороками и остановкой сердца. Диагностические критерии были предложены и описаны в соглашении [145]. Они, главным образом, основаны на ЭКГ-признаках после исключения органического поражения сердца при детальном кардиологическом обследовании. ЭКГ-признаки синдрома Бругада могут быть транзиторными или скрытыми, но иногда они возникают при введении блокаторов натриевых каналов (аймалина, флекаинида^Р и др.) [146, 147], ваготонической стимуляции [148] или во время лихорадки [149] (приобретенный синдром Бругада).

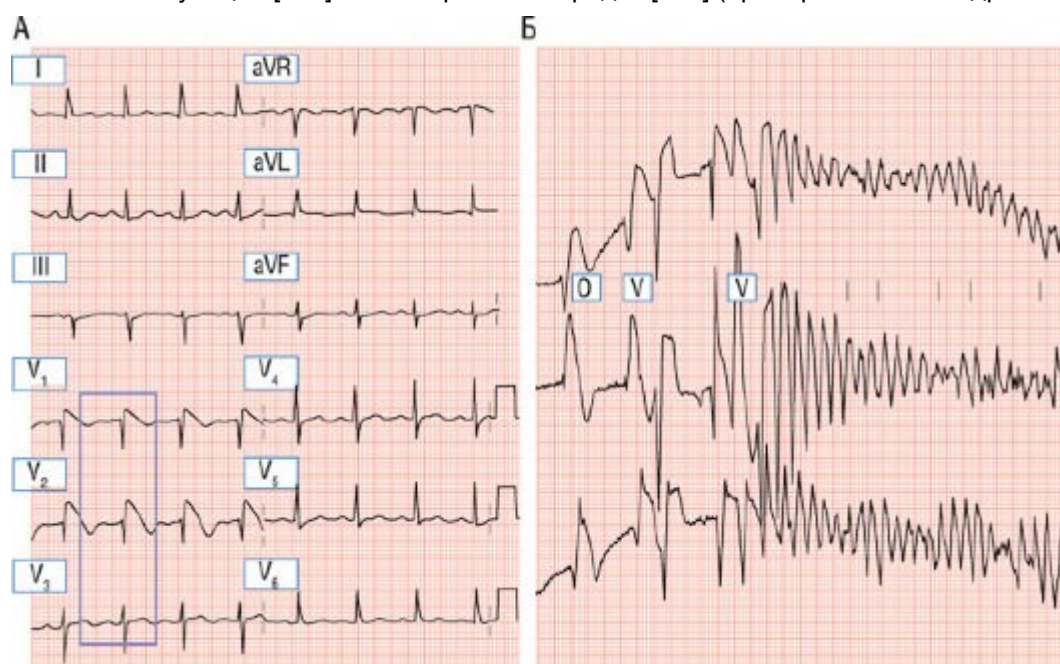


Рис. 30.33. ЭКГ реанимированного пациента с синдромом Бругада. А - заметна сводчатая элевация в виде свода сегмента ST с амплитудой волны J или амплитудой элевации сегмента ST около 0,2 мВ в их максимальных значениях с отрицательным зубцом Т, разделенных или не разделенных изолинией. Б - у пациентов с такой ЭКГ паттерном могут быть обмороки или ВСС, обусловленная полиморфной ЖТ с большой частотой желудочковых сокращений.

Диагностическое и прогностическое значение случайных находок, напоминающих синдром Бругада, на ЭКГ у бессимптомных пациентов и при отсутствии семейного анамнеза представляет противоречивую и нерешенную проблему принятия клинического решения [150]. Роль программированной электрической стимуляции для риск-стратификации становится предметом дискуссий. Недавний метаанализ [151, 152] не обнаружил никакой корреляции между рецидивами ЖТ (ФЖ) и возможностью индукции желудочковой тахикардии. Таким образом, тактика ведения и стратегия лечения пациентов неоднозначны, постоянно обсуждаются и совершенствуются. В настоящее время методом выбора для вторичной и первичной профилактики внезапной смерти при синдроме Бругада у пациентов с высоким риском служит ИКД [153, 154].

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ

Причиной желудочковых тахикардий могут быть сердечно-сосудистые или другие ЛС (в том числе средства безрецептурного отпуска). Такие аритмии могут даже привести к ВСС. Проаритмия - возникновение новой или усугубление уже существующей аритмии на фоне приема препарата в концентрации, которую считают нетоксичной. Она может развиваться у людей с органическими изменениями сердца или без них. Основные причины проаритмии - прием препаратов, непосредственно влияющих на ионные каналы сердца (например, сердечных гликозидов), удлиняющих интервал Q-T или блокирующих натриевые каналы. Доля пациентов с проаритмией, приводящей к внезапной смерти, и степень вклада проаритмии в проблему внезапной смерти неизвестны. Общие рекомендации по лечению основаны на исключении приема этих ЛС пациентами с высоким риском, распознавании синдромов медикаментозной (лекарственно-индуцированной) проаритмии и отмене препаратов, вызвавших развитие проаритмии.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

Влияние ЛС - самая частая причина развития синдрома удлиненного интервала Q-T (см. "Синдром удлиненного интервала Q-T"). Известно, что кроме антиаритмических препаратов большой спектр некардиологических средств (табл. 30.8) может вызвать удлинение интервала Q-T и развитие двунаправленной ЖТ (см. рис. 30.12). Двунаправленная ЖТ характеризуется полиморфной, обычно неустойчивой паузозависимой ЖТ, которая может возникать одновременно с чрезмерным удлинением интервала Q-T [27]. Она может ассоциироваться с обморочным эпизодом или способна трансформироваться в ФЖ. ЭКГ, зарегистрированная сразу до или после окончания полиморфной ЖТ, позволяет отличить двунаправленную ЖТ от другой полиморфной ЖТ, возникающей главным образом у пациентов с органическими изменениями сердца. Диагностическими особенностями двунаправленной ЖТ считают удлинение интервала Q-T, присутствие волн U перед началом или после окончания аритмии, относительно длинные интервалы сцепления или типичные начальные последовательности.

В случае приобретенного синдрома удлиненного интервала Q-T последовательность цикла короткий-длинный-короткий составляет типичный образец инициации двунаправленной ЖТ и может расцениваться как ее предиктор. Желудочковые преждевременные комплексы зачастую служат результатом увеличенных волн T/U после более длинных интервалов, например постэкстрасистолических пауз (см. рис. 30.12). Свойство препаратов вызвать двунаправленную ЖТ чрезвычайно вариабельно даже в пределах одного и того же класса ЛС [155]. Некоторые ЛС могут провоцировать двунаправленную ЖТ только в случае передозировки, при сочетанном назначении других препаратов, удлиняющих интервал Q-T или в присутствии факторов риска (например, при гипокалиемии), в то время как другие могут самостоятельно вызвать двунаправленную ЖТ даже при использовании обычных терапевтических доз и при отсутствии дополнительных факторов риска.

Таблица 30.8. Факторы риска, способствующие возникновению медикаментозной двунаправленной желудочковой тахикардии

Женский пол
Брадикардия
Удлинённый базовый интервал Q-T
Патологически пролонгированный интервал Q-T и Q-Tс в течение медикаментозного лечения
Лабильность T-волны
Изменения морфологии T-волны в течение медикаментозного лечения
Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия)
Высокие дозы или концентрация препаратов

Быстрые в/в инфузии
Использование препаратов, вмешивающихся в метаболизм средств, вызывающих двунаправленную ЖТ (например, ингибиторы ферментов цитохрома Р450, такие как эритромицин, кетоконазол и грейпфрутовый сок)
Гипертрофия сердца
Использование диуретиков
Недавнее РСТ ФП
Генетические факторы риска (например, бессимптомные или симптоматические носители мутаций, кодирующих калиевые и натриевые каналы)

ФАКТОРЫ РИСКА ДВУНАПРАВЛЕННОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Существует несколько факторов риска развития двунаправленной ЖТ, связанной с приемом ЛС. У пациентов с медикаментозной двунаправленной ЖТ до назначения ЛС обнаруживают удлинение (более 0,44 с) интервала $Q-T_c$. Его продолжительность у женщин выше, чем у мужчин. Кроме того, у первых вероятность патологического удлинения интервала $Q-T$ и возникновения двунаправленной ЖТ выше в 2-3 раза. У пациентов, имеющих в анамнезе указания на существование медикаментозной двунаправленной ЖТ, подобные эпизоды с высокой долей вероятности возникают и в дальнейшем, на фоне приема другого препарата, удлиняющего интервал $Q-T$. Приобретенное патологическое удлинение интервала $Q-T$ и двунаправленной ЖТ зарегистрировано у пациентов с различными заболеваниями сердца либо без них. Другие факторы риска, способные влиять на реполяризацию и снижать ее резерв, представлены в табл. 30.9. Препараты, увеличивающие интервал $Q-T$, и таким образом предрасполагающие к двунаправленной ЖТ, перечислены на интернет-сайтах, например, на www.qtdrugs.org.

ПРОФИЛАКТИКА ПРИОБРЕТЕННОЙ ДВУНАПРАВЛЕННОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Профилактика потенциально неблагоприятного ответа интервала $Q-T$ на прием ЛС состоит в тщательном и регулярном контроле ЭКГ. Особое внимание следует уделять чрезмерному удлинению интервала $Q-T$, его дисперсии [156] и внезапному возникновению изменений волны T (U), таких как отрицательная или зазубренная (двухфазная) волна T и значимая волна U .

ТОКСИЧНОСТЬ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Антиаритмические препараты чаще других вызывают токсичность, связанную с блокадой натриевых каналов, хотя и другие средства (например, антидепрессанты и кокаин) могут приводить к этому эффекту. При приеме блокаторов медленных натриевых каналов (например, флекаинид^Р, пропafenона и хинидина) побочные эффекты развиваются наиболее часто. Эти препараты обладают свойством расширять комплекс QRS даже при нормальной ЧСС из-за низкой скорости диссоциации. В отличие от двунаправленной ЖТ, развитие которой провоцирует медленная ЧСС, индукция ЖТ препаратом IC класса обусловлена их высокой частотой. В исследовании CAST [39] среди больных с частой ЖЭС после перенесенного ИМ, которым назначали флекаинид^Р, зарегистрирована более высокая смертность, чем среди пациентов, получающих плацебо. Блокаторы натриевых каналов могут также трансформировать ФП в ТП с АВ-проводимостью 1:1 и широкими комплексами QRS . Эту медикаментозную аритмию можно ошибочно расценить как ЖТ (см. рис. 30.2). Таким образом, при ФП использование препаратов, замедляющих АВ-проводимость, следует сочетать со средствами для профилактики частых желудочковых ответов в случае ТП.

У некоторых пациентов, получающих препараты, блокирующие натриевые каналы (особенно флекаинид^Р и пропafenон), может развиваться медленная и непрерывная ЖТ, которая иногда устойчива к кардиоверсии [1]. Такие ЖТ могут гемодинамически хорошо переноситься из-за медленной ЧСС, но могут перейти в гемодинамически значимую ЖТ или ФЖ и привести к летальному исходу. В такой ситуации прием антиаритмического препарата следует немедленно

прекратить. Гипертонический раствор хлорида натрия или бикарбонат натрия могут изменить замедление проводимости, купировать аритмию или ускорить ее [157].

ПРИОБРЕТЕННЫЙ СИНДРОМ БРУГАДА

Существует много препаратов и условий, приводящих к изменениям выносящего ионного тока, активного в конце фазы I потенциала действия, и, как было сказано ранее, вызывающих преходящую элевацию сегмента ST, подобную таковой при синдроме Бругада (см. "Синдром Бругада"). Неизвестно, позволяет ли эта приобретенная форма синдрома Бругада обнаружить пациентов с клинически бессимптомным вариантом синдрома (стертая форма), или это один из вариантов большого спектра реакций на блокаторы натриевых каналов. В большинстве публикаций говорится о том, что для приобретенного синдрома Бругада характерный I тип ЭКГ-паттерна исчезает после отмены препаратов и его нельзя воспроизвести в дальнейшем тестами с флекаинидом^Р.

Среди антиаритмиков препараты IC класса наиболее эффективно увеличивают или демаскируют элевацию сегмента ST из-за выраженного блокирующего влияния на входящий натриевый ток, поэтому их используют с диагностической целью у пациентов с синдромом Бругада и транзиторными изменениями на ЭКГ. Антиаритмические препараты IA класса (например, аймалин, прокаинамид, дизопирамид^А), демонстрирующие меньшее блокирующее влияние на входящий натриевый ток из-за более быстрой диссоциации препарата, вызывают менее выраженную элевацию сегмента ST, чем препараты IC класса [147]. Следует особо отметить, что хинидин - еще один препарат класса IA, нормализующий элевацию сегмента ST вследствие относительно сильного блокирующего влияния на калиевый ток. Именно поэтому его используют при медикаментозном лечении синдрома Бругада (см. главу 9). Есть сообщения, что некоторые психотропные препараты, включая трициклические (например, амитриптилин, нортриптилин^А, дезипрамин^А, кломипрамин) и тетрациклические антидепрессанты (например, мапротилин), фенотиазины (например, циамамазин^А) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин) демаскируют элевацию сегмента ST, подобную таковой при синдроме Бругада, вторичную к блокаде входящего натриевого тока и связанную с передозировкой этих ЛС. Все это может служить важным механизмом развития медикаментозной ВСС у пациентов, получающих постоянное лечение антидепрессантами и нейрореплептиками.

РЕАНИМАЦИЯ

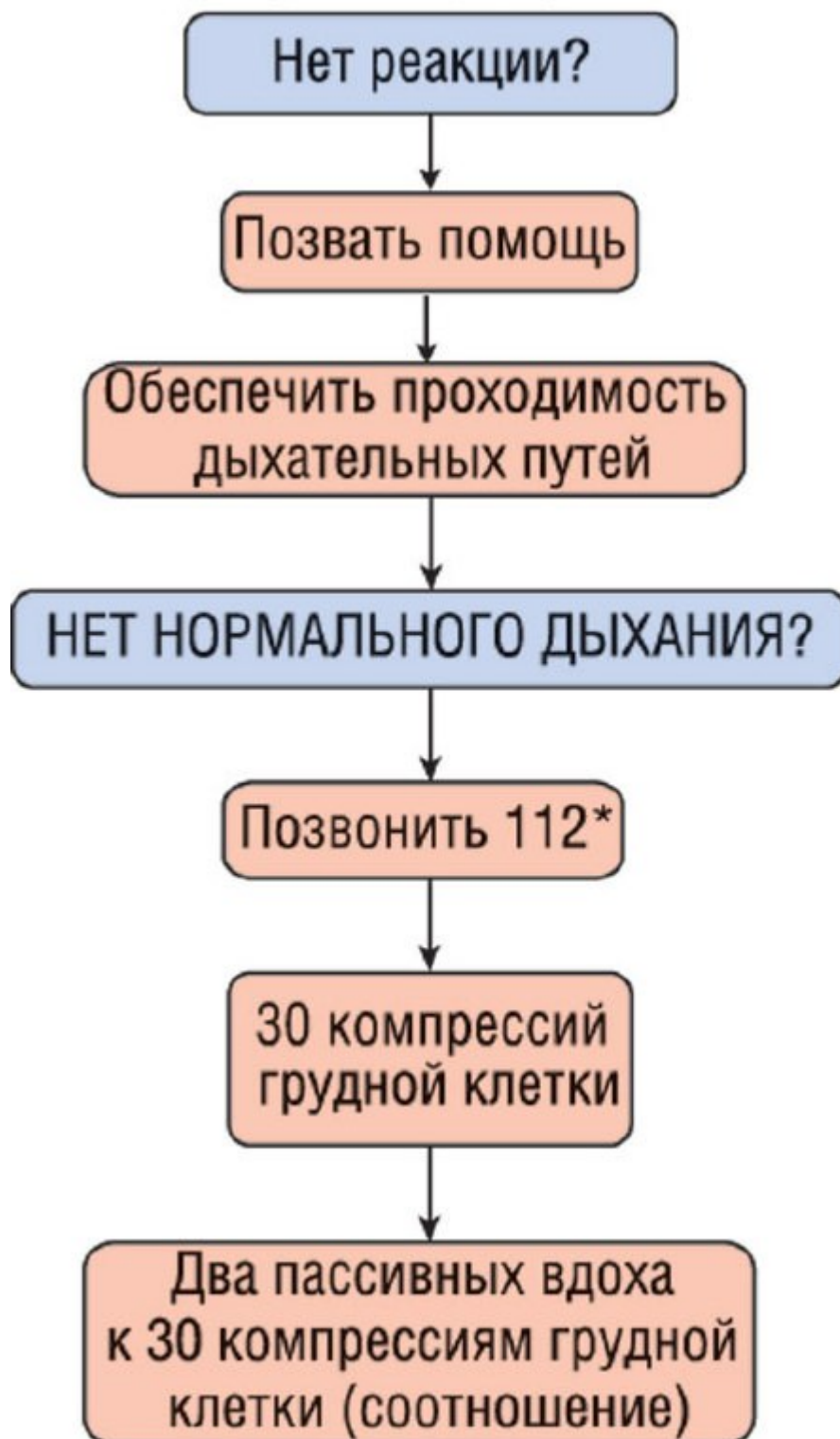
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ

Выживаемость после остановки сердца, произошедшей вне лечебного учреждения, по-прежнему крайне невелика. Как правило, она во многом зависит от особенностей остановки сердца (сердечная или другая этиология, ФЖ или электрическая активность с отсутствием пульса, ранее известная как электромеханическая диссоциация сердца) и состояния пациента до этого момента. До внедрения в практику автоматического наружного дефибриллятора только у 15% всех пациентов, перенесших внебольничную остановку сердца, отмечали восстановление спонтанного кровообращения и доставляли их в больницу живыми, но только половина из них доживала до выписки (5-7%). Процент выживаемости намного выше, если причиной остановки сердца была доказанная ФЖ. В регионах с внедренными программами ранней дефибрилляции ФЖ обнаруживали у большего числа пациентов, что связано с укорочением времени прибытия или использованием автоматических дефибрилляторов. Есть сообщения, что в этих случаях доля пациентов, выписавшихся из больницы, достигала 20-25% [158, 159].

В большинстве случаев остановка сердца происходит дома, у мужчин в возрасте старше 50 лет и в дневное время. Как было недавно показано, знание профиля пациентов с остановкой сердца становится полезным для определения контингента потенциальных свидетелей указанных событий. Именно эти люди - основная целевая группа из числа непрофессионалов, подходящая для обучения сердечно-легочной реанимации.

Европейские рекомендации 2005 г. по базовым реанимационным мероприятиям [160, 161] по сути служат шагом к упрощению процедуры выполнения сердечно-легочной реанимации, что позволяет сделать более доступным обучение обычного населения. Ее основные принципы представлены на рис. 30.34 и 30.35. После сердечно-легочной реанимации следует провести базовые реанимационные мероприятия. Такие рекомендации были созданы и регулярно обновляются Европейским советом по реанимации, Американской ассоциацией кардиологов и другими организациями [160, 162].

Базовые реанимационные мероприятия у взрослых



* или национальный (местный) телефон службы спасения

Рис. 30.34. Основные принципы базовых реанимационных мероприятий в соответствии с рекомендациями Европейского совета по реанимации 2005 г.



Рис. 30.35. Основные принципы расширенных реанимационных мероприятий в соответствии с рекомендациями Европейского совета по реанимации 2005 г.

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАНИМАЦИИ

Остановка сердца чаще всего обусловлена ФЖ, которая не заканчивается спонтанно. Когда ФЖ продолжается более 3-4 мин, развивается необратимое повреждение ЦНС и других систем органов, что сказывается на выживаемости даже в случае успешной дефибрилляции. Соответственно наиболее важным способом предотвращения смерти от остановки сердца становится как можно более раннее начало купирования ФЖ с помощью немедленной дефибрилляции [163]. Подсчитано, что каждую минуту задержки дефибрилляции доля выживших снижается на 7-10%, даже если сразу начата сердечно-легочная реанимация. Связь между временем задержки дефибрилляции и выживаемостью в значительной степени объясняет различия показателей выживаемости в различных опубликованных исследованиях. В регионах с высоким уровнем выживаемости отмечено более короткое время задержки до проведения дефибрилляции. Например, до первоначальной разработки системы общественной неотложной помощи в г. Сиэтле [163] внебольничная остановка сердца практически всегда заканчивалась летальным исходом.

Термином "дефибрилляция" обозначают обратное развитие фибрилляции, не шок, а именно ее прекращение. Его не следует путать с другими исходами реанимации, такими как перфузионный ритм (нормализация сократимости сердца), восстановление спонтанного кровообращения, доставка в больницу или выписка выжившего [164]. Эти конечные точки (исходы) возникают во время реанимации как следствие многих других переменных (различных состояний или действий), таких как коллапс во время шока или применение медикаментозного лечения во время проведения реанимации. Эти различные конечные точки (исходы) следует принимать во внимание при рассмотрении результатов клинических исследований.

Дефибрилляция состоит из прохождения адекватного электрического тока (в амперах) через сердце. Две составляющих - выбор энергии (в джоулях), трансторакальный импеданс (в омах) - обуславливают эффективное прохождение тока. Факторы, определяющие трансторакальный импеданс (сопротивление электрическому току), включают выбор энергии, размер электродов, материал, из которого сделана поверхность пластин, число предыдущих шоков и временной интервал между ними, размер грудной клетки, фазу дыхания и давление на электроды пластин [165].

Новые дефибрилляторы, в том числе автоматический наружный дефибриллятор, могут генерировать импульсы монофазной и бифазной формы. Импульс монофазной формы передает электрический ток преимущественно одной полярности: направление электрического тока идет в одну сторону. Рекомендуемая энергия монофазных импульсов - 360 Дж. Двухфазный импульс представляет последовательность из двух импульсов разной полярности (электрический ток в положительном направлении определенной продолжительности, меняющий направление на противоположное за оставшееся время электрического разряда). Полярность второго направления противоположна первому. Первый успешный опыт применения двухфазных импульсов отмечен при использовании ИКД [166]. Впоследствии многие исследования с использованием имплантируемых, а также наружных бифазных дефибрилляторов наглядно продемонстрировали превосходство двухфазных импульсов-шоков над монофазными при купировании ФЖ [167].

МОБИЛЬНЫЕ АВТОМАТИЧЕСКИЕ ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ

Мобильный автоматический дефибриллятор - устройство, похожее на жилет и носимое под одеждой, непрерывно мониторирует ритм и автоматически осуществляет электрический шок при ЖТ. В основном его используют пациенты с временным высоким риском развития ФЖ (например, больные, ожидающие трансплантацию сердца, или пациенты, которым требуется временное удаление инфицированного имплантированного дефибриллятора).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАНИМАЦИИ

Использование многих ЛС, рекомендованных предыдущими руководствами по реанимации, зачастую не обосновано. В большинстве последних руководств по проведению кардиореанимационных мероприятий рекомендовано только назначение эпинефрина. Введение бикарбоната натрия не рекомендовано, поскольку ни одно проспективное рандомизированное исследование не продемонстрировало улучшение выживаемости при использовании буферных средств во время сердечно-легочной реанимации [168, 169]. В этой связи самые большие дискуссии связаны с использованием антиаритмических препаратов для улучшения результатов лечения у больных с остановкой сердца. По данным литературы, нет никаких доказательств того, что назначение лидокаина, бретилия^Р или прокаинамида оказывает какой-либо положительный эффект в ходе реанимации.

В то же время два проспективных рандомизированных контролируемых исследования убедительно свидетельствуют о том, что в/в введение амиодарона может повысить шансы на выживание до госпитализации [170]. Таким образом, его назначение было включено в последние рекомендации Европейского совета по реанимации [170].

АВТОМАТИЧЕСКИЙ НАРУЖНЫЙ ДЕФИБРИЛЛЯТОР

Использование автоматического наружного дефибриллятора (АНД) - одно из ключевых звеньев в проблеме выживаемости. АНД были впервые разработаны в конце 70-х годов. В начале 80-х годов начато их использование при оказании догоспитальной помощи в различных регионах США и Великобритании. С этого времени исследованиями было доказано, что АНД - одни из наиболее успешных технологических инноваций в неотложной кардиологической помощи. Устройство АНД включает систему автоматического анализа ритма и систему нанесения шока. АНД автоматически анализирует ритм пациента и "советует" применение шока. Полностью автоматизированные наружные дефибрилляторы не требуют нажатия кнопки "шок", но доступны только в определенных ситуациях. Обычно используемый АНД правильнее назвать "полуавтоматическим", поскольку оператор должен нажать кнопку "разряд" для нанесения электрического разряда. АНД запрограммирован на обнаружение и анализ многочисленных свойств поверхностного сигнала ЭКГ с помощью очень сложных микропроцессорных систем. Частота, амплитуда, наклон или морфология волны (зубца) - свойства электрического сигнала ЭКГ, которые анализируются для классификации ритма, требующего шока. Когда распознается ритм, при котором необходимо нанести разряд, АНД заряжается и нанесение шока становится возможным.

Некоторые устройства запрограммированы для распознавания движений пациента (самопроизвольных или другими людьми) и фильтрации их из анализа ЭКГ. Диагностическая точность АНД высока: специфичность диагностического алгоритма нахождения ФЖ достигает 100%, а чувствительность - около 90-92%. Ошибка возможна только при мелковолновой ФЖ, которая практически предшествует асистолии [171]. Достаточно редко сообщалось о нанесении шоков при отсутствии ФЖ (ЖТ), когда АНД ошибочно использовали у пациентов без остановки сердца. Тем не менее эти события редки, вызваны неправильным использованием устройства самим оператором и не связаны с низкой диагностической точностью АНД. АНД следует применять только у пациентов без сознания, дыхания и признаков кровообращения.

Польза увеличения выживаемости, связанная с ранней дефибрилляцией с помощью АНД, была недавно продемонстрирована в крупном рандомизированном мультицентровом исследовании [172]. Исследование PAD (The Public Access Defibrillation) с использованием доступных в общественных местах дефибрилляторов охватило более 19 тыс. добровольных специалистов оперативного реагирования в 993 общественных местах в США. Половина из этих респондентов обучалась только сердечно-легочной реанимации, а другая половина - сердечно-легочной реанимации и использованию АНД. Лиц, доживших до выписки из больницы, было больше там, где имелись добровольцы, обучавшиеся сердечно-легочной реанимации с использованием АНД (30 выживших из 128 случаев остановки сердца), нежели там, где были добровольцы, обучавшиеся только сердечно-легочной реанимации (15 из 107; относительный риск 2,0, 95% ДИ 1,07-3,77, $p=0,03$). Неоправданных шоков в исследовании не было. Таким образом, эта работа подтвердила концепцию обучения неспециалистов, способных к безопасному и эффективному использованию АНД.

Исходя из результатов контролируемых исследований [163, 166, 171-178], специалистов экстренного реагирования, сталкивающихся со случаями остановки сердца, которым необходимо пройти обучение по использованию АНД в соответствии с последними руководствами Европейского общества кардиологов, можно разделить на следующие категории:

- обычные службы экстренного реагирования;
- персонал скорой помощи;
- другие службы экстренного реагирования (пожарные, полиция, персонал служб безопасности, экипаж самолетов, люди, обученные оказанию первой помощи);
- люди, которые могут стать необходимыми для оказания помощи (обученные на работе и в общественных местах и семьи больных с повышенным риском).

Те же руководства рекомендуют, чтобы:

- каждая бригада скорой медицинской помощи имела в машине дефибриллятор и сотрудников, умеющих им пользоваться;
- дефибрилляция была одним из базовых навыков врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения;

- дефибрилляторы были повсеместно размещены в отделениях стационара;
- была изучена практическая целесообразность и эффективность обучения и допуска непрофессиональных спасателей к проведению дефибрилляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних десятилетий заметно изменилось понимание клинической проблемы ЖТ и ВСС. Когда около 40 лет назад начинались внутрисердечные стимуляционные исследования, никто не мог предсказать прогресс, начавшийся спустя годы. Область экспериментальных и клинических исследований ЖТ и ВСС остается одним из самых идеальных примеров значения выражения "от эксперимента до клинических исследований" и наоборот. Понимание и ведение пациентов с ЖТ и ВСС резко изменились. Важность установки ИКД для первичной профилактики ВСС непрерывно повышается. Несмотря на это, в Европе, США и других развитых странах ВСС представляет важную проблему. Одна из сложностей состоит в распознавании людей, подвергающихся риску развития жизнеугрожающих ЖТ и ВСС.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Достижения фундаментальных и клинических исследований за прошедшие 40 лет привели к огромному увеличению базы знаний относительно патофизиологии ЖТ и ВСС, идентификации пациентов с риском этих событий, разработке вторичных и первичных профилактических методов лечения. Это понимание проблемы ВСС не только среди пациентов с ССЗ, но и среди общей популяции населения привело к лучшим способам обеспечения основной и расширенной поддержки жизнедеятельности сердца при его остановке. Несомненно, вехой в этом отношении стало внедрение в практику АНД.

Длительные экспериментальные и клинические исследования, вероятно, приведут к еще лучшему пониманию молекулярных и генетически детерминированных факторов, предрасполагающих к ВСС. Основываясь на данных патофизиологических заключений, возможно развитие методов для риск-стратификации пациентов, позволяющих спланировать профилактическое лечение пациентам с самым высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Промышленность продолжит играть главную роль в усовершенствовании технологии, особенно относительно установки ИКД. Одна из самых больших проблем - разработка безэлектродных устройств, поскольку сложность использования электродов расценивают как "ахиллесову пяту" в применении ИКД.

Наконец, возможно, самые существенные достижения в борьбе против ВСС будут получены от совершенствования профилактического лечения ИБС. Несомненно, профилактика ВСС у значительного числа людей окажет большое влияние на распространенность внегоспитальной остановки сердца и ВСС. Смысл этих мероприятий можно лучше всего выразить цитатой Мишеля Миrowsки (Michel Mirowski), изобретателя ИКД: "Колдобины на дороге - не ямы, они и есть дорога!".

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Список препаратов, удлиняющих интервал Q-T по группам риска. Доступен в центре обучения и исследований по лечению в Аризоне (Arizona CERT: Center for Education and Research on Therapeutics): <http://www.qtdrugs.org>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Epstein A.E., Dimarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons // Circulation. - 2008. - N 117. - P. 350-408.

Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention // Circulation. - 2008. - N 118. - P. 1497-1518.

Handley A.J., Koster R., Monsieurs K. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators // Resuscitation. - 2005. - N 67. - P. 7-23.

Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology // Cardiovasc. Res. - 2000. - N 47. - P. 219-233.

Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // Eur. Heart J. - 2003. - N 24. - P. 1965-1991.

Nolan J.P., Deakin C.D., Soar J. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support // Resuscitation. - 2005. - N 67. - P. 39-86.

Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology // Europace. - 2002. - N 4. - P. 3-18.

Priori S.G., Zipes D.P. (eds.). Sudden Cardiac Death. - Malden, MA: Blackwell Publishing, 2006.

Soar J., Deakin C.D., Nolan J.P. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances // Resuscitation. - 2005. - N 67. - P. 135-170.

Task Force for cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // Eur. Heart J. - 2007. - N 28. - P. 2256-2295.

Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Eur. Heart J. - 2006. - N 27. - P. 2099-2140.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Eur. Heart J. - 2006. - N. 27. - P. 2099-2140.

2. Vertesi L. The paramedic ambulance: a Canadian experience // Can. Med. Assoc. J. - 1978. - N. 119. - P. 25-29.

3. Bachman J.W., McDonald G.S., O'Brien P.C. A study of out-of-hospital cardiac arrests in northeastern Minnesota // JAMA. - 1986. - N. 256. - P. 477-483.

4. Becker L.B., Smith D.W., Rhodes K.V. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates // Ann. Emerg. Med. - 1993. - N. 22. - P. 86-91.

5. De Vreede-Swagemakers J.J., Gorgels A.P., Dubois-Arbouw W.I. et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - N. 30. - P. 1500-1505.

6. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I // Circulation. - 1999. - N. 99. - P. 1978-1983.

7. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk // Circulation. - 1992;. - N. 85. - P. 2-10.

8. Cupples L.A., Gagnon D.R., Kannel W.B. Long- and short-term risk of sudden coronary death // Circulation. - 1992. - P. 85. - P. 11-18.

9. Wannamethee G., Shaper A.G., Macfarlane P.W. et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men // Circulation. - 1995. - N. 91. - P. 1749-1756.

10. Priori S.G., Zipes D.P. Sudden cardiac death. - Malden, MA: Blackwell Publishing, 2006.
11. Davies M.J. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology // Circulation. - 1992. - N. 85. - P. 19-24.
12. Taylor A.J., Burke A.P., O'Malley P.G. et al. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death // Circulation. - 2000. - N. 101. - P. 1243-1248.
13. Schwartz P.J. Stillbirths, sudden infant deaths, and long-QT syndrome: puzzle or mosaic, the pieces of the Jigsaw are being fitted together // Circulation. - 2004. - N. 109. - P. 2930-2932.
14. Schwartz P.J., Priori S.G., Dumaine R. et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome // N. Engl. J. Med. - 2000. - N. 343. - P. 262-267.
15. Schwartz P.J., Priori S.G., Bloise R. et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome // Lancet. - 2001. - N. 358. - P. 1342-1343.
16. Akhtar M., Shenasa M., Jazayeri M. et al. Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem // Ann. Intern. Med. - 1988. - N. 109. - P. 905-912.
17. Baerman J.M., Morady F., DiCarlo L.A. Jr. et al. Differentiation of ventricular tachycardia from supraventricular tachycardia with aberration: value of the clinical history // Ann. Emerg. Med. - 1987. - N. 16. - P. 40-43.
18. Eckardt L., Breithardt G., Kirchhof P. Approach to wide complex tachycardias in patients without structural heart disease // Heart. - 2006. - N. 92. - P. 704-711.
19. Marriott H.J. Differential diagnosis of supraventricular and ventricular tachycardia // Geriatrics. - 1970. - N. 25. - P. 91-101.
20. Kindwall K.E., Brown J., Josephson M.E. Electrocardiographic criteria for ventricular tachycardia in wide complex left bundle branch block morphology tachycardias // Am. J. Cardiol. - 1988. - N. 61. - P. 1279-1283.
21. Wellens H.J., Bar F.W., Lie K.I. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex // Am. J. Med. - 1978. - N. 64. - P. 27-33.
22. Kremers M.S., Black W.H., Wells P.J. et al. Effect of preexisting bundle branch block on the electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia // Am. J. Cardiol. - 1988. - N. 62. - P. 1208-1212.
23. Wellens H.J. Electrophysiology: Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia // Heart. - 2001. - N. 86. - P. 579-585.
24. Vereckei A., Duray G., Szenasi G. et al. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia // Heart Rhythm. - 2008. - N. 5. - P. 89-98.
25. Coumel P., Leclercq J.F., Attuel P. et al. The QRS morphology in post-myocardial infarction ventricular tachycardia. A study of 100 tracings compared with 70 cases of idiopathic ventricular tachycardia // Eur. Heart J. - 1984. - N. 5. - P. 792-805.
26. Kamakura S., Shimizu W., Matsuo K. et al. Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from right and left ventricular outflow tract by body surface ECG // Circulation. - 1998. - N. 98. - P. 1525-1533.
27. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology // Cardiovasc. Res. - 2000. - N. 47. - P. 219-233.
28. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: A second frontier // Circulation. - 1985. - N. 72. - P. 681-685.
29. Stevenson W.G., Middlekauff H.R., Stevenson L.W. et al. Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment therapy of advanced heart failure // Am. Heart J. - 1992. - N. 124. - P. 123-130.
30. Myerburg R.J., Stewart J.W., Hoffman B.F. Electrophysiological properties of the canine peripheral A-V conducting system // Circ. Res. - 1970. - N. 26. - P. 361-378.
31. Wellens H.J., Durrer D. Supraventricular tachycardia with left aberrant conduction due to retrograde invasion into the left bundle branch //

Circulation. - 1968. - N. 38. - P. 474-479.

32.Gouaux J.L., Ashman R. Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia // Am. Heart J. - 1947. - N. 34. - 366 p.

33.Pappone C., Manguso F., Santinelli R. et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome // N. Engl. J. Med. - 2004. - N. 351. - P. 1197-1205.

34.Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // N. Engl. J. Med. - 1996. - N. 335. - P. 1933-1940.

35.Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. - 2002. - N. 346. - P. 877-883.

36.Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention // Circulation. - 2008. - N. 118. - P. 1497-1518.

37.Zimetbaum P.J., Buxton A.E., Batsford W. et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial // Circulation. - 2004. - N. 110. - P. 766-769.

38.Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - N. 34. - P. 912-948.

39.Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators // N. Engl. J. Med. - 1989. - N. 321. - P. 406-412.

40.Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators // N. Engl. J. Med. - 1999. - N. 341. - P. 1882-1890.

41.Hohnloser S.H., Ikeda T., Bloomfield D.M. et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation // Lancet. - 2003. - N. 362. - P. 125-126.

42.La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // Lancet. - 1998. - N. 351. - P. 478-484.

43.La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials // Circulation. - 2001. - N. 103. - P. 2072-2077.

44.Camm A.J., Pratt C.M., Schwartz P.J. et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification // Circulation. - 2004. - N. 109. - P. 990-996.

45.Watanabe M.A., Marine J.E., Sheldon R. et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence // Circulation. - 2002. - N. 106. - P. 325-330.

46.Marill K.A., de Souza I.S., Nishijima D.K. et al. Amiodarone is poorly effective for the acute termination of ventricular tachycardia // Ann. Emerg. Med. - 2006. - N. 47. - P. 217-224.

47.Epstein A.E., Dimarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons // Circulation. - 2008. - N. 117. - P. 350-408.

48.Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S. et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone // Circulation. - 2000. - N. 101. - P. 1297-1302.

- 49.Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) // *Circulation*. - 2000. - N. 102. - P. 748-754.
- 50.The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - N. 337. - P. 1576-1583.
- 51.Bokhari F., Newman D., Greene M. et al. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) // *Circulation*. - 2004. - N. 110. - P. 112-116.
- 52.Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study // *Eur. Heart J.* - 2000. - N. 21. - P. 2071-2078.
- 53.Sheldon R., Connolly S., Krahn A. et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study // *Circulation*. - 2000. - N. 101. - P. 1660-1664.
- 54.Knight B.P., Goyal R., Pelosi F. et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - N. 33. - P. 1964-1970.
- 55.Fonarow G.C., Feliciano Z., Boyle N.G. et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - N. 85. - P. 981-985.
- 56.Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - N. 332. - P. 80-85.
- 57.Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - N. 333. - P. 1670-1676.
- 58.Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - N. 341. - P. 709-717.
- 59.Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N Engl J Med.* - 2003. - N. 348. - P. 1309-1321.
- 60.Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - N. 318. - P. 129-133.
- 61.Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // *Lancet*. - 1999. - N. 354. - P. 447-455.
- 62.Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. Beta blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction // *Brit. Med. J.* - 2000. - N. 320. - 581 p.
- 63.Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // *Br. Med. J.* - 1999. - N. 318. - P. 1730-1737.
- 64.Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - N. 339. - P. 489-497.
- 65.Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT // *Lancet*. - 1997. - N. 349. - P. 667-674.
- 66.Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials // *Lancet*. - 1997. - N. 350. - P. 1417-1424.
- 67.Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - N. 352. - P. 225-237.

- 68.Eckardt L., Breithardt G. Is there a role for amiodarone in the era of the implantable cardioverter-defibrillator? // Heart Rhythm. - 2006. - N. 3. - P. 484-487.
- 69.Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators // N. Engl. J. Med. - 1999. - N. 341. - P. 1882-1890.
- 70.Moss A.J. Implantable cardioverter defibrillator therapy: in sickest patients benefit the most // Circulation. - 2000. - N. 101. - P. 1638-1640.
- 71.Moss A.J., Fadi Y., Zareba W. et al. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease // Am. J. Cardiol. - 2001. - N. 88. - P. 516-520.
- 72.Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2004. - N. 350. - P. 2151-2158.
- 73.Desai A.S., Fang J.C., Maisel W.H. et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. - 2004. - N. 292. - P. 2874-2879.
- 74.Bigger J.T. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery // N. Engl. J. Med. - 1997. - N. 337. - P. 1569-1575.
- 75.Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2004. - N. 351. - P. 2481-2488.
- 76.Wilber D.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction // Circulation. - 2004. - N. 109. - P. 1082-1084.
- 77.Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial // JAMA. - 2006. - N. 295. - P. 165-171.
- 78.Schron E.B., Exner D.V., Yao Q. et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks // Circulation. - 2002. - N. 105. - P. 589-594.
- 79.Moss A.J., Greenberg H., Case R.B. et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator // Circulation. - 2004. - N. 110. - P. 3760-3765.
- 80.Haissaguerre M., Shoda M., Jais P. et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation // Circulation. - 2002. - N. 106. - P. 962-967.
- 81.Schreieck J., Zrenner B., Deisenhofer I. et al. Rescue ablation of electrical storm in patients with ischemic cardiomyopathy: a potential-guided ablation approach by modifying substrate of intractable, unmappable ventricular tachycardias // Heart Rhythm. - 2005. - N. 2. - P. 10-14.
- 82.Exner D.V., Pinski S.L., Wyse D. et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial // Circulation. - 2001. - N. 103. - P. 2066-2071.
- 83.Bansch D., Oyang F., Antz M. et al. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction // Circulation. - 2003. - N. 108. - P. 3011-3016.
- 84.Silva R.M., Mont L., Nava S. et al. Radiofrequency catheter ablation for arrhythmic storm in patients with an implantable cardioverter defibrillator // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - N. 27. - P. 971-975.
- 85.Pacifico A., Hohnloser S.H., Williams J.H. et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group // N. Engl. J. Med. - 1999. - N. 340. - P. 1855-1862.
- 86.Issa Z.F., Zhou X., Ujhelyi M.R. et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model // Circulation. - 2005. - N. 111. - P. 3217-3220.
- 87.Issa Z.F., Ujhelyi M.R., Hildebrand K.R. et al. Intrathecal clonidine reduces the incidence of ischemia-provoked ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model // Heart Rhythm. - 2005. - N. 2. - P. 1122-1127.
- 88.Marcus F.I., Fontaine G.H., Guiraudon G. et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases // Circulation. - 1982. - N. 65. - P. 384-398.

89. Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation // *Circulation*. - 2000. - N. 101. - P. 101-106.
90. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - N. 318. - P. 129-133.
91. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // *Br. Heart J.* - 1994. - N. 71. - P. 215-218.
92. Gerull B., Heuser A., Wichter T. et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Nat. Genet.* - 2004. - N. 36. - P. 1162-1164.
93. Corrado D., Leoni L., Link M.S. et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *Circulation*. - 2003. - N. 108. - P. 3084-3091.
94. Wichter T., Paul M., Wollmann C. et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients // *Circulation*. - 2004. - N. 109. - P. 1503-1508.
95. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P. et al. Hypertrophic cardiomyopathy // *Clinical spectrum and treatment* // *Circulation*. - 1995. - N. 92. - P. 1680-1692.
96. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 1965-1991.
97. Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - N. 342. - P. 365-373.
98. McKenna W.J., Behr E.R. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death // *Heart*. - 2002. - Vol. 87. - P. 169-176.
99. Maron B.J., Estes N.A. III, Maron M.S. et al. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. - 2003. - N. 107. - P. 2872-2875.
100. Maron B.J., Spirito P., Shen W.K. et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy // *JAMA*. - 2007. - N. 298. - P. 405-412.
101. Loire R., Tabib A. Unexpected sudden cardiac death. An evaluation of 1000 autopsies // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1996. - N. 89. - P. 13-18.
102. Gallavardin L. Extrasystolie ventriculaire a paroxysmes tachycardiques prolonges // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1922. - N. 15. - P. 298-306.
103. Coggins D.L., Lee R.J., Sweeney J. et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - N. 23. - P. 1333-1341.
104. Lerman B.B., Stein K.M., Markowitz S.M. Mechanisms of idiopathic left ventricular tachycardia // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1997. - N. 8. - P. 571-583.
105. Callans D.J., Menz V., Schwartzman D. et al. Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - N. 29. - P. 1023-1027.
106. Lerman B.B., Stein K., Engelstein E.D. et al. Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. - 1995. - N. 92. - P. 421-429.
107. Mont L., Seixas T., Brugada P. et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of exercise-related idiopathic ventricular tachycardia // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - N. 68. - P. 897-900.
108. Mont L., Seixas T., Brugada P. et al. The electrocardiographic, clinical, and electrophysiologic spectrum of idiopathic monomorphic ventricular tachycardia // *Am. Heart J.* - 1992. - N. 124. - P. 746-753.

- 109.O'Donnell D., Cox D., Bourke J. et al. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 801-810.
- 110.Ribbing M., Wasmer K., Monnig G. et al. Endocardial mapping of right ventricular outflow tract tachycardia using noncontact activation mapping // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - N. 14. - P. 602-608.
- 111.Ohe T., Shimomura K., Aihara N. et al. Idiopathic sustained left ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics // *Circulation.* - 1988. - N. 77. - P. 560-568.
- 112.Lin F.C., Finley C.D., Rahimtoola S.H. et al. Idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia with a QRS pattern of right bundle branch block and left axis deviation: a unique clinical entity with specific properties // *Am. J. Cardiol.* - 1983. - N. 52. - P. 95-100.
- 113.Nakagawa H., Beckman K.J., McClelland J.H. et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential // *Circulation.* - 1993. - N. 88. - P. 2607-2617.
- 114.Rosenbaum M.B., Blanco H.H., Elizari M.V. et al. Electrotonic modulation of the T wave and cardiac memory // *Am. J. Cardiol.* - 1982. - N. 50. - P. 213-222.
- 115.Blanchot P., Warin J.F. A further case of ventricular tachycardia by reentry // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1973. - N. 66. - P. 915-923.
- 116.Touboul P., Claveyrolas R., Huerta F. et al. Ventricular tachycardia due to premature supra-ventricular beats with a normal QRS complex. Analysis of a case // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1975. - N. 68. - P. 969-976.
- 117.Ward D.E., Nathan A.W., Camm A.J. Fascicular tachycardia sensitive to calcium antagonists // *Eur. Heart J.* - 1984. - N. 5. - P. 896-905.
- 118.Kottkamp H., Chen X., Hindricks G. et al. Idiopathic left ventricular tachycardia: New insights into electrophysiological characteristics and radiofrequency catheter ablation // *PACE.* - 1995. - N. 18. - P. 1285-1297.
- 119.German L.D., Packer D.L., Bardy G.H. et al. Ventricular tachycardia induced by atrial stimulation in patients without symptomatic cardiac disease // *Am. J. Cardiol.* - 1983. - N. 52. - P. 1202-1207.
- 120.Eckardt L., Breithardt G., Haverkamp W. Idiopathic left ventricular tachycardia localised at the distal end of the posterior fascicle by non-contact activation mapping // *Heart.* - 2002. - N. 87. - 374 p.
- 121.Mont L., Seixas T., Brugada P. et al. The electrocardiographic, clinical, and electrophysiologic spectrum of idiopathic monomorphic ventricular tachycardia // *Am. Heart J.* - 1992. - N. 124. - P. 746-753.
- 122.Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. et al. The long QT syndrome: A prospective international study // *Circulation.* - 1985. - N. 71. - P. 17-21.
- 123.Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families // *Circulation.* - 1991. - N. 84. - P. 1136-1144.
- 124.Schwartz P.J., Locati E. The idiopathic long QT syndrome: Pathogenetic mechanisms and therapy // *Eur. Heart J.* - 1985. - N. 6. - P. 103-114.
- 125.Camm A.J., Janse M.J., Roden D.M. et al. Congenital and acquired long QT syndrome // *Eur. Heart J.* - 2000. - N. 21. - P. 1232-1237.
- 126.Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - N. 348. - P. 1866-1874.
- 127.Goldenberg I., Moss A.J., Bradley J. et al. Long-QT syndrome after age 40 // *Circulation.* - 2008. - N. 117. - P. 2192-2201.
- 128.Gussak I., Brugada P., Brugada J. et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // *Cardiology.* - 2000. - N. 94. - P. 99-102.
- 129.Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death // *Circulation.* - 2003. - N. 108. - P. 965-970.
- 130.Schimpf R., Wolpert C., Bianchi F. et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - N. 14. - P. 1273-1277.
- 131.Viskin S., Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1998. -N. 41. - P. 17-34.

- 132.Swan H., Laitinen P.J. Familial polymorphic ventricular tachycardia - intracellular calcium channel disorder // *Card. Electrophysiol. Rev.* - 2002. - N. 6. - P. 81-87.
- 133.Priori S.G., Napolitano C., Memmi M. et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.* - 2002. - N. 106. - P. 69-74.
- 134.Marks A.R., Priori S., Memmi M. et al. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *J. Cell. Physiol.* - 2002. - N. 190. - P. 1-6.
- 135.Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K. et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.* - 2001. - N. 103. - P. 485-490.
- 136.Bauce B., Rampazzo A., Basso C. et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - N. 40. - P. 341-349.
- 137.Fisher J.D., Krikler D., Hallidie-Smith K.A. Familial polymorphic ventricular arrhythmias: a quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - N. 34. - P. 2015-2022.
- 138.Lahat H., Eldar M., Levy-Nissenbaum E. et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21 // *Circulation.* - 2001. - N. 103. - P. 2822-2827.
- 139.Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation // *Circulation.* - 1997. - N. 95. - P. 265-272.
- 140.Belhassen B., Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1993. - N. 4. - P. 356-368.
- 141.Priori S.G., Napolitano C., Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - N. 50. - P. 218-223.
- 142.Viskin S., Belhassen B. Idiopathic ventricular fibrillation // *Am. Heart J.* - 1990. - N. 120. - P. 661-671.
- 143.Haissaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - N. 358. - P. 2016-2023.
- 144.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. - N. 20. - P. 1391-1396.
- 145.Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report // *Circulation.* - 2002. - N. 106. - P. 2514-2519.
- 146.Brugada R., Brugada J., Antzelevitch C. et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts // *Circulation.* - 2000. - N. 101. - P. 510-515.
- 147.Rolf S., Bruns H.J., Wichter T. et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 1104-1112.
- 148.Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - N. 27. - P. 1061-1070.
- 149.Antzelevitch C., Brugada R. Fever and Brugada syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - N. 25. - P. 1537-1539.
- 150.Eckardt L., Probst V., Smits J.P. et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome // *Circulation.* - 2005. - N. 111. - P. 257-263.
- 151.Gehi A.K., Duong T.D., Metz L.D. et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2006. - N. 17. - P. 577-583.
- 152.Paul M., Gerss J., Schulze-Bahr E. et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 2126-2133.

153. Belhassen B., Viskin S., Antzelevitch C. The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2002. - N. 25. - P. 1634-1640.
154. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3 // *Circulation.* - 2002. - N. 105. - P. 73-78.
155. Milberg P., Eckardt L., Bruns H.J. et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2002. - N. 303. - P. 218-225.
156. Milberg P., Reinsch N., Wasmer K. et al. Transmural dispersion of repolarization as a key factor of arrhythmogenicity in a novel intact heart model of LQT3 // *Cardiovasc. Res.* - 2005. - N. 65. - P. 397-404.
157. Winkelmann B.R., Leinberger H. Life-threatening flecainide toxicity. A pharmacodynamic approach // *Ann. Intern. Med.* - 1987. - N. 106. - P. 807-814.
158. Herlitz J., Bah J., Fischer M. et al. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions // *Resuscitation.* - 1999. - N. 41. - P. 121-131.
159. Valenzuela T.D., Roe D.J., Nichol G. et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos // *N. Engl. J. Med.* - 200. - N. 343. - P. 1206-1209.
160. Handley A.J., Koster R., Monsieurs K. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators // *Resuscitation.* - 2005. - N. 67. - Vol. 1. - P. 7-23.
161. Soar J., Deakin C.D., Nolan J.P. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances // *Resuscitation.* - 2005. - N. 67. - Vol. 1. - P. 135-170.
162. Cummins R.O., Chamberlain D.A. Advisory statements of the International Liaison Committee on Resuscitation // *Circulation.* - 1997. - N. 95. - P. 2172-2173.
163. Weaver W.D., Hill D., Fahrenbruch C.E. et al. Use of the automatic external defibrillator in the management of out-of-hospital cardiac arrest // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - N. 319. - P. 661-666.
164. Cummins R.O., Eisenberg M.S., Hallstrom A.P. et al. What is a 'save'? Outcome measures in clinical evaluations of automatic external defibrillators // *Am. Heart J.* - 1985. - N. 110. - P. 1133-1138.
165. Sirna S.J., Ferguson D.W., Charbonnier F. et al. Factors affecting transthoracic impedance during electrical cardioversion // *Am. J. Cardiol.* - 1988. - N. 62. - P. 1048-1052.
166. Bardy G.H., Marchlinski F.E., Sharma A.D. et al. Multicenter comparison of truncated biphasic shocks and standard damped sine wave monophasic shocks for transthoracic ventricular defibrillation. Transthoracic Investigators // *Circulation.* - 1996. - N. 94. - P. 2507-2514.
167. Greene H.L., Dimarco J.P., Kudenchuk P.J. et al. Comparison of monophasic and biphasic defibrillating pulse waveforms for transthoracic cardioversion. Biphasic Waveform Defibrillation Investigators // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - N. 75. - P. 1135-1139.
168. Dybvik T., Strand T., Steen P.A. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation // *Resuscitation.* - 1995. - N. 29. - P. 89-95.
169. Kudenchuk P.J., Cobb L.A., Copass M.K. et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - N. 341. - P. 871-878.
170. Nolan J.P., Deakin C.D., Soar J. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support // *Resuscitation.* - 2005. - N. 67. - Vol. 1. - P. 39-86.
171. Cummins R.O., Eisenberg M.S., Litwin P.E. et al. Automatic external defibrillators used by emergency medical technicians. A controlled clinical trial // *JAMA.* - 1987. - N. 257. - P. 1605-1610.
172. Hallstrom A.P., Ornato J.P., Weisfeldt M. et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - N. 351. - P. 637-646.
173. Holmberg M., Holmberg S., Herlitz J. et al. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. Swedish Cardiac Arrest Registry // *Resuscitation.* - 1998. - N. 36. - P. 29-36.

174. O'Rourke M.F., Donaldson E., Geddes J.S. An airline cardiac arrest program // *Circulation*. - 1997. - N. 96. - P. 2849-2853.
175. Page R.L., Hamdan M.H., McKenas D.K. Defibrillation aboard a commercial aircraft // *Circulation*. - 1998. - N. 97. - P. 1429-1430.
176. Weisfeldt M.L., Kerber R.E., McGoldrick R.P. et al. Public access defibrillation. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation // *Circulation*. - 1995. - N. 92. - 2763 p.
177. Caffrey S.L., Willoughby P.J., Pepe P.E. et al. Public use of automated external defibrillators // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - N. 347. - P. 1242-1247.
178. Capucci A., Aschieri D., Piepoli M.F. et al. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation // *Circulation*. - 2002. - N. 106. - P. 1065-1070.

ГЛАВА 31. ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ. ТРАВМЫ СЕРДЦА И АОРТЫ

Christoph A. Nienaber, Ibrahim Akin, Raimund Erbel

и Axel Haverich

РЕЗЮМЕ

Хронические и острые заболевания аорты, включая ее травматические повреждения, привлекают все большее внимание, как в связи с увеличением среднего возраста населения Западной Европы, так и с появлением современных диагностических методов и способов их лечения. Характерную для каждого больного скорость прогрессирования аневризмы аорты, а также риск ее разрыва можно оценивать по наличию таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия и заболевания соединительной ткани, и независимо от анатомического расположения аневризмы их можно количественно описать с целью определения своевременных показаний для лечения. Острый аортальный синдром (новый термин, включающий острую расслаивающую аневризму, интрамуральную гематому и пенетрирующую язву аорты) может начинаться с микрокровоизлияния в стенку аорты, в конечном итоге приводящего к более высокому напряжению в стенке сосуда, способствующему прогрессирующему расширению, интрамуральному кровоизлиянию, расслоению и разрыву аорты. Длительно существующая артериальная гипертензия и заболевания соединительной ткани, по всей вероятности, также способствуют перечисленным изменениям.

В то время как в лечении острых и хронических заболеваний восходящей аорты и проксимальной части дуги аорты все еще преобладают общепринятые хирургические методы, для лечения заболеваний нисходящей и брюшной аорты в последнее время предложены новые внутрисосудистые способы лечения, которые, весьма вероятно, станут основными у определенных групп больных, подлежащих оперативному лечению. Кроме того, для лечения заболеваний дуги аорты в целях улучшения результатов был предложен комплексный подход, сочетающий хирургическое разделение основного сосуда с имплантацией стент-графта. Опасные для жизни тяжелые повреждения аорты, включая травму аорты, затрагивающую нисходящую аорту, считают показанием для внутрисосудистого введения стент-графтов.

Таким образом, в настоящее время развивается новая область клинической патологии аорты; улучшенные сочетанные диагностические и лечебные подходы требуют совместных междисциплинарных исследований, которые, по-видимому, следует организовывать при участии отделений интенсивной терапии, располагающих возможностью дифференциальной диагностики боли в грудной клетке.

АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аневризматическое перерождение может возникать в любой части аорты. Сегмент, расположенный от створки аортального клапана до надклапанного гребня, называют синусом Вальсальвы. Собственно восходящая аорта продолжается от надклапанного гребня до линии, проходящей под прямым углом к месту отхождения плечеголового ствола, а дуга аорты

располагается от линии, проходящей под прямым углом проксимальнее места отхождения плечеголовного ствола до линии, проходящей под прямым углом дистальнее места отхождения левой подключичной артерии. Нисходящая грудная аорта располагается от левой подключичной артерии до аортального отверстия диафрагмы, за ней следует брюшная аорта, которая заканчивается у бифуркации аорты, где далее она разделяется на подвздошные артерии (рис. 31.1) [1, 2]. Стенка аорты состоит из интимы, меди, а также адвентиции, имея толщину порядка 4 мм. Интима - самая тонкая оболочка; медиа состоит из эластических волокон и гладкомышечных клеток, которые образуют спиральные слои, обеспечивающие прочность стенки аорты; адвентиция выполняет питательную функцию за счет расположенных в ней артериальных и венозных сосудов. Диаметр восходящей аорты в норме можно рассчитать [3, 4]; он составляет $2,1 \text{ см/м}^2$; соответствующая величина для нисходящей аорты составляет $1,6 \text{ см/м}^2$ [5]. Диаметр брюшной аорты в норме составляет $<3,0 \text{ см}$. В исследовании, проведенном Хагером (Hager) и соавт. [4], не было точно установлено какого-либо влияния антропометрических показателей на диаметр аорты. При дисперсионном анализе не установлено влияние веса, роста или площади поверхности тела, однако показано влияние пола и возраста человека на ее диаметр [4]. Что касается влияния возраста человека, то это исследование согласуется с исследованием Аронберга (Aronberg) и др., где было показано, что у взрослых диаметр аорты увеличивается приблизительно на 1 мм каждые десять лет [3]. В соответствии с этими данными, расширением сегмента аорты следует считать увеличение диаметра, превышающее величину двух стандартных отклонений от нормальной величины. В соответствии с этим ограниченная аневризма - расширение, превышающее диаметр прилегающего нормального сосуда более чем на 50% [2]. Аневризмы ниже места отхождения левой подключичной артерии подразделяют согласно классификации Кроуфорда (Crawford) (аневризма грудной аорты, I-IV типа), позднее дополненной Сафи (Safi) (аневризма грудной аорты типа V) (рис. 31.2) [6, 7].

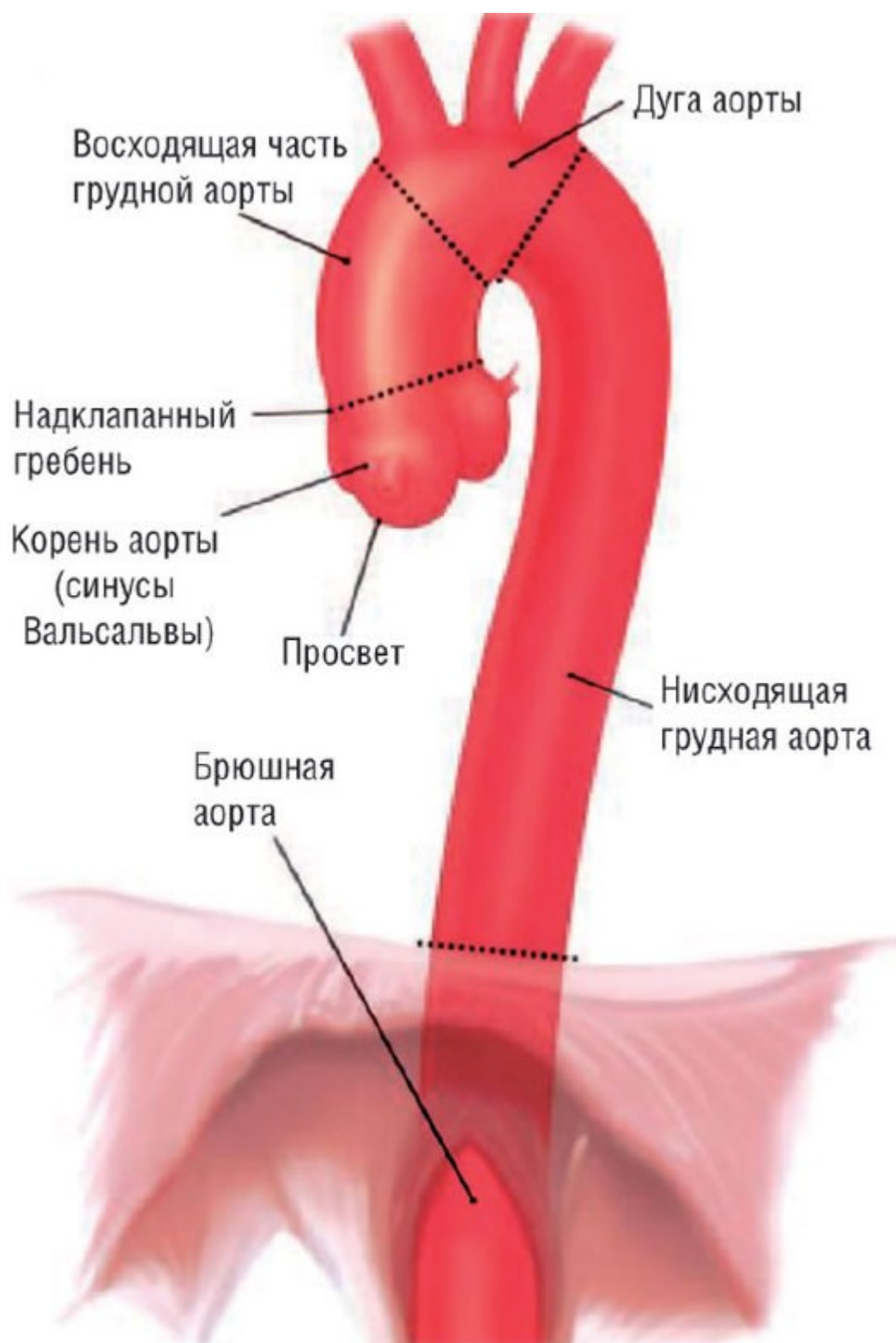


Рис. 31.1. Анатомия аорты. Источник (с разрешения): Центр грудной аорты Главной больницы Массачусетса (Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center).

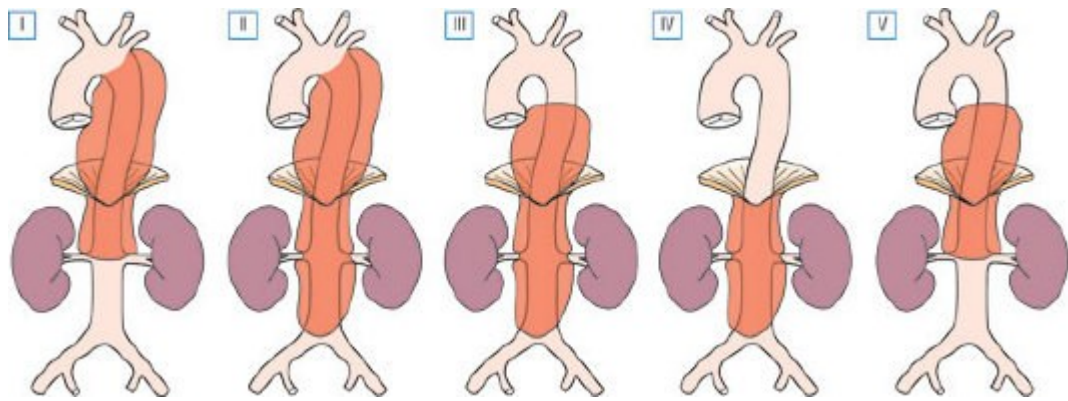


Рис. 31.2. Классификация аневризм грудной аорты. I тип - от левой подключичной артерии до чревной артерии, или напротив восходящей брыжеечной и выше почечной артерий; II тип - ниже левой подключичной артерии, включая инфраренальную брюшную аорту до точки бифуркации аорты; III тип - от VI межреберья с сужением от инфраренальной брюшной аорты до бифуркации общей подвздошной артерии; IV тип - от уровня XII межреберья с сужением до бифуркации аорты; V тип - от VI межреберья с сужением до места отхождения почечных артерий. Изменено (с разрешения): Safi H.J., Miller C.C. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair // Ann. Thorac. Surg. - 1999. - Vol. 67. - P. 1937-1939.

Можно выделить различные формы аневризм. "Истинная аневризма" характеризуется расширением внутреннего просвета вследствие выпячивания стенки сосуда. "Ложная аневризма" (псевдоаневризма) характеризуется увеличением размера просвета сосуда вследствие перфорации (пенетрации) всех слоев сосудистой стенки с образованием внешнего мешка, сообщающегося с внутренним просветом аорты.

Термин "расслаивающая аневризма" необходимо заменить на понятия:

- "ограниченная аневризма", которая характеризуется вовлечением определенных участков аорты;
- "распространенная аневризма", которая характеризуется увеличением восходящей аорты, дуги аорты, нисходящих грудной или брюшной аорты, или даже всей аорты.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

За последние 30 лет распространенность аневризмы грудной аорты увеличилась в связи с улучшением диагностических методов, а также увеличением числа больных, доживающих до пожилого возраста. Однако данных о действительной распространенности заболевания и смертности от него у разных групп населения на сегодняшний день явно недостаточно. Аневризмы грудной аорты и аневризмы торакоабдоминального отдела аорты менее распространены, чем аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты, составляя не более 2-5% всех дегенеративных аневризм аорты. По данным литературы, смертность среди белых мужчин от аневризмы грудной аорты составляет 0,7 на 100 тыс., а от расслаивающих аневризм - 1,5 на 100 тыс. [8, 9]. Это подтверждается исследованием, включавшим группы больных разного пола и возраста: заболеваемость составляла 5,9 на 100 тыс. среди жителей Среднего Запада США за тридцатилетний период, причем медианный возраст составлял 65 лет для мужчин и 77 лет для женщин; среди них аневризмы до восходящей аорты составляли 51%, до дуги - 11% и до нисходящей грудной аорты - 38% [10]. В отличие от аневризм брюшного отдела аорты, которые преобладали у мужчин, не менее половины больных с аневризмой грудного отдела составляли женщины [9, 10]. Кроме того, у четверти больных выявили сопутствующую аневризму инфраренального отдела аорты, а у 13% больных обнаружили множественные аневризмы; вместе с тем риск наличия аневризмы грудной аорты при выявлении аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты составлял 3,5-12 % [11]. Среди больных с аневризмой аорты и расслаивающей аневризмой аорты 22% скончались до поступления в больницу (диагноз поставлен при аутопсии), а разрыв аорты встречался у 74% больных с аневризмами грудной аорты (смертность 94%) [12].

ЭТИОЛОГИЯ

Процесс старения аорты происходит на протяжении всей жизни [4, 5, 13]. Он затрагивает все сегменты аорты и начинается с увеличения диаметра просвета аорты в детском и подростковом возрасте (рис. 31.3). Старение аорты зависит от пола (рис. 31.4). Во взрослом возрасте размер аорты зависит от физической работы и нагрузки. При дальнейшем старении ригидность

сосудистой стенки увеличивается вследствие структурных изменений, вызываемых склерозом аорты [4]. К факторам риска относят артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет и курение. В стенке аорты увеличивается содержание коллагена и липидов, а также откладывается кальций. Толщина стенки аорты увеличивается до верхнего предела нормы в 7 мм [5]. В результате нарастает пульсовое давление и повышается скорость распространения пульсовой волны, что приводит к уменьшению кровоснабжения органов, в частности диастолического кровоснабжения миокарда. Дальнейшее развитие склероза аорты характеризуется утолщением интимы, образованием бляшек с развитием язв и тромбов.

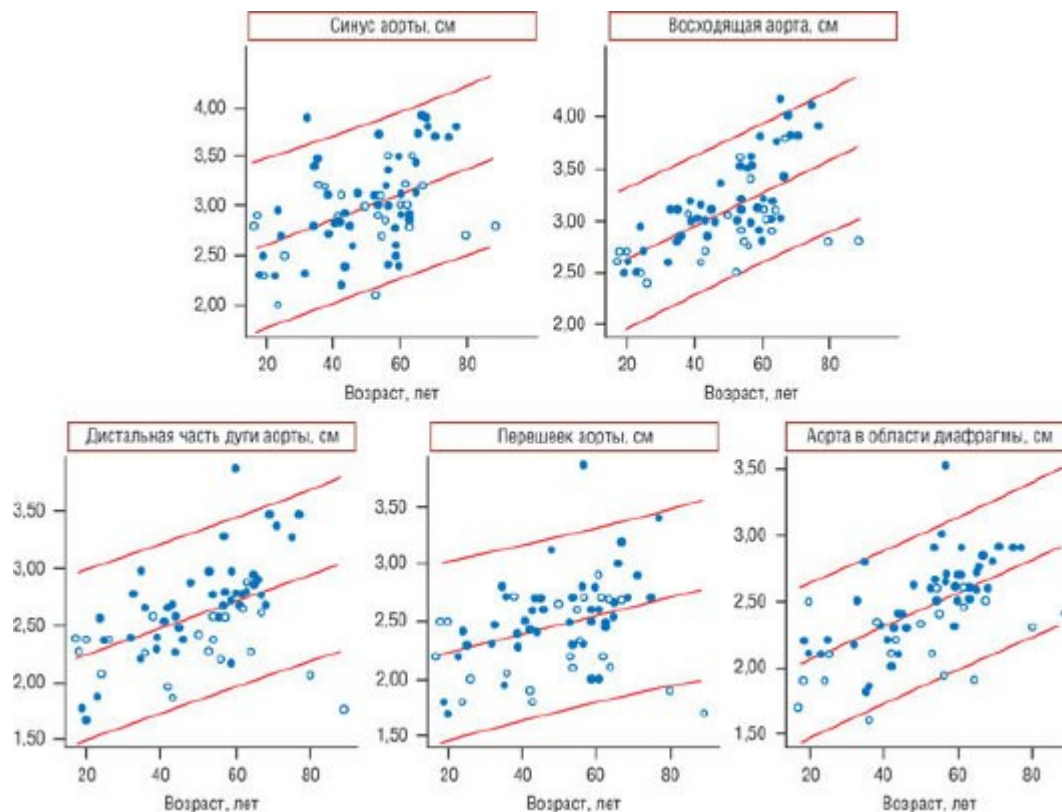


Рис. 31.3. Изменение размера сегментов аорты в течение жизни человека: корень аорты, восходящая аорта, дуга аорты/нисходящая аорта, перешеек аорты, диафрагма. Источник (с разрешения): Hager A., Kaemmerer H., Rapp-Bernhardt U. et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol. 123. - P. 1060-1066.

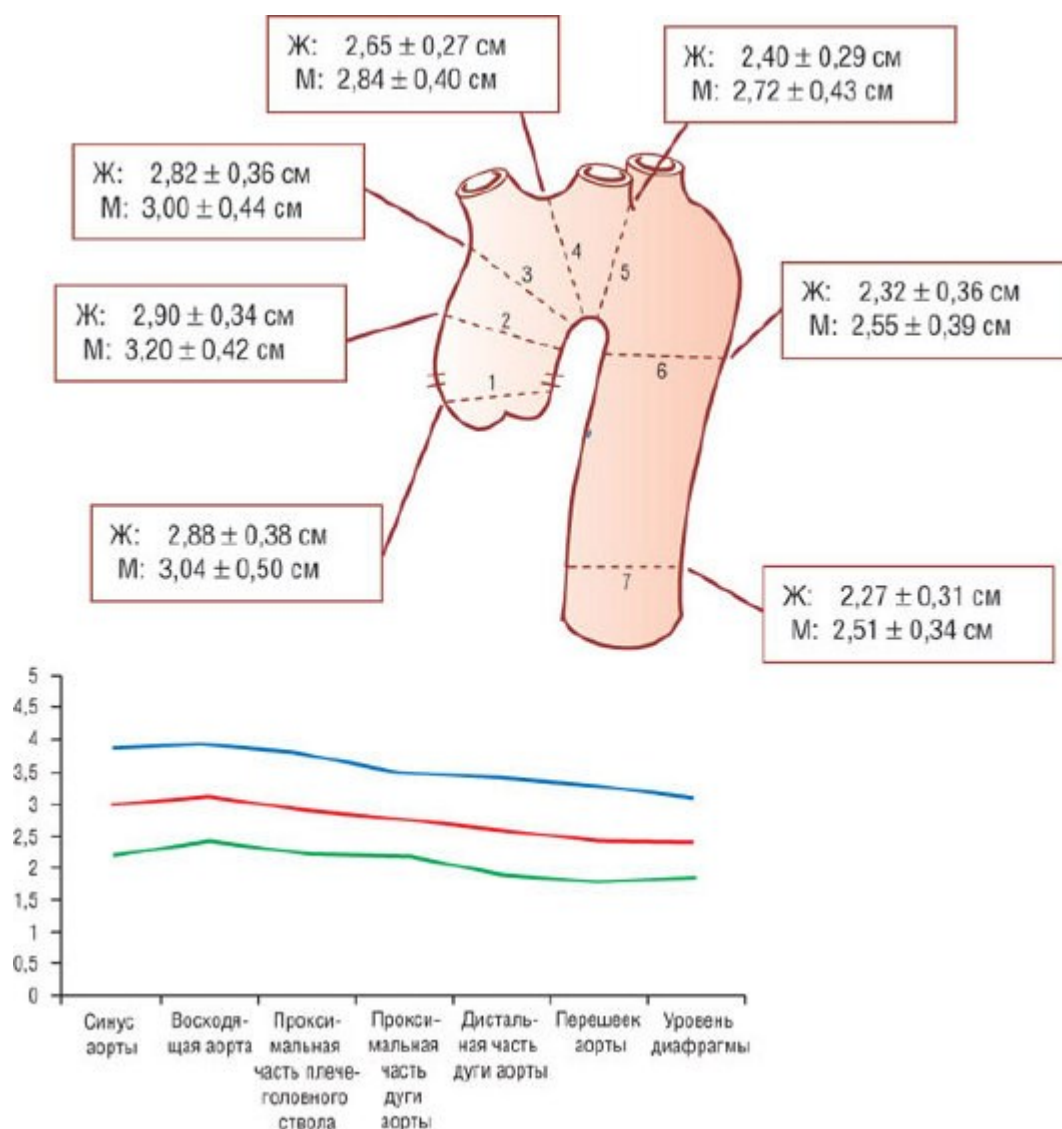


Рис. 31.4. Нормальные значения диаметра семи сегментов аорты в зависимости от пола человека: среднее значение \pm стандартное отклонение. Источник (с разрешения): Hager A., Kaemmerer H., Rapp-Bernhardt U. et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol. 123. - P. 1060-1066.

Возникновение аневризмы восходящей аорты в течение некоторого времени рассматривали как проявление стертой формы синдрома Марфана - наследственного заболевания, при котором обычно не затрагивается дуга аорты [14]; кроме того, в 1% случаев у больных выявляют двустворчатый АК [15]. При оценке 21 417 операций у 161 больного расслаивающей аневризмой аорты двустворчатый АК выявляли в десять раз чаще, чем в контрольной группе [16], и его обнаруживали в 6-10% всех расслоений [17]. У больных с двустворчатым АК в девять раз выше риск возникновения расслаивающей аневризмы, чем у больных с трехстворчатым АК [14]. Кроме того, у больных с сужением аорты также увеличена распространенность двустворчатого АК. У больных с двустворчатым АК увеличен диаметр восходящей аорты [18]. Когда-то считали, что такие аневризмы возникали из-за "постстенозированного расширения" восходящей аорты. Однако даже у молодых больных с полноценно работающим двустворчатым АК выявляют расширение аорты [19]. Кистозное перерождение меди - общий признак расширения аорты при целом ряде состояний, включая двустворчатый АК. У 75% больных с двустворчатым АК, которым выполнили протезирование АК, при исследовании биопсийного материала обнаружили кистозный некроз меди восходящей аорты по сравнению с 14% больных с трехстворчатыми АК, подвергавшихся подобной хирургической операции [20]. Предполагают, что снижение механической прочности стенки аорты у людей с двустворчатым АК связано с недостатком фибриллина-1 в эмбриональном периоде [21]. По сравнению с группой лиц с трехстворчатым АК, в стенке аорты у больных с двустворчатым АК выявляют большую инфильтрацию лимфоцитами и более выраженный апоптоз

гладкомышечных клеток; это позволяет предположить, что стенки аневризм, связанных с двустворчатым АК, могут быть более слабыми, чем при типичных аневризмах [22].

Медиа аорты состоит из гладкомышечных клеток и белков внеклеточного матрикса, прежде всего эластина и коллагена. Правильное соотношение гладкомышечных клеток и белков внеклеточного матрикса имеет большое значение для поддержания функциональных свойств аорты, в особенности ее механической растяжимости током крови. Нарушения метаболизма, приводящие к избыточному разрушению внеклеточного матрикса, могут вызывать нарастающее снижение прочности стенки аорты с последующим возникновением выпячивания или разрыва. Другой механизм связан с матриксными металлопротеиназами (это семейство состоит более чем из 20 цинк-зависимых протеолитических ферментов), которые влияют на метаболизм внеклеточного матрикса и ремоделирование стенки аорты, что может иметь значение при развитии истинных и расслаивающихся аневризм [23]. У больных с заболеваниями грудной аорты выявляют повышенную экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 (рис. 31.5) [24, 25]. Таким образом, неудивительно, что ее ген (*ММП-9*) в настоящее время активно изучают, а полиморфизм гена (аллель 8202A/G) связан с аневризмой грудной аорты, хотя функциональное значение этого аллеля в экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 требует дальнейшего изучения [26].

Аневризма

Расслоение

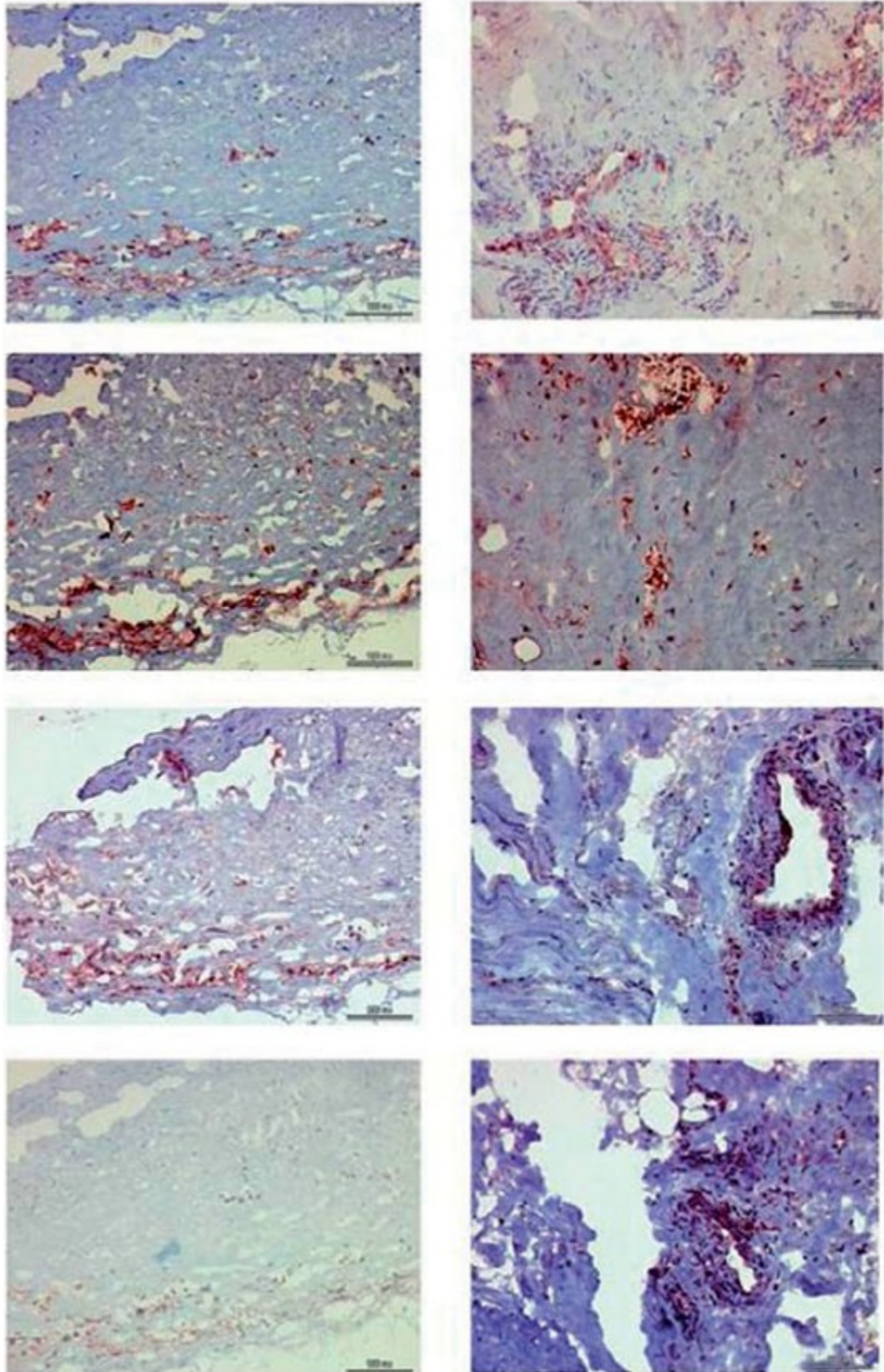


Рис. 31.5. Иммуногистология и окрашивание увеличенной экспрессии ММП-2 и ММП-9, а также пониженной экспрессии ТИМП-1 и ТИМП-4, особенно в сосудистой ткани больного с аневризмой грудной аорты по сравнению со случаем расслоения аорты (исходное увеличение $\times 200$). Источник (с разрешения): Ince H., Nienaber C.A. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2007. - Vol. 4. - Vol. 418-427.

Возникновение аневризмы грудной аорты обычно связано с наличием генетических нарушений. Как известно, существуют три основные наследственные болезни, которые вызывают заболевания аорты: синдром Марфана, синдром Элерса-Данло-Русакова и другие семейные формы заболеваний соединительной ткани. Большинство случаев - "переходные" формы, которые отражают существующее в настоящее время неполное понимание генетических нарушений, связанных с заболеваниями аорты. При классическом фенотипе синдрома Марфана выявляют расширение корня аорты и кистозное перерождение меди, которые предшествуют возникновению аневризмы. К настоящему времени установлено более 125 точечных мутаций гена фибриллина-1 (*FBN-1*) [27]. Распространенность синдрома составляет 1 на 5000 [28], что соответствует 6-9% всех случаев расслаивающей аневризмы [29]. Неуклонное расширение аорты выявляют у 50% больных детского возраста, страдающих синдромом Марфана. В одном из исследований, включавшем 76 больных (средний возраст 30 лет), самую большую скорость расширения (0,2 см в год) выявили в корне аорты [29, 30]. К осложнениям заболевания относят аневризму аорты, аортальную недостаточность вследствие расширения аортальных колец и расслаивающую аневризму аорты. Другие семейные формы аневризмы грудной аорты [30] выявили приблизительно у 20% из 1600 больных (см. также главу 9).

Аннуло-аортальная эктазия возникает у 5-10% больных, подвергшихся операции по замене АК. Она связана со сцепленными с полом семейными генетическими нарушениями, характеризующимися, по всей видимости, генетической неоднородностью [31, 32]. Возникновение аневризм инфраренального отдела брюшной аорты в возрасте до 60 лет считают редкостью. Эти изменения часто сочетаются с заболеваниями проксимальной части аорты [33]. Распространенность заболевания у мужчин старше 50 лет составляет 5% [34, 35]. Предположительно, что семейные случаи преимущественно возникают у женщин, тогда как мужчины с такими поражениями имеют более молодой возраст [36]. Описана генетическая мутация [37].

Аневризма грудной аорты и/или расслаивающая аневризма грудной аорты могут возникать при наследственных заболеваниях соединительной ткани, таких как вышеупомянутые фибриллинопатии (синдром Марфана и синдром Элерса-Данло-Русакова). Семейные случаи расслаивающей аневризмы грудной аорты считают более сложным и неоднородным заболеванием, причем в их возникновении играют этиологическую роль по меньшей мере три локуса: 11q23.2-q24 (*AAT-1*), 5q13-14 (*AAT-2*) и 3p24-25 (*AAT-3*) [38, 39].

При патологоанатомическом исследовании выявляют типичное кистозное перерождение меди аорты, мукоидное вещество и разрушение эластических волокон (рис. 31.6). Разрушение эластических волокон, отложение мукополисахаридоподобного вещества и кистозные нарушения обнаружены при синдроме Марфана, а также при аннуло-аортальной эктазии [40]. Это приводит к ослаблению прочности стенки сосуда и последующему его расширению. Касательное напряжение на стенке сосуда (W) можно вычислить согласно закону Лапласа для тонкостенных структур:

$$W = P \times r / 2 \times h,$$

где P - давление, r - радиус, h - толщина стенки.

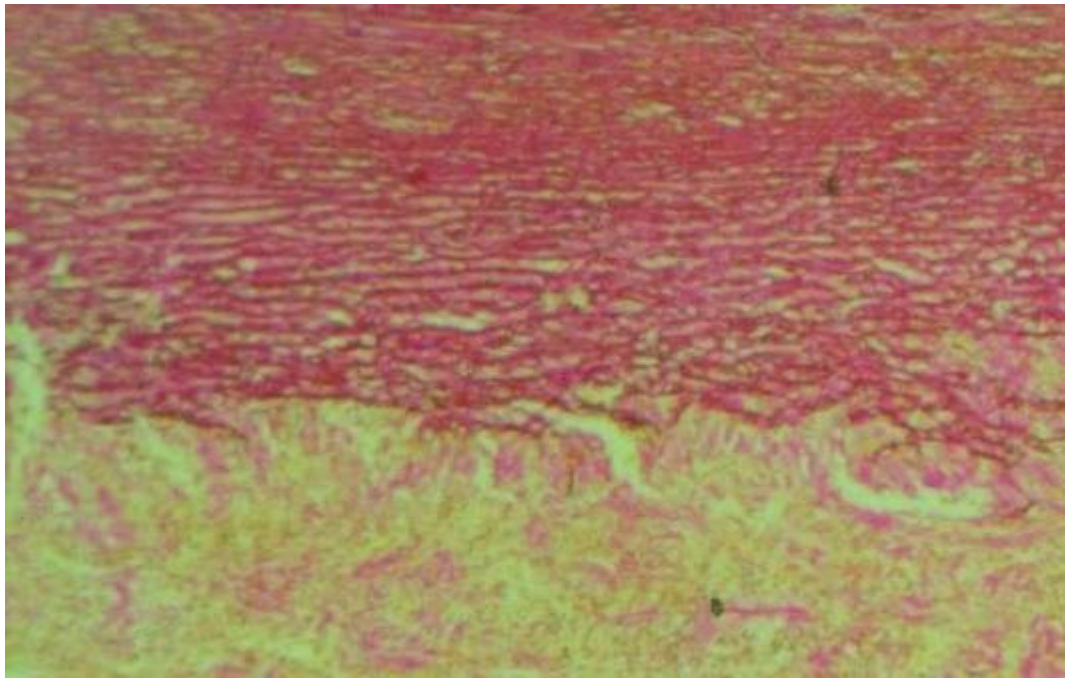


Рис. 31.6. Препарат аневризмы аорты (гистологический вид структуры стенки аорты с мукоидным перерождением медиа и разрывом эластических волокон).

Артериальная гипертензия, истончение стенки сосуда и расширение аорты - наиболее важные факторы, увеличивающие напряжение в стенке, приводящее к разрыву или расслоению аорты [41, 42]. Диаметр аорты - показатель риска, но он не всегда увеличен. При заболеваниях соединительной ткани расширение аорты сверх нормальных пределов возникает в 40% случаев, хотя при других формах такая степень расширения обнаружена только в 10% случаев. Критическая точка разрыва (рис. 31.7) составляет 6 см для восходящей аорты и 7 см для нисходящей аорты [30]. Когда эта точка достигнута, в 30% случаев расширения восходящей аорты и в 40% случаев расширения нисходящей аорты происходит разрыв или расслоение [30]. Ежегодный риск возникновения осложнений можно рассчитать следующим образом [43]:

$L_n = -21,055 + 0,0093 (\text{возраст}) + 0,842 (\text{боль}) + 0,643 (\text{диаметр нисходящей аорты}) + 0,405 (\text{диаметр брюшной аорты}).$

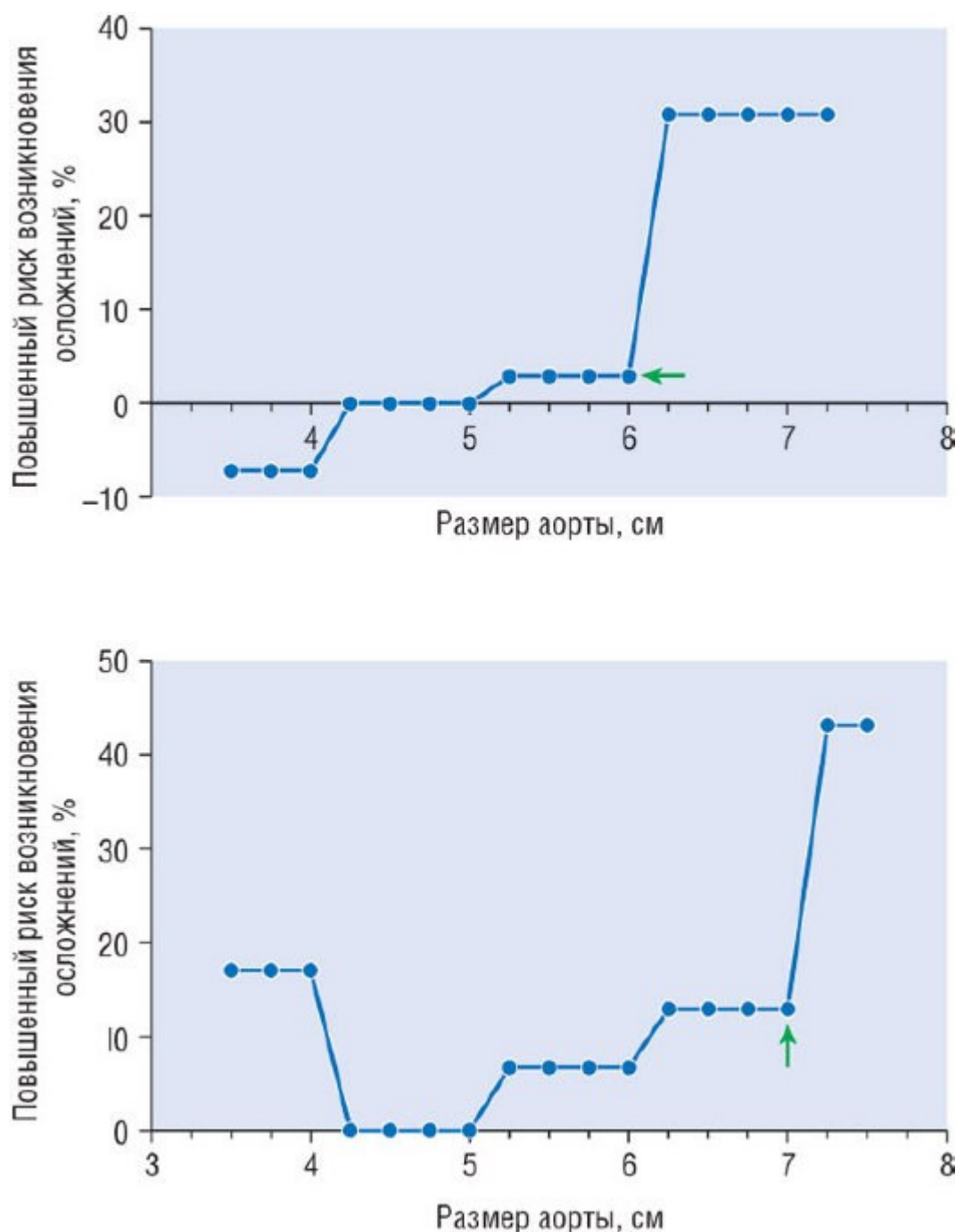


Рис. 31.7. Влияние размера аорты на суммарную частоту встречаемости осложнений аневризмы аорты в течение жизни. Ось Y - частота встречаемости осложнений (разрыв/расслоение); ось X - размер аорты; А - восходящая аорта (длина 6 см), Б - нисходящая аорта (длина 7 см). Источник (с разрешения): Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks // Ann. Thorac. Surg. - 2002. - Vol. 74. - P 1877-1880.

Склероз грудной и брюшной аорты недостаточно определяют повышенный риск возникновения аневризм [44, 45]. У больных с наиболее выраженным атеросклеротическим поражением аорты утолщение стенки брюшной аорты наименьшее [45]. Курение увеличивает скорость роста на 15-20%.

Ослабление механической прочности стенки аорты может быть вызвано также и воспалением. Это может возникать как следствие инфекционных заболеваний или системных васкулитов. Хорошо известен аортит, возникающий при сифилисе, а также инфицировании *Staphylococcus aureus*. Синдром Кавасаки проявляется возникновением большей частью ограниченных аневризм, а при сифилисе может происходить распространенное утолщение стенки аорты и образование аневризмы восходящей аорты; при этом могут также возникать пенетрирующие язвы. Риск

разрыва возрастает с увеличением диаметра аорты. В стенке аневризмы накапливаются воспалительные клетки и повышается уровень цитокинов [46], которые могут способствовать увеличению выработки матриксных металлопротеиназ макрофагами и гладкомышечными клетками [47]. Существует строгая зависимость между степенью инфильтрации стенки клетками и активацией матриксных металлопротеиназ [46]. Болезнь Бехчета, как и другие формы васкулитов, может скорее приводить к развитию ограниченной аневризмы и перфорации, чем к расслаивающей аневризме [48]. Распространенность синдрома Кавасаки составляет 135 на 100 тыс. детей и 8-17 на 100 тыс. детей младше 5 лет [49]. Чаще всего возникает аневризма венечной артерии, но также могут быть вовлечены другие сосуды. При гигантоклеточном артериите могут возникать аневризмы грудной и брюшной аорты [50]. Использование кокаина и амфетаминов также может приводить к истончению стенки аорты и возникновению аневризмы.

При стенозе аорты возможно развитие постстенотических аневризм, которые могут увеличиваться даже после имплантации искусственного АК [51]. После такой операции 2-4% больных выполняют повторное хирургическое вмешательство на корне аорты [45]. Еще одна важная причина возникновения аневризм - травмы, в особенности автомобильные, полученные после торможения на высокой скорости движения; в 95% случаев при этом повреждается перешеек аорты [52], причем около 15-20% смертельных исходов у таких больных связаны с травмой аорты.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Течение аневризм грудной аорты пока еще недостаточно изучено. Одна из причин этого связана с тем, что этиология и местоположение аневризмы могут влиять на скорость ее роста и вероятность расслоения или разрыва. Группа исследователей из Йельского университета при продолжительном наблюдении установила, что средняя скорость роста всех аневризм грудного отдела аорты была существенно меньше (0,1 см в год) чем скорость роста аневризм брюшного отдела аорты (0,2-0,5 см в год). Аневризмы нисходящей аорты имели более высокую скорость роста по сравнению с аневризмами восходящей аорты; скорость роста была выше у расслаивающихся аневризм по сравнению с истинными, наибольшая скорость роста установлена при синдроме Марфана [9]. Первоначальный размер - важный показатель скорости роста аневризмы. В исследовании, проведенном с участием 721 больного, установлено, что размер аневризмы грудной аорты имеет определяющее влияние на риск разрыва, причем последний составляет 2% в год для аневризм менее 5 см в диаметре, 3% для аневризм, имеющих размер 5-5,9 см и 7% для аневризм больше 6 см. Таким образом, риск разрыва резко повышается, когда аневризмы грудной аорты достигают размера 6 см [53]. Подобные результаты получили после более чем пятилетнего наблюдения 133 больных с риском разрыва 0% при расширении <40 мм по сравнению с 16% и 31% для аневризм с размером 40-59 мм и ≥65 мм соответственно (см. рис. 31.7; табл. 31.1) [30, 31]. В некоторых группах разрыв аневризмы возникал у 32-68% находившихся на лечении больных; при этом разрыв сопровождался 32-47% смертностью; таким образом, одно-, трех- и пятилетняя выживаемость больных аневризмами грудной аорты, не подвергавшихся лечению, составляла 65, 36 и 20% соответственно [41]. Помимо влияния размера аневризмы, необходимо учитывать другие, не связанные с ним факторы, влияющие на скорость увеличения ее размера и риск разрыва. Группа исследователей из медицинского центра Маунт Синай выявила посредством многофакторного регрессионного анализа в качестве факторов риска разрыва аневризмы грудной аорты пожилой возраст, наличие нетипичной боли в грудной клетке и ХОБЛ. В этом отношении у больных с клиническими проявлениями заболевания пятилетняя выживаемость составляла 27% по сравнению с 58% у больных без таковых [54]. Что же касается больных, которым не была показана хирургическая операция, или больных, отказавшихся от нее, двухлетняя выживаемость в этой группе составила 24% [8]. В соответствии с течением заболевания у 76 больных с атеросклеротическими аневризмами грудной аорты, из которых 63 не выполняли оперативное лечение, 25 (40%) в итоге умерли от разрыва, а 27% - от других ССЗ [55].

Таблица 31.1. Ежегодный риск осложнений, основанный на размере аорты (%)

Риск осложнений в год, %	Размер аорты, см			
	>3,5	>4	>5	>6
Риск разрыва	0	0,3	1,7	3,6
Расслоение	2,2	1,5	2,5	3,7

Смертность	5,9	4,6	4,8	10,8
Иное событие	7,2	5,3	6,5	14,1

Источник (с разрешения): Ellis P.R., Cooley D.A., Bakey M.E. Clinical consideration and surgical treatment of annuloaortic ectasia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1961. - Vol. 42. - P. 363-370.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У больных аневризмой грудной аорты при постановке диагноза жалобы часто отсутствуют. Однако в зависимости от размера и местоположения аневризмы могут возникать боли в груди, спине, боку или животе. Они обычно возникают вследствие одностороннего сжатия, эрозии, деформации прилежащих сосудов с развитием сосудистых осложнений (синдром сдавления верхней полой вены, недостаточность АК или тромбоэмболия) или в результате смещения других анатомически смежных образований, что приводит к дисфункции диафрагмального нерва или дисфонии. Аневризма восходящей аорты сначала может проявляться клиническими признаками, связанными с недостаточностью АК или в последующем развивающейся СН, а также расширением корня аорты и аортального кольца. Аневризма, затрагивающая синус Вальсальвы, может прорываться в правые полости сердца, приводя к непрерывному шунтированию крови и, в итоге, к СН. Аневризмы восходящей аорты и дуги аорты могут прорываться в средостение, вызывая дисфонию вследствие сдавления блуждающего или возвратного нерва либо вследствие паралича купола диафрагмы из-за сдавления диафрагмального нерва. Вышеуказанные аневризмы также могут сопровождаться хрипами в легких, кашлем, кровохарканьем, одышкой или пневмонитом в случае сдавления трахеобронхиального дерева, а также дисфагией вследствие сдавления пищевода или развития синдрома верхней полой вены. В поздней стадии сдавление других внутригрудных образований и разрушение окружающих костных структур могут вызывать непрерывную боль в груди или пояснице. В некоторых случаях у больных могут возникать ишемия головного мозга, почки и тонкого кишечника, а также хромота. Эти проявления возникают вследствие тромбоэмболии соответствующих артерий в результате частичного отрыва слоистых тромбов, находящихся внутри аневризмы.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики аневризм аорты, которые во многих случаях обнаруживают случайно, можно использовать различные лучевые методы исследования. На рентгенограмме грудной клетки можно обнаружить расширение средостения, левостороннее расширение восходящей аорты, изменение луковицы аорты, а также увеличение и удлинение (часто) нисходящей аорты. Наличие аневризмы может сопровождаться разнообразными рентгенологическими изменениями. Рентгенография часто не позволяет отличить аневризму от деформации аорты, что приводит к гиподиагностике аневризм аорты (рис. 31.8). При использовании бесконтрастной рентгенографии грудной клетки изменения аорты обнаружили только у 22 из 36 больных (61%), имевших в анамнезе боль в груди или пояснице [56].

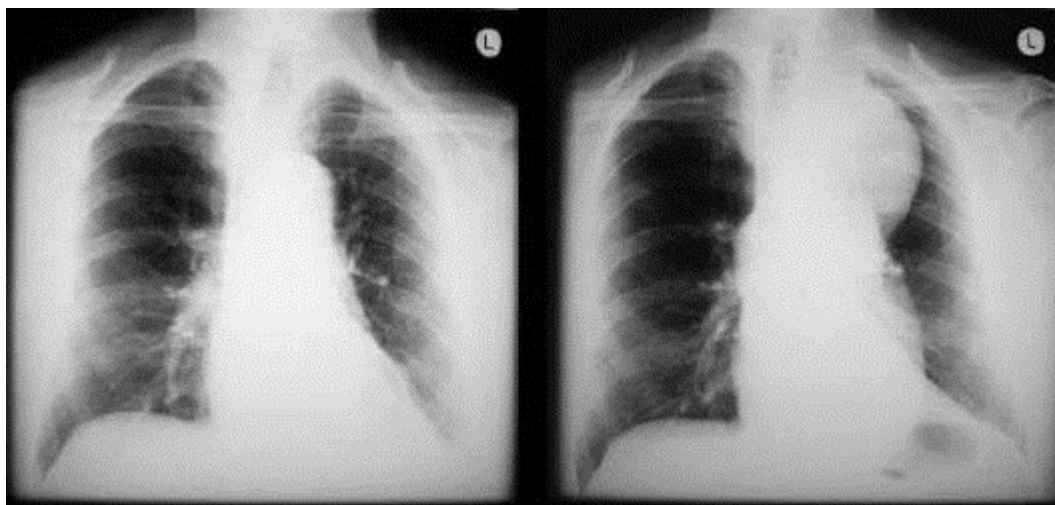


Рис. 31.8. Серия рентгенограмм грудной клетки больного с истинной аневризмой аорты (А - при первичном обследовании на рентгенограмме в прямой проекции отсутствуют изменения, несмотря на увеличенный диаметр аорты; Б - на выполненной позже, после

госпитализации больного, рентгенограмме грудной клетки обнаружено заметное расширение луковицы аорты и нисходящей грудной аорты с ее диаметром 9 см).

КТ, особенно с контрастным усилением изображения, способствует определению местоположения, размера, а также любых осложнений аневризмы аорты. При этом можно определить толщину стенки аорты, отложение кальция в венечных артериях и стенке аорты, а также строение отходящих крупных сосудов (рис. 31.9). Использование стандартизированных методик дает высокую воспроизводимость в отношении последующих исследований для оценки происходящих со временем изменений. Они позволяют выявлять осложнения (перфорацию с гематомой средостения, плевральный выпот, выпот в полость перикарда и признаки аортального синдрома) [13, 57-59]. К недостаткам этих методов относят необходимость использования контрастных веществ, которые могут оказывать токсическое действие, и невозможность выявления недостаточности АК, а также очаговых нарушений сократимости ЛЖ (см. главу 6).



Рис. 31.9. Компьютерная томография грудной аорты с контрастным усилением изображения и оцифровкой снимаемой поверхности при 3D-реконструкции (при 3D-оцифровке поверхности с затенением выявлена крупная истинная аневризма нисходящей грудной аорты с изображением прилежащих сосудов).

МРТ позволяет получать изображения аорты в поперечной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с высокой разрешающей способностью. Высокое качество изображений позволяет точно определить происхождение и стадию развития аневризмы (рис. 31.10). МРТ дает возможность оценить толщину и функцию стенок ЛЖ, однако диагностика сужения венечных

артерий и склероза аорты при этом менее точная. Довольно легко можно определить размер аневризмы аорты, ее местоположение и протяженность [60-62]. Большое преимущество МРТ - отсутствие радиационной нагрузки, что позволяет проводить многократные повторные исследования, особенно у подростков и женщин детородного возраста. Риск возникновения ХПН при МРТ гораздо меньше, чем после инъекции контрастного вещества при проведении КТ. Контрастные исследования с применением МРТ при ХПН не выполняют вследствие возможного развития нефрогенного системного фиброза [63].

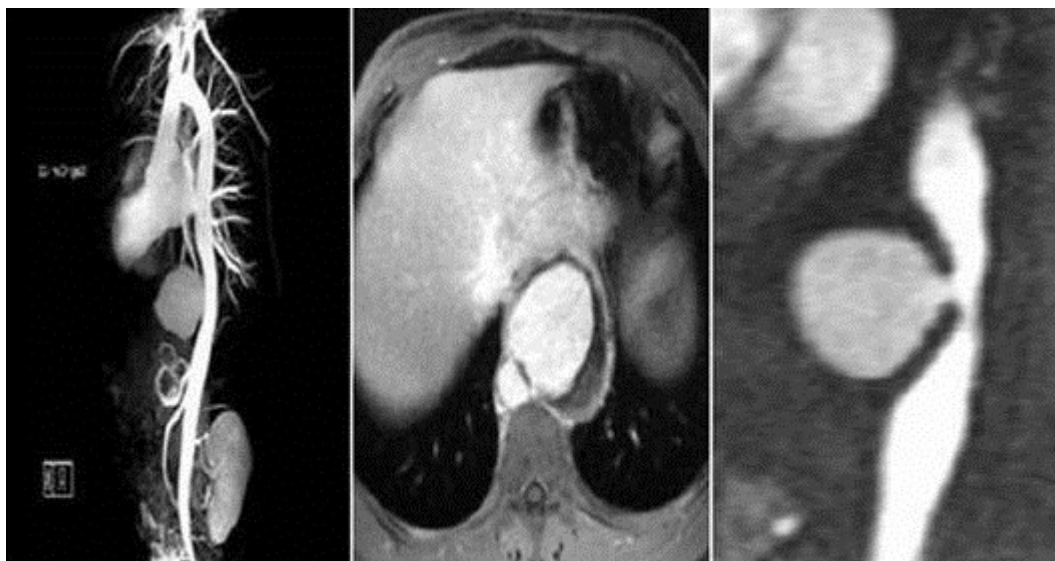


Рис. 31.10. Изображение дискретной ложной аневризмы нисходящей аорты, выполненное с помощью МРТ.

При УЗИ можно целиком отобразить аорту с использованием трансторакального, супрастернального, подреберного и брюшного доступа обычно одновременно с цветным дуплексным УЗИ. Однако восходящую часть дуги аорты невозможно отобразить даже при помощи чреспищеводной ЭхоКГ вследствие расположения в этом месте трахеи и правого главного бронха между пищеводом и аортой [64, 65]. Разрешающая способность у данной методики высокая, но ограничена возможностью определения четкого пространственного расположения исследуемых образований. Можно обнаружить аневризмы, но трудно оценить их размер и протяженность. Однако внутрисосудистое УЗИ и чреспищеводная ЭхоКГ чрезвычайно важны при проведении внутрисосудистых операций [66, 67].

Наиболее широко используемый инвазивный диагностический метод исследования - аортография, которая позволяет оценивать регургитацию крови, функцию желудочков, поражение венечных артерий, вовлечение отходящих от аорты крупных сосудов, а также местоположение, размер и протяженность аневризмы. К ее недостаткам относят облучение больного, а также необходимость использования контрастных веществ. Методику считают основной при проведении ЧТА [68-71]. Кроме того, большое диагностическое значение придают внутрисосудистому УЗИ при использовании датчиков в диапазоне 7-10 МГц. Существуют механические и электронные секторные сканеры, которые дают изображения плоскости поперечного сечения, но не позволяют оценить кровоток. Этот недостаток можно устранить при использовании гибких управляемых линейных ультразвуковых катетеров 8F, которые обладают всеми техническими преимуществами других эхокардиографических и ультразвуковых приборов.

ПЭТ позволяет обнаруживать увеличенную метаболическую активность аневризм грудной и брюшной аорты [72]. Поглощение ^{18}F -флюородезоксиглюкозы^Р аневризмой - важный признак распространения и разрыва аневризмы, а сочетание ПЭТ и КТ может служить новым методом диагностики при ограниченных воспалениях и аортитах (см. главу 7) [73].

Кроме лучевых методов диагностики для выявления активных воспалительных изменений часто используют лабораторные методы диагностики. С их помощью можно определить повышенный уровень фибриногена, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, церулоплазмينا, С-реактивного белка и Д-димера [74, 47].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При бессимптомных аневризмах первоначально показано стационарно-амбулаторное лечение, тогда как хирургические вмешательства показаны при симптомных и распространяющихся

аневризмах, а также при аневризмах восходящей аорты, имеющих диаметр более 55 мм либо более 60 мм независимо от местоположения или симптомов. Индекс размера аорты определяет вероятность разрыва аневризмы грудной аорты, ее расслоения и смертельного исхода. Для его расчета (диаметр аорты/м²) используют величину площади поверхности тела больного. Этот показатель позволяет повысить качество отбора больных для хирургического лечения. По показателю размера аорты всех больных можно разделить на имеющих низкий риск (индекс меньше 2,75 см/м², риск осложнений составляет приблизительно 4% в год), умеренный риск (2,75-4,24 см/м², риск осложнений - 8% в год) и высокий риск (>4,25 см/м², риск осложнений - 20% в год). Это подчеркивает важность определения относительного размера аорты для предупреждения осложнений [75].

У больных без клинических проявлений медикаментозное лечение заключается в применении гипотензивных ЛС с целью достижения целевого уровня АД (в первую очередь показано назначение β -адреноблокаторов). При этом возможно назначение препаратов других групп. Важно помнить, что основная цель ведения больных [помимо наблюдения за общим состоянием и проведения повторных томографических исследований (КТ или МРТ) для оценки степени расширения и строения аневризмы] - уменьшение dP/dt. Назначение β -адреноблокаторов способствует замедлению скорости расширения аорты, особенно у детей и подростков с синдромом Марфана. В настоящее время некоторые предварительные экспериментальные данные позволяют предположить, что в патогенез атеросклеротической аневризмы грудной аорты вовлечен оксидативный стресс, поэтому назначение статинов и блокаторов ангиотензиновых рецепторов может также обладать защитным действием [76]. Кроме того, больным необходимо избегать физических нагрузок с подъемом тяжестей и натуживанием, поскольку изометрическая нагрузка может приводить к резкому увеличению внутригрудного давления и АД. Некоторые причины аневризмы грудной аорты, включая двусторчатый АК, могут иметь генетическую природу. Поскольку аневризмы грудной аорты длительное время могут протекать бессимптомно, единственный способ их выявить среди членов семьи больного - обследование с применением неинвазивных лучевых методов.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Важными мерами по предотвращению увеличения и развития аневризмы считают прекращение курения и снижение АД. Для этого можно использовать β -адреноблокаторы, в том числе в сочетании с другими препаратами, понижающими АД. У больных с аневризмами брюшной аорты курение и артериальную гипертензию рассматривают факторами риска смертельного исхода в отдаленном периоде после хирургической операции на аорте [77]. Помимо медикаментозного лечения β -адреноблокаторами может возникнуть необходимость проведения хирургического лечения или выполнения внутрисосудистых вмешательств. Расслаивающая аневризма аорты и ее разрыв - самые тяжелые осложнения образовавшейся аневризмы аорты, которые сопровождаются высоким интраоперационным риском при выполнении срочных и экстренных операций [5]. Операционная летальность составляет 1,5% для плановых операций, 2,6% для срочных операций и 11,7% для экстренных операций. Таким образом, плановая операция показана при наличии аневризм восходящей аорты, превышающих 5,5 см в диаметре. При синдроме Марфана и других заболеваниях соединительной ткани плановая операция показана при аневризмах с диаметром более 4,5 см [13, 30].

Составные механические клапанные кондуиты используют, начиная с их введения Bentall и De Bono в 1968 г. [78]. Чаще всего применяют усовершенствованные способы лечения [77]. Технику обертывания заменила открытая методика с применением шва Карреля (Carrel) для закрепления устьев венечных артерий [79]. Для того чтобы создать полноценный надклапанный гребень с соотношением 1:1 свободного края створки клапана и диаметра кольца протеза, используют дакроновые трубки диаметром 26-30 мм [77]. Наилучшим подходом считают выполнение клапаносохраняющих операций, поскольку это позволяет избежать необходимости приема антикоагулянтов, но, к сожалению, соединительная ткань самого клапанного аппарата часто бывает поражена [80, 81]. Если размер корня аорты превышает 6 см, в большинстве случаев створки патологически изменены [82]. В связи с этим неудивительно, что у 203 больных, прооперированных в клинике Мэйо, операция с применением составных механических клапанных кондуитов приводила к более устойчивым положительным результатам со средним периодом наблюдения до 20 лет после операции [77]. Через 5 лет после операции 12% больным (в отличие от 40%) не потребовалась повторная операция. Сарсам (Sarsam) и Якуб (Yacoub) [83], а также Дэвид (David) и Файндель (Feindel) [84] разработали клапаносохраняющую реконструктивную методику операции. Доля повторно прооперированных больных составляла 11% за 10 лет [85] и только 3% за 10 и 8 лет соответственно [86]. Тем не менее у 25-45% больных за период наблюдения 8-10 лет сохранялась остаточная недостаточность АК [82, 86].

Повторная операция необходима 10-20% больных в течение 10-20 лет после первичной операции со склонностью к увеличению числа повторных операций у больных с клапаносохраняющей реконструкцией корня аорты по сравнению с больными после операций с применением составных протезов (16% против 5%) [87]. К факторам риска повторной операции относят диаметр кольца аорты >2,5 см [88], а также синдром Марфана, ПМК, имевшаяся до операции мерцательная аритмия, клапаносохраняющая операция на аорте и сопутствующие вмешательства со средней продолжительностью наблюдения до повторной операции 4,5±5 лет [77]. Рецидив аневризмы аорты возникал в 3,5% случаев, а пороки МК - у 2% больных.

У больных с искусственными клапанами сердца могут возникать отсроченные осложнения вследствие применения антикоагулянтов. Заболеваемость тромбоэмболией составляет 0,42 на 100 человек [89] в зависимости от включения в анализ больных с атеросклеротическими аневризмами [77]. Тромбоз клапана возникал в 1% случаев, а опасное для жизни кровотечение - у 2% из 203 больных за период наблюдения 5,4±4,9 лет после операции. Эндокардит обнаруживали только у 1% больных, причем обычно в течение первого года после операции. К основным факторам риска позднего смертельного исхода относят женский пол, пожилой и старческий возраст, отсутствие приема β-адреноблокаторов, недостаточность МК III-IV степени, кальциноз митрального кольца, послеоперационную аритмию и послеоперационное лечение инотропными ЛС. Общая двадцатилетняя выживаемость достигала 50% [77].

При лечении аневризм дуги аорты метод выбора - выполнение хирургического вмешательства, которое в настоящее время довольно часто сочетают с имплантацией стента с целью отделить дистальную часть дуги аорты от нисходящей аорты. Разработаны специальные системы для того, чтобы имплантацию можно было выполнить через антеградный доступ [90].

При лечении аневризмы нисходящей части грудной аорты или аневризмы торакоабдоминального отдела аорты используемый в настоящее время хирургический подход, сложившийся за последние 15 лет, заключается в предотвращении ишемических осложнений и включает: умеренную гипотермию (32-34 °С через носоглотку); умеренную гепаринизацию в дозе 1 мг на 1 кг массы тела; перфузию почечной артерии кристаллоидным раствором при температуре 4 °С; агрессивную реплантацию сегментарных артерий (особенно между VIII грудным и I поясничным позвонками); последовательное пережатие аорты зажимами, а также дренирование спинномозговой жидкости; имплантацию стент-графта в проксимальную нисходящую аорту; шунтирование левых отделов сердца в ходе выполнения проксимального анастомоза; избирательную перфузию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии в ходе наложения межреберных, висцеральных и почечных анастомозов [90-92]. Методика защиты спинного мозга может уменьшить процент возникновения параплегии с 15 до <5% [93]. Кроме того, можно уменьшить заболеваемость ХПН (увеличение концентрации креатинина в сыворотке более 50% от исходного уровня) с 60 до 20% [94]. Пятилетняя выживаемость 1773 больных достигала почти 75% по сравнению с 20% [8, 90].

При ограниченных очаговых поражениях аорты (истинных или ложных аневризмах) другой возможной методикой лечения стала чрескожная имплантация стент-графта. В настоящее время продолжают споры относительно того, какие группы больных следует лечить с применением внутрисосудистых методик (табл. 31.2). Срок службы аортальных стент-графтов вполне достаточный, но пока еще окончательно не установлен, поэтому все еще необходим тщательный отбор больных для подобных операций [95]. Возможность выполнения внутрисосудистых вмешательств у каждого больного основана в равной степени на клинических и анатомических признаках. В настоящее время стент-графты обычно используют для лечения больных с аневризмами грудной аорты, расположенными дистальнее дуги аорты, а также с аневризмами инфраренальной брюшной аорты (рис. 31.11). Внутрисосудистое лечение аневризмы грудной аорты заключается в чрескожном размещении одного или более стент-графтов вдоль продольной оси области поражения. Протез перекрывает аневризматический мешок, а также исключает его из аортального кровотока, находящегося под высоким давлением, что создает условия для тромбоза вокруг него с возможным ремоделированием стенки аорты. При внутрисосудистом вмешательстве уже нет необходимости в торакотомии, пережатии аорты, шунтировании крови в левых отделах сердца, а также искусственной вентиляции одного легкого. Об использовании стент-графтов при лечении аневризмы грудной аорты у больного с посттравматической псевдоаневризмой грудной аорты впервые сообщил Володос (Volodos) и соавт. в 1988 г. [96, 97]. Первоначальный опыт проведения внутрисосудистых вмешательств для лечения аневризмы грудной аорты был получен при использовании самодельных устройств. Со стремительным развитием новых технологий стали доступны как выполненные на заказ, так и промышленно изготовленные стент-графты для лечения заболеваний грудной аорты, а в различных медицинских учреждениях доказана их безопасность и надежность (табл. 31.3) [97-117].

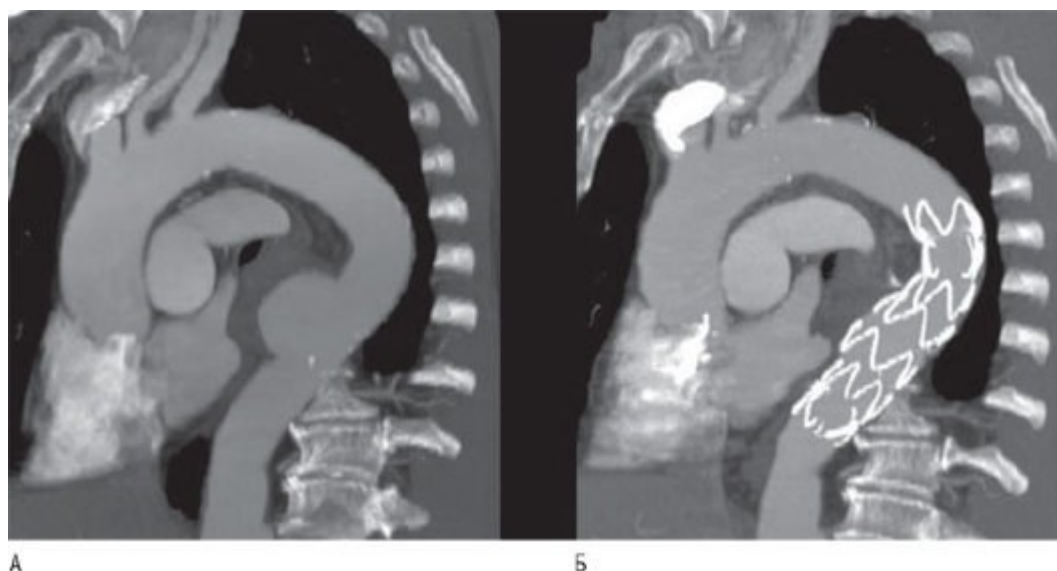


Рис. 31.11. А - на КТ-ангиограмме показана ограниченная аневризма нисходящей грудной аорты у больного мужского пола средних лет, отобранного для операции по установке стента-графта. Б - через 1 год после успешного внутрисосудистого исключения аневризмы посредством установки стента-графта: заметное уменьшение в размерах прооперированной аневризмы, правильное положение стента-графта в стенке аорты.

Таблица 31.2. Известные в настоящее время показания для внутрисосудистого лечения заболеваний грудной аорты

Этиология заболевания
Аневризмы аорты
Атеросклеротическая/дегенеративная
Посттравматическая
Анастомозная
Кистозный некроз меди
Расслоение аорты типа В по Стэнфорду (Stanford)
Острая форма
Хроническая форма
Гигантская пенетрирующая язва
Травматический разрыв аорты
Аорто-легочная фистула
Строение аневризмы
Аневризма нисходящей аорты

Длина проксимальной шейки равна 2 см (<2 см, если надаортальные сосуды транспонированы до установки стент-графта)
Длина дистальной шейки равна 2 см
Диаметр ≥6 см
Состояние больного
Предпочтительно пожилой возраст
Не подходят для открытой хирургической операции больные с высоким риском неблагоприятного исхода
ХОБЛ
ИБС в тяжелой форме
Заболевание сонных артерий в тяжелой форме
ХПН
Наличие подходящего участка для доступа к сосудам
Ожидаемая продолжительность жизни >6 мес

Таблица 31.3. Обзор опубликованных данных о внутрисосудистом лечении аневризм грудной аорты

Авторы	N	Продолжительность наблюдения, мес	Технический успех, %	30-дневная смертность	Параплегия, %	Эндоутерка, %	Долгосрочная выживаемость, %	Производитель протеза
Dake, 1998 [95]	103	22	83	9	3	24	73 (2 года)	Самодельное
Ehrlich, 1998 [96]	10	Нет данных	80	10	0	20	Нет данных	Talent
Cartes-Zumelzu, 2000 [97]	32	16	90,6	9,4	3,1	15,4	90,2 (32 мес)	Excluder, Talent
Grabenwoger, 2000 [98]	21	Нет данных	100	9,5	0	14,3	Нет данных	Talent, Prograft
Najibi, 2002 [99]	24	12	94,7	5,3	0	0	89,5 (1 год)	Excluder, Talent
Heijmen, 2002	28	21	96,4	0	0	28,6	96,4 (21 мес)	Talent, Excluder

[100]								
Schoder, 2003 [101]	28	22,7	100	0	0	25	80,2 (3 года)	Excluder
Bell, 2003 [102]	67	17	Нет данных	2	4	4,8	89 (1 год)	Gore, Talent
Lepore, 2003 [103]	21	12	100	9,5	4,8	19	76,2 (1 год)	Excluder, Talent
Ouriel, 2003 [104]	31	6	Нет данных	12,9	6,5	32,3	81,6	Excluder, Talent
Czerny, 2004 [105]	54	38	94,4	9,3	0	27,8	63 (3 года)	Excluder, Talent
Makaroun, 2004 [106]	14 2	29,6	97,9	1,5	3,5	8,8	75 (2 года)	TAG
Leurs, 2004 [107]	24 9	1-60	87	10,4	4	4,2	80,1 (1 год)	Excluder, Talent, Zenith, Endofit
Glade, 2005 [108]	42	15	Нет данных	Нет данных	2	Нет данных	Нет данных	Gore, Talent
Greenberg, 2005 [109]	10 0	14	Нет данных	Нет данных	1	6	83 (1 год)	Zenith
Riesenmann, 2005 [110]	50	9	96	Нет данных	0	10	79,4 (1 год)	Talent
Ricco, 2006 [111]	16 6	Нет данных	Нет данных	5	3,6	16,2	Нет данных	Gore, Talent
Wheatley, 2006 [112]	15 6	21,5	98,7	3,8	0,6	11,5	76,6 (1 год)	Gore
Bavaria, 2007 [113]	14 0	24	98	2,1	2,9	10	Нет данных	Gore

Несмотря на ограниченное время наблюдения клинических исходов, внутрисосудистые методы лечения считают привлекательными при срочных операциях с высокой эффективностью по клиническим признакам и данным инструментальных исследований. Для достижения хороших результатов необходимо взаимодействие врачей-кардиологов, рентгенологов, анестезиологов и сердечно-сосудистых хирургов. Операцию выполняют преимущественно под общей анестезией, но можно использовать и местную анестезию [118]. Для доступа к периферической артерии необходим хирургический разрез для катетера 22-24F. Предпочтительный и наиболее часто используемый участок для сосудистого доступа (41-58%) - общая бедренная артерия. Менее часто используют доступ к подвздошной артерии (9-44%) внебрюшинным способом. Необходимость в забрюшинном выделении брюшной аорты возникает в 14-30% случаев, особенно при лечении небольших пожилых женщин [119]. У больных с множественными аневризмами аорты, затрагивающими как грудную, так и брюшную аорту, сочетают общепринятое протезирование брюшной аорты и шунтирование грудной аорты внутрисосудистым стент-графтом под рентгенологическим контролем. Чтобы избежать затруднений при продвижении стент-графта через подвздошную артерию и аорту, используют жесткий проводник [71]. Для точного расположения стент-графта, чему придают большое значение, проводят чреспищеводную ЭхоКГ. При операциях на брюшной аорте полезно проводить внутрисосудистую ЭхоКГ датчиком из нижней полой вены. Большое значение придают снижению АД посредством высокочастотной стимуляции ПЖ до установки стент-графта, чтобы избежать его сдвига [120]. Ангиография после имплантации стента помогает отслеживать правильность установки. При обнаружении подтекания необходима дополнительная баллонная дилатация, чтобы улучшить прилегание стента к стенке. После стентирования больных можно быстро экстубировать с последующей выпиской через несколько дней. У некоторых больных возникают воспалительные изменения, который расценивают как ответ на трансплантат; он проявляется значительным повышением уровня С-реактивного белка при отсутствии повышения уровня прокальцитонина. Эти изменения могут сопровождаться неприятными ощущениями в грудной клетке, которые уменьшаются при назначении индометацина. Строение дуги аорты сложное из-за ее изогнутого строения и отхождения от нее крупных сосудов, которые нельзя повреждать. Успешный метод лечения поражений дуги аорты - общепринятая открытая реконструкция дуги аорты с применением гипотермической остановки сердца, искусственного кровообращения, а также избирательной перфузии головного мозга. Однако такой подход при любых заболеваниях дуги аорты сопровождается существенной летальностью (2-9%) и риском возникновения паралича и мозгового инсульта в 4-13% случаев [121, 122]. По этой причине открытая операция показана больным с низким риском осложнений. Смешанные операции на дуге аорты - сочетание расщепления шунта (транспозиция надоральных сосудов) для осуществления перфузии головного мозга и последующей установки в грудную аорту эндопротеза для полноценного устранения сложных повреждений дуги аорты. Смешанные операции на дуге выполняют без гипотермической остановки кровообращения и без искусственного кровообращения, вследствие чего в группу оперируемых также могут входить пожилые больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или те лица, которым показана повторная операция (группы больных, которые в настоящее время не подходили для открытой хирургической операции). Для лечения аневризмы дистального отдела дуги аорты, захватывающей левую подключичную и левую общую сонную артерию, эти сосуды можно сместить вверх к правой общей сонной артерии, к которой обеспечивают подход через шейный доступ (полурасщепление дуги). Для аневризм дуги аорты, распространяющихся до плечеголового ствола, в качестве донорского участка можно использовать восходящую аорту для пластики всех трех надоральных артерий sternотомическим доступом (полное расщепление дуги) [123-129]. Основа успешности операции - исходное состояние неповрежденной восходящей аорты как донорского участка для расщепляющего шунта и наличие проксимального участка для установки стент-графта (рис. 31.12). Первичный технический успех определяют как полное исключение аневризмы грудной аорты, проходимость стента-графта и восстановление полноценного кровотока непосредственно после внутрисосудистого вмешательства. Вторичный технический успех - полное исключение аневризмы грудной аорты, проходимость стент-графта и восстановление кровотока в течение 30 дней после его установки. Внутреннее подтекание определяют как подтекание контрастного вещества мимо стент-графта в мешок аневризмы, что можно выявить сразу после операции или при последующих исследованиях. Внутренние подтекания возникают вследствие неполного исключения аневризмы из кровотока. Внутренние подтекания I типа происходят вокруг стент-графта, а подтекания II типа - через коллатеральные артерии. Подтекания III типа возникают вследствие мелких отверстий в графте, а IV типа - вследствие крупных отверстий. В некоторых исследованиях сообщали о высоком проценте успешных операций (85-100%) - правильной установки стента и функционального исключения аневризмы из кровотока. Серьезные осложнения возникали у 14-18% больных в зависимости от степени остроты заболевания при очень низком проценте паралича. Ранняя и поздняя летальность находилась в пределах 0-14% и зависела от

дооперационного состояния больных. В большинстве исследований выживаемость больных находилась в пределах 70-80% за 1, 3 и 5 лет наблюдения. В соответствии с данными о 457 больных, оперированных с использованием стент-графтов (113 срочных операций и 344 плановых), установлено, что у 422 больных, которым выполнили хирургическое вмешательство, летальность составляла 5%, послеоперационная смертность - 8,5% (36 больных), из которых 11 умерли от заболевания аорты, постоянное внутреннее подтекание наблюдали в 64 случаях. Анализ общей выживаемости по методике Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) показал, что для 1, 3 и 5 лет она составляла 91, 85 и 77,5% соответственно. За те же периоды времени доля больных, которым не требовалась повторная операция (открытая или эндоваскулярная), составляла 92,5, 81 и 70% соответственно [130]. Шестилетнее проспективное исследование, включавшее 84 больных, выполнил Ellozy et al. Первичный технический успех был достигнут в 90%, а успешное исключение аневризмы отмечалось в 82% случаев. Однако серьезные операционные или технические осложнения возникали в 38% случаев, включая сложности с проксимальной фиксацией (8%), дистальной фиксацией (6%), механические сложности с техникой (3%); периоперационная летальность составляла 6%, поздний разрыв аневризмы возникал в 6% случаев. Более обнадеживающие данные получены по неврологическим нарушениям, которые развивались только у 3% больных [131-133].

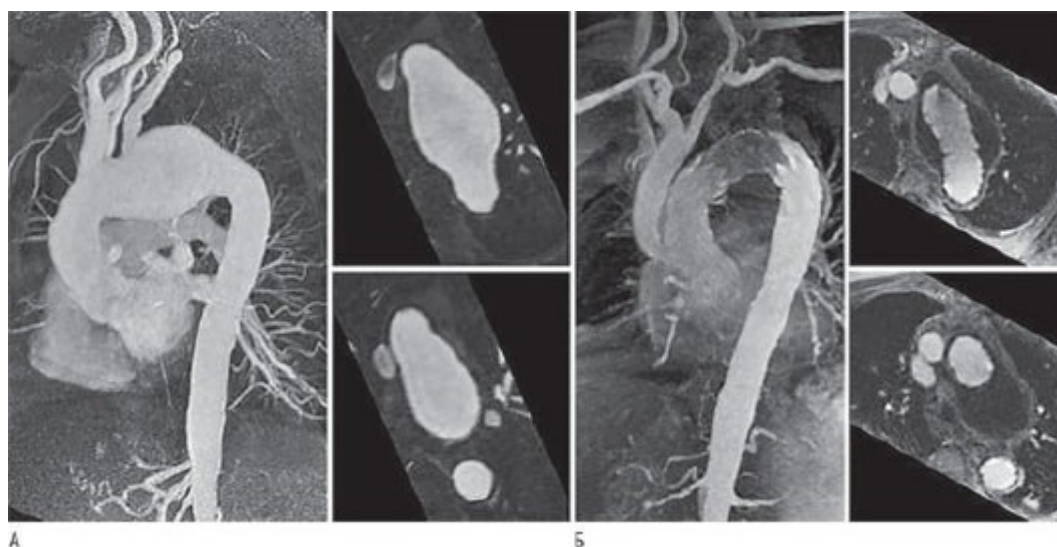


Рис. 31.12. Ангиограмма, выполненная при МРТ аорты, в случае аневризмы дуги аорты с использованием контрастного вещества (А - аневризма дуги аорты, затрагивающая надаортальные ветви; Б - результат после смешанного вмешательства с расщеплением надаортальных сосудов и трансплантацией стент-графта в дугу аорты).

РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ

Расслаивающая аневризма аорты возникает при разделении слоев аорты при повышении АД и сопутствующих дегенеративных изменениях в меди аорты. Поскольку в проксимальных отделах аорты происходят наиболее выраженные изменения АД, риск их расслоения наиболее высок. Перерождение средней оболочки аорты обычно для естественного старения организма. Однако оно ускоряется при наличии двустворчатого АК, синдроме Тернера, артериите и наследственных коллагенопатиях (табл. 31.4). Большая часть клинических осложнений расслаивающей аневризмы аорты связана с распространением расслоения, поскольку при этом может нарушаться кровоток по аорте (синдром Лериша) и ее ветвям, происходит прорыв аневризмы в полость перикарда. Со временем объем ложного просвета расслаивающей аневризмы может существенно расширяться, что приводит к разрыву аорты и обильному кровотечению [134-156].

Таблица 31.4. Факторы риска расслоения аорты

Длительно существующая артериальная гипертензия
Курение, дислипидемия, кокаин/крэк
Заболевания соединительной ткани

Наследственные фибриллопатии
Синдром Марфана
Синдром Элерса-Данло-Русакова
Наследственные заболевания сосудов
Двустворчатый аортальный клапан
Коарктация аорты
Васкулиты
Гигантоклеточный артериит
Болезнь Такаясу
Болезнь Бехчета
Сифилис
Болезнь Ормонда
Травма в результате резкого торможения
Автомобильная авария
Падение с высоты
Ятрогенные причины
Введение катетера/использование хирургического инструмента
Операция на клапане/аорте
Боковое или полное пережатие аорты/аортотомия
Анастомоз стент-графта
Пластика аорты путем наложения заплаты
Хрупкость стенки аорты

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Расслаивающая аневризма аорты - редкое заболевание. Заболеваемость составляет 2,6-3,5 на 100 тыс. Самая высокая заболеваемость - в Италии (4,04 на 100 тыс.) [134, 157]. Около 0,5% больных, поступающих в отделение интенсивной терапии с болью в груди или спине, имеют расслоения аорты [139]. Две трети больных - мужчины, средний возраст на момент поступления составляет 65 лет. В настоящее время наиболее распространенный фактор риска - наличие артериальной гипертензии, которую выявляют в 72% случаев [15, 134]. К другим важным факторам риска относят атеросклероз, выполнение кардиохирургического вмешательства и наличие

аневризмы аорты [134]. Эпидемиология расслаивающей аневризмы значительно отличается у молодых больных (моложе 40 лет), у которых среди всех факторов риска основное значение имеют синдром Марфана и подобные заболевания. Условия, предрасполагающие к расслоению аорты, приведены в таблице (табл. 31.5).

Таблица 31.5. Демографические данные, сведения истории болезни больных с острым расслоением аорты

Признак	n* (%)	Тип А, n (%)	Тип В, n (%)	p
		Тип А в сравнении с типом В		
Количество	100 (464)	289 (62,3)	175 (37,7)	
Демографические данные				
Возраст [среднее значение (стандартное отклонение)], лет	63,1 (14,0)	61,2 (14,1)	66,3 (13,2)	<0,001
Мужчины	303 (65,3)	182 (63,0)	121 (69,1)	0,18
История болезни				
Синдром Марфана	22/449 (4,9)	19 (6,7)	3 (1,8)	0,02
Артериальная гипертензия	326/452 (72,1)	194 (69,3)	132 (76,7)	0,08
Атеросклероз	140/452 (31,0)	69 (24,4)	71 (42)	<0,001
Предшествующее расслоение аорты	29/453 (6,4)	11 (3,9)	18 (10,6)	0,005
Предшествующая аневризма аорты	73/453 (16,1)	35 (12,4)	4 (2,3)	0,006
Сахарный диабет	23/451 (5,1)	12 (4,3)	11 (6,6)	0,29
Предшествующая операция на сердце	83 (17,9)	46 (15,9)	37 (21,1)	0,16

Примечание: * - число больных указано в случае, если оно отличается от указанного в заголовке столбца.

Источник (с разрешения): Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 897-903.

ПРИБРЕТЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ

Артериальная гипертензия влияет на строение артериальной стенки, вызывая утолщение интимы, фиброз и кальцификацию, а также способствует внеклеточному отложению жирных кислот. Одновременно ускоряется разрушение внеклеточного матрикса, апоптоз клеток, эластолиз с гиалинизацией коллагена. Оба механизма могут в конечном итоге привести к разрыву интимы. Фиброз адвентиции может сопровождаться обструкцией сосудов, питающих стенку аорты, а также мелких интрамуральных *vasa vasorum*. Вышеперечисленное приводит к некрозу гладкомышечных клеток и фиброзу эластических образований, делая сосудистую стенку чувствительной к воздействию пульсовой волны и создавая условия для возникновения аневризм и расслоений [15,

144-147]. В дополнение к артериальной гипертензии к способствующим факторам относят курение, дислипидемию и, возможно, употребление кокаина. В редких случаях разрушение меди с уменьшением механической прочности стенки аорты, ее истончением и расслоением может быть вызвано воспалительными заболеваниями. Ятрогенное расслоение стенки аорты может возникать при инвазивных ретроградных катетерных вмешательствах, а также в ходе хирургической операции на аортальном клапане и после нее [15, 148-150]. Принимая во внимание тяжесть последствий ятрогенного расслоения аорты и высокую смертность, необходимо тщательное обследование больных с нарушениями кровообращения или проявлениями нарушения кровоснабжения органов, возникающими после инвазивных вмешательств на сосудах или хирургических вмешательств на аорте (табл. 31.6).

Таблица 31.6. Этиология (ятрогенные причины) расслоений аорты в Международном регистре острого расслоения аорты

Причины	Тип А	Тип В
Операция на сердце	18 (69%)	1 (12%)
Коронарография	7 (27%)	7 (87%)
Почечная ангиопластика	1 (4%)	-
Осложнения	Ятрогенные	Самопроизвольные
Ишемия миокарда	36%*	5%
Инфаркт миокарда	15%*	3%
Ишемия конечностей	14%	8%
Тридцатидневная смертность	35%	24%

Примечание: * - $p \leq 0,001$.

Источник (с разрешения): Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 897-903.

Расслоение аорты, связанное с беременностью, хотя и считают опасным состоянием, возникает довольно редко, при наличии какого-либо заболевания соединительной ткани. Предполагаемую связь беременности и острого расслоения у здоровых женщин, скорее всего, следует расценивать как артефакт, связанный с избирательным представлением данных. Беременность как довольно частое состояние может сочетаться с другими факторами риска расслоения (длительно существующая или связанная с беременностью артериальная гипертензия, синдром Марфана). Предварительные данные, взятые из Международного регистра расслоения аорты, показывают, что беременность при синдроме Марфана не сопровождается надрывом интимы аорты, если длина корня аорты не превышает 40 мм.

СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана - наиболее распространенное наследственное заболевание соединительной ткани (распространенность составляет 1 на 7000 рождений) с аутосомно-доминантным характером наследования, изменчивой пенетрантностью. В гене фибриллина-1 (*FBN-1*) установлено более 150 мутаций, ведущих к образованию неполноценного фибриллина внеклеточного матрикса, которые могут отрицательно воздействовать на строение глаза, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также скелета, кожи и твердой мозговой оболочки. Диагноз синдрома Марфана в настоящее время устанавливают по пересмотренным клиническим признакам - "нозологрии Гента" [151]. Признаки Гента основаны преимущественно на генетических данных (например, на возникновении синдрома Марфана у родственников больного с подтвержденным диагнозом). Кроме того, при наличии у больного четырех из восьми типичных проявлений

синдрома Марфана, большое диагностическое значение имеет существование поражения скелетной и сердечно-сосудистой систем. Однако при таких пограничных проявлениях [фенотип MASS или легкие фенотипические особенности (*forme fruste*)] определенный интерес представляют молекулярные исследования заподозренного синдрома Марфана и выявление признаков для дифференцирования его от других наследственных состояний (генотипов) [27, 152-155]. Клиническое разнообразие синдрома Марфана только частично связано с наличием большого числа мутаций гена *FBN-1*. Генетическая неоднородность и участие второго гена (*MFS-2*, синдром Марфана 2-го типа) могут дополнительно увеличивать и без того большое разнообразие симптомов [156, 157].

Общее проявление всех фенотипических форм заболеваний стенки аорты - дедифференцировка сосудистых гладкомышечных клеток не только с возникновением классической аневризмы, но и с усиленным эластолизом составляющих частей стенки аорты [158], что было показано на животных с недостатком фибриллина-1. Более того, усиленная экспрессия металлопротеиназ в сосудистых гладкомышечных клетках аорты при синдроме Марфана может усиливать как разделение эластических слоев меди, так и эластолиз, способствуя появлению активированного фенотипа гладкомышечных клеток [160]. Одновременно с этим при синдроме Марфана в гладкомышечных клетках аорты усиливается экспрессия рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором, с кистозным перерождением меди, что соотносится с клиническим течением заболевания, тогда как апоптоз сосудистых гладкомышечных клеток, по-видимому, связан с расширением аорты. Таким образом, уровень экспрессии этого рецептора может отражать патогенез кистозного перерождения меди, а также прогрессирование изменений в аорте у больных с синдромом Марфана, а также без него при отсутствии признаков воспаления сосудистой стенки [161].

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛО-РУСАКОВА

Синдром Элерса-Данло-Русакова - неоднородная группа наследуемых заболеваний соединительной ткани, проявляющихся повышенной подвижностью суставов, эластичностью кожи и хрупкостью тканей. Установлено одиннадцать типов синдрома Элерса-Данло-Русакова, однако истинная его распространенность неизвестна. Часто указывают общую встречаемость (1 на 5000 рождений); при этом расовая и этническая предрасположенность к заболеванию отсутствует. Вовлеченность аорты наблюдают в первую очередь при аутосомно-доминантной форме синдрома Элерса-Данло-Русакова IV типа [162].

АННУЛО-АОРТАЛЬНАЯ ЭКТАЗИЯ И СЕМЕЙНАЯ РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ

В настоящее время у больных со спорадической и семейной формами аневризмы грудной аорты и расслаивающей аневризмой аорты обнаружено более пяти мутаций в гене *FBN-1* [163, 164]. При гистологическом исследовании стенки аорты выявляют эластолиз и уменьшение количества эластических волокон, отложения мукополисахаридоподобных веществ и кистозное перерождение меди, подобное возникающей при синдроме Марфана. Однако при этом на культурах фибробластов отсутствуют аномалии коллагена I и III типов или какая-либо другая специфическая фибриллопатия.

АНЕВРИЗМА ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ И РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА

Тщательное изучение родословных часто дает возможность выявить как поражение брюшной аорты, так и заболевания проксимальных участков аорты, а также другие проявления, свойственные синдромам Марфана и Элерса-Данло-Русакова. Дифференциальный диагноз семейных форм аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты (расслоения и аневризм грудной аорты) расслоения с абдоминальной составляющей затруднен, учитывая, что в гене *COL3A1* известна только одна мутация [164]. Были проведены исследования многих генов, предположительно имевших отношение к указанным заболеваниям и кодирующих коллагены, фибриллины, фибруллины, гликопротеины, связанные с микрофибриллами, матриксные металлопротеиназы, а также их ингибиторы, однако их мутации не были обнаружены. Сходные патогенетические процессы описаны при коарктации аорты и двустворчатом АК [144, 145].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Расслаивающую аневризму аорты считают острой, если она диагностирована в течение 2 нед со времени появления симптомов (в раннюю фазу периода высокой смертности). Случаи, когда больные остаются в живых без лечения в течение 2 нед, относят к подострым случаям, а в

течение 8 нед и более - к хроническим. У одной трети больных расслоение аорты принимает хроническую форму [165]. Расслаивающие аневризмы аорты дополнительно подразделяют в соответствие с их анатомическим расположением с использованием классификации Стэнфорда и Де Бейки (DeBakey). Основное различие между ними состоит в том, является ли расслоение проксимальным (с вовлечением корня аорты или восходящей аорты) или дистальным (ниже левой подключичной артерии). В классификации расслаивающей аневризмы Стэнфорда выделяют тип А и тип В (рис. 31.13) [166, 167]. Тип А характеризуется вовлечением восходящей аорты, а тип В - нет. Классификация Де Бейки подразделяет расслоение на тип I с вовлечением всей аорты, тип II с вовлечением только восходящей аорты и тип III, захватывающий восходящую аорту и дугу аорты. Многочисленные попытки дополнительно разделить обе классификации на подтипы не увенчались успехом [168, 169], хотя область дуги требует отдельного включения в современную классификацию. Полученные в последнее время данные подчеркивают важность повреждений, предшествующих развитию типичной расслаивающей аневризмы, а именно интрамуральной гематомы, проникающих язв аорты и ограниченных надрывов интимы как разновидностей процессов, связанных с расслоением стенки аорты (рис. 31.14) [170-173].

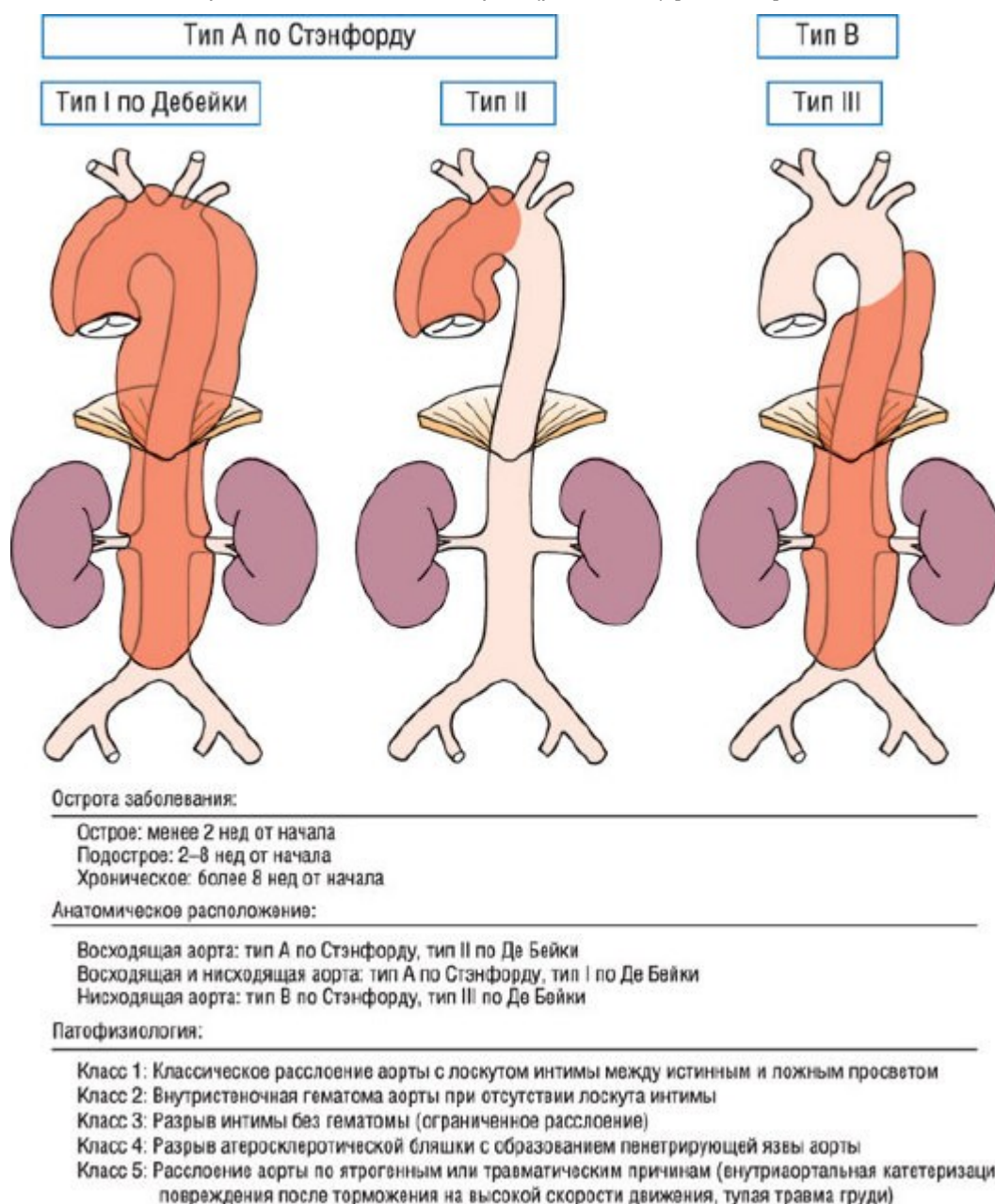


Рис. 31.13. Наиболее общая система классификации расслоений грудной аорты.

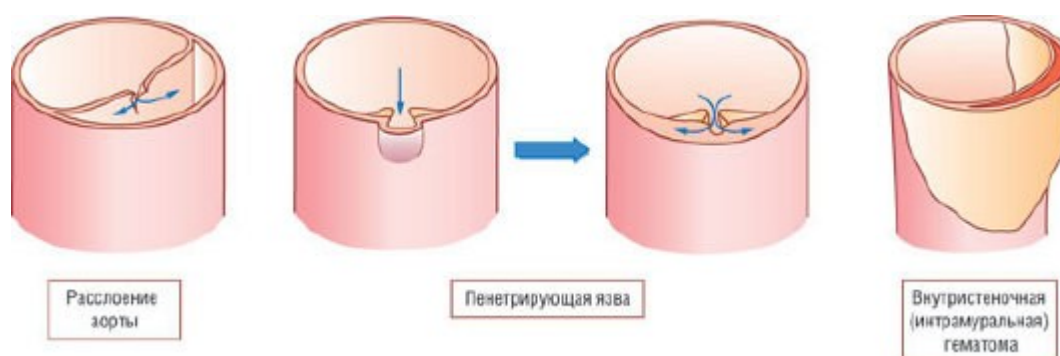


Рис. 31.14. Схематическое представление расслоения аорты (слева), пенетрирующей язвы (посередине) и внутристеночной гематомы (справа).

КЛАССИЧЕСКАЯ РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ

Острая расслаивающая аневризма аорты проявляется быстрым образованием лоскута интимы, разделяющего истинный и ложный просвет сосуда [174-176]. В большинстве случаев (приблизительно в 90%) именно надрыв интимы становится местом сообщения между истинным и ложным просветами аорты. Расслоение может распространяться в антеградном или ретроградном направлении, с вовлечением боковых ветвей и развитием осложнений (ишемии за счет динамической или статической обструкции ветвей аорты: от венечных до подвздошных артерий, тампонады сердца и недостаточности АК). Условную классификацию расслаивающей аневризмы на острую, подострую и хроническую, по-видимому, нельзя назвать полезной ни с исследовательской точки зрения, ни с точки зрения выбора лечебных подходов, но ее можно использовать для описания индивидуальных особенностей и выживаемости больных. С патофизиологической точки зрения предсказать, будет ли прогрессировать расслоение аорты, достаточно трудно, особенно в случае, если больной остался в живых в течение двух первых недель после возникновения расслоения, хотя со временем объем ложного просвета обычно расширяется. Для приблизительной оценки риска можно использовать некоторые клинические признаки (например, данные о постоянном сообщении истинного и ложного просветов, наличие открытого ложного канала и др.) [169, 174, 175].

ИНТРАМУРАЛЬНАЯ ГЕМАТОМА

Интрамуральную гематому аорты рассматривают в качестве состояния, предшествующего классическому расслоению. Она возникает в результате разрыва *vasa vasorum* в срединных слоях стенки, в конечном итоге способствуя возникновению вторичного сообщения с просветом аорты [172, 177, 178]. Эти изменения могут возникать при "инфаркте стенки аорты". Подобно классической расслаивающей аневризме аорты, интрамуральная гематома может распространяться вдоль аорты и способна увеличиваться, уменьшаться и подвергаться обратному развитию. Встречаемость интрамурального кровоизлияния составляет 10-30% [172, 178-180]. Интрамуральная гематома может приводить к острому расслоению аорты у 21-47% больных, подвергаться обратному развитию в 10% случаев. Вовлечение в процесс восходящей аорты - показание для неотложного хирургического вмешательства вследствие высокого риска разрыва, тампонады и сдавления устьев венечных артерий. Дистальная интрамуральная гематома заслуживает тщательного медицинского наблюдения, и в некоторых случаях показана установка стент-графта (рис. 31.15) [178, 180-183].

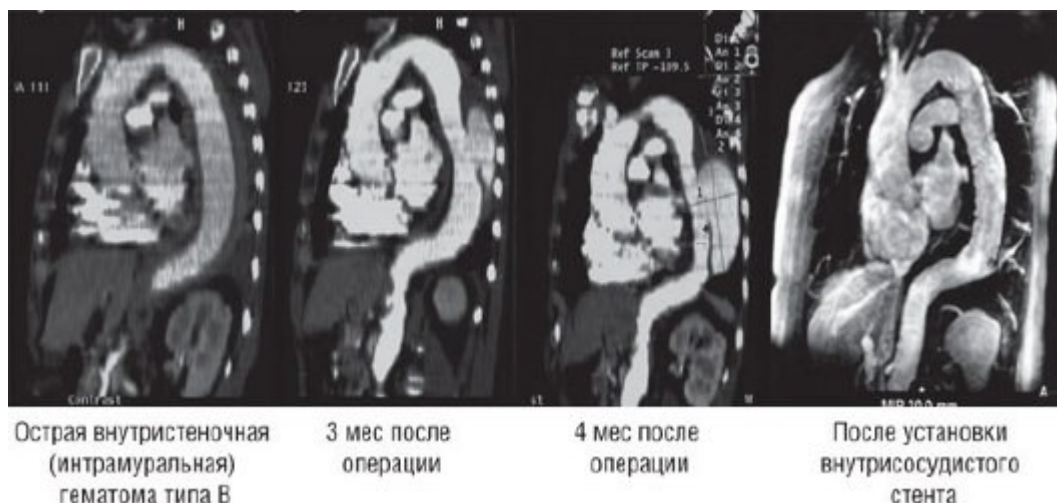


Рис. 31.15. Развитие в течение 4 мес острой внутривисочной гематомы нисходящей аорты (слева) до ограниченного расслоения и образования аневризмы (МСКТ с контрастным усилением изображения; реконструкция расслоенной аорты, исключение аневризмы после операции по установке стент-графта).

Исследования больных из Азии (в частности, из Японии и Кореи) показали, что интрамуральная гематома - относительно доброкачественное состояние, при котором полноценное медикаментозное лечение и оценка области повреждения с помощью лучевых методов диагностики дают возможность ограничиться выжидательным подходом с тщательным наблюдением [181, 182]. Причины этого противоречия могут быть связаны с различными генотипами больных азиатской и европеоидной расы или семантическими различиями. Однако в настоящее время кардиологи и хирурги пришли к выводу, что острую интрамуральную гематому, затрагивающую восходящую аорту, следует лечить хирургическим способом, подобно расслаивающей аневризме типа А.

РАЗРЫВ/ИЗЪЯЗВЛЕНИЕ БЛЯШКИ

Изъязвление атеросклеротической бляшки, расположенной в аорте, может приводить к возникновению расслаивающей аневризмы аорты или перфорации аорты [184-186]. Неинвазивная лучевая диагностика изъязвления аорты стала более совершенной после внедрения сканирующей томографии, что позволило пролить свет на этиологию и патогенез данного расстройства. Язвы аорты возникают в основном в нисходящей грудной и брюшной аорте, проникают в интиму, имеют форму соска с соседствующей гематомой [187, 188]. Более высокий риск разрыва характерен для язв, сопровождающихся возникновением клинических симптомов и/или имеющих признаки глубокой эрозии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Залог успеха при лечении острого аортального синдрома, и в особенности расслаивающей аневризмы, - клиническая настороженность и правильные действия при постановке диагноза и осуществлении лечения [189, 190]. Острое расслоение аорты следует дифференцировать от ОКС, эмболии ЛА, пневмоторакса, пневмонии, костно-мышечной боли, острого холецистита, спазма или разрыва пищевода, острого панкреатита и перикардита (табл. 31.7). Типичный признак расслоения - острое возникновение боли тупого, распространяющегося или мигрирующего характера в груди или спине. Она может быть острой, режущей, рвущей или напоминающей удар ножом, но при этом наиболее специфичным признаком боли при расслаивающей аневризме считают ее внезапное возникновение. Согласно данным Международного регистра расслаивающей аневризмы, полученным на 464 больных, боль возникала в 95% случаев, причем у 85% больных внезапно [134]. Резкая боль возникала у 64% больных, а классическая режущая или рвущая боль - у 51%. Наиболее часто она отмечалась пациентами в груди (73%), причем спереди чаще, чем сзади (61% и 36%, соответственно). Боль в спине возникала в 53% случаев, в животе - в 30%. Распространение боли вниз в направлении спины, живота, бедер и нижних конечностей указывает на развитие расслоения в дистальном направлении. Длительно существующая артериальная гипертензия часто сопутствует расслоению (при отсутствии заболеваний соединительной ткани). Клинические проявления острой расслаивающей аневризмы аорты часто проявляются нарушением кровоснабжения определенных органов вследствие обструкции боковых ветвей аорты. Более чем у трети больных с расслоением аорты возникают проявления, связанные

с вовлечением в патологический процесс различных органов [134]. Аортальная недостаточность возникала в 18-50% случаев расслоения проксимального отдела аорты. Острая и тяжелая недостаточность АК - вторая по частоте причина смерти (после разрыва аорты) больных с расслаивающей аневризмой аорты. У больных в этом состоянии обычно развиваются ОШ и кардиогенный шок. Аортальная недостаточность при расслаивающей аневризме аорты возникает в результате расширения корня и кольца аорты, надрыва кольца либо створок клапана, смещения одной из створок ниже линии закрытия клапана, потери поддерживающего аппарата створки и физического противодействия закрытию АК лоскутом интимы. Хотя у большинства больных с расслаивающей аневризмой аорты при поступлении уровень АД повышен, в 25% случаев происходит снижение систолического АД менее 100 мм рт. ст. Артериальная гипотензия и шок у больных с расслаивающей аневризмой, как правило, связаны с острой и тяжелой аортальной недостаточностью, разрывом аорты, тампонадой сердца либо обусловлены систолической дисфункцией ЛЖ [134]. Разница пульса на симметричных периферических артериях - наиболее специфичный физикальный признак расслоения аорты, который выявляют у 38% больных [134]. У каждого пятого больного с острой расслаивающей аневризмой при поступлении возникает обморок в результате тампонады сердца, выраженной артериальной гипотензии, обструкция сонных артерий [134-140]. Цереброваскулярные проявления, ишемия конечностей, а также снижение пульсации на артериях обычно связаны с вовлечением в область расслоения устьев ветвей аорты или с облитерацией истинного просвета аорты расширяющимся ложным просветом [141, 191]. В случае если нарушается кровоток по большому числу парных межреберных артерий, может возникать параплегия (табл. 31.8).

Таблица 31.7. Опасные для жизни причины острой боли в груди

Острый коронарный синдром
Расслоение аорты
Легочная эмболия
Напряженный пневмоторакс
Разрыв пищевода

Таблица 31.8. Клинические проявления расслоения аорты

Артериальная гипотензия или шок вследствие:
гемоперикарда и тампонады сердца
кровотечения в средостение
острой аортальной недостаточности вследствие расширения фиброзного кольца аорты
разрыва аорты
лактат-цидоза
спинального шока
Острая ишемия миокарда/инфаркт вследствие окклюзии устьев венечных артерий
Шум трения перикарда вследствие гемоперикарда
Обморок

Плевральный выпот или выраженный гемоторакс
Разница между давлением на левой и правой руке, снижение пульсации на артериях, синдром Лериша
ОПН вследствие расслоения почечных артерий
Ишемия брыжейки вследствие расслоения внутрибрюшинных артерий
Неврологические расстройства:
инсульт вследствие окклюзии сосудов дуги аорты
слабость в конечностях
неврологические нарушения вследствие ишемии спинного мозга
дисфония вследствие сдавления левого возвратного гортанного нерва

Повторная боль в животе, повышение уровня белков острой фазы и лактат дегидрогеназы в плазме крови - признаки вовлечения в процесс чревного ствола (возникает приблизительно в 8% случаев) либо верхней брыжеечной артерии (8-13%). Вовлечение почечной артерии может приводить к олигурии или анурии, а распространение расслоения обычно проявляется повторными эпизодами боли и ухудшением состояния больного [21, 152].

Снижение пульсации на артериях при физикальном обследовании выявляют у 20% больных, что рассматривают важным признаком возникающих осложнений и плохого прогноза (рис. 31.16). Диастолический шум, указывающий на недостаточность АК, выявляют примерно у 50% больных с расслоением проксимального отдела аорты. Признаки плеврального выпота, расширение яремных вен и парадоксальный пульс способствуют подтверждению диагноза. Основным клиническим проявлением заболевания при поступлении может быть шок, возникающий вследствие тампонады сердца, сдавления венечных артерий, острой недостаточности АК, потери крови и неизбежного уменьшения объема циркулирующей крови [134, 141, 143, 189].

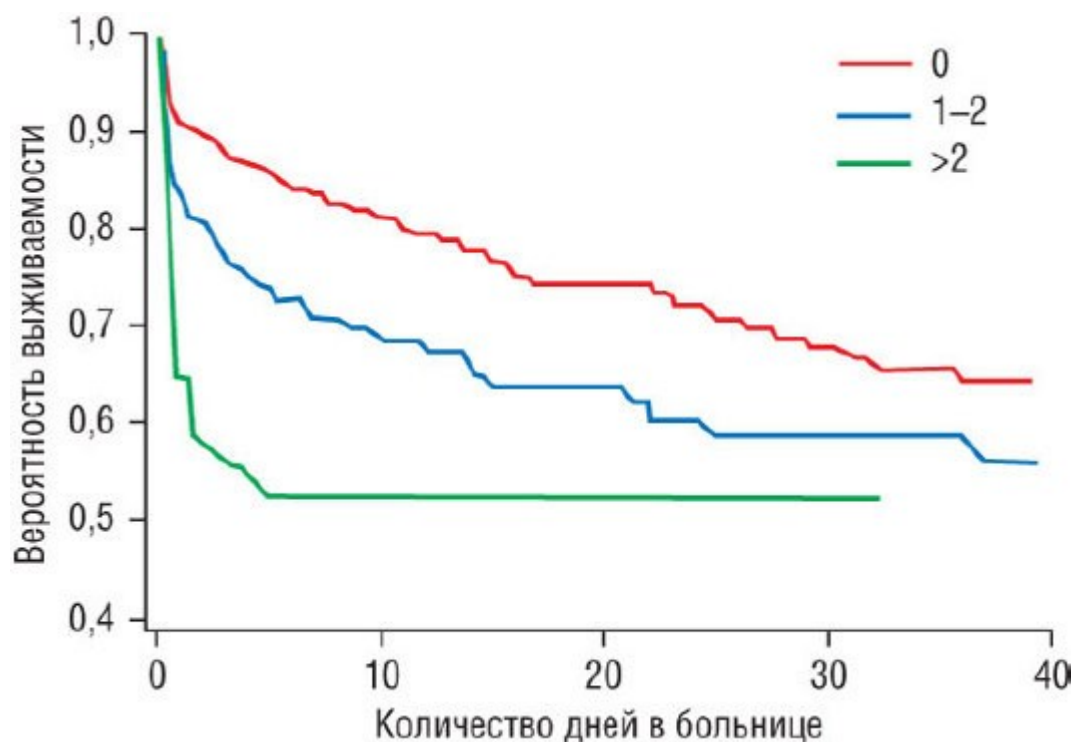


Рис. 31.16. Кривые выживаемости по Каплану-Майеру у больных со снижением пульсации на артериях и без нее. Кривые выживаемости по логранговому критерию у больных со снижением пульсации на артериях 1, 2, 3 и более отличаются от кривых у больных без дефицита пульса ($p < 0,03$ и $0,004$).

Таким образом, острую расслаивающую аневризму всегда необходимо рассматривать в качестве возможной причины заболевания у больных, поступающих в стационар с болью в груди или спине, необъяснимым обмороком, болью в животе, инсультом, остро возникшей СН, с разнице пульса на симметричных периферических артериях, а также признаками нарушения кровообращения внутренних органов и конечностей.

ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Несмотря на значительные успехи в неинвазивной диагностике и лечении расслоения аорты, 28-55% больных погибают от этого заболевания из-за отсутствия верного клинического диагноза [165]. Риск смерти повышен у больных с такими осложнениями, как тампонада сердца, вовлечение в область расслоения венечных артерий, острая ишемия головного мозга или кишечника [175, 192, 193]. К другим признакам повышенной летальности относят возраст старше 70 лет, артериальную гипотензию, ХПН и снижение пульсации на артериях (табл. 31.9) [134, 192]. К менее значимым предрасполагающим факторам расслоения типа А относят наличие в анамнезе хирургических вмешательств на сердце и его клапанах (15%) и ятрогенного расслоения в результате операции на сердце или катетерных внутрисосудистых вмешательств (5%). Ятрогенное расслоение аорты сопровождается несколько большей смертностью, чем неятрогенное (35 и 24% соответственно) [15, 134]. По данным крупнейшего Регистра острой расслаивающей аневризмы аорты установлено, что в отсутствие немедленного хирургического вмешательства летальность у таких больных составляет около 24% в первые 24 ч, 29% за 48 ч, 44% на 7-й день и 50% спустя 2 нед (рис. 31.17) [5, 144]. Менее 10% нелеченых больных с расслоением проксимального отдела аорты остаются в живых в течение 1 года и практически все они умирают в течение 10 лет. Наибольшую смертность отмечают в первые 3 мес. Риск смертельного разрыва аорты у больных с нелеченым расслоением проксимального отдела аорты составляет 90%, причем 75% этих разрывов происходят в перикард, левую плевральную полость и средостение. Даже при выполнении хирургического вмешательства летальность составляет 10% в первый день, 12% - на второй день и около 20% - на 2 нед. При этом к наиболее частым причинам смерти относят разрыв аорты, инсульт, ишемию внутренних органов, тампонаду сердца и недостаточность кровообращения [5, 15, 134].

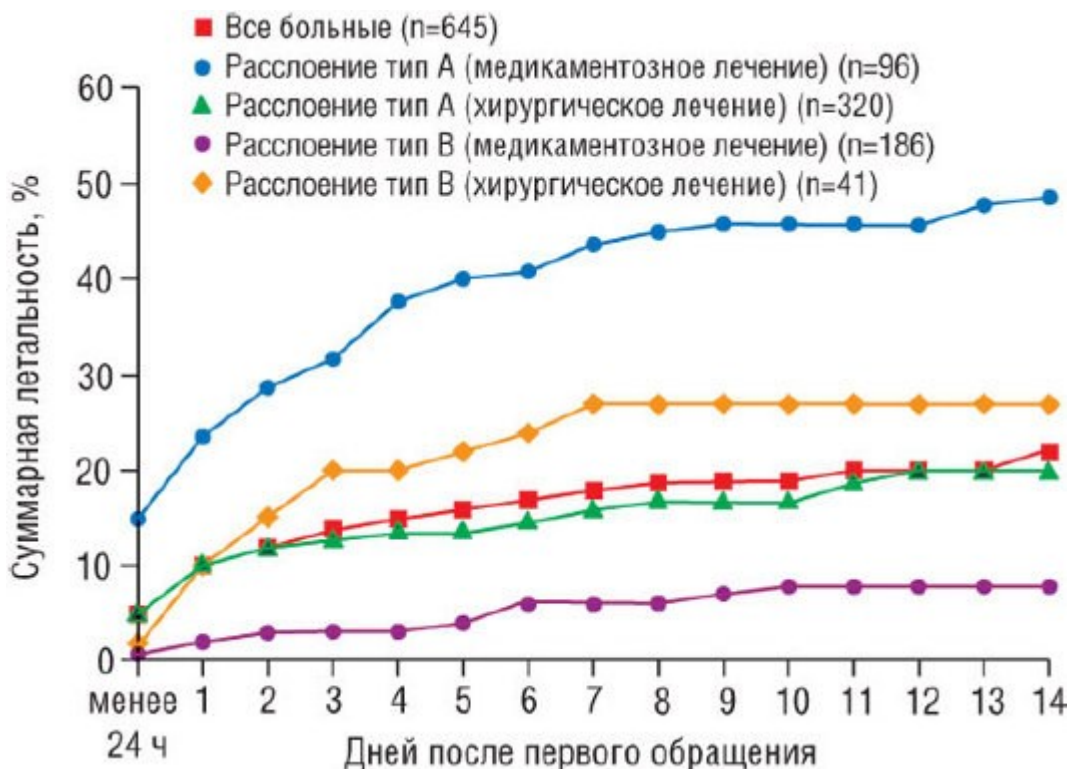


Рис. 31.17. Смертность за 14 дней у 645 больных с расслоением аорты типа А и В, взятых из Международного регистра острого расслоения аорты и стратифицированных в зависимости от типа получаемого лечения (медикаментозное или хирургическое). Источник

(с разрешения): Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 897-903.

Таблица 31.9. Независимые показатели летальности при расслоении аорты

Признаки	Всего по типу А, %	Выжившие, %	Умершие, %	Параметрический коэффициент	p	Относительный риск смерти (95% ДИ)
Возраст >70 лет	35,2	30,0	46,1	0,53	0,03	1,70 (1,05-2,77)
Женщины	34,5	30,7	42,7	0,32	0,20	1,38 (0,85-2,27)
Резкое появление боли*	84,5	82,3	89,0	0,96	0,01	2,60 (1,22-5,54)
Изменения на ЭКГ*	69,6	65,2	79,5	0,57	0,03	1,77 (1,06-2,95)
Любое снижение пульсации на артериях*	30,1	24,7	41,1	0,71	0,004	2,03 (1,25-3,29)
Почечная недостаточность**	5,6	2,9	11,9	1,56	0,002	4,77 (1,80-12,6)
Артериальная гипотензия, шок или тампонада сердца*	29,0	20,1	47,1	1,09	<0,0001	2,97 (1,83-4,81)

Примечания: * - при осмотре; ** - при осмотре и до операции.

Источник (с разрешения): Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 897-903.

Острая расслаивающая аневризма нисходящей аорты реже приводит к смертельному исходу. В отсутствие лечения выживаемость составляет 89% к 1-му мес, 84% к 1-му году и 80% к 5 годам [135]. Однако больные с такими осложнениями, как почечная недостаточность, ишемия внутренних органов и ограниченный разрыв аорты, часто требуют немедленного хирургического лечения (летальность составляет около 20% на 2-й день и 25% к 1-му мес). Так же как и при расслоении типа А, к важными независимым признакам ранней смертности относят преклонный возраст больных, разрыв аорты, шок и гипоперфузию органов [134].

Проксимальное расположение интрамуральной гематомы - независимый признак прогрессирования расслоения, ограниченного разрыва или возникновения аневризмы независимо от возраста, пола, наличия артериальной гипертензии, синдрома Марфана, двустворчатый АК, степени выраженности и диаметра интрамуральной гематомы [178]. Согласно общим данным, смертность к 30-му дню составляет приблизительно 20% при уровне ранней смертности в 16% [171, 194]. При выполнении хирургического вмешательства проксимальный тип интрамуральной гематомы (тип А) больше не связывают с ранней летальностью [195]. Подход "ожидания и наблюдения" у больных с интрамуральной гематомой типа А, тем не менее, сопровождается высоким риском осложнений, что находит отражение в 55% ранней летальности с использованием медикаментозного лечения по сравнению с 8% летальностью при применении хирургического лечения ($p=0,004$). Учитывая 12% раннюю летальность после хирургического лечения и 24% летальность при использовании медикаментозного лечения, данные Международного регистра расслоения аорты подтвердили общую направленность к улучшению исхода после хирургических вмешательств по поводу проксимальной интрамуральной гематомы ($p=0,12$) [195]. Более того, при оценке выживаемости установлена лучшая долгосрочная выживаемость при лечении данной

группы больных таблетированными β -адреноблокаторами (выживаемость составляла 95% по сравнению с 67% без препаратов этой группы; $p=0,004$). β -Адреноблокаторы улучшают прогноз за счет уменьшения напряжения в стенке аорты, снижения систолического АД, перепадов АД и, предположительно, за счет поддержания целостности внеклеточного матрикса стенки аорты [171, 195]. Долгосрочный прогноз обычно лучше у больных старшего возраста (старше 55 лет на время выявления интрамуральной гематомы), что может быть связано с наличием у них более ограниченных микрорубцов по ходу стенки аорты, которые ограничивают ее продольное распространение [187]. В соответствии с этим благоприятные исходы интрамуральной гематомы постоянно наблюдают у больных старше 65 лет [187]. Таким образом, в данном случае, как и при дистальной интрамуральной гематоме, вполне оправданным считают медикаментозное лечение с применением β -адреноблокаторов с повторной оценкой изменений с помощью лучевых методов диагностики, учитывая более выраженное атеросклеротическое поражение аорты и меньшую вероятность распространения аневризмы у больных старшего возраста с сопутствующими заболеваниями [187].

Наличие язвенноподобных выступов на участках аорты с интрамуральной гематомой помогает выявлять группу больных высокого риска. Проникающие атеросклеротические язвы возникают в результате дальнейшего развития эрозии интрамуральной бляшки с прободением эластической мембраны и разделением слоев меди, что создает основу для возникновения интрамуральной гематомы. Наиболее часто (свыше 90%) проникающие атеросклеротические язвы возникают при интрамуральной гематоме нисходящей аорты, тогда как гематомы без проникающих атеросклеротических язв чаще расположены в восходящей аорте. Клинически выраженные проникающие атеросклеротические язвы могут вызывать такие осложнения, как возникновение аневризмы, псевдоаневризмы, расслоение и внезапный разрыв аорты. Для определения диаметра и глубины язв при интрамуральной гематоме необходимо подробное исследование затронутого участка, поскольку ширина дефекта более 2 см и его глубина более 1 см указывают на необходимость внутрисосудистого или хирургического лечения во избежание разрыва и смерти [141].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика расслаивающей аневризмы аорты начинается с предварительной постановки диагноза по клиническим данным, что рассматривают крайне важным этапом распознавания данного жизнеугрожающего состояния. К доступным в настоящее время инструментальным диагностическим методам относят аортографию, контрастную КТ, МРТ, трансторакальную или чреспищеводную ЭхоКГ (табл. 31.10). Во-первых, наиболее важная особенность инструментальной диагностики - необходимость подтверждения или исключения диагноза расслаивающей аневризмы аорты с помощью любого из перечисленных исследований. Во-вторых, диагностическое исследование должно четко показывать, вовлекается ли в область расслоения восходящая аорта, или расслоение ограничено нисходящей аортой и дугой аорты. В-третьих, в ходе исследования необходимо установить анатомические особенности расслаивающей аневризмы, а именно: протяженность, места входа и обратного входа, наличие тромба в ложном просвете, вовлеченность в область расслоения ветвей аорты, наличие или отсутствие выпота в перикарде и степень вовлечения венечных артерий. К сожалению, выполнение только одного метода исследования не позволяет получить все необходимые сведения. Диагноз следует установить быстро и надежно, желательно с использованием легкодоступных и неинвазивных методов.

По результатам лабораторных исследований установлено, что у двух третей больных возникает легкий или умеренный лейкоцитоз, из-за кровотечения или скопления крови в ложном просвете может наблюдаться анемия. Возможно выраженное повышение в крови D-димера, особенно характерное для острой расслаивающей аневризмы, достигающего уровня, типичного для ТЭЛА. Расслаивающая аневризма аорты вызывает сильное повреждение гладкомышечных клеток меди, приводя к высвобождению в кровоток структурных белков гладких миоцитов, включая тяжелые цепи миозина. Наиболее частый ЭКГ-признак - гипертрофия ЛЖ в результате артериальной гипертензии. Острые изменения на ЭКГ возникают у 55% больных и могут проявляться депрессией сегмента ST, изменением зубца T, в некоторых случаях подъемом сегмента ST. ИМ возникает у 1-2% больных вследствие нарушения проходимости устьев венечных артерий из-за гематомы или лоскута интимы [143].

Таблица 31.10. Сравнительная полезность лучевых методов диагностики расслоения аорты

Признаки	Чреспищеводная ЭхоКГ	КТ	МРТ	Аорто-графия
----------	----------------------	----	-----	--------------

Чувствительность	++	++	+++	++
Специфичность	+++	++	+++	++
Определение типа расслоения	+++	++	++	+
Выявление лоскута интимы	+++	-	++	+
Недостаточность аортального клапана	+++	-	++	++
Перикардальный выпот	+++	++	++	-
Вовлечение сосудистых ветвей	+	++	++	+++
Вовлечение венечной артерии	++	+	+	+++

Источник: Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. Task force on aortic dissection of the european society of cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1642-1681.

Рентгенография грудной клетки - один из основных методов исследования больного с острой болью в груди в приемном отделении. Более того, патологические изменения аорты на обычной рентгенограмме грудной клетки обнаруживают у 56% больных с предполагаемой расслаивающей аневризмой аорты [143]. Классический рентгенографический признак, дающий возможность подозревать расслоение аорты, - расширение тени средостения. Также могут возникать другие признаки: изменение конфигурации аорты, ограниченное горбовидное выпячивание на дуге аорты, расширение луковичи аорты дистальнее места отхождения левой подключичной артерии, утолщение стенки аорты (оценивают по ширине тени аорты), не соответствующее обычной кальцификации интимы, а также смещение области кальцификации в луковиче аорты. При расслаивающей аневризме типа А чувствительность трансторакальной ЭхоКГ составляет около 60%, специфичность - 83%; метод также позволяет выявлять недостаточность АК, наличие плеврального выпота и выпота в перикарде, тампонады сердца [196]. ЭхоКГ с цветным доплеровским картированием позволяет снять ограничения, свойственные обычной методике исследования (чувствительность при определении лоскута интимы составляет 94-100%, при определении места входа - 77-87%). При этом специфичность находится в пределах 77-97% [136]. Помимо прекрасного отображения грудной аорты, чреспищеводная ЭхоКГ позволяет получать превосходные изображения перикарда и оценивать функцию АК. Существенное преимущество этого метода исследования - его доступность, позволяющая осуществлять быструю диагностику у постели больного. По этой причине чреспищеводная ЭхоКГ особенно полезна для обследования больных с расстройствами крово-обращения и подозрением на расслаивающую аневризму аорты.

МСКТ используют во многих стационарах и обычно применяют в неотложных случаях [58]. Этот метод исследования дает полные сведения об анатомических особенностях аорты, включая вовлеченность в область расслоения боковых ветвей, и дает возможность отображать устья и проксимальные отделы обеих венечных артерий. В диагностике расслаивающей аневризмы чувствительность этого метода исследования составляет 83-100%, специфичность - 90-100% [134-136]. По итогам рандомизированных исследований, МРТ сердца - более точный метод по сравнению с чреспищеводной ЭхоКГ и КТ (специфичность в отношении расслаивающей аневризмы аорты составляет 100%). В отношении установления места входа чувствительность МРТ составляет 85%, а специфичность - 100% [137, 139]. Для диагностики расслаивающей аневризмы аортографию больше не применяют, так как чувствительность и специфичность этого метода исследования ниже, чем других, менее инвазивных. В случае одинаковой степени контрастирования истинного и ложного просветов, а также при значительной степени тромбоза последнего, препятствующего поступлению контраста, можно получить ложноотрицательные результаты. Аортография - инвазивное вмешательство, результаты которой зависят от опыта хирурга. Она не позволяет выявлять интрамуральные гематомы аорты, требует применения нефротоксичного контрастного вещества. Коронарография не дает дополнительных сведений для принятия решения и в целом не показана при расслаивающей аневризме типа А [136]. В большом исследовании Международного регистра расслоения аорты первым диагностическим исследованием у 33% больных была трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ, у 61% КТ, у 2%

МРТ и у 4% ангиография. Вторым диагностическим исследованием у 56% больных была трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ, у 18% КТ, у 9% МРТ и у 17% ангиография. Таким образом, для диагностики расслаивающей аневризмы в среднем использовали 1,8 метода [197].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Больных с предположительным диагнозом острой расслаивающей аневризмы аорты следует доставлять в отделение интенсивной терапии с последующим немедленным проведением необходимого дообследования. Устранить боль и снизить АД с достижением целевого уровня систолического давления 110 мм рт.ст. можно совместным назначением морфина и в/в введением β-адреноблокаторов (метопролол, эсмолол, лабеталол[®]) либо путем сочетания указанных ЛС с нитропруссидом натрия или иАПФ. При наличии противопоказаний к применению β-адреноблокаторов можно в/в назначать верапамил или дилтиазем. Использование β-адреноблокаторов может быть достаточным для устранения легкой артериальной гипертензии, а в сочетании с введением нитропруссида натрия в начальной дозе 0,3 мкг на 1 кг массы тела в минуту зачастую может быть действенным и в случае тяжелой артериальной гипертензии (табл. 31.11 и 31.12). У больных с нормальным или пониженным АД перед введением дополнительного объема жидкости следует обязательно оценить по данным ЭхоКГ степень кровопотери, наличие выпота в перикарде и СН. Больным с тяжелыми расстройствами кровообращения зачастую требуется выполнение интубации трахеи с искусственной вентиляцией легких, экстренной чреспищеводной ЭхоКГ или срочной КТ для подтверждения диагноза с помощью отображения области поражения. В редких случаях поставленный по данным УЗИ диагноз тампонады сердца может служить показанием для немедленной стернотомии и хирургического доступа к восходящей аорте в целях предотвращения остановки кровообращения, наступления шока и ишемического повреждения головного мозга. Чрескожный перикардиоцентез рассматривают частью выжидательного подхода, однако он может часто завершаться неудачей, ускоряя кровотечение и наступление шока [198].

Таблица 31.11. Лечение больных с подозрением на расслоение аорты

Мероприятия	Класс доказательности (I, IIa, IIb, III)
ЭКГ: выявление ишемии	I
Повторное определение ЧСС и АД	I
Устранение боли (морфин)	I
Снижение систолического АД с использованием β-адреноблокаторов (в/в метопролол, эсмолол или лабеталол [®])	I
Назначение больным с тяжелой артериальной гипертензией кроме β-адреноблокаторов нитропруссида натрия (в/в) с целью снижения систолического АД до 100-120 мм рт.ст.	I
Снижение АД у больных с обструктивными заболеваниями легких с использованием блокаторов кальциевых каналов	II
Проведение лучевых методов диагностики до выполнения тромболизиса больным с признаками ишемии по ЭКГ и подозрением на заболевание аорты	II
Рентгенография грудной клетки	III
Неинвазивные лучевые методы диагностики	I

Источник (с разрешения): Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. Task force on aortic dissection of the european society of cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1642-1681.

Таблица 31.12. Первоначальное лечение больных с острым расслоением аорты и артериальной гипертензией

Препарат	Механизм действия	Доза	Предостережения, противопоказания
Эсмолол	Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор	Нагрузочная доза: 500 мкг на 1 кг массы тела в/в Поддерживающая доза: 50 мкг на 1 кг массы тела в минуту Пошаговое увеличение на 50 мкг в минуту	Бронхиальная астма или бронхоспазм Брадикардия АВ-блокада II или III степени Кокаиновая или метамфетаминовая зависимость
Лабеталол ^п	Неселективный $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор Селективный α_1 -блокатор	Нагрузочная доза: 20 мг в/в Поддерживающая доза: 2 мг в минуту в/в	
Эналаприл	иАПФ	0,625-1,25 мг в/в в течение 6 ч Наибольшая доза: 5 мг в течение 6 ч	Ангioneвротический отек Беременность Стеноз почечных артерий Почечная недостаточность в тяжелой форме
Нитропруссид натрия	Прямой артериальный вазодилататор	Начинать с 0,3 мкг на 1 кг массы тела в минуту в/в Наибольшая доза: 10 мкг на 1 кг массы тела в минуту	Может вызывать рефлексорную тахикардию Токсичность цианидов/тиоцианатов (особенно при почечной или печеночной недостаточности)
Нитроглицерин	Расслабление гладких мышц сосудов	5-200 мкг в минуту в/в	Противопоказан при тампонаде сердца или других зависимых от КДД состояний из-за его уменьшения Сопутствующий прием силденафила или подобных препаратов

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель хирургического лечения при проксимальном типе А (тип I, II) расслаивающей аневризмы аорты - предотвращение разрыва аорты и развития перикардального выпота с последующей тампонадой сердца и гибелью больного. Внезапное возникновение признаков недостаточности АК и обструкции коронарного кровотока требуют экстренного хирургического вмешательства, направленного на резекцию области надрыва интимы при расслоении,

расположенной в восходящей аорте, и замещение ее композитным или интерпозиционным трансплантатом (если АК сохранены или их можно восстановить). Когда расслоение распространяется на дугу аорты или нисходящую аорту, могут возникать технические затруднения при резекции всего лоскута интимы и необходимость частичной или полной замены дуги аорты [199]. В одном из последних исследований решали вопрос выбора между резекцией надрывов интимы дуги аорты и нисходящей грудной аорты и оставлением надрывов без оперативного лечения. Причем последний подход (20-30% больных) сопровождался большим риском повторного вмешательства на дистальном отделе аорты [200]. Учитывая, что даже в лучших клиниках интраоперационная летальность у этой группы больных составляет 15-35%, при выполнении хирургической реконструкции дуги аорты и при открытом дистальном анастомозе показано применение дополнительных мер (глубокая гипотермическая остановка кровообращения, избирательная ретроградная перфузия сосудов головного мозга) [201]. Хотя последний вариант защиты головного мозга становится все более распространенным вследствие того, что он обеспечивает улучшение клинических исходов (пятилетняя выживаемость составляет $73\pm 6\%$), глубокая гипотермическая остановка кровообращения не обеспечивала снижение риска ранних осложнений, повышение выживаемости и уменьшение частоты повторной операции у больных с острой расслаивающей аневризмой типа А; тридцатидневная, однолетняя и пятилетняя выживаемость составляла 81 ± 2 , 74 ± 3 и $63\pm 3\%$ соответственно, что не отличается от других подходов (по данным ретроспективного анализа методом отбора подобного по склонности) [199]. Ключ к успеху в лечении расслаивающей аневризмы лежит в скорейшем выполнении хирургического вмешательства до наступления признаков нарушения кровообращения или ухудшения состояния больного (табл. 31.13).

Таблица 31.13. Хирургическое лечение острого расслоения аорты типа А (тип I и II)

Мероприятия	Класс доказательности (I, IIa, IIb, III)
Срочная операция для предотвращения тампонады сердца/разрыва аорты	I
Клапаносохраняющая операция с применением трубчатого имплантата в случае, если корень аорты нормального размера при отсутствии изменений створок АК	I
Замена аорты и клапана аорты (использование сложного трансплантата) при эктазии проксимальной аорты и/или изменениях клапана или стенки аорты	I
Клапаносохраняющие операции с ремоделированием корня аорты в случае изменения клапанов	IIa
Сохранение клапана и ремоделирование корня аорты у больных с синдромом Марфана	IIa

После включения экстракорпорального кровообращения и, предпочтительно, выполнения антеградной перфузии головного мозга, что обычно осуществляют после канюлирования одной бедренной артерии и ПП, выполняют мобилизацию аорты и оценивают плечеголовной ствол и корень аорты. Если створки клапана не повреждены, все большее распространение в сравнении с протезированием клапана получает реконструкция клапана аорты с использованием техники повторного подвешивания по David или по Yacoub (рис. 31.18) [83, 84].

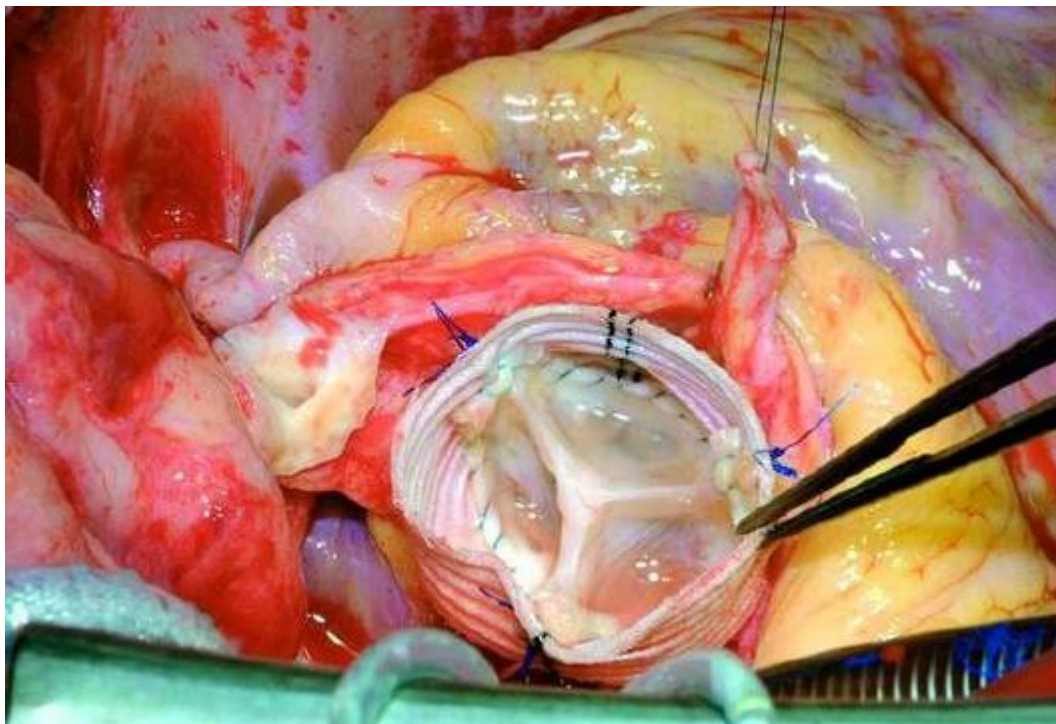


Рис. 31.18. Снимок повторно установленного клапана аорты, сделанный во время операции (методика Дэвида).

При лечении острой расслаивающей аневризмы типа А (типы I, II), возникшей в ранее расширенной проксимальной аорте, требуется иной подход. В таких условиях (в основном у больных с синдромом Марфана) предпочитают установку композитного трансплантата (трансплантат аортальной трубки с клапаном) с последующей реимплантацией венечных артерий [78, 79, 202]. Аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты аорты в настоящее время не выходят за рамки эксперимента, поскольку они часто подвергаются перерождению в позднем послеоперационном периоде, что требует повторной операции на корне аорты. Проведение клапаносохраняющих операций в неотложных случаях достаточно затруднительно, требует большого хирургического опыта. Их можно проводить в крупных клинических центрах по особым показаниям. Если в результате расслоения произошло нарушение проходимости устья левой или правой венечной артерии без разрыва соответствующей артерии, устье часто можно сохранить. Устье, полностью окруженное расслоившейся стенкой аорты, можно удалить по принципу "пуговицы". Расслоившиеся слои вокруг устья соединяют вместе с использованием адгезивного или многослойного шва до завершения создания анастомоза с трубчатым трансплантатом. Шунтирование венечных артерий с использованием участков п/к вены ограничивают случаями, в которых наличие маленького надорванного устья препятствует реконструкции.

ДУГА АОРТЫ ПРИ ОСТРОЙ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЕ ТИПА А (ТИП I И II)

Лечение острой расслаивающей аневризмы дуги аорты - трудноразрешимая задача. В настоящее время все более обоснованным становится представление о том, что любое расслоение дуги аорты необходимо оценивать при гипотермической остановке кровообращения [202, 203]. В отсутствие разрыва дуги оправданным подходом считают создание открытого дистального анастомоза трансплантата с воссоединенными слоями стенки аорты в месте соединения восходящей части и дуги аорты. Надрывы интимы дуги возникают у 30% больных с острой расслаивающей аневризмой [203, 204]. В том случае, если у больного возникли протяженные надрывы, распространяющиеся за пределы соединения между поперечным и нисходящим сегментами аорты, либо произошло острое расслоение аневризматически измененной дуги аорты, может потребоваться субтотальная или тотальная замена дуги с последующим повторным присоединением некоторых из супрааортальных сосудов к трансплантату при гипотермической остановке кровообращения и антеградной перфузии головного мозга [205].

При расслаивающих и нерасслаивающих аневризмах, распространяющихся в дистальном направлении, одним из способов хирургического лечения может быть описанная Borst et al. [206] операция трансплантации дуги аорты по принципу "хобота слона". Такой подход существенно облегчает последующие вмешательства на нисходящей аорте. Вместо создания общепринятого анастомоза между концом трансплантата и нисходящей аортой трансплантат при этом свободно

плавают в просвете аорты. Во время позже проводимого вмешательства - рассечения "хобота слона" - трансплантат можно напрямую хирургически соединить с дистальным отделом нисходящей аорты или продлить с помощью другого трубчатого протеза. Кроме того, в его просвет внутрисосудистым путем можно установить изготовленный на заказ стент-графт, который затем соединяют анастомозом с любым необходимым уровнем дистального отдела аорты (рис. 31.19).

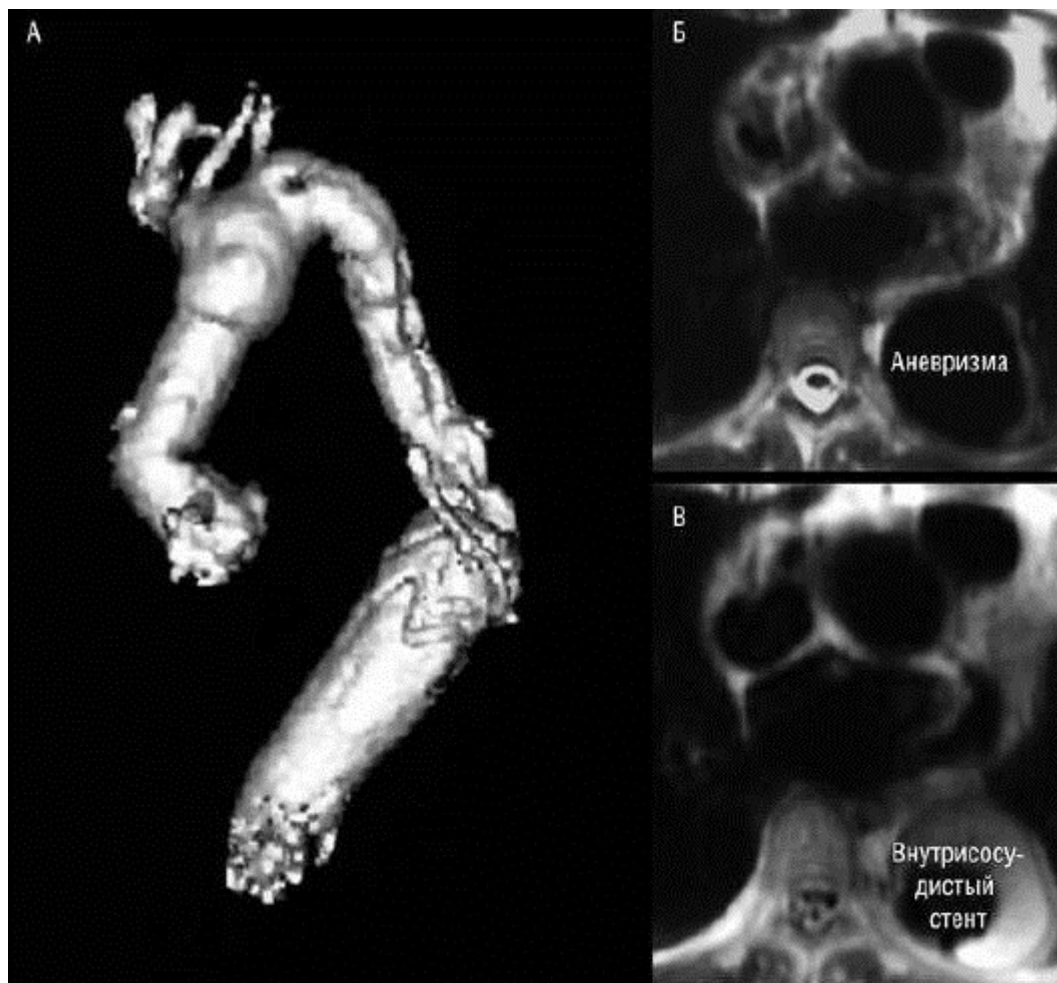


Рис. 31.19. А - 3D-реконструкция с помощью МРТ после чрескожной установки сделанного под заказ стент-графта для соединения вставленного хирургическим способом протеза "хобот слона" с верхней частью брюшной аорты с целью исключить аневризму, которая возникла на дистальном конце "хобота слона". Б - после установки сделанного под заказ стент-графта аневризму грудной аорты успешно исключили из кровообращения с образованием тромба вокруг стент-графта (В).

Таким образом, при острой расслаивающей аневризме типа А (типы I и II) показано немедленное хирургическое вмешательство, направленное на предотвращение разрыва аорты, тампонады сердца и смерти, а также на ослабление возникшей недостаточности АК. В отдельных случаях при высокой вероятности интраоперационной летальности с успехом можно осуществлять внутрисосудистое введение стент-графта с целью герметизации области проксимального входного надрыва в восходящей аорте (рис. 31.20) [207].

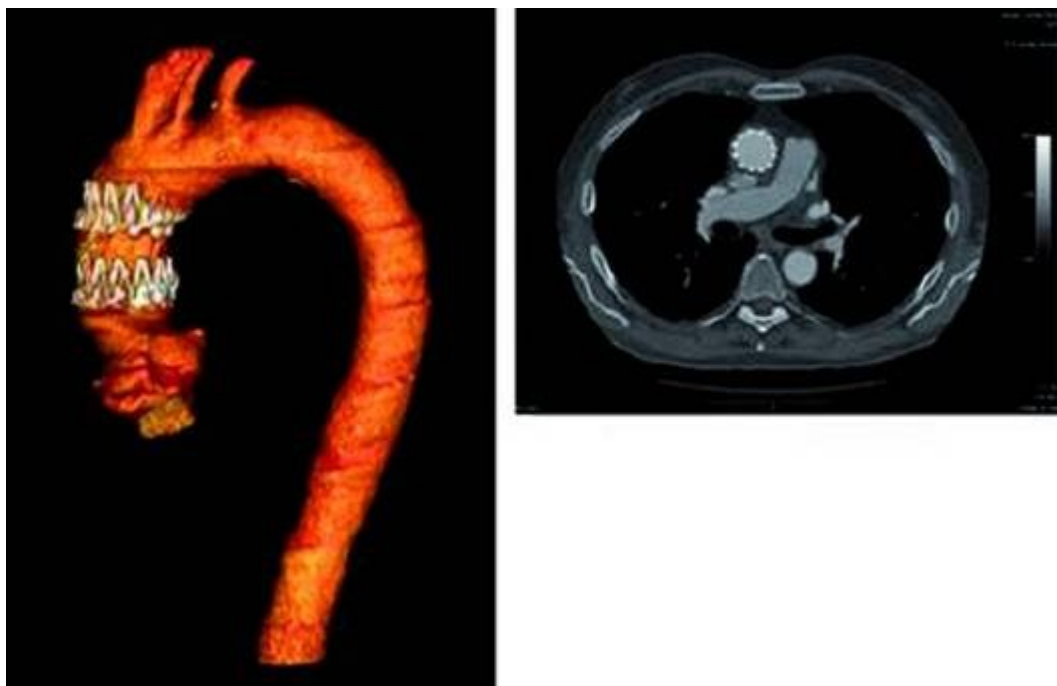


Рис. 31.20. Установка стент-графта в восходящую аорту.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ ТИПА В (ТИП III)

В настоящее время показания для хирургического лечения больных с острой расслаивающей аневризмой типа В (тип III) ограничивают предотвращением или ослаблением таких опасных состояний, как неустраняемая боль, быстрое расширение аорты и угрожающий разрыв аорты, хотя в последнем случае также можно установить стент-графт. Развитие таких осложнений, как снижение кровотока в жизненно важных органах, кровоснабжаемых из ветвей аорты, требует внутрисосудистой установки стент-графта с целью улучшения кровотока по дистальному участку истинного просвета или, в некоторых редких случаях, катетерной фенестрации окклюзирующего тканевого лоскута. В случае когда данный подход не приводит к быстрому устранению симптомов, по-прежнему может вставать вопрос о необходимости хирургического вмешательства. В настоящее время неосложненные расслаивающие аневризмы типа В (тип III) обычно лечат консервативно, поскольку хирургическое лечение у больных без осложнений не имеет доказанного преимущества по сравнению с другими медикаментозными или внутрисосудистыми методами лечения. В осложненных случаях установка стент-графта сопровождается улучшением выживаемости по сравнению с выполнением открытого хирургического вмешательства [208, 209].

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Общепринятое лечение расслаивающей аневризмы типа А по Стэнфорду (типы I, II по Де Бейки) состоит из хирургической реконструкции восходящей аорты с полной или частичной резекцией расслоившегося сегмента аорты. В этом случае внутрисосудистые методы лечения применяют только для предотвращения снижения кровотока перед хирургическим вмешательством на восходящей аорте путем дистальной фенестрации в случаях торакоабдоминального распространения расслоения (тип I по Де Бейки) и возникновения периферических ишемических осложнений. Однако внутрисосудистая установка стент-графта в дополнение к общепринятому хирургическому лечению имеет определенные возможности в будущем в отношении реконструкции аорты за счет герметизации единичного (или множественных) проксимального входного надрыва с помощью покрытой дакроном основы и последующего тромбоза ложного просвета [69, 91, 92, 208-210]. Реконструкция спавшегося истинного просвета может сопровождаться восстановлением кровотока по боковым ветвям аорты (рис. 31.21). Большинство вариантов возникающего синдрома гипоперфузии подлежат лечению с помощью внутрисосудистых методов, особенно с учетом того факта, что показатель периоперационной летальности у больных с острыми периферическими ишемическими осложнениями сходен с таковым у больных с мезентериальной ишемией и достигает 89% [211, 212].

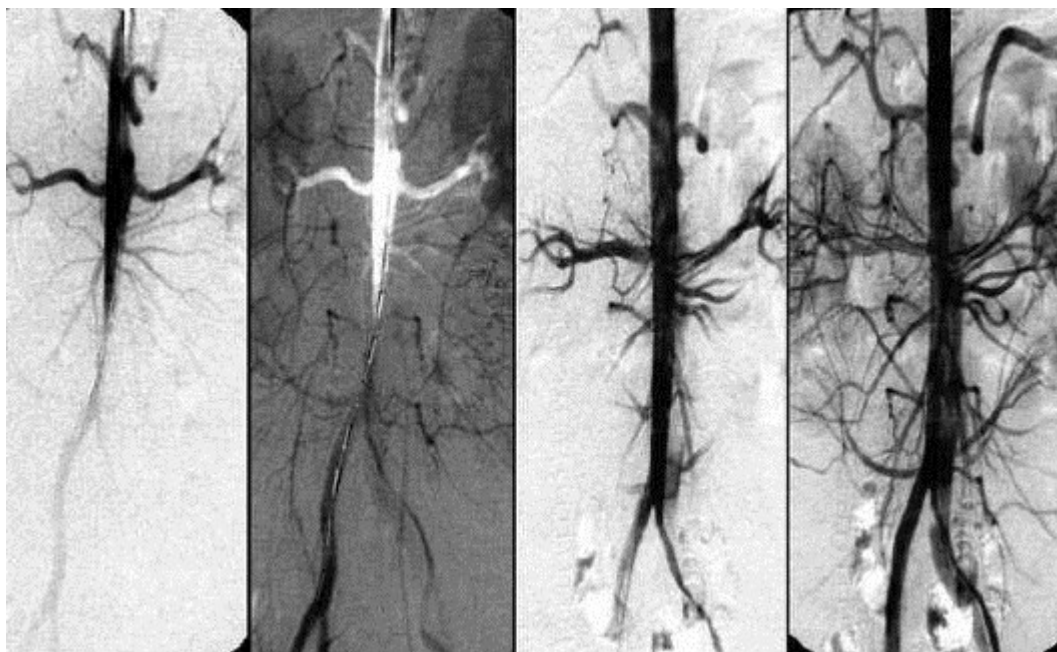


Рис. 31.21. Гипоперфузия дистальной аорты вследствие окклюдящего варианта расслаивающей аневризмы типа В (установка стент-графта в истинном просвете проксимальной нисходящей аорты позволила восстановить кровоток в брюшной полости и ногах).

Внутрисосудистое лечение расслаивающей аневризмы типа В по Стэнфорду (типа III по Де Бейки), а также использование стент-графтов позволяют значительно снизить риск развития паралича из-за окклюзии спинномозговых артерий, тогда как при открытом хирургическом вмешательстве это осложнение возникает в 18% случаев [144, 145]. Весьма вероятно, что в ближайшем будущем появятся новые сочетанные внутрисосудистые и хирургические вмешательства, в том числе для лечения проксимальных видов расслаивающих аневризм. При этом внутрисосудистые подходы уже с успехом применяют даже на восходящей аорте (см. рис. 31.20).

ПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТ-ГРАФТА

Внутрисосудистые методы находят применение в лечении как устойчивой, так и динамической обструкции ветвей аорты: устойчивую обструкцию ветви можно устранить путем установки стента в устье поврежденной ветви аорты, а для устранения динамической обструкции стент устанавливают в истинный просвет аорты. При классической расслаивающей аневризме успешная фенестрация оставляет давление в ложном просвете неизменным. В некоторых случаях стенты, установленные в боковые ветви через истинный просвет аорты, позволяют поддерживать лоскут в устойчивом положении [215]. Напротив, фенестрация может увеличить долговременный риск разрыва аорты, поскольку большой надорванный участок способствует поступлению крови в ложный просвет и создает основу для аневризматического расширения ложного просвета. Более того, при этом возникает риск тромбоэмболии периферических сосудов, происходящей из тромбированного, но кровоснабжаемого ложного просвета.

Наиболее эффективный метод исключения из кровотока увеличивающегося аневризматического расширенного ложного просвета заключается в герметизации проксимального входного надрыва с помощью заказанного стент-графта. Отсутствие дистального надрыва с обратным входом считают желательным (но не обязательным) для получения полноценного результата. Такие дополнительные подходы, как фенестрация и/или введение стентов в устья артерий, могут помочь обеспечить кровоток по затронутым ветвям аорты. Сдавление истинного просвета аорты выше места отхождения главных абдоминальных ветвей с развитием гипоперфузии (псевдоокартация) также можно устранить стент-графтами, которые увеличивают сдавленный истинный просвет и улучшают кровоток в дистальных отделах аорты [69, 208, 209, 212-215]. Понижение давления и сморщивание ложного просвета считают наилучшим результатом, который должен сопровождаться полным тромбозом ложного просвета и восстановлением всей расслоившейся аорты. Иногда такие случаи происходят даже при ретроградном варианте аневризмы типа А [215]. Подобно ранее указанным показаниям к хирургическому лечению аневризмы типа В, неустраняемую боль, быстро расширяющийся ложный просвет, парааортальное накопление крови как признак надвигающегося разрыва аорты и дистальной гипоперфузии считают общепринятыми

неотложными показаниями для имплантации стент-графта [209, 215-218]. Более того, позднее начало осложнений (гипоперфузия жизненно важных органов) может служить обоснованием для внутрисосудистой установки стент-графта в качестве первого вмешательства (табл. 31.11).

ПЛАНОВЫЕ ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Медикаментозный подход можно применять в качестве основного лечения неосложненной расслаивающей аневризмы типа В, поскольку больные имеют сравнительно хороший краткосрочный прогноз, и 85% из них выживают после первого пребывания в больнице. Тридцатидневная летальность при неосложненных случаях расслоения типа В составляет 11% против 30% в случаях, осложненных ишемией конечности, почечной недостаточностью, ишемией внутренних органов или ограниченным разрывом [134]. К сожалению, долгосрочные исходы только медикаментозного лечения неудовлетворительные; смертность за 5 лет составляет 50%, а отсроченное увеличение ложного просвета за 4 года происходило у 25% больных. Это расширение ложного просвета предрасполагает к разрыву аорты или ретроградному распространению расслоения с вовлечением восходящей аорты и увеличению смертности [219]. Первые результаты по сравнению лечения хронической расслаивающей аневризмы аорты с использованием стент-графтов и с помощью хирургического вмешательства были представлены Нинабер (Nienaber) и соавт. Установка стент-графтов не сопровождалась смертельными исходами, а также развитием осложнений, тогда как общепринятое хирургическое лечение сопровождалось смертельными исходами в 4 случаях и серьезными осложнениями у 5 больных [220].

При установке стентов в боковые ветви аорты, а также при выполнении фенестрации сниженный кровоток можно восстановить более чем в 90% (от 92 до 100%) сосудов, обтурированных в результате расслоения аорты (табл. 31.14). Средняя тридцатидневная смертность составляла 10% (от 0 до 25%), а необходимость в дополнительной хирургической реваскуляризации возникала очень редко. У большинства больных в течение среднего периода наблюдения, составлявшего 4 года, жалобы отсутствовали. Смертельные исходы, связанные с внутрисосудистыми вмешательствами, могут возникать в результате необратимых ишемических изменений, прогрессирования расслоения и осложнений вследствие дополнительных реконструктивных хирургических операций на грудной аорте. Возможные трудности можно объяснить непредсказуемыми нарушениями кровообращения в истинном и ложном просветах после фенестрации и стентирования боковых ветвей. Эти изменения могут приводить к серьезным нарушениям в ранее хорошо кровоснабжавшихся артериях и запустеванию исходно сохраненных боковых ветвей.

Таблица 31.14. Внутрисосудистое лечение при расслоении аорты

Мероприятия	Класс доказательности (I, IIa, IIb, III)
Стентирование отхождения окклюзированных ветвей при их статической обструкции	IIa
Баллонная фенестрация расслаивающей мембраны и стентирование истинного просвета аорты при динамической обструкции	IIa
Стентирование для сохранения фенестрации открытой	IIa
Фенестрация для создания точки повторного входа для глухого конца ложного просвета аорты	IIa
Стентирование истинного просвета:	
закрыть входное отверстие (закрытый тип стента)	IIb
увеличить сдавленный истинный просвет	IIa

Источник: Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. Task force on aortic dissection of the european society of cardiology/ Diagnosis and management of aortic dissection // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1642-1681.

После имплантации множественных стент-графтов в редких случаях может развиваться параплегия. Ее вероятность особенно низкая, если протяженность стентированного участка составляет менее 16 см. Результаты краткосрочного наблюдения превосходны, а выживаемость в течение первого года составляет более 90%. Надрывы можно сопоставить, а диаметр аорты в целом уменьшается при полном тромбозе ложного просвета. Это наводит на мысль о том, что помещение стента может облегчать заживление расслоения, иногда по всей длине аорты, включая абдоминальные сегменты (рис. 31.22). Однако поздняя реперфузия ложного просвета возникала редко, что подчеркивает необходимость строгого наблюдения за послеоперационными изменениями.

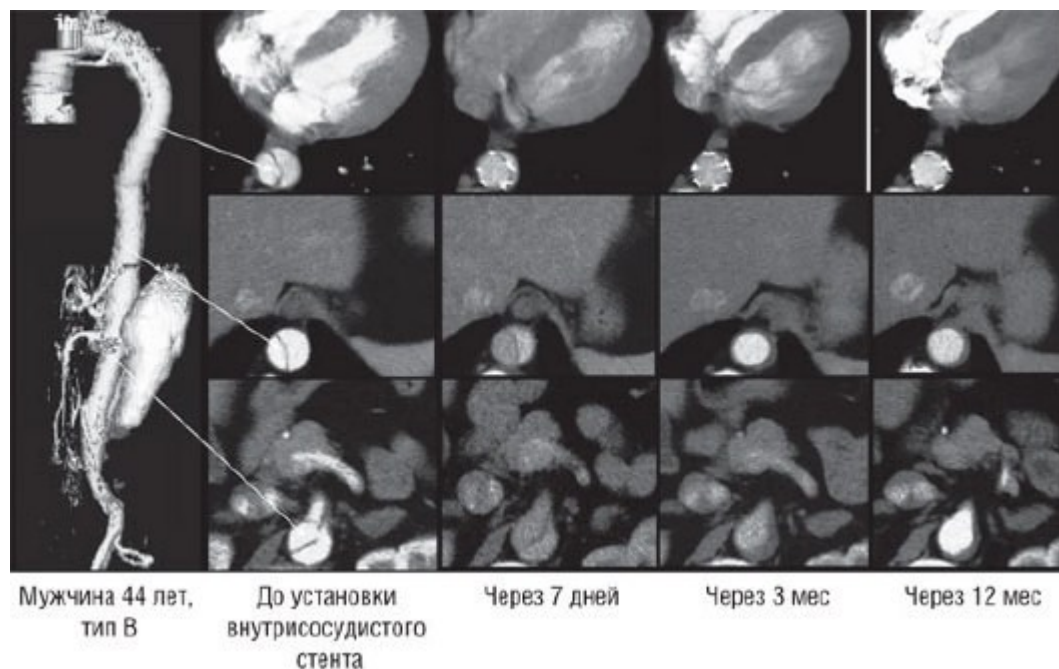


Рис. 31.22. Острое расслоение аорты типа В у 44-летнего мужчины (обратите внимание на соединение между истинным и ложным просветами на уровне грудной аорты и брюшной аорты; после установки стент-графта через проксимальное отверстие в грудной аорте вся аорта, включая брюшной сегмент, со временем восстанавливалась до полного "заживления" расслоенной стенки и закрытия дистального соединения между просветами).

Последние работы свидетельствуют о том, что чрескожную имплантацию стент-графта в участок расслоения аорты считают безопасным вмешательством, которое приводит к лучшим результатам, чем крупное хирургическое вмешательство по поводу расслоения типа В. По данным Международного регистра расслоения аорты, у 571 больного острой расслаивающей аневризмой типа В внутрисосудистое лечение при наличии осложнений сопровождалось лучшей выживаемостью по сравнению с открытым хирургическим вмешательством. Из этих 571 больных 390 (68%) получали медикаментозное лечение, 59 (10%) прооперировали по общепринятой методике и 66 (12%) выполнили внутрисосудистые вмешательства. Показаниями к внутрисосудистому и хирургическому лечению были повторное появление боли (46% против 22%; $p=0,008$), сохраняющаяся боль (19,5% против 15%; различия статистически незначимы), ишемия нижней конечности (19,5% против 12%; различия статистически незначимы), ишемия внутренних органов (22% против 19%; различия статистически незначимы) и распространение расслоения (27% против 47,5%; $p=0,003$). При этом промежуток времени от постановки диагноза до начала лечения составлял 217 ч против 82 ч ($p<0,001$). Осложнения за время нахождения в стационаре возникали у 20% больных, подвергшихся внутрисосудистому лечению, и у 40% больных после хирургического вмешательства. Летальность была достоверно выше после открытого хирургического вмешательства (34%), чем после внутрисосудистого лечения (11%; $p=0,002$). После выполнения многофакторного анализа стало ясно, что открытое хирургическое вмешательство сопровождалось повышенным риском летальности (отношение рисков: 3,41; 95% ДИ 1,00-11,67; $p=0,05$) (рис. 31.23) [221].

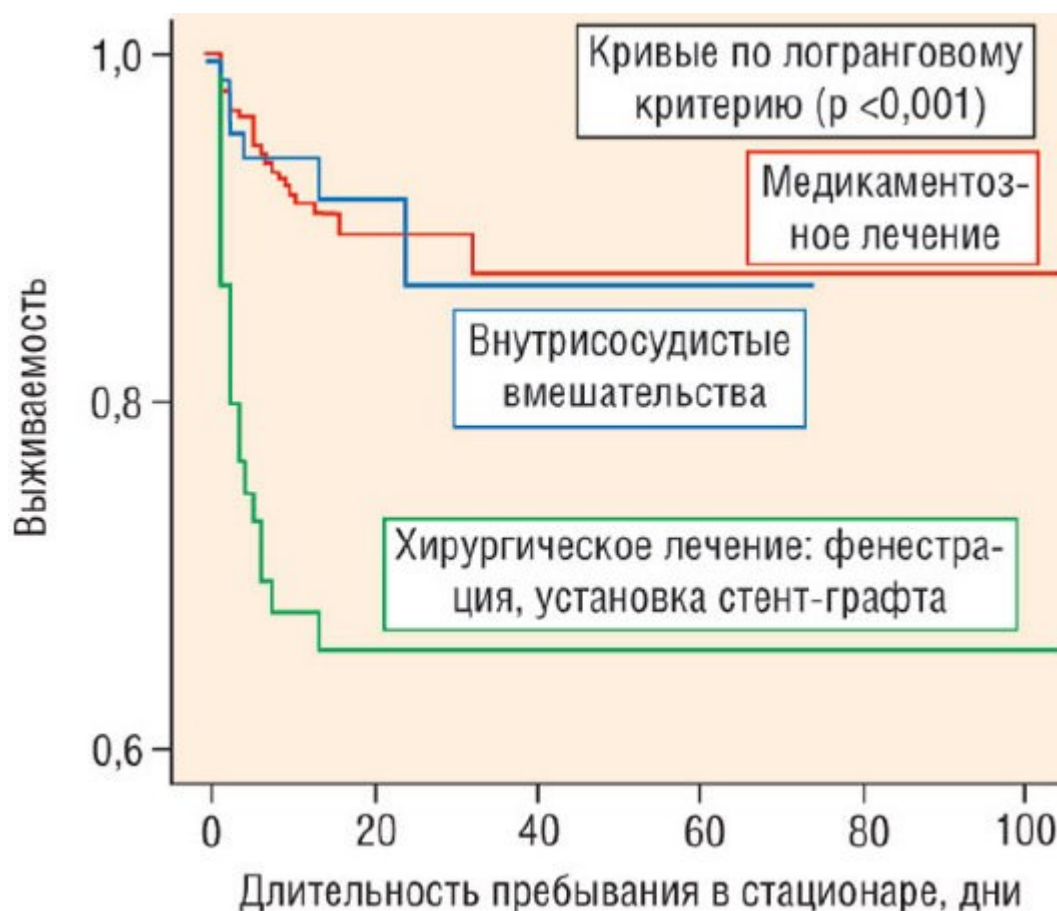


Рис. 31.23. Сравнение медикаментозного, хирургического и внутрисосудистого лечения осложненного расслоения аорты типа В. Источник (с разрешения): Fattori R., Tsai T.T., Myrmel T. et al. Complicated acute type B dissection: is surgery the best option?. A report from the International registry of acute aortic dissection // JACC Cardiovas. Interv. - 2008. - Vol. 1. - P. 395-402.

ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ЛЕЧЕНИЕ В НЕОТЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ

Экстренное внутрисосудистое восстановление расслаивающей аневризмы аорты с помощью установки стент-графта считают довольно привлекательным подходом к лечению. Все при большем количестве острых расслаивающих аневризм типа В выполняют реконструкцию за счет внутрисосудистых вмешательств (данные по летальности, устранению гипоперфузии и утечке пока недостаточные). Установку стент-графта в область осложненной дистальной расслаивающей аневризмы аорты считают современным подходом, и при наличии достаточного опыта хирурга он сопровождается незначительным риском развития периферических и неврологических осложнений [216, 217, 222, 226]. В настоящее время выполняют внутрисосудистые вмешательства даже на восходящей аорте.

Таким образом, успех внутрисосудистых вмешательств с установкой стент-графтов в грудную аорту можно рассматривать как впечатляющее достижение, дающее надежду многим больным с расслаивающей аневризмой типа В. Технические подходы и устройства продолжают совершенствоваться, и, по-видимому, эти методики вскоре станут первоочередными для большинства больных с анатомически подходящими для такого лечения поражениями грудной и брюшной аорты.

ДОЛГОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И НАБЛЮДЕНИЕ

Последующее наблюдение за больными с исходно успешным лечением острой расслаивающей аневризмы начинают с оценки сопутствующих заболеваний. Артериальная гипертензия, пожилой возраст, размер аорты и наличие открытого ложного просвета - факторы, которые ассоциированы с повышенным риском осложнений (таким же, как при синдроме Марфана) [221-225]. Всем больным необходимо проводить полноценное медикаментозное лечение, они должны периодически посещать врача, также необходимо проходить повторное обследование. Установлено, что приблизительно у одной трети больных, выживших после первичного лечения

острой расслаивающей аневризмы, происходит распространение поражения либо разрыв аорты, может возникать необходимость хирургического вмешательства в связи с развитием аневризмы аорты в течение последующих 5 лет после первичного обращения. Назначение β -адреноблокаторов - основа медикаментозного лечения. Необходимо учитывать, что 40% больных имеют устойчивую к лечению артериальную гипертензию и нуждаются в одновременном приеме до шести ЛС [227]. β -Адреноблокаторы замедляют распространение дефекта аорты при синдроме Марфана, при хронических аневризмах брюшной аорты путем снижения АД и dP/dt . Целевой уровень АД - менее 135/80 мм рт.ст. (у всех больных) и менее 130/80 мм рт.ст. у больных с синдромом Марфана [5, 228, 229]. Кроме того, необходимо поддерживать целевую ЧСС. При частоте менее 60 в минуту достоверно снижается риск развития вторичных осложнений (распространение дефекта, повторная расслаивающаяся аневризма, разрыв аорты и/или потребность в хирургическом вмешательстве) у больных с расслаивающей аневризмой типа В (по сравнению с частотой более 60 в минуту) [230].

Повторное лучевое исследование аорты - важная составляющая долговременного ведения (до и после хирургического вмешательства или имплантации стент-графта) больных с синдромом Марфана и во всех случаях хронической расслаивающей аневризмы. Выбор метода лучевой диагностики зависит от возможностей учреждения и опыта специалистов. Согласно прежним предписаниям, исследование необходимо проводить на 1, 3, 6, 9 и 12-й мес после выписки, а затем ежегодно [5]. Такой активный подход связан с тем, что артериальная гипертензия и расслоение аорты/распространение дефекта встречаются часто, и в первые месяцы после выписки из стационара их развитие предсказать трудно. Исследование не следует ограничивать областью исходного поражения, поскольку и расслаивающая, и обычная аневризмы могут возникать в любом месте на всем протяжении аорты.

Расширение восходящей аорты с увеличением ее диаметра до 4,5-5,0 см - показание для хирургического лечения при синдроме Марфана. У больных без синдрома Марфана показанием для хирургического вмешательства считают ее диаметр 5,5-6,0 см, а также расширение дистального отдела аорты до 6,0 см и более. Как и при нерасслаивающихся аневризмах, скорость расширения и размер аорты - важные факторы, которые необходимо учитывать при выборе профилактического хирургического вмешательства. Аневризма восходящей аорты диаметром 5,0 см может быть показанием для неотложной операции у молодого больного с синдромом Марфана [228]. Напротив, аневризма с диаметром 5,0 см, существующая в течение 3 лет у пожилого больного с достигнутым целевым уровнем АД, скорее всего, не осложнится разрывом. Больные, которым проводили хирургическое лечение или выполняли внутрисосудистую установку стент-графтов, требуют такого же медицинского наблюдения, как и те, которые получали только медикаментозное лечение.

АОРТИТ

Аортит - воспаление аорты. Выделяют инфекционный (сифилитический и несифилитический - бактериальный или грибковый) и неинфекционный (вследствие атеросклероза либо васкулита крупных сосудов, например, болезни Такаюсу или гигантоклеточного артериита) аортит.

Определение этиологии аортита имеет особое значение, поскольку иммуносупрессивные ЛС могут обострять активный инфекционный процесс [231].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хотя данные по распространенности аортита недоступны, изучена эпидемиология гигантоклеточного артериита и болезни Такаюсу. Заболеваемость гигантоклеточным артериитом составляет 18,8 на 100 000, соотношение мужчин и женщин - 2:1, а средний возраст - 75 лет [232]. Согласно литературным данным, заболеваемость болезнью Такаюсу составляет 0,4-1,0 на 1 млн [233].

ПАТОГЕНЕЗ

Самые частые причины аортита - неинфекционные васкулиты крупных сосудов (гигантоклеточный артериит и болезнь Такаюсу). Кроме того, стенку аорты могут инфицировать различные виды бактерий, микобактерий и грибов (табл. 31.15).

Таблица 31.15. Этиология аортита

Неинфекционный аортит

Васкулит крупных сосудов
Гигантоклеточный артериит
Болезнь Такаясу
Ревматоидный артериит
Системная красная волчанка
Спондилоартрит при наличии антигена В27 комплекса гистосовместимости
Васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами
Гранулематоз Вегенера
Синдром Черджа-Стросс
Болезнь Kawasaki
Болезнь Бехчета
Саркоидоз
Криоглобулинемия
Пурпура Шенляйна-Геноха
Синдром Гудпасчера
Инфекционный несифилитический аортит
Грамположительный (60%):
<i>Staphylococcus aureus</i> (30-50%)
род <i>Streptococcus</i> (20%)
Грамотрицательный (20-40%):
род <i>Salmonella</i>
Инфекционный сифилитический аортит

Механизмы проникновения микроорганизмов в аорту:

- попадание через сосуды сосудов при гематогенном распространении;
- непосредственно в стенку аорты из просвета при патологических изменениях стенки аорты;
- распространение инфекции из рядом расположенных образований;
- травматическое повреждение аорты;
- септические эмболы.

Бактериальные или грибковые инфекции могут вызывать неинфекционный васкулит посредством образования иммунных комплексов или через аутоиммунные механизмы. По сходству с инфекционным эндокардитом, бактериальный или грибковый аортит зачастую развивается после бактериемии в месте наименьшего сопротивления (например, атеросклеротические бляшки, аневризмы) [231, 234, 235].

Аортит - основное сердечно-сосудистое проявление третичного сифилиса, которое преимущественно возникает в восходящей аорте [5]. Хотя сифилитическое поражение сердечно-сосудистой системы в начале прошлого века было относительно частым заболеванием, третичный сифилис в наши дни почти полностью устранен при помощи бензилпенициллина; его наличие считают медицинским курьезом. Однако повреждения, возникающие при третичном сифилисе, могут сохраняться у больных с нарушениями иммунной системы даже при полноценном лечении [236].

Staphylococcus aureus - причина большинства грам-положительных инфекций; возможны аортиты, связанные со стрептококковой инфекцией [237, 238]. Кроме того, в литературе описаны случаи аортитов, вызванных грамотрицательными бактериями (под *Salmonella* и *Proteus*, а также *Escherichia coli*) [235]. Реже заболевание вызывают микобактерии и грибки, в частности *Candida*, *Cryptococcus* и *Aspergillus* [238-240].

Аутоиммунные нарушения могут вызывать значительное повреждение *vasa vasorum* и уменьшать кровоснабжение меди [5]. Болезни, сопровождающиеся повреждением аорты, весьма многочисленны. К ним относят сывороточную болезнь, криоглобулинемию, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета, пурпuru Шенляйна-Геноха, а также постинфекционные или вызванные лекарствами иммунокомплексные заболевания [48, 241-245]. Кроме того, при васкулитах небольших сосудов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, последние могут повреждать крупные сосуды, что возникает при гранулематозе Вегенера, микроскопической полиангиите и синдроме Черджа-Стросс [197]. В сходных изменениях могут также принимать участие другие антитела [антитела к базальной мембране клубочков (синдром Гудпасчера) и антитела к эндотелию (болезнь Kawasaki)]. Отторжение трансплантата, воспалительные заболевания кишечника и паранеопластические васкулиты также могут сопровождаться повреждением крупных сосудов.

Причины аортита при артериите Такаясу и гигантоклеточного артериита (височный артериит, гранулематозный артериит) неизвестны. Как полагают, они оба связаны с запускаемыми антигенами клеточно-опосредованными аутоиммунными процессами. Артериит Такаясу - хроническое воспалительное заболевание крупных сосудов, которое преимущественно сопровождается поражением грудной аорты и ее ветвей, но также может возникать и в любом другом месте сосудистой системы [246, 247]. При гигантоклеточном артериите обычно поражаются экстракраниальные артерии среднего размера, но у 10-15% больных могут возникать изменения и в аорте [248, 249]. Гигантоклеточный артериит и артериит Такаясу связаны с инфильтрацией меди, адвентиции и *vasa vasorum* аорты клетками воспаления (лимфоцитами, макрофагами и гигантскими многоядерными клетками). Со временем происходит рубцевание меди стенки аорты и разрушение эластической мембраны.

С гистологической точки зрения аортит проявляется наличием воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в средних слоях стенки аорты, вокруг сосудов, гладких миоцитов, а также некрозом фибробластов и фиброзом стенки аорты [5]. При сифилитическом аортите *Treponema pallidum* проникает в *vasa vasorum*, вызывая воспалительные изменения (лимфоцитарные и плазмочитарные периваскулярные инфильтраты), что сопровождается развитием облитерирующего эндартериита, рубцеванием адвентиции, очаговым некрозом меди, а также разрушением эластических волокон [250]. Воспалительные изменения в пределах стенки аорты могут вызывать очаговое снижение прочности стенки с возможным последующим ее расширением вплоть до образования аневризмы [5]. Клинически значимое вовлечение в заболевание сердечно-сосудистой системы возникает приблизительно у 10% нелеченых больных с длительно протекающим третичным сифилисом. Приблизительно у половины больных с нелеченым сифилисом длительностью более 10 лет появляются признаки поражения сердечно-сосудистой системы, установленные при аутопсии. "Грибковые" аневризмы часто сопровождаются быстрым расширением. Более того, аортит может вызывать фиброзное утолщение стенки аорты и последующее сужение устьев главных ветвей аорты вплоть до хронической окклюзии артерий [251].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая диагностика аортита затруднена, поскольку его симптомы неспецифичны. К ним относят утомляемость, недомогание, ломоту в суставах и суб-фебрильную температуру тела, а

также повышение уровня показателей воспаления в сыворотке крови. Самый распространенный симптом - лихорадка (70%). Часто может возникать боль в плечах, спине или груди (60%), несколько реже - боль в животе (20%). Важным симптомом аортита может служить каротидия, возникающая вследствие воспаления сосудов и проявляющаяся в виде болезненных ощущений в области шеи. Эти симптомы вследствие воспалительного стеноза главных артериальных ветвей могут сопровождаться более специфическими клиническими признаками, такими как ослабление или отсутствие периферического пульса, нарушения зрения, неврологические нарушения, хромота вплоть до перехода в ишемическую гангрену и стенокардия вплоть до ИМ в случаях вовлечения в патологический процесс устьев венечных артерий [250]. Обусловленная аортитом аневризма восходящей аорты может стать клинически явной при появлении отсутствовавших ранее диастолических шумов над аортой и симптомов СН в случаях выраженной недостаточности АК. Однако сочетание клинических признаков инфекции (лихорадка, повышение уровня показателей воспаления в крови), появление отсутствовавших ранее шумов, а также множественные ишемические нарушения могут напоминать инфекционный эндокардит. Сифилитические или грибковые аневризмы трудно поддаются лечению и быстро прогрессируют (табл. 31.16) [250, 252].

Таблица 31.16. Клинические особенности аортита

Признаки	Показатели
Соотношение мужчин и женщин	3:1
Средний возраст	65 лет
Симптомы при обращении:	
лихорадка	70%
Боль:	
в спине и груди	60%
в животе	20%
Симптомы сдавления	
Наличие аневризмы	
Отклонения со стороны сердца	
Тромбоз аорты с дистальной эмболизацией	
Расслоение аорты	

ДИАГНОСТИКА

На врачебном осмотре вид больных часто усталый, выявляют субфебрильную лихорадку. Пониженное АД или разность давления между правой и левой рукой (более 10 мм рт.ст.) позволяют предположить окклюзию сосудов. Пульс на любой из конечностей может быть снижен. Можно выслушать шумы на сонных артериях, брюшной аорте и даже на подключичных и плечевых артериях. В случае, когда диагноз аортита подозревают на основании клинической картины, чрезвычайно важно провести лучевое исследование по соответствующей методике для отображения всей аорты, чтобы установить точный диагноз.

Бактериологические исследования крови имеют большое значение при решении вопроса о наличии инфекции. Их рассматривают единственным способом микробиологической диагностики накануне хирургического или внутрисосудистого лечения и выбора полноценной антибиотикотерапии. При проведении бактериологических исследований крови положительные

результаты получают в 50-90%. Вероятно, это отчасти связано с тем, что многим больным до забора материала для бактериологических исследований крови назначали антибиотики. Хотя диагноз аортита, как правило, основан на клинической картине и данных лучевой диагностики изменений аорты, полезно знать о результатах основных лабораторных анализов. Возможно повышение уровня белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена), скорости оседания эритроцитов, что служит признаком воспалительных процессов. Дополнительные лабораторные анализы показаны при необходимости дообследования больного и дифференциальной диагностики.

На обычной рентгенограмме грудной клетки можно определить аневризму аорты по наличию затемнения различного размера в средостении. Обычно ангиографию выполняли как "золотой стандарт" для диагностики аортита посредством обнаружения изменений внутри просвета сосуда (аневризмы или стеноза устьев главных ветвей), но она непригодна для обнаружения внутристеночных изменений на раннем этапе. В настоящее время предпочитают использовать современные томографические методы исследования, поскольку они позволяют проводить оценку ранних изменений в стенке сосуда [253, 254]. При МСКТ с внутривенным контрастированием, МРТ или чреспищеводной ЭхоКГ можно выявить типичные признаки: утолщение стенки аорты, а также присутствие или отсутствие стеноза главных ветвей аорты, непостоянное усиление контрастирования периаортальной области, расширение аорты или наличие непостоянных аневризм аорты [255-257]. По наличию периаортального накопления крови, жидкости, газа или остеомиелита позвонков можно предположить инфекционный аортит [235]. Эти методики также используют при послеоперационном наблюдении больных, поскольку по данным МРТ и КТ можно судить об уменьшении утолщения стенки после начала лечения [253]. В недавней статье описано, что при помощи ПЭТ с использованием флуорезоксиглюкозы (F^{18}) можно обнаружить воспалительные изменения аорты (рис. 31.24) [204].

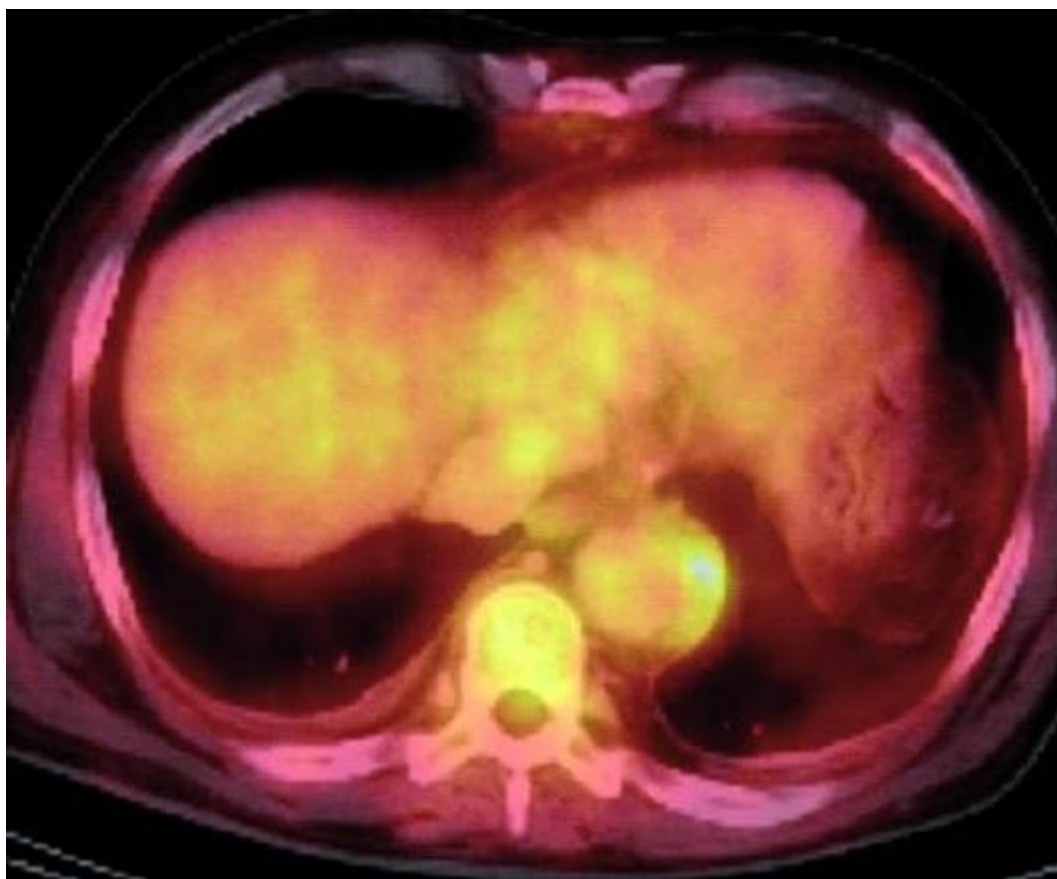


Рис. 31.24. Повышенное накопление флуорезоксиглюкозы (F^{18}) в пределах стенки нисходящей торакоабдоминальной аорты при проведении ПЭТ/КТ указывает на неинфекционный аортит вследствие тяжелой формы атеросклероза.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Прогноз связан с обострением инфекции, а также ассоциированными с ней специфическими осложнениями. Тяжесть заболевания обусловлена риском разрыва аневризмы. Без какого-либо лечения аневризма будет неуклонно увеличиваться, и при отказе от проведения срочной операции

может произойти разрыв аневризмы со смертельным исходом. После установки диагноза аортита медикаментозное лечение зависит от первопричины заболевания. Редко встречающиеся случаи инфекционных аортитов требуют быстрой постановки диагноза, антибиотикотерапии и консультации сосудистого хирурга. Первоначальное лечение при подозрении на инфекционный аортит - в/в введение антибиотиков с широким спектром действия, включающим наиболее вероятные патологические микроорганизмы. При сифилитическом аортите широко используют антибиотикотерапию бензилпенициллином в дозе 10-20 млн ЕД, хотя контролируемые клинические испытания не показали его эффективность [250]. Полноценное лечение инфекционного несифилитического аортита требует хирургического вмешательства на раннем этапе заболевания в дополнение к продолжительному введению антибиотиков/противогрибковых препаратов [235, 238, 258]. При назначении только антимикробного лечения летальность при инфекционных аневризмах составляет около 90% из-за продолжающегося роста аневризмы и последующего ее разрыва [238]. Хирургическое вмешательство на раннем этапе, включающее резекцию инфицированной аорты с обработкой раны и экстраанатомическим шунтированием, существенно увеличивает выживаемость больных [259, 260]. После хирургической операции лечение бактерицидными антибиотиками обычно продолжают в течение по меньшей мере 6 нед [260]. Основа лечения больных с неинфекционным аортитом - глюкокортикоиды; однако многим больным требуется дополнительное назначение иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, метотрексат или микофенолата мофетил). Больным с активным артериитом необходимо вводить ежедневно преднизолон в дозе 1 мг на 1 кг массы тела (не более 60 мг в сутки) в течение 1-3 мес. Для предотвращения прогрессирования стеноза артерий может возникать необходимость в долгосрочном лечении преднизолоном в низкой дозе. В качестве нового, менее инвазивного подхода предлагают внутрисосудистое шунтирование с применением стент-графта [261]. Для реваскуляризации связанного с аортитом артериального стеноза может возникать необходимость выполнения баллонной ангиопластики, стентирования или шунтирования [262-264]. В случае роста аневризмы аорты вследствие неинфекционного аортита показана радикальная хирургическая резекция [251].

АТЕРОСКЛЕРОЗ АОРТЫ: ТРОМБОЭМБОЛИЯ И ХОЛЕСТЕРИНОВАЯ ЭМБОЛИЯ

Тромботическая и холестериновая эмболия периферических артерий может возникать в результате выраженного атеросклеротического поражения аорты с морфологическими и функциональными изменениями в ее стенке. Наиболее часто атеросклеротические бляшки и язвы возникают в дуге аорты и в нисходящей аорте.

Классификация строения интимы аорты в зависимости от особенностей бляшки [265]

- Стадия I: неизменная интима.
- Стадия II: повышение эхоплотности интимы без изменения просвета.
- Стадия III: повышение эхоплотности интимы с единичными или множественными хорошо определяемыми атеросклеротическими бляшками размером 3 мм.
- Стадия IV: атеросклеротическая бляшка размером >3 мм, подвижная или изъязвленная бляшка.

Ранним проявлением атеросклероза аорты считают снижение растяжимости аорты, которое, в свою очередь, может ускорять прогрессирование атеросклероза. Совершенно очевидно, что участки расслоения и аневризматические расширения будут нарушать ламинарный ток крови в аорте и, таким образом, вызывать в большинстве случаев тромбоз эмболию.

Самопроизвольная эмболия часто возникает при изъязвлении обычной бляшки или бляшки с полипообразными или подвижными участками [266], которые состоят из атероматозного материала или из тромбоцитарных масс. Эмболия на основе бляшек без кальцификатов возникает чаще, чем на основе кальцифицированных бляшек. При ЭхоКГ такие участки выглядят эхонегативными. Распространенность тромбов в аорте составляет 2-5% [267-269].

Кроме самопроизвольной возможна ятрогенная эмболия. Механические воздействия при использовании проводников и катетеров (например, при катетеризации сердца) могут способствовать увеличению подвижности частей бляшек и приводить к развитию ограниченных расслоений, особенно в поврежденных участках стенки аорты [270]. Высвобождение мелких кристаллов ХС из бляшки при катетеризации сердца происходит в 1-2% случаев, что может сопровождаться кожными проявлениями, почечной недостаточностью [271] и повышением уровня С-реактивного белка [272]. Хирургические вмешательства в ходе внутрисосудистых вмешательств, канюлирование аорты, а также пережатие аорты также могут с большой долей вероятности сопровождаться отрывом частей атеросклеротических бляшек от стенки аорты.

К факторам риска развития этих видов эмболии относят курение, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет, повышенное содержание в крови гомоцистеина и фибриногена. Кроме того, прием гормональных ЛС и гиперкоагуляция могут усиливать агрегацию тромбоцитов и способствовать тромбообразованию. Если эмболия сосудов нижних конечностей и органов брюшной полости редко сопровождается значимыми клиническими проявлениями, эмболия артерий головного мозга и сетчатки глаза, как правило, сопровождается их развитием. Амаренко (Amarenco) и др. [273] установили, что бляшка в аорте размером 4 мм, измеренная по толщине ее стенки, - самый важный фактор риска инсульта помимо наличия ФП и стеноза внутренних сонных артерий. У больных с такими атеросклеротическими бляшками ежегодный риск эмболического инсульта составляет 12% [274].

Постановка диагноза у больных с повышенным риском развития эмболии обычно ускоряется после возникновения первого случая эмболии. Чреспищеводная ЭхоКГ - первоочередное диагностическое исследование, которое позволяет достаточно качественно оценить состояние клапана аорты, восходящей аорты, а также нисходящей аорты вплоть до уровня диафрагмы. Следует отметить, что этот метод не дает возможности исследовать брюшную аорту и часть дуги аорты, поскольку между пищеводом и дугой аорты расположен левый главный бронх [5]. Аорту можно дополнительно исследовать при проведении контрастной КТ или МРТ с использованием аппаратов мощностью 1,5 Тл и хорошим разрешением (в частности, для оценки мелких патологических очагов в стенке аорты). Экспериментальные исследования показали, что использование наночастиц оксида железа может повысить качество отображения стенки аорты [275].

Внутрисосудистое УЗИ сопряжено с более высоким риском осложнений, чем неинвазивные методики, но оно информативнее и качественнее других методов, поэтому его можно использовать для дифференциальной диагностики [280].

Поскольку четких указаний по лечению эмболии нет, медицинские воздействия должны быть направлены на устранение или уменьшение воздействия факторов риска и предотвращение данного состояния. Большое значение придается достижению целевого уровня АД, ХС с использованием статинов и поддержанию компенсации углевого обмена. Более того, тромбоцитарные антиагреганты также показаны в качестве профилактики, а необходимость применения эритроцитарных антиагрегантов и антикоагулянтов в этом отношении точно не установлена. Только некоторые исследователи обнаружили четкое снижение риска мозгового инсульта при уровне МНО от 1,5 до 3 [277]. Антикоагулянты необходимо использовать с осторожностью. В единичных исследованиях установлено, что у больных с холестериновой эмболией применение антикоагулянтов может способствовать усилению эмболии (например, синдром "синего пальца"). Согласно предположению, применение антикоагулянтов предотвращает образование тромба на поверхности изъязвленной бляшки, создавая предпосылку для высвобождения из нее атероматозного материала. Хотя мнения о пользе использования антитромботических ЛС в данных обстоятельствах остаются противоречивыми, риск сосудистых осложнений у таких больных повышен [278]. При атеросклеротическом поражении аорты, а также при повышенном риске эмболии достоверно лучшие исходы установлены при назначении статинов, чем при использовании варфарина и антиагрегантов [279].

В заключение необходимо сказать, что клиническое значение тромбоэмболии и холестериновой эмболии в настоящее время явно недооценивают. В частности, эмболия дистального русла ХС - редкое, но серьезное осложнение катетеризации сердца. Цель дальнейших исследований заключается в определении групп риска и отдельных больных с повышенным риском данного заболевания. Лиц с предполагаемым заболеванием аорты необходимо тщательно исследовать с использованием чреспищеводной ЭхоКГ, а также неинвазивных томографических методов диагностики. Лечение необходимо подбирать для каждого больного с направленностью на уменьшение действия факторов риска и обязательным назначением статинов.

ТРАВМАТИЧЕСКИЙ РАЗРЫВ АОРТЫ

ЭТИОЛОГИЯ

Травматический разрыв аорты - повреждение, вызванное тупой травмой, в которое вовлечены все слои стенки аорты от интимы до адвентиции. Впервые травматический разрыв аорты описал в 1557 г. Везалий у больного после падения с лошади. В 1923 г. в России Джанелидзе сообщил о первой успешной операции по лечению травматического разрыва аорты, возникшего из-за проникающего ранения восходящей аорты. При этом следующие описания появились только в 50 гг. XX в. [280]. В патоморфологическом исследовании, которое по-прежнему остается самым крупным (296 случаев), четко определены признаки поражения аорты и особое внимание уделено

временному отношению между травмой и следующей за ней смертью. В эпоху высокоскоростных автомобилей заболеваемость травматическим разрывом аорты возросла [281]. В период с 1936 по 1942 г. Strassman [282] выполнил 7000 вскрытий, из которых только 51 случай травматического разрыва аорты был связан с автомобильным столкновением, тогда как некоторые исследования последних лет показали, что травматические разрывы аорты происходят у 10-30% взрослых, перенесших смертельную тупую травму. Richens et al. [283] сообщили, что смерть 613 человек, погибших в дорожно-транспортных происшествиях, в 21% случаев была обусловлена разрывом аорты, и смертность от него составляет в США 8000 человек в год [282, 284].

ПАТОГЕНЕЗ

Травматические разрывы аорты могут возникать при столкновении машин и мотоциклов, падении с высоты или ударе взрывной волны, крушении поездов или самолетов, при травмах во время занятий лыжным или конным спортом. В исследовании 144 больных с разрывом аорты Хант (Hunt) и др. [285] сообщили, что разрывы были обусловлены автомобильными авариями в 83% случаев, столкновениями при управлении мотоциклом в 5%, наездами на пешеходов в 7% и падением с высоты в 2% случаев. Согласно данным последних исследований, даже боковые столкновения составляют 20-40% случаев разрыва аорты [284]. Поперечное воздействие при боковых столкновениях, по-видимому, наиболее часто приводит к частичному разрыву в области малой кривизны дистальной части дуги аорты, чуть выше перешейка [286, 287]. Подушки и ремни безопасности не обеспечивают защиту от этого вида воздействия [284, 286]. Область, которая подвергается наибольшей деформации, - перешеек, где относительно подвижная грудная аорта присоединяется к закрепленной дуге и где присоединяется артериальная связка. Разрывы аорты происходят на этом участке в 80-95% случаев [283, 285, 286]. Из-за частой мгновенной смерти при травматическом разрыве восходящей части аорты эту область описывали в 10-20% случаев при вскрытиях по сравнению с 5% при хирургических вмешательствах [286, 288]. Следующие отделы в порядке убывания по частоте повреждения - дистальный отдел аорты (12%), инфраренальный сегмент (5%). В некоторых источниках указывают на наличие множественных участков разрыва аорты [52]. Для объяснения механизма травмы аорты предложены различные теории. Принимая во внимание различные причины и виды воздействия, которые приводят к повреждениям аорты, уместно предположить о сочетании нескольких механизмов [289-293].

МЕХАНИЗМЫ РАЗРЫВА

Классификация травматических поражений аорты:

- интимальное кровоотечение;
- интимальное кровоотечение с разрывом;
- медиальный разрыв;
- полный разрыв аорты;
- образование ложной аневризмы;
- околоаортальное кровоотечение [52].

При интимальном кровоотечении эндотелиальный слой может остаться незатронутым, возможен ограниченный разрыв эндотелия и внутренней эластической мембраны. После поражения интимы и медики могут образовываться ложные аневризмы. Веретенообразные аневризмы возникают при циркулярных травмах, включая всю стенку в поперечной плоскости, а при частичном поражении, при котором надрыву подвергается лишь часть стенки, возникают ограниченные выпячивания. Периаортальные кровоотечения развиваются независимо от вида повреждения. При полных разрывах аорты, в том числе адвентиции и окружающей адвентицию соединительной ткани, возникает немедленная смерть. Образование аневризмы или окклюзии в месте разрыва может отсрочить наступление смертельного исхода.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Несмотря на тяжесть повреждения, травма может не сопровождаться яркими клиническими проявлениями, поэтому крайне важно вовремя заподозрить разрыв аорты у пострадавших от высокоскоростных столкновений независимо от наличия внешних признаков травмы груди.

Признаки разрыва аорты неспецифические, тогда как сопутствующие поражения головы, лица, опорно-двигательного аппарата и висцеральные поражения могут отвлекать внимание врача. Одышка и боль в области грудной клетки (в спине) - наиболее частые симптомы, возникающие в 20-76% случаев. Потеря сознания и артериальная гипотензия также часто возникают у больных с

множественными травмами [294], артериальная гипертензия возникает примерно в 17% случаев. Систолическое АД менее 90 мм рт.ст. при полноценном введении жидкости считают признаком гемодинамической нестабильности, что сопровождается более высокой смертностью [283]. К менее частым симптомам относят дисфагию, охриплость голоса. У некоторых больных (6%) возникает параплегия без явных признаков недостаточности кровообращения спинного мозга [295]. Разницу в амплитуде пульсовой волны между верхними и нижними конечностями из-за сдавления аорты периаортальной гематомой выявляли в 23-37% случаев [294, 296]. Если при разрыве интимы и медики образуется лоскут, который действует как сферический клапан, возникает частичная обструкция аорты с артериальной гипертензией на верхних конечностях - "острый синдром сужения", или "псевдокоарктация" [297]. Артериальная гипертензия может быть вторичной по отношению к растяжению или стимуляции сердечного сплетения. Снижение АД менее 90 мм рт.ст., несмотря на достаточный объем вводимой жидкости, отсутствие кровотечения в плевральную полость и выполнение торакотомии, считают признаком угрожающего разрыва аорты [283, 298-301]. Кроме того, паралич голосовых связок, сдавление трахеи и верхней полой вены также расценивают как предвестников тяжелых осложнений [296].

Сочетанные поражения (переломы и черепно-мозговые травмы, а также ушибы селезенки, печени, ушиб сердца и легких) присутствуют практически у всех больных с травматическими разрывами аорты [294, 302, 303]. Ушиб легкого может привести к дыхательной недостаточности. СН в 20% случаев может быть следствием ушиба при сжатии сердца между грудиной и позвоночником (чаще, если вовлекается восходящая аорта). При физикальном обследовании в 5-14% случаев видимые повреждения отсутствуют [288, 294].

ДИАГНОСТИКА

Общий признак травматических разрывов аорты - непредсказуемость и неблагоприятный исход, поэтому большое значение имеет ранняя диагностика и полноценное лечение. Наибольшее значение при диагностике придают исследованию аорты с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, контрастной КТ, МРТ и контрастной ангиографии. Также повышается интерес к использованию 3D-МРТ и КТ из-за высокой чувствительности реконструкции. Компьютерная расширенная 3D-реконструкция аорты может служить основой для хирургических и внутрисосудистых лечебных вмешательств.

ЛЕЧЕНИЕ

С применением энергичных реанимационных мероприятий и при правильной организации транспортировки почти у всех больных с травматическими разрывами аорты, поступающих в стационар, необходимо рассматривать возможность выполнения пластики аорты. До недавнего времени неотложную хирургию считали основой лечения при травматическом разрыве аорты [52], однако при таком подходе летальность остается высокой. Интраоперационная летальность при хирургическом лечении, начатом в течение 6 ч со времени поступления, составляла 10%, послеоперационная - 18%, а основные послеоперационные осложнения (например, паралич) возникали в 10,5% случаев [285]. Из-за этих неудовлетворительных результатов хирургического вмешательства стали рассматривать возможность других лечебных подходов [302-306].

Maggisano et al. [307] показали, что существует два типа больных с травматическим разрывом аорты. К первой группе относят больных, которых доставили в больницу в нестабильном состоянии, с гемодинамическими признаками активного кровотечения (выживаемость этих больных находилась на низком уровне - 18%). Ко второй группе относят больных без гемодинамических нарушений, у которых диагноз установлен при рентгенографии грудной клетки и аортографии. Хирургическое вмешательство на аорте необходимо отложить, если сопутствующие травмы увеличивают риск смерти и возникновения осложнений от оперативного вмешательства. Риск смертельного самопроизвольного разрыва у этих больных достаточно низкий (4,5% в течение 72 ч) и оправдывает ожидание.

Если при травматическом воздействии не происходит полный разрыв аорты, то адвентиция и окружающие структуры средостения обеспечивают целостность стенки аорты. Эта первая фаза после травмы представляет угрозу для жизни, поэтому пострадавших необходимо отправить в больницу как можно скорее. Чрезвычайно важна быстрая постановка диагноза повреждения аорты и скорейшее снижение уровня АД вазодилататорами и β -адреноблокаторами для уменьшения напряжения стенки аорты и снижения риска разрыва аорты со смертельным исходом. Pate et al. [308] провели анализ литературных данных за 15 лет, а также своих собственных результатов по оценке риска самопроизвольного кровотечения за период между установлением диагноза и отсроченной пластикой аорты. Из 492 больных, 22 (4,5%) скончались от разрыва аорты (согласно свидетельствам о смерти) с кровотечением в плевральную полость и признаками

гемодинамических нарушений при поступлении. Разрыв возникал менее часто у больных с псевдоаневризмой или гематомой, находящейся в средостении, а также у лиц без гемодинамических нарушений или кровопотери.

В последующие дни после травмы обычно происходит образование гематомы, которая со временем превращается в плотную фиброзную ткань с развитием псевдоаневризмы, риск разрыва которой соответствует риску разрыва истинной аневризмы сходного размера. Систолическое АД, превышающее 90 мм рт.ст., служит показанием для ограничения введения жидкости при инфузионной терапии у больных с артериальной гипотензией. У больных с политравмой и дыхательной недостаточностью, развившейся из-за повреждения ЦНС, ушиба легкого и плеврального выпота, чрезвычайно важно осуществлять наблюдение за функцией дыхания, своевременно выполнять интубацию и осуществлять искусственную вентиляцию легких [308, 309].

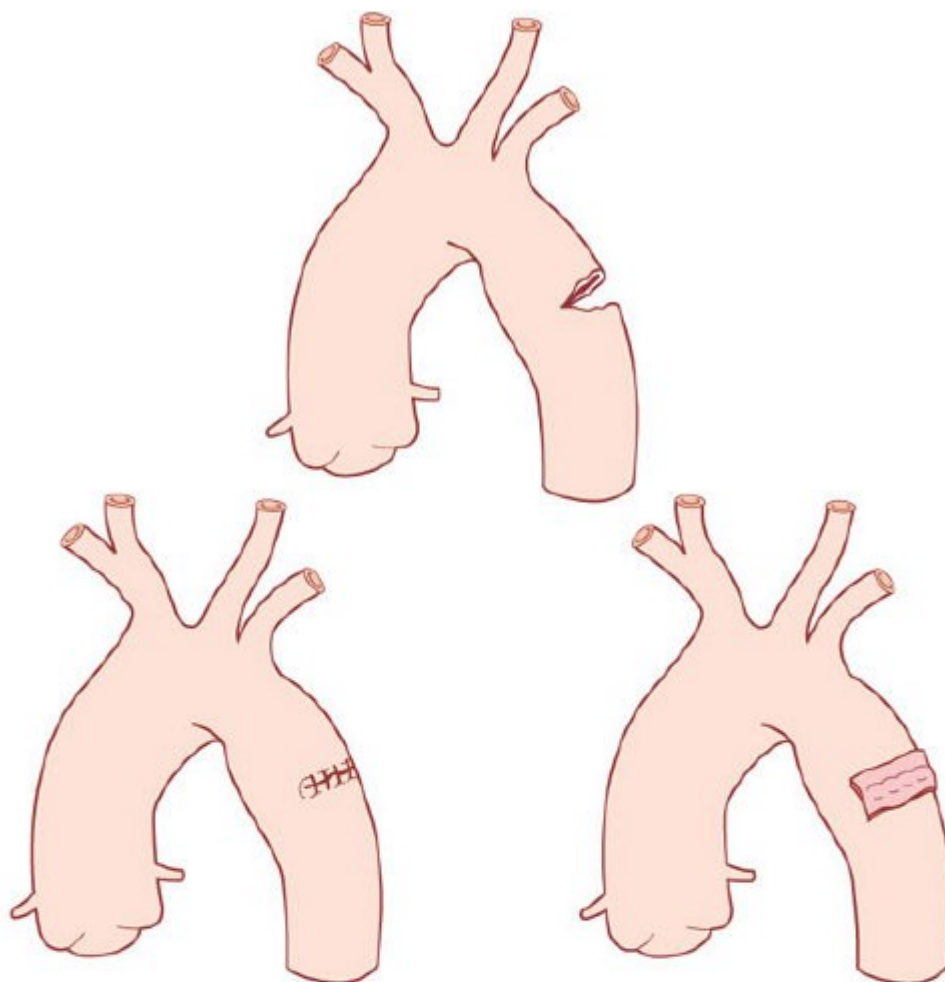
Перенос хирургического устранения посттравматических аневризм аорты на более поздний срок у определенных больных имеет очевидные преимущества. В этом случае летальность и частота серьезных осложнений уменьшаются по сравнению с экстренной операцией. Все необходимые процедуры перфузии дистальной аорты можно выполнить безопасно, и смертность снижается за счет лечения опасных сопутствующих поражений у больных с множественными травмами [298, 310]. Таким образом, лечение сопутствующих травм у таких больных считают основополагающим, что служит поводом для задержки хирургического вмешательства на аорте. Однако задержка операции не всегда возможна [311-313]. Даже если большинство травматических разрывов аорты имеют относительно стабильное течение, примерно 5% из них имеют высокий риск разрыва в острой фазе. К признакам угрожающего разрыва относят периаортальную гематому, повторный гемоторакс, экстравазацию контрастного вещества и повышение АД. Иногда надрыв аорты за счет клапанного механизма может вызывать синдром псевдокоарктации с уменьшением кровотока в нисходящей аорте и последующей ишемией нижних конечностей. Это осложнение, которое считают экстренным хирургическим заболеванием, встречается у 10% пострадавших.

Внутрисосудистые вмешательства - менее инвазивный способ лечения больных, которым не требуется экстренное хирургическое вмешательство. Такой подход можно применять в острую фазу, избегая торакотомии и назначения препаратов гепарина, без риска ухудшения травматических поражений легких, головы или живота. Выбор правильного времени для выполнения пластики аорты у больных с политравмой следует делать с учетом тяжести прочих повреждений без какой-либо четко определенной последовательности.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

При хирургическом вмешательстве по поводу травматического разрыва аорты больной должен находиться в положении лежа на правом боку с отведенным назад левым бедром для доступа к левой паховой области и бедренным сосудам. Доступ к перешейку аорты выполняют путем левой задненаружной торакотомии через IV или V межреберье. После вскрытия плевральной полости и удаления имеющихся сгустков крови выполняют исследование аорты выше и ниже гематомы адвентиции. Манипуляции с поврежденной стенкой аорты допустимы только после клипирования сосудов. Проксимальный зажим помещают ниже или выше левой подключичной артерии в зависимости от степени ее вовлечения в область разрыва; существуют различные варианты перфузии дистального отдела аорты, которые описаны ниже. Сразу после вскрытия гематомы можно обнаружить края разрыва. Если надрыв аорты достаточно ограничен, допустимо выполнение первичного шва аорты, усиленного тефлоновыми прокладками. Зачастую требуется интерпозиция дакронового трансплантата. Выбор техники операции основан на типе повреждения и времени выполнения вмешательства: первичные швы (также с прокладками) (рис. 31.25, А) и анастомозы "конец в конец" применимы у больных с линейными повреждениями без выраженного расслоения, а также у молодых больных с легкоподвижной аортой (рис. 31.25, В). При наличии рваных краев, множественных повреждений с обширным отслоением интимы, а также у пожилых больных с выраженным атеросклерозом показано использование трубчатого протеза (рис. 31.26).

А



Б

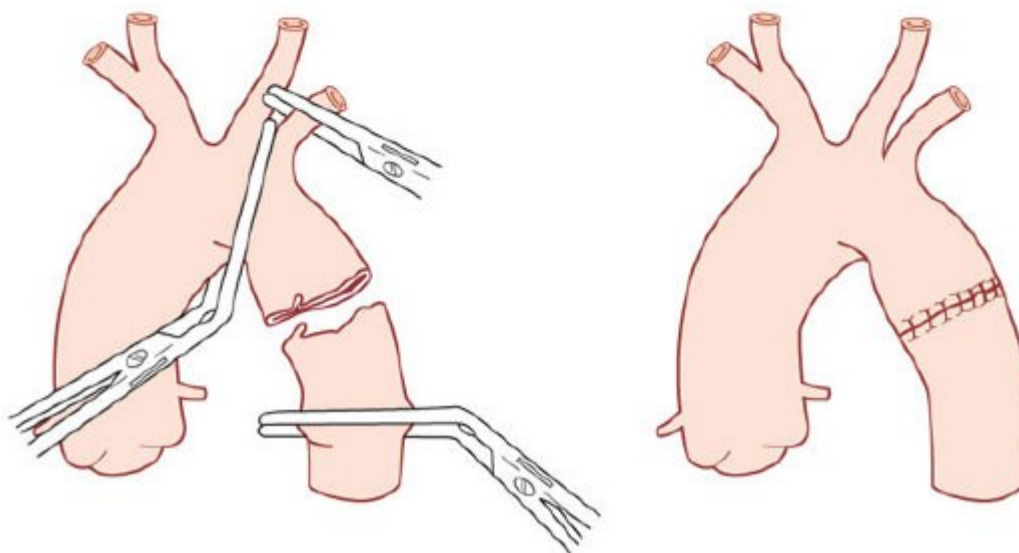


Рис. 31.25. А - хирургическое наложение заплаты после травматического разрыва нисходящей аорты в месте перешейка. Б - пережатие и выполнение анастомоза по типу "конец в конец" после полного рассечения аорты.

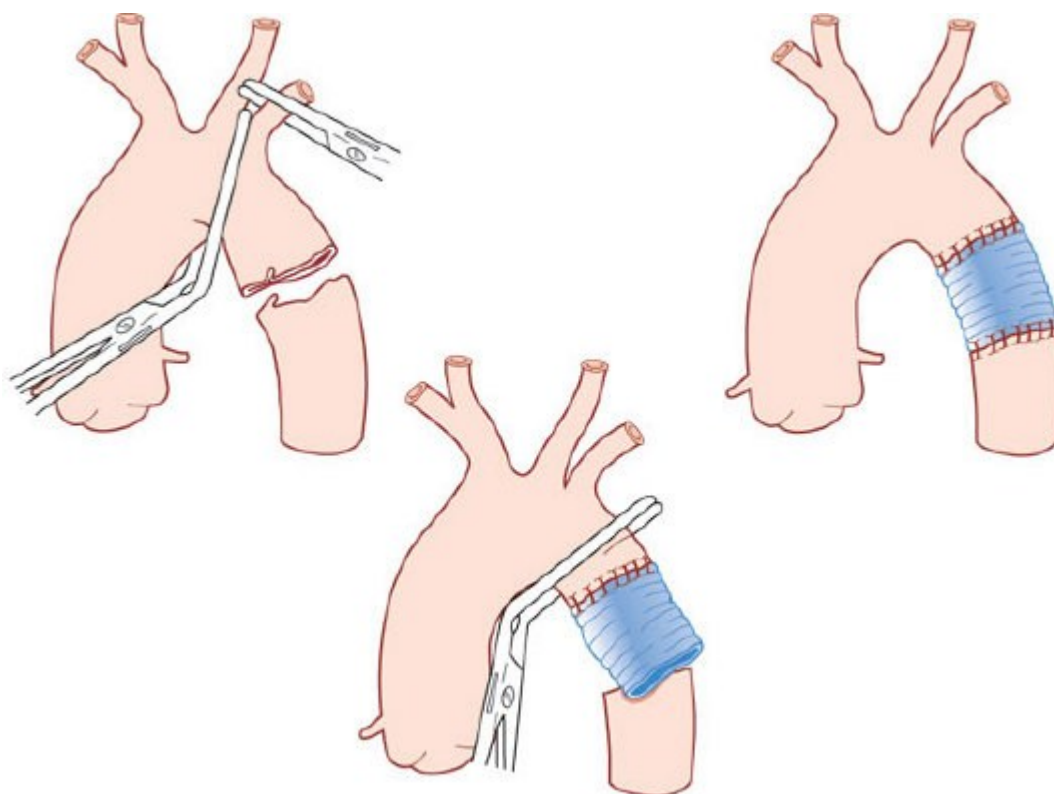


Рис. 31.26. Хирургическое восстановление посредством пережатия и установки интерпозиционного трансплантата при полном травматическом рассечении аорты.

Разрыв аорты с вовлечением передней части дуги аорты обычно сопровождается частичным или полным отрывом брахиоцефального ствола. В этих случаях с целью хирургического доступа выполняют срединную стернотомию, а операцию проводят при искусственном кровообращении и глубокой гипотермии с полной остановкой кровообращения. Экстракорпоральное кровообращение можно выполнять по схеме "правое предсердие-бедренная артерия" или "бедренная вена-бедренная артерия" с подключением до стернотомии. Операция включает полное отсоединение брахиоцефального ствола, пластику дуги аорты с использованием дакроновой заплатки или реконструкцию дакроновым трубчатым протезом с реимплантацией брахиоцефального ствола на восходящую аорту, а также интерпозицией протеза. В случае разрыва восходящей аорты поврежденный участок необходимо заместить в условиях кардиopleгии и экстракорпорального кровообращения по схеме "правое предсердие-бедренная артерия" или "бедренная вена-бедренная артерия".

ЗАЩИТА СПИННОГО МОЗГА

Все хирургические методики с пережатием аорты на уровне нисходящей аорты сопровождаются прекращением кровоснабжения спинного мозга и влияют на АД. Выше места пережатия возникает выраженная артериальная гипертензия, а наступающая ниже места пережатия артериальная гипотензия может отрицательно влиять на состояние спинного мозга, а также почек и других органов брюшной полости. Риск параплегии, который достаточно велик при операциях на грудной нисходящей аорте, особенно высок у больных с травматическим разрывом аорты. Katz et al. [314] обнаружили, что ишемическое повреждение спинного мозга с развитием послеоперационной параплегии возникает у 24% больных. Частота этого осложнения напрямую зависит от продолжительности прекращения кровотока и неуклонно возрастает, если оно превышает 30 мин. Попытки снизить выраженность ишемии спинного мозга путем гипотермии покровов тела, местного охлаждения спинного мозга, интратекального введения ЛС, системного введения глюкокортикоидов и перфузии дистального участка аорты не оказывают значительного положительного действия [315-317]. В некоторых случаях можно использовать экстракорпоральное кровообращение с неполным шунтом между бедренной веной и артерией; такой подход предполагает полную гепаринизацию больного, поэтому сопровождается риском кровотечения. Шунт "левое предсердие-бедренная артерия" с частичной гепаринизацией или без таковой, выполняемый с помощью центробежного насоса, дает возможность обеспечить полноценный кровоток в дистальном отделе аорты и органах брюшной полости, уменьшает

объемную перегрузку и общее давление в системе выше зажима, а также предотвращает возможные геморрагические осложнения [318].

В обзоре Oppel et al. в 1994 г. [301] при хирургической пластике с простым пережатием аорты параплегия возникала в 25% случаев. За счет значительного повышения перфузии дистального сегмента частоту возникновения параплегии снизили до 5%. Более того, существуют значительные различия между двумя типами дистальной перфузии, поскольку параплегия развивалась у 16% больных, которым выполняли "пассивную" перфузию, и у 2,5% больных с "активной" перфузией. Однако общая операционная летальность по-прежнему остается на уровне 18% при применении искусственного крово-обращения, 12% при перфузии без препаратов гепарина, 12,5% при использовании шунтов и 16% при простом пережатии аорты.

ИСХОДЫ

По итогам ограниченных серийных исследований и отдельных клинических наблюдений стало очевидно, что методом выбора в лечении травматического разрыва аорты в ближайшее время станет внутрисосудистая хирургия [319-323]. В силу отсутствия необходимости в торакотомии, а также в использовании препаратов гепарина внутрисосудистое восстановление аорты можно выполнять у "острых" больных без риска утяжеления травматических повреждений легких, головы и брюшной полости. Риск параплегии при использовании внутрисосудистых методов очень мал. Таким образом, можно ожидать, что при имплантации короткого стент-графта для лечения посттравматической аневризмы аорты риск параплегии будет крайне мал или вообще будет отсутствовать.

ТРАВМЫ СЕРДЦА

ЭТИОЛОГИЯ

Травма - наиболее частая причина смерти у мужчин в возрасте моложе 40 лет, причем 25% из них связаны с травмой грудной клетки. Изолированная травма грудной клетки - причина 10% всех смертельных травм [324] в результате проникающих или непроникающих повреждений или тупой травмы сердца. Причиной проникающих повреждений может быть колотая рана в результате насильственного удара в грудь ножом, пешней, стилетом или отверткой. Могут быть и другие причины: пулевые ранения и ятрогенные повреждения (в частности, использование дренажей или выполнение пункционной биопсии). В результате колотых ран чаще происходит повреждение ПЖ, пулевые ранения могут вызывать разрыв сердца.

Наиболее частая причина тупой травмы сердца - автомобильная авария, при которой в результате резкого торможения происходит удар грудной клетки водителя о руль. Автомобильные аварии становятся причиной 70% всех повреждений грудной клетки [325]. Другие возможные причины: падение с высоты, взрывная и спортивная травма, насилие. Частота тупой травмы сердца (ранее называли контузией миокарда) после тупой травмы грудной клетки находится в пределах от 8 до 71% [326]. Разрыв сердца в результате тупой травмы становится смертельным более чем у 90% пострадавших и причиной 10-30% всех смертей после тупой травмы грудной клетки [324, 327].

ПАТОГЕНЕЗ

Проникающая травма сердца обусловлена прямым повреждением структур сердца ввиду проникновения инородного тела. В результате может возникать травма перикарда, разрыв эпикарда с возможным повреждением венечных артерий и проникновением в стенку миокарда, что может создать сообщение между полостями камер и перикардом. Все структуры сердца могут повреждаться напрямую с развитием специфических патофизиологических проявлений, возникающих обычно при ИМ, острой недостаточности клапанов, образовании внутрисердечных шунтов и повреждении проводящей системы сердца (рис. 31.27). Однако большинство колотых ран сопровождаются острой тампонадой сердца, хотя в некоторых случаях может развиваться быстро нарастающее кровотечение в плевральную полость. Таким образом, клинические проявления у больных с колотыми ранами представлены преимущественно типичными признаками тампонады сердца и/или геморрагического шока. Раны сердца, вызванные осколками снарядов, обычно приводят к острому геморрагическому шоку с частым смертельным исходом. Клинически возникает тяжелая артериальная гипотензия с тахикардией и спадением вен. На пути к сердцу проникающие инородные тела часто повреждают плевральную полость, внутреннюю грудную артерию, легкое и легочные сосуды, а также в некоторых случаях и внутренние органы брюшной полости.

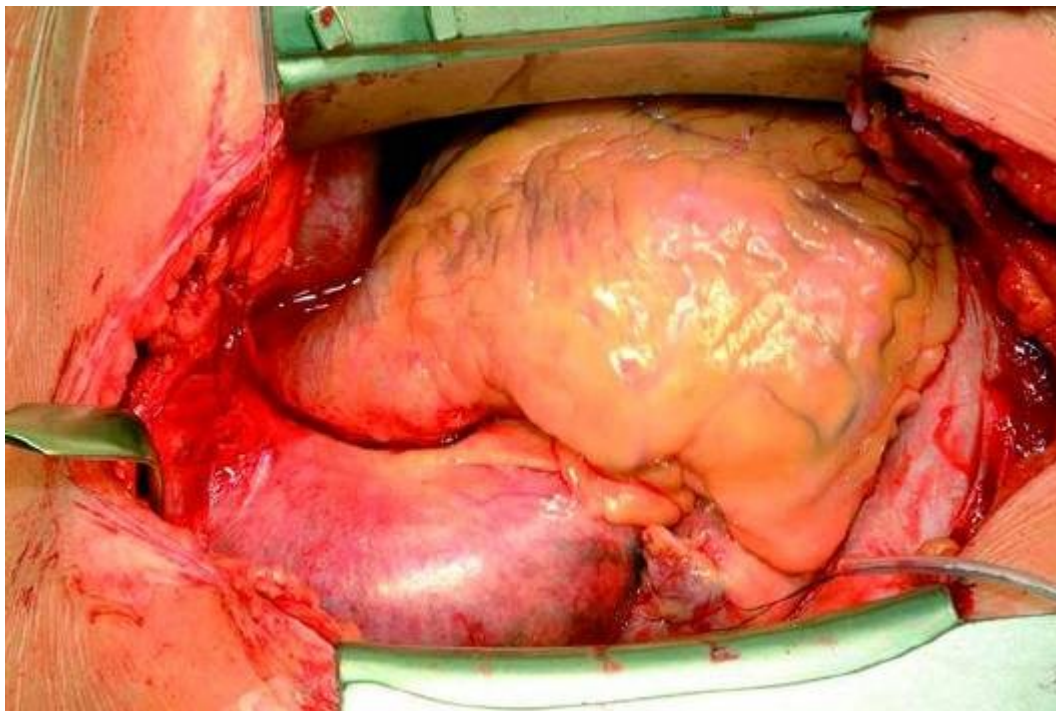


Рис. 31.27. Интраоперационный аспект "синей аорты" после острого расслоения аорты типа А по Стэнфорду.

Тупая травма сердца может быть обусловлена сдавлением сердца между грудиной и позвоночным столбом, внезапным торможением, приводящим к смещению сердца вперед, его соударению с грудиной и внезапному повышению давления в полостях сердца. Это может привести к разрыву свободной стенки сердца, МЖП, папиллярных мышц, створок АВ- или аортального клапанов. Также были описаны случаи возникновения фистулы между венечной артерией и полостью сердца, повреждения венечной артерии с ее тромбозом и нарушения проводящей системы сердца с блокадой ножек пучка Гиса, возникновения аритмий (в том числе ФЖ) с остановкой сердца. Если тупая травма грудной клетки менее выражена, это может привести к контузии миокарда с развитием субэпикардального кровоизлияния или кровоизлияния в миокард, воспалительной инфильтрации миокарда лейкоцитами, а также интерстициальному отеку.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПРОНИКАЮЩИЕ РАНЕНИЯ СЕРДЦА

Диагноз проникающего ранения сердца необходимо подозревать при любом проникающем ранении грудной клетки ножом или пулей. Это особенно важно, когда место входа располагается медиальнее соска спереди и медиальнее лопатки сзади. Необходимо тщательно осмотреть грудную клетку, так как мелкие колотые раны стилетами бывает трудно распознать. Клинически проникающие ранения сердца могут проявляться как отсутствием нарушений кровообращения, так и острой сердечно-сосудистой недостаточностью и кардиопульмональным шоком. Расширение вен шеи, приглушенные тоны сердца и гипертензия - составные части классической триады Бека [328] у больных с развернутой картиной тампонады сердца. Признак Куссмауля (парадоксальное инспираторное расширение шейных вен при выдохе) - еще один ее классический признак. Когда потеря крови превышает 40-50% от внутрисосудистого объема, может произойти остановка сердечной деятельности. По сей день обсуждают вопрос о том, что тампонаду сердца одновременно можно считать защитным фактором, который имеет патогенетическое значение: с одной стороны, препятствует кровопотере, с другой стороны, приводит к сдавлению сердца и кардиопульмональному шоку, ухудшающему исход проникающего ранения сердца [329-331]. Медицинским работникам приемных отделений важно знать, что травмы сердца могут иметь очень изменчивую клиническую картину. Если позволяет состояние больного, необходимо выполнить рентгенографию грудной клетки либо воспользоваться другим методом оценки состояния сердца (трансторакальная ЭхоКГ, МРТ и/или КТ). Однако большинство больных с проникающими ранениями сердца поступают в приемное отделение в тяжелом и нестабильном состоянии (в том числе с тампонадой сердца), часто с необходимостью проведения реанимационных мероприятий [332]. Следовательно, диагностика должна быть нацелена на поиск причины нарушения кровообращения или шока.

Общепринятый подход при диагностике тампонады сердца заключается в выполнении трансторакальной ЭхоКГ из подгрудинного доступа [330-333]. Хирургический осмотр относят к диагностическим подходам второй линии. 2D-ЭхоКГ - также метод выбора при диагностике проникающих ранений сердца (точность составляет 90%, специфичность - 97% и чувствительность - 90% у гемодинамически устойчивых больных) [334]. Диагностическая ценность ЭхоКГ существенно снижается при наличии гемопневмоторакса [326]. Однако ЭхоКГ необходимо выполнять как у стабильных, так и нестабильных больных с подозрением на проникающее ранение сердца, что позволяет хирургу непосредственно переходить к срединной стернотомии.

ТУПАЯ ТРАВМА СЕРДЦА

Тупая травма сердца проявляется целым рядом клинических состояний, обычно в сочетании с полиорганным поражением. Больные с тупой травмой сердца могут предъявлять жалобы на боль в области сердца различной степени выраженности, у них могут возникать аритмии, симптомы недостаточности клапанов, ИМ, внутрисердечных шунтов, возможно развитие полной картины тампонады перикарда и шока вследствие обильного кровотечения. Наиболее важный показатель при оценке больного - состояние гемодинамики. Неизменная ЭКГ и нормальное АД практически исключают возможность серьезного повреждения сердца. Гемодинамические нарушения могут быть связаны с потерей крови, вызванной дополнительными повреждениями, но прежде всего следует исключить тампонаду сердца. Классический признак "bruit de Moulin" отражает аускультативную картину сокращения сердца в частично заполненном воздухом и кровью перикарде - "всплеск мельничного колеса". Для обследования нестабильного больного с подозрением на тупую травму сердца в большинстве случаев еще в приемном покое немедленно выполняют ЭхоКГ. Если с помощью ЭхоКГ удастся выявить механическую причину артериальной гипотензии, требуется срочное хирургическое вмешательство.

Остается неясным, насколько важно выявлять изменения у асимптомных больных, а также какой метод лучше для этого использовать. Только у 1-20% асимптомных больных развиваются осложнения, требующие лечения [326]. Одним из осложнений может быть образование аневризмы ЛЖ после контузии сердца. Таким образом, трансторакальная ЭхоКГ, ЭКГ, определение уровня маркеров повреждения миокарда - необходимые методы обследования больного в стабильном состоянии. Неизменная ЭКГ помогает выявлять пострадавших с незначительным риском осложнений. Изменения на ЭКГ считают недостаточно специфичными и малочувствительными для выявления серьезных нарушений со стороны миокарда, но они имеют важное отрицательное предсказательное значение для оценки риска осложнений со стороны сердца [338]. У асимптомных больных с подозрением на травму сердца необходимо определять маркеры повреждения миокарда (например, тропонин-I) [324, 326, 335, 336]. Однако сведения, подтверждающие ценность данных исследований для уточнения диагноза травмы сердца, отсутствуют [327]. В настоящее время всем больным с подозрением на тупую травму сердца при поступлении необходимо записывать ЭКГ, а ЭхоКГ следует выполнять больным с нарушением гемодинамики. При дифференциальной диагностике между тупой травмой сердца и разрывом аорты необходимо выполнить ЭхоКГ и КТ. Наличие нормальной ЭКГ позволяет прекратить дальнейший диагностический поиск, так как риск наличия тупой травмы, требующей какого-либо лечения, в этом случае невелик. Для диагностики тупой травмы сердца и предсказания вероятности развития ее осложнений не показано выполнение каких-либо иных инструментальных и лабораторных исследований [327].

ЛЕЧЕНИЕ

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В эру все более ранней доставки в стационар больных с острым ИМ представляется обоснованным использовать такой же подход для лечения больных с контузией миокарда, который заключается в их нахождении под тщательным наблюдением в течение нескольких дней. В нескольких исследованиях определили, что у больных с травмой, находящихся в стабильном состоянии, наличие контузии миокарда не приводит к увеличению частоты осложнений, что не создает необходимость в непрерывном наблюдении за их состоянием [337, 338]. В исследовании, выполненном в госпитале Бостона, Хименез (Jimenez) и соавт. [334] проспективно разделили 336 больных, поступивших в хирургическое отделение интенсивного лечения с подозрением на контузию миокарда, на три группы: имевшие неизмененную ЭКГ; имевшие измененную ЭКГ; и имевшие как измененную, так и неизмененную ЭКГ при наличии множественных повреждений грудной клетки и других участков тела. Изменения по данным неинвазивных методов исследования чаще всего обнаруживали в последней группе, а осложнения со стороны сердца отсутствовали в группах 1 и 2. Авторы пришли к выводу, что нет необходимости в наблюдении за

работой сердца у молодых лиц с незначительной тупой травмой и неизменной или незначительно измененной ЭКГ. Таким больным можно расширять двигательный режим с проведением обычных восстановительных мероприятий. Им противопоказано назначение антикоагулянтов, и особенно тромболитиков, в связи с возможностью усиления интрамиокардиального или интраперикардиального кровотечения. При возникновении ФП, как правило, она самостоятельно проходит (для замедления частоты сокращения желудочков и восстановления синусового ритма можно применять сердечные гликозиды). Боль в грудной клетке устраняют с помощью анальгетиков. Нежелательно использовать НПВС, поскольку они могут противодействовать восстановлению поврежденного миокарда. Глюкокортикоиды могут быть полезны только в случае развития синдрома Дресслера [339].

Как уже упоминалось, в отношении полного или частичного восстановления структуры и функции миокарда при тупой травме прогноз очень хороший, тем не менее требуется очень внимательное наблюдение за больными для выявления поздних осложнений (например, желудочковых аритмий и разрыва аорты). К более редким осложнениям относят окклюзию венечной артерии [339-342], образование фистулы между аортой и ПП [343] и, наконец, возникновение аневризм желудочков [330].

Хотя между некрозом миокарда в результате травмы сердца и некрозом при ИБС существует много схожего, следует отметить несколько ключевых отличий. У больных с острым ИМ при ИБС обычно присутствует распространенный обструктивный и постепенно прогрессирующий атеросклероз венечных артерий; они чаще всего среднего или пожилого возраста, часто с сопутствующими заболеваниями сердца. У больных с травматическим ушибом сердца венечные артерии чаще неизмененные при наличии ограниченной области повреждения миокарда; чаще всего они молодые и не имеют других ССЗ. Таким образом, отдаленный прогноз у больных с некрозом миокарда в результате травмы сердца благоприятный по сравнению с больными ИМ на фоне ИБС.

Больным с разрывом сердца показано неотложное хирургическое вмешательство при поступлении в стационар. Можно выполнять перикардиоцентез и восполнять внутрисосудистый объем, но подготовка к операции должна быть непродолжительной [344-349]. Напротив, больные с разрывом МЖП не всегда нуждаются в немедленной операции. Многие такие дефекты весьма ограничены незначительным шунтированием крови слева направо; они могут проходить самостоятельно. Если впоследствии развивается СН, что происходит у многих больных, необходимо срочно выполнить хирургическое вмешательство, которое в большинстве случаев завершается успешно [347].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У большинства больных с травмой сердца и плохим прогнозом хирургическое вмешательство направлено на спасение жизни. В последнее время Американское общество хирургического лечения травм и Комитет по оценке повреждения органов разработали шкалу повреждения сердца для единообразия их описания [350]. Остается спорным, будет ли действенным использование этой сложной, но подробной шкалы в неотложных случаях в операционной, но она позволяет оценивать тяжесть, механизм и расположение проникающих и тупых травм в пределах от I до VI. На основе шкалы повреждения сердца можно разрабатывать подходы к лечению, а также оценивать риск смертельного исхода [330].

Стабильных больных с признаками проникающего повреждения сердца необходимо немедленно направлять в операционную с последующим проведением общей анестезии и торакотомии. Обычно выполняют срединную стернотомию. Это в особенности справедливо для стабильных больных с колотыми ранами. Если колющее орудие все еще находится в ране при поступлении больного в операционную, его не следует удалять до выполнения хирургического доступа, а лучше и до вскрытия перикарда [351]. Нестабильным больным, поступающим в операционную в крайне тяжелом состоянии, без сознания, имеющих нарушение жизненных функций или без таковых, но с признаками повреждения сердца или крупного сосуда, следует немедленно выполнить торакотомию. В этом случае лучше отдать предпочтение левосторонней переднебоковой торакотомии. Доступ можно расширить через грудину с выполнением двусторонней переднебоковой торакотомии, если повреждения распространяются в правую половину грудной клетки [329]. Затем оценивают степень кровотечения в левую половину грудной полости. В случае необходимости можно обеспечить доступ к нисходящей аорте с ее пережатием для обнаружения проникающего дефекта с последующей установкой цифрового мониторинга. Если пластику можно выполнить достаточно легко, ее выполняют сразу. В других случаях больного переводят в подготовленную операционную с возможностью объективной оценки степени кровопотери. Раны предсердий можно ушивать с помощью частичной окклюзии сосудистым зажимом Сатинского (Satinsky) либо зажимом Алиса (Allis) с последующим наложением линейного шва. Полного

прекращения притока крови путем наложения зажимов на обе полые вены следует избегать, так как это неблагоприятно отражается на состоянии ишемизированного и находящегося в состоянии ацидоза сердца [329, 330]. Раны желудочков лучше ушивать вручную с наложением непрерывного или горизонтального матрасного шва нитью пролен 2-0. При повреждении венечных артерий показано лигирование дистального отдела либо немедленное подключение аппарата искусственного кровообращения с последующим выполнением коронарного шунтирования (рис. 31.28). Поскольку большинство повреждений МЖП в результате проникающей травмы восстанавливается самопроизвольно, экстренное хирургическое вмешательство таким больным не показано. Возможность оперативного лечения следует рассматривать только в том случае, если у стабильного больного при катетеризации сердца обнаружен внутрисердечный шунт, превышающий 2:1.

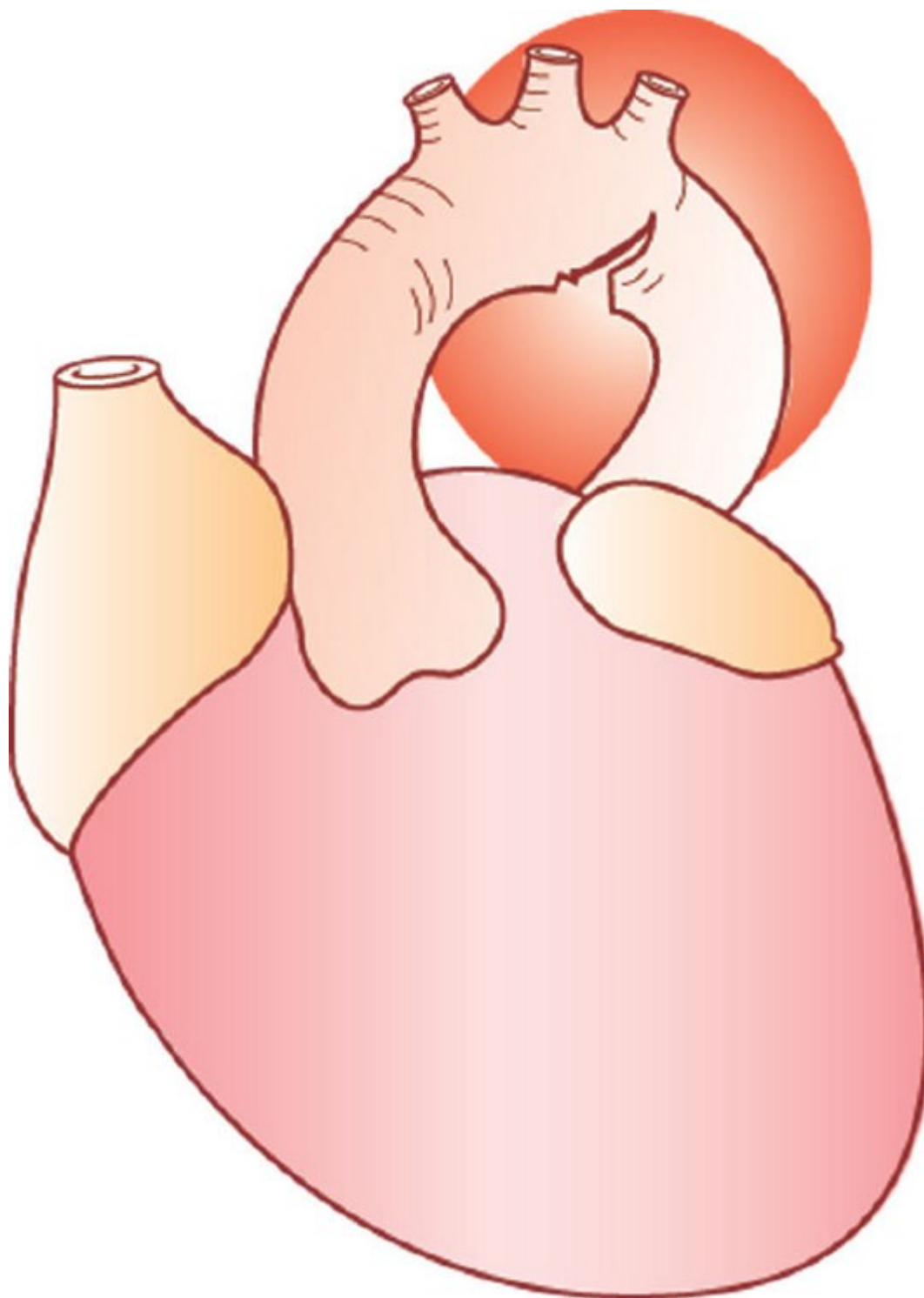


Рис. 31.28. Схема типичного разрыва аорты.

Ушиб сердца не считают показанием для хирургического лечения [339, 340]. За такими больными показано тщательное наблюдение с целью своевременного обнаружения позднего разрыва миокарда, дисфункции клапанов и возникновения аневризмы. Разрыв АВ- или аортальных клапанов требует хирургического лечения, но тщательный выбор времени для проведения операции может улучшить ее исход. Перед операцией необходимо предпринять попытку улучшить состояние больного с травмой, хотя при острой левожелудочковой недостаточности может потребоваться немедленная операция. Дефекты перегородки с шунтом слева направо и соотношением $Q_p/Q_s > 2:1$ необходимо оперировать только в случае наличия показаний, что улучшает поздние результаты. Экстренное хирургическое лечение при тупой травме сердца показано как при разрыве сердца, так и при повреждении или окклюзии венечных артерий. В противоположность проникающим ранам сердца, у стабильных больных с подозрением на тупую травму сердца для диагностики гемоперикарда не следует выполнять перикардиоцентез; вместо этого больного необходимо доставить в операционную с подготовленным аппаратом искусственного кровообращения. Основной хирургический доступ для лечения повреждений сердца - срединная стернотомия. Хирургические методики используют такие же, что и при лечении проникающих повреждений сердца. Применение искусственного кровообращения требуется только для коронарного шунтирования или пластики клапанов, но крайне редко для ушивания разрыва сердца [340].

ИСХОДЫ ТРАВМЫ СЕРДЦА

Выживаемость после проникающих травм сердца напрямую зависит от состояния больного при поступлении в отделение неотложной помощи. Выживаемость больных, поступивших в отделение неотложной помощи, составляет 80%. Выживаемость больных с пулевыми ранениями сердца низкая и составляет 40% от тех, кто поступил в отделение неотложной помощи. В целом колотые раны имеют более благоприятный прогноз, чем пулевые [351]. В проспективном исследовании с двухлетним наблюдением из 105 больных с проникающими ранами сердца 65% больных имели пулевые раны и 35% - колотые [330]. Выживаемость больных с огнестрельными ранами составила 16%, с колотыми ранами - 65%. Торакотомию в отделении неотложной помощи выполнили 71 больному (68%), но из них выжили только 10. Место повреждения и наличие тампонады не влияли на выживаемость.

Исходы после тупой травмы сердца зависят от тяжести повреждения. Прогноз ушиба сердца в целом благоприятный. В проспективном исследовании из 118 больных с тупой травмой грудной клетки у 14 больных (12%) выявлен ушиб сердца. При экстренной госпитализации все (кроме одного больного) были живы и через 1 год наблюдения, причем у них не возникали какие-либо новые заболевания сердца [352]. Однако разрыв сердца может представлять сложность для диагностики, так как существующие диагностические подходы могут не позволить своевременно выявить таких больных с незначительными клиническими проявлениями [342]. При разрыве сердца прогноз неблагоприятный, и летальность составляет свыше 90% [327]. Если больные с наличием признаков жизни при поступлении достигают хирургического отделения, происходит значительное улучшение прогноза. Выполнение торакотомии после тупой травмы грудной клетки непосредственно в приемном покое сопровождается плохим прогнозом [353-355].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Острые и хронические ССЗ и заболевания аорты будут все больше объединять кардиологию и ангиологию. С повышением степени информированности и легкости выполнения неинвазивных томографических исследований заболевания аорты приобретают все большее значение и требуют повышенного внимания, чем ранее. Кардиология будет все в большей степени заниматься вопросами острых и хронических заболеваний аорты.

В связи с этим кардиологическая научная общественность должна осознать сложность этого раздела, и в частности ряда нерешенных вопросов, касающихся выявления лиц высокого риска, установки быстрого и надежного диагноза и, наконец, полноценного внутрисосудистого и хирургического лечения. Среди больных могут встречаться лица молодого возраста с наследственными заболеваниями сосудов, среднего возраста с артериальной гипертензией и пожилые с распространенным атеросклерозом. Такое разнообразие требует сотрудничества врачей разных специальностей и создания "аортальных центров", призванных на основе накопления практического опыта предоставлять все необходимые возможности диагностики и лечения таких сложных больных.

В ближайшем будущем миниатюризация и совершенствование внутрисосудистых методов позволит выполнять внутриаортальные вмешательства чрескожно при использовании местной анестезии, а более физиологичные стент-графты будут способны повторять 3D-ход восходящей и

нисходящей грудной аорты, тогда как современные хирургические методы, по-видимому, будут развиваться не так бурно. Очень важно, что даже удачное хирургическое вмешательство на аорте не устранил ни одного из сопутствующих факторов риска и заболеваний, поэтому поздние исходы будут продолжать зависеть от сопутствующих заболеваний. По этой причине в крупных центрах, специализирующихся на заболеваниях аорты, по-видимому, будут развивать и применять именно внутрисосудистые методы лечения, даже у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, так как в этом случае существует возможность значительно уменьшить хирургический риск. В настоящее время отсутствует ясный ответ об этической приемлемости лечения больных старческого возраста, поскольку проспективные результаты рандомизированных исследований и регистров малочисленны и разрозненны. Однако, настаивая на необходимости доказать (или опровергнуть) эмпирическое положение, невозможно получить выгоду от опыта. В мире быстро развивающихся технологий следует помнить старые принципы ответственного использования клинических суждений и опыта на благо наших больных. Увеличение доли пожилых лиц с различными сопутствующими заболеваниями заслуживает холистического подхода с разумной оценкой прогноза в тесном взаимодействии врачей различных специальностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Amarenco P., Cohen A., Tzourio C. et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* - 1994. -

Vol. 331. - P. 1474-149.

Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations on the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2001. -

Vol. 22. - P. 1642-1681.

Fattori R., Tsai T.T., Myrmel T. et al. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option? A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* - 2008. - Vol. 1. - P. 395-402.

Gornik H.L., Creager M.A. Aortitis // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - P. 3049-3051.

Greenberg R.K., Lu Q., Roselli E.E. et al. Contemporary analysis of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. A comparison of endovascular and open techniques // *Circulation.* - 2008. -

Vol. 118. - P. 808-817.

Hunt J.P., Baker C.C., Lentz C.W. et al. Thoracic aorta injuries: management and outcome of 144 patients // *J. Trauma.* - 1996. - Vol. 40. -

P. 547-556.

Karmy-Jones R., Jurkovich G.J. Blunt chest trauma // *Curr. Probl. Surg.* -

2004. - Vol. 41. - P. 211-221.

Nienaber C.A., Fattori R., Lund G. et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement // *N. Engl. J. Med.* -

1999. - Vol. 340. - P. 1539-1545.

Nienaber C.A., Zannetti S., Barbieri B. et al. Investigation of Stent grafts in patients with type B Aortic Dissection Design of the INSTEAD trial- a prospective, multicenter, European randomized trial // *Am. Heart J.* - 2005. - Vol. 149. - P. 592-599.

Patel H.J., Deeb M. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. - P. 188-195.

Svensson L.G., Kouchoukos N.T., Miller D.C. et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 85. - S1-S41.

Tsai T.T., Nienaber C.A., Eagle K.A. Acute aortic syndromes // *Circulation.* -

2005. - Vol. 112. - P. 3802-3813.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Isselbacher E.M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 816-828.

2. Johnston K.W., Rutherford R.B., Tilson M.D. et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery // J. Vasc. Surg. - 1991. - Vol. 13. - P. 452-458.
3. Aronberg D.J., Glazer H.S., Madsen K. et al. Normal thoracic aortic diameters by computed tomography // J. Comput. Assist. Tomogr. - 1984. - Vol. 8. - P. 247-250.
4. Hager A., Kaemmerer H., Rapp-Bernhardt U. et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol. 123. - P. 1060-1066.
5. Erbel R., Alfonso F., Boileau C. Task Force on Aortic Dissection of the European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1642-1681.
6. Crawford E.S., Crawford J.L., Safi H.J. et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients // J. Vasc. Surg. - 1986. - Vol. 3. - P. 389-404.
7. Safi H.J., Miller C.C. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair // Ann. Thorac. Surg. - 1999. - Vol. 67. - P. 1937-1939.
8. Crawford E.S., DeNatale R.W. Thoracoabdominal aortic aneurysms: observations regarding the natural course of the disease // J. Vasc. Surg. - 1986. - Vol. 3. - P. 578-582.
9. Lilienfeld D.E., Gunderson P.D., Sprafka J.M. et al. Epidemiology of aortic aneurysms. Mortality trends in the United States, 1951 to 1981 // Arteriosclerosis. - 1987. - Vol. 7. - P. 637-643.
10. Clouse W.D., Hallett J.W., Schaff H.V. et al. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study // JAMA. - 1998. - Vol. 280. - P. 1926-1929.
11. Gloviczki P., Pairolero P., Welch T. et al. Multiple aortic aneurysms: the results of surgical management // J. Vasc. Surg. - 1990. - Vol. 11. - P. 19-27.
12. Olsson C., Thelin S., Ståhle E. et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14 000 cases from 1987 to 2002 // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 2611-2618.
13. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // Am. J. Cardiol. - 1989. - Vol. 64. - P. 507-512.
14. Burks J.M., Illes R.W., Keating E.C. et al. Ascending aortic aneurysm and dissection in young adults with bicuspid aortic valve: implications for echocardiographic surveillance // Clin. Cardiol. - 1998. - Vol. 21. - P. 439-443.
15. Larson E., Edwards W. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases // Am. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 53. - P. 849-855.
16. Roberts W. Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes // Am. Heart J. - 1981. - Vol. 101. - P. 195-214.
17. Isselbacher E.M., Braunwald E. (eds.). Heart Disease, 7th edn. - 2004. - Philadelphia: WB Saunders. - P. 1403-1435.
18. Hahn R., Romas M., Mogtader A. et al. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic, and functionally normal bicuspid aortic valves // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 283-238.
19. Nistri S., Sorbo M.D., Marin M. et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves // Heart. - 1999. - Vol. 82. - P. 19-22.
20. de Sa M., Moshkovitz Y., Butany J. et al. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1999. - Vol. 118. - P. 588-596.
21. Huntington K., Hunter A.G., Chan K.L. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 30. - P. 1809-1812.
22. Schmid F.X., Bielenberg K., Schneider A. et al. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2003. - Vol. 23. - P. 537-543.
23. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and atherogenesis. The good, the bad, and the ugly // Circ. Res. -

2002. - Vol. 90. - P. 251-262.

24. Le Maire S.A., Wang X., Wilks J.A. et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves // *J. Surg. Res.* - 2005. - Vol. 123. - P. 40-48.

25. Ince H, Nienaber CA. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2007. - Vol. 4. - P. 418-427.

26. Chen L., Wang X., Carter S.A. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (-8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 131. - P. 1045-1052.

27. Collod G., Babron M.C., Jondeau G. et al. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25 // *Nat. Genet.* - 1994. -

Vol. 8. - P. 264-268.

28. Pyeritz R., Braunwald, E. (eds.). *Heart. Disease*, 7th edn. - 2004. - Philadelphia: WB Saunders. - P. 1867-1909.

29. Fenoglio J., McAllister H., DeCastro C. et al. Congenital bicuspid aortic valve after age 20 // *Am. J. Cardiol.* - 1977. - Vol. 39. - P. 164-169.

30. Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 74: S1877-S80.

31. Ellis P.R., Cooley D.A., Bakey M.E. Clinical consideration and surgical treatment of annuloaortic ectasia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -

1961. - Vol. 42. - P. 363-370.

32. Coady M., Davies R., Roberts M. et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms // *Arch. Surg.* - 1999. - Vol. 134. - P. 361-367.

33. Muluk S., Gertler J., Brewster D. et al. Presentation and patterns of aortic aneurysms in young patients // *J. Vasc. Surg.* - 1994. - Vol. 20. - P. 880-888.

34. Lederle F.A., Johnson G.R., Wilson S.E. et al. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. The aneurysm detection and management study screening program validation cohort and final results // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 1425-1430.

35. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 1531-1539.

36. Verloes A., Sakalihasan N., Koulischer L. et al. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees // *J. Vasc. Surg.* - 1995. - Vol. 21. - P. 646-655.

37. Pope F.M., Narcisi P., Nicholls A.C. et al. COL3A1 mutations cause variable clinical phenotypes including acrogeria and vascular rupture // *Br. J. Dermatol.* - 1996. - Vol. 135. - P. 163-181.

38. Vaughan C.J., Casey M., He J. et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2469-2475.

39. Guo D., Hasham S., Kuang S.Q. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14 // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2461-248.

40. Kantonen I., Lepantalo M., Salenius J.P. et al. Auditing a nationwide vascular registry-the 4-year Finnvasc experience. Finnvasc Study Group // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 1997. - Vol. 14. - P. 468-474.

41. Coady M.A., Rizzo J.A., Hammond G.L. et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? //

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1997. - Vol. 113. - P. 476-491.

42. Davies R.R., Bubb M.R., Treasure T. et al. Replacement of the aortic root in Marfan's syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 1473-144.

43. Griep R.B., Ergin A., Galla J.D. et al. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 67. - P. 1927-1930.

44. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I. et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1076-1083.

- 45.Brady A., Thompson S., Fowkes F. et al. Abdominal aortic aneurysm expansion // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 16-21.
- 46.McMillan W.D., Pearce W.H. Inflammation and cytokine signalling in aneurysms // *Ann. Vasc. Surg.* - 1997. - Vol. 11. - P. 540-545.
- 47.Lindholt J.S., Vammen S., Fasting H. et al. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2000. - Vol. 20. - P. 281-285.
- 48.Tsui K., Lee K., Chan W. et al. Behçet's aortitis and aortic regurgitation: a report of two cases // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2004. - Vol. 17. - P. 83-86.
- 49.Burns J.C., Glode M.P. Kawasaki syndrome // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 533-244.
- 50.Calvo-Romero J.M. Giant cell arteritis // *Postgrad. Med. J.* - 2003. - Vol. 79. - P. 511-215.
- 51.Lawrie G.M., Earle N., DeBakey M.E. Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery // *Ann. Surg.* - 1993. - Vol. 217. - P. 711-720.
- 52.Parmley L.F., Mattingly T.W., Manion W.C. et al. Nonpenetrating traumatic injury of the aorta // *Circulation*. - 1958. - Vol. 17. - P. 1086-1101.
- 53.Davies R.R., Goldstein L.J., Coady M.A. et al. Yearly rupture or dissections rate for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 73. - P. 17-27.
- 54.Juvonen T., Ergin M.A., Galla J.D. et al. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms // *Ann. Thorac. Surg.* - 1997. - Vol. 63. - P. 1533-1545.
- 55.McNamara J.J., Pressler V. Natural history of arteriosclerotic thoracic aortic aneurysms // *Ann. Thorac. Surg.* - 1978. - Vol. 26. - P. 468-473.
- 56.von Kodolitsch Y., Nienaber C.A., Dieckmann C. et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome // *Am. J. Med.* - 2004. - Vol. 116. - P. 73-77.
- 57.Eggebrecht H., Baumgart D., Radecke K. et al. Aortoesophageal fistula secondary to stent-graft repair of the thoracic aorta // *J. Endovasc. Ther.* - 2004. - Vol. 11. - P. 161-167.
- 58.Moore, A.G., Eagle, K.A. & Bruckman, D. et al. Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 89. - P. 1235-1238.
- 59.Lawler L.P., Fishman E.K. Multidetector row computed tomography of the aorta and peripheral arteries // *Cardiol. Clin.* - 2003. - Vol. 21. - P. 607-629.
- 60.Garcier J.M., Petitcolin V., Filaire M. et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study // *Surg. Radiol. Anat.* - 2003. - Vol. 25. - P. 322-329.
- 61.Schmidt M., Theissen P., Klempt G. et al. Long-term follow-up of 82 patients with chronic disease of the thoracic aorta using spin-echo and cinegradient magnetic resonance imaging // *Magn. Reson. Imaging*. - 2000. - Vol. 18. - P. 795-806.
- 62.Ho V.B., Prince M.R., Dong Q. Magnetic resonance imaging of the aorta and branch vessels // *Coronary Artery Dis.* - 1999. - Vol. 10. - P. 141-149.
- 63.Kribben A., Witzke O., Hillen U. et al. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 53. - P. 1621-1628.
- 64.Willens H.J., Kessler K.M. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of disease of the thoracic aorta: part 1. Aortic dissection, aortic intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta // *Chest*. - 1999. - Vol. 116. - P. 1772-1779.
- 65.Willens H.J., Kessler K.M. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of diseases of the thoracic aorta: part II. Atherosclerotic and traumatic disease of the aorta // *Chest*. - 2000. - Vol. 117. - P. 233-243.

- 66.Koschyk D.H., Meinertz T., Hofmann T. et al. Value of intravascular ultrasound for endovascular stent-graft placement in aortic dissection and aneurysm // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). - 2003. - Vol. 18. - P. 471-477.
- 67.Bartel T., Muller S., Caspari G. et al. Intracardiac and intra-luminal echocardiography: indications and standard approaches // Ultrasound. Med. Biol. - 2002. - Vol. 28. - P. 997-1003.
- 68.Dake M.D., Kato N., Mitchell R.S. et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1546-1552.
- 69.Nienaber C.A., Fattori R., Lund G. et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1539-1545.
- 70.Lambrechts D., Casselman F., Schroeyers P. et al. Endovascular treatment of the descending thoracic aorta // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2003. - Vol. 26. - P. 437-444.
- 71.Eggebrecht H., Herold U., Kuhnt O. et al. Endovascular stent-graft treatment of aortic dissection: determinants of post-interventional outcome // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 489-497.
- 72.Sakalihasan N., Damme P., Gomez P. et al. Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA) // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2002. - Vol. 23. - P. 431-436.
- 73.Kuel H., Eggebrecht H., Boes T. et al. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FEG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation // Heart. - 2008. - Vol. 94. - P. 1472-1477.
- 74.Nienaber C.A., Eggebrecht H., Ince H. et al. Biomarker bei Aortenerkrankungen // Kardiologie Update. - 2005. - Vol. 1. - P. 18-20.
- 75.Muhs B.E., Vincken K.L., van Prehn J. et al. Dynamic Cine-CT Angiography for the Evaluation of the Thoracic Aorta; Insight in Dynamic Changes with Implications for Thoracic Endograft Treatment // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2006. - Vol. 32. - P. 532-536.
- 76.Ejiri J., Inoue N., Tsukube T. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm: protective role of statin and angiotensin II type I receptor blocker // Cardiovasc. Res. - 2003. - Vol. 59. - P. 988-996.
- 77.Zehr K.J., Orszulak T.A., Mullany C.J. et al. Surgery for aneurysms of the aortic root // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 1364-1371.
- 78.Bentall H., Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta // Thorax. - 1968. - Vol. 23. - P. 338-339.
- 79.Kouchoukos N.T., Wareing T.H., Murphy S.F. et al. Sixteen-year experience with aortic root replacement: results of 172 operations // Ann. Surg. - 1991. - Vol. 214. - P. 308-18; discussion 318-320.
- 80.Missirlis Y.F., Armeniades C.D., Kennedy J.H. Mechanical and histological study of aortic valve tissue from a patient with Marfan's disease // Atherosclerosis. - 1976. - Vol. 24. - P. 335-338.
- 81.Fleischer K.J., Nousari H.C., Anhalt G.J. et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome // Ann. Thorac. Surg. - 1997. - Vol. 63. - P. 1012-1017.
- 82.Oliveira N.C., David T.E., Ivanov J. et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2003. - Vol. 125. - P. 789-796.
- 83.Sarsam M.A., Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1993. - Vol. 105. - P. 435-438.
- 84.David T.E., Feindel C.M. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1992. - Vol. 103. - P. 617-622.
- 85.Yacoub M.H., Gehle P., Chandrasekaran V. et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1998. - Vol. 115. - P. 1080-1090.
- 86.David T.E., Ivanov J., Armstrong S. et al. Aortic valve-sparing operations in patients with aneurysms of the aortic root or ascending aorta // Ann. Thorac. Surg. - 2002. - Vol. 74: S1758-S1761.
- 87.Karck M., Kallenbach K., Hagl C. et al. Aortic root surgery in Marfan's syndrome: comparison of aortic valve sparing reimplantation versus composite grafting. Presented at the 83rd Annual Scientific Meeting of the American Association for Thoracic Surgery, Boston: MA, 4-7 May 2003.

- 88.Burkhardt H.M., Zehr K.J., Schaff H.V. et al. Valve-preserving aortic root reconstruction: a comparison of techniques // J. Heart Valve Dis. - 2003. - Vol. 12. - P. 1-6.
- 89.Gott V.L., Gillinov M., Pyeritz R.E. et al. Aortic root replacement: risk factor analysis of a seventeen-year experience with 270 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1995. - Vol. 109. - P. 536-544.
- 90.Coselli J.S., Conklin L.D., LeMaire S.A. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: review and update of current strategies // Ann.Thorac. Surg. - 2002. - Vol. 74. - S1881-S1884.
- 91.Herold U., Piotrowski J., Baumgart D. et al. Endoluminal stent graft repair for acute and chronic type B aortic dissection and atherosclerotic aneurysm of the thoracic aorta: an interdisciplinary task // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2002. - Vol. 22. - P. 891-897.
- 92.Jakob H., Tsagakis K., Leyh R., Buck T., Herold U. Development of an integrated stent graft-dacron prosthesis for intended one-stage repair in complex thoracic aortic disease // Herz. - 2005. - Vol. 30. - P. 766-768.
- 93.Coselli J.S., LeMaire S.A., Köksoy C. et al. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia following thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial // J. Vasc. Surg. - 2002. - Vol. 35. - P. 635-639.
- 94.Köksoy C., LeMaire S.A., Curling P.E. et al. Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood // Ann. Thorac. Surg. - 2002. - Vol. 73. - P. 730-738.
- 95.Svensson L.G., Kouchoukos N.T., Miller D.C. et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol. 85. - S1-S41.
- 96.Volodos N.L., Karpovich I.P., Troyan V.I. et al. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction // Vasa. Suppl. - 1991. - Vol. 33. - P. 93-95.
- 97.Volodos N.L., Karpovich I.P., Shekhanin V.E. et al. [A case of distant transfemoral endoprosthesis of the thoracic artery using a self-fixing synthetic prosthesis in traumatic aneurysm] // Grudn. Khir. - 1988. - Vol. 6. - P. 84-86.
- 98.Dake M.D., Miller D.C., Semba C.P. et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aneurysms // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 33. - P. 1729-1734.
- 99.Dake M.D., Miller D.C., Mitchell R.S. et al. The "first generation" of endovascular stent-grafts for patients with aneurysms of the descending thoracic aorta // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1998. - Vol. 116. - P. 689-703.
- 100.Ehrlich M., Grabenwoeger M., Cartes-Zumelzu F. et al. Endovascular stent graft repair for aneurysms on the descending thoracic aorta // Ann. Thorac. Surg. - 1998. - Vol. 66. - P. 19-24.
- 101.Cartes-Zumelzu F., Lammer J., Kretschmer G. et al. Endovascular repair of thoracic aortic aneurysms // Semin. Interv. Cardiol. - 2000. - Vol. 5. - P. 53-57.
- 102.Grabenwöger M., Hutschala D., Ehrlich M.P. et al. Thoracic aortic aneurysm: treatment with endovascular self-expandable stent grafts // Ann. Thorac. Surg. - 2000. - Vol. 692. - P. 441-445.
- 103.Najibi S., Terramani T.T., Weiss V.J. et al. Endoluminal versus open treatment of descending thoracic aortic aneurysms // J. Vasc. Surg. - 2002. - Vol. 36. - P. 732-737.
- 104.Heijmen R.H., Deblier I.G., Moll F.L. et al. Endovascular stent-grafting for descending thoracic aortic aneurysms // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2002. - Vol. 21. - P. 5-9.
- 105.Schoder M., Cartes-Zumelzu F., Grabenwöger M. et al. Elective endovascular stent-graft repair of atherosclerotic thoracic aortic aneurysms: Clinical results and midterm follow-up // Am. J. Roentgenol. - 2003. - Vol. 180. - P. 709-715.
- 106.Bell R.E., Taylor P.R., Aukett M, et al. Mid-term results for second-generation thoracic stent grafts // Br. J. Surg. - 2003. - Vol. 90. - P. 811-817.

107. Lepore V., Lonn L., Delle M. et al. Treatment of descending thoracic aneurysms by endovascular stent grafting // J. Card. Surg. - 2003. - Vol. 18. - P. 416-423.
108. Ouriel K., Greenberg R.K. Endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms // J. Card. Surg. - 2003. - Vol. 18. - P. 455-463.
109. Czerny M., Cejna M., Hutschala D. et al. Stent-graft placement in atherosclerotic descending thoracic aortic aneurysms: Midterm results // J. Endovasc. Ther. - 2004. - Vol. 11. - P. 26-32.
110. Makaroun M.S., Dillavou E.D., Kee S.T. et al. Endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms: Results of the phase II multicenter trial of the GORE TAG thoracic endoprosthesis // J. Vasc. Surg. - 2005. - Vol. 41. - P. 1-9.
111. Leurs L.J., Bell R., Degrieck Y. et al. Endovascular treatment of thoracic aortic disease: Combined experience from the EUROSTAR and United Kingdom Thoracic Endograft registries // J. Vasc. Surg. - 2004. - Vol. 40. - P. 670-679.
112. Glade G.J., Vahl A.C., Wisselink W. et al. Mid-term survival and cost of treatment of patients with descending thoracic aortic aneurysms; endovascular versus open repair: a case-control study // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2005. - Vol. 29. - P. 28-34.
113. Greenberg R.K., O'Neill S., Walker E. et al. Endovascular repair of thoracic aortic lesions with the Zenith TX1 and TX2 thoracic grafts; intermediate-term results // J. Vasc. Surg. - 2005. - Vol. 41. - P. 589-596.
114. Riesenman P.J., Farber M.A., Mendes R.R. et al. Endovascular repair of lesions involving the descending thoracic aorta // J. Vasc. Surg. - 2005. - Vol. 42. - P. 1063-1074.
115. Ricco J.B., Cau J., Marchand C. et al. Stent-graft repair for thoracic aortic disease: results of an independent nationwide study in France from 1999 to 2001 // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 131. - P. 131-137.
116. Wheatley G.H. III, Gurbuz A.T., Rodriguez-Lopez J.A. et al. Midterm outcome in 158 consecutive Gore TAG thoracic endoprostheses: single center experience // Ann. Thorac. Surg. - 2006. - Vol. 81. - P. 1570-1577.
117. Bavaria J.E., Appoo J.J., Makaroun M.S. et al. Endovascular stent-grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2007. - Vol. 133. - P. 369-377.
118. Ince H., Nienaber C.A. Endovascular stent-graft prosthesis in aortic aneurysm // Z. Kardiol. - 2001. - Vol. 90. - P. 67-72.
119. Fann J.I., Miller D.C. Endovascular treatment of descending thoracic aortic aneurysms and dissections // Surg. Clin. North Am. - 1999. - Vol. 79. - P. 551-554.
120. Nienaber C.A., Kische S., Rehders T.C. et al. Rapid pacing for better placing: comparison of techniques for precise deployment of endografts in the thoracic aorta // J. Endovasc. Ther. - 2007. - Vol. 14. - P. 506-512.
121. Kazui T., Washiyama N., Muhammad B.A. et al. Improved results of atherosclerotic arch aneurysm operations with a refined technique // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2001. - Vol. 121. - P. 491-499.
122. Nakai M., Shimamoto M., Yamazaki F. et al. Long-term results after surgery for aortic nondissection aneurysm // Kyobu Geka. - 2002. - Vol. 55. - P. 280-284.
123. Czerny M., Zimpfer D., Fleck T. et al. Initial results after combined repair of aortic arch aneurysms by sequential transposition of the supra-aortic branches and consecutive endovascular stent-graft placement // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - Vol. 78. - P. 1256-1260.
124. Schumacher H., Von Tengg-Kobligk H., Ostovic M. et al. Hybrid aortic procedures for endoluminal arch replacement in thoracic aneurysms and type B dissections // J. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 47. - P. 509-517.
125. Quinones-Baldrich W.J., Panetta T.F., Vescera C.L. et al. Repair of type IV thoracoabdominal aortic aneurysm with a combined endovascular and surgical approach // J. Vasc. Surg. - 1999. - Vol. 30. -

P. 555-560.

126.Wantabe Y., Ishimaru S., Kawaguchi S. et al. Successful endografting with simultaneous visceral artery bypass grafting for severely calcified thoracoabdominal aortic aneurysm // J. Vasc. Surg. - 2002. - Vol. 35. - P. 397-399.

127.Orend K.H., Kotsis T., Scharrer-Pamler R. et al. Endovascular repair of aortic rupture due to trauma and aneurysm // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2002. - Vol. 23. - P. 61-67.

128.Lawrence-Brown M., Sieunarine K., Schie G. et al. Hybrid open-endoluminal technique for repair of thoracoabdominal aneurysm involving the celiac axis // J. Endovasc. Ther. - 2000. - Vol. 7. - P. 513-519.

129.Kinney E.V., Kaebnick H.W., Mitchell R.A. et al. Repair of mycotic paravisceral aneurysm with a fenestrated stent-graft // J. Endovasc. Surg. - 2000. - Vol. 7. - P. 192-197.

130.Fattori R., Nienaber C.A., Rousseau H. et al. Talent Thoracic Retrospective Registry. Results of endovascular repair of the thoracic aorta with the Talent Thoracic stent graft: the Talent Thoracic Retrospective Registry // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 132. - P. 332-339.

131.Ellozy S.H., Carroccio A., Minor M. et al. Challenges of endovascular tube graft repair of thoracic aortic aneurysm: midterm follow-up and lesson learned // J. Vasc. Surg. - 2003. - Vol. 38. - P. 676-683.

132.Conrad M.F., Cambria R.P. Contemporary management of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms: endovascular versus open // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 841-852.

133. Greenberg R.K., Lu Q., Roselli E.E. et al. Contemporary analysis of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. A comparison of endovascular and open techniques // Circulation. - 2008. -

Vol. 118. - P. 808-817.

134.Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 897-903.

135.Svensson L.G., Crawford E.S. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part II // Curr. Probl. Surg. - 1992. - Vol. 29. - P. 913-1057.

136.Nienaber C.A., Kodolitsch Y., Nicolas V. et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 1-9.

137.Eagle K.A., Quertermous T., Kritzer G.A. et al. Spectrum of conditions initially suggesting acute aortic dissection but with negative aortograms // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 322-326.

138.Cigarroa J.E., Isselbacher F.M., Sanetis R.W. et al. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 35-43.

139.Kodolitsch Y., Schwartz A.G., Nienaber C.A. Clinical prediction of acute aortic dissection // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160. - P. 2977-2982.

140.Nienaber C.A., Kodolitsch Y. Metaanalyse zur Prognose der thorakalen Aortendisektion: Letalität im Wandel der letzten vier Jahrzehnte // Herz. - 1992. - Vol. 17. - P. 398-416.

141.Mehta R.H., O'Gara P.T., Bossone E. et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 685-692.

142.Januzzi J.L., Isselbacher E.M., Fattori R. et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 665-669.

143.Suzuki T., Mehta R.H., Ince H. et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons learned from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD) // Circulation. - 2003. - Vol. 108 (Suppl. 1). - II312-II317.

144.Kodolitsch Y., Aydin M.A., Loose R. et al. Predictors of aneurysm formation after surgery of aortic coarctation // J. Am. Coll. Cardiol. -

2002. - Vol. 39. - P. 617-624.

145.Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 81-85.

146. Reed D, Reed C, Stemmermann G. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? // *Circulation*. - 1992. - Vol. 85. - P. 205-211.
147. Stefanadis C.I., Karayannacos P.E., Boudoulas H.K. et al. Medial necrosis and acute alterations in aortic distensibility following removal of the vasa vasorum of canine ascending aorta // *Cardiovasc. Res.* - 1993. - Vol. 27. - P. 951-956.
148. Januzzi J., Sabatine M.S., Eagle K.A. et al. Iatrogenic aortic dissection // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 89. - P. 623-626.
149. Kodolitsch Y., Simic O., Schwartz A. et al. Predictors of proximal aortic dissection at the time of aortic valve replacement // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100 (19 suppl.). - II287-II294.
150. Pieters F.A.A., Widdershoven J.W., Gerardy AC et al. Risk of aortic dissection after aortic valve replacement // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 72. - P. 1043-1047.
151. Paepe A., Devereux R., Dietz H. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. Med. Genet.* - 1996. - Vol. 62. - P. 417-426.
152. Sakai L., Keene D., Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils // *J. Cell. Biol.* - 1986. - Vol. 103. - P. 2499-2509.
153. Milewicz D.M., Pyeritz R.E., Crawford E.S. et al. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts // *J. Clin. Invest.* - 1992. - Vol. 89. - P. 79-86.
154. Ramirez F. Fibrillin mutations in Marfan syndrome and related phenotypes // *Curr. Opin. Genet. Dev.* - 1996. - Vol. 6. - P. 309-315.
155. Aoyama T., Francke U., Dietz H. et al. Quantitative differences in biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms // *J. Clin. Invest.* - 1994. - Vol. 94. - P. 130-137.
156. Boileau D., Jondeau G., Babron M.C. et al. Autosomal dominant Marfan-like connective-tissue disorder with aortic dilatation and skeletal anomalies not linked to the fibrillin genes // *Am. J. Hum. Genet.* - 1993. - Vol. 53. - P. 46-54.
157. Clouse W.D., Hatlett J.W., Schaff H.V. et al. Acute aortic dissection: population based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture // *Mayo Clin. Proc.* - 2004. - Vol. 79. - P. 176-118.
158. Lesauskaite V., Tanganelli P., Sassi C. et al. Smooth muscle cells of the media in the dilatative pathology of ascending thoracic aorta: morphology, immunoreactivity for osteopontin, matrix metalloproteinases, and their inhibitors // *Hum. Pathol.* - 2001. - Vol. 32. - P. 1003-1011.
159. Bunton T.E., Biery N.J., Myers L. et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome // *Circ. Res.* - 2001. - Vol. 88. - P. 37-43.
160. Segura A.M., Luna R.E., Horiba K. et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98: II331-II337, discussion II337-II338.
161. Sakomura Y., Nagashima H., Aoka Y. et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular smooth muscle cells is upregulated in cystic medial degeneration of annuloaortic ectasia in Marfan syndrome // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106 (Suppl. I). - I-259-I-263.
162. Steinmann B., Royce P., Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome // Royce, PM, Steinmann, B (eds.) *Connective Tissue and its Heritable Disorders*. - 1993. - New York: Wiley-Liss. - P. 351-407.
163. Glesby M., Pyeritz R. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // *JAMA*. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.
164. Furthmayr H., Francke U. Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan syndrome and other fibrillinopathies: new insights // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1997. - Vol. 9. - P. 191-205.
165. Spittell P.C., Spittell J.A., Joyce J.W. et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: Experience with 236 cases // *Mayo Clin. Proc.* - 1993. - Vol. 68. - P. 642-651.
166. Bakey M.E., Beall A.C., Cooley D.A. et al. Dissecting aneurysms of the aorta // *Surg. Clin. North Am.* - 1966. - Vol. 46. - P. 1045-1055.
167. Daily P.O., Trueblood H.W., Stinson E.B. et al. Management of acute aortic dissection // *Ann. Thorac. Surg.* - 1970. - Vol. 10. - P. 237-247.

- 168.Lansmann S.L., McCullough J.N., Nguyen K.H. et al. Subtypes of acute aortic dissection // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 67. - P. 1975-1978.
- 169.Erbel R., Oelert H., Meyer J. et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography: implication for prognosis and therapy (The European Cooperative Study Group on Echocardiography) // *Circulation.* - 1993. - Vol. 83. - P. 1604-1615.
- 170.Mohr-Kahaly S., Erbel R., Kearney P. et al. Aortic intramural hemorrhage visualized by transesophageal echocardiography: findings and prognostic implications // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 658-664.
- 171.Nienaber C.A., Kodolitsch Y., Petersen B. et al. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. Diagnostic and therapeutic implications // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 1465-1472.
- 172.Vilacosta I., San Roman J.A., Ferreiros J. et al. Natural history and serial morphology of aortic intramural haematoma: a novel variant of aortic dissection // *Am. Heart J.* - 1997. - Vol. 134. - P. 495-507.
- 173.Svensson L.G., Labib S.B., Eisenhauer A.C. et al. Intimal tear without haematoma // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 1331-1336.
- 174.Pretre R., Segesser L.K. Aortic dissection // *Lancet.* - 1997. - Vol. 349. - P. 1461-1464.
- 175.Meszaros I., Moroez J., Szlavi J. et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection // *Chest.* - 2000. - Vol. 117. - P. 1271-1278.
- 176.Roberts C.S., Roberts W.C. Aortic dissection with the entrance tear in the descending thoracic aorta // *Ann. Surg.* - 1991. - Vol. 213. - P. 356-368.
- 177.Nienaber C.A., Eagle K.A. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management. Part I: from etiology to diagnostic strategies // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 628-635.
- 178.Kodolitsch Y., Csösz S., Koschyk D.H. et al. Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1158-1163.
- 179.Evangelista A., Mukherjee D., Mehta R.H. et al. Acute intramural hematoma of the aorta: a mystery in evolution // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - P. 1063-1070.
- 180.Die K., Uchida H., Otsuji H. et al. Acute aortic dissection with intramural hematoma: possibility of transition to classic dissection or aneurysm // *J. Thorac. Imaging.* - 1996. - Vol. 11. - P. 46-52.
- 181.Kaji S., Akasaka T., Horibata Y. et al. Long-term prognosis of patients with type A aortic intramural hematoma // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106 (Suppl. I). - I-248-I-252.
- 182.Song J.K., Kim H.S., Kang D.H. et al. Different clinical features of aortic intramural hematoma versus dissection involving the ascending aorta // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1604-1610.
- 183.Neri E., Capannini G., Carone E. et al. Evolution toward dissection of an intramural hematoma of the ascending aorta // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 68. - P. 1855-1966.
- 184.Kodolitsch Y., Nienaber C.A. Penetrating ulcer of the thoracic aorta: natural history, diagnostic and prognostic profiles // *Z. Kardiol.* - 1998. - Vol. 87. - P. 917-927.
- 185.Movsowitz H.D., Lampert C., Jacobs LE et al. Penetrating atherosclerotic aortic ulcers // *Am. Heart J.* - 1994. - Vol. 128. - P. 1210-1217.
- 186.Braverman A.C. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta // *Curr. Opin. Cardiol.* - 1994. - Vol. 9. - P. 591-597.
- 187.Ganaha F., Miller D.C., Sugimoto K. et al. The prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 342-348.
- 188.Stanson A.V., Kazmier F.J., Hollier L.H. et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations // *Ann. Vasc. Surg.* - 1986. - Vol. 1. - P. 15-23.
- 189.Fuster V., Halperin J.L. Aortic dissection: a medical perspective // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* - 1994. - Vol. 9. - P. 713-728.
- 190.DeSanctis R.W., Doroghazi R.M., Austen W.G. et al. Aortic dissection // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 317. - P. 1060-1067.
- 191.Miller D.C. The continuing dilemma concerning medical versus surgical management of patients with acute type B dissection // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1993. - Vol. 5. - P. 33-46.

- 192.Mehta R.H., Suzuki T., Hagan P.G. et al. Predicting death in patients with acute type a aortic dissection // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 200-206.
- 193.Nallamothu B.K., Mehta R.H., Saint S. et al. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications // *Am. J. Med.* - 2002. - Vol. 113. - P. 468-471.
- 194.Shimizu H., Yoshino H., Udagawa H. et al. Prognosis of aortic intramural hemorrhage compared with classic aortic dissection // *Am. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 85. - P. 792-795.
195. von Kodolitsch Y., Nienaber C.A. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta: diagnosis, therapy and prognosis of 209 in vivo diagnosed cases [in German] // *Z. Kardiol.* - 1998. - Vol. 87. - P. 797-807.
- 196.Erbel R., Engberding R., Daniel W. et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection // *Lancet*. - 1989. - P. 457-461.
- 197.Tsai T.T., Nienaber C.A., Eagle K.A. Acute aortic syndromes // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 3802-3813.
- 198.Isselbacher E.M., Cigarroa J.E., Eagle K.A. Cardiac tamponade complicating proximal aortic dissection: is pericardiocentesis harmful? // *Circulation*. - 1994. - Vol. 90. - P. 2375-2379.
- 199.Lai D.T., Robbins R.C., Mitchell S.C. et al. Does profound hypothermic circulatory arrest improve survival in patients with acute type A aortic dissection? // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106: I-218-I-228.
- 200.Schor J.S., Yerlioglu M.E., Galla J.D. et al. Selective management of acute type B aortic dissection: long-term follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* - 1996. - Vol. 61. - P. 1339-1341.
- 201.Kazui T., Washiyama N., Muhammad B.A. et al. Extended total arch replacement for acute type A aortic dissection: experience with seventy patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2000. - Vol. 119. - P. 558-565.
- 202.Gott V.L., Greene P.S., Alejo D.E. et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1307-1313.
- 203.Ergin M.A., O'Connor J., Guinto R. et al. Experience with profound hypothermia and circulatory arrest in the treatment of aneurysms of the aortic arch. Aortic arch replacement for acute aortic arch dissections // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1982. - Vol. 84. - P. 649-655.
- 204.Nguyen B., Muller M., Kipfer B. et al. Different techniques of distal aortic repair in acute type A dissection: impact on late aortic morphology and reoperation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1999. - Vol. 15. - P. 496-500.
- 205.Griep R.B., Ergin M.A., Lansman S.L. et al. The physiology of hypothermic circulatory arrest // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1991. - Vol. 3. - P. 188-193.
- 206.Borst H.G., Walterbusch G., Schaps D. Extensive aortic replacement using 'elephant trunk' prosthesis // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1983. - Vol. 31. - P. 37-40.
- 207.Patel H.J., Deeb M. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. - P. 188-195.
- 208.Ince H., Nienaber C.A. The concept of interventional therapy in acute aortic syndrome // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. - 2002. - Vol. 17. - P. 135-142.
- 209.Koschyk D., Nienaber C.A., Knap M. et al. How to guide stent-graft implantation in type B aortic dissection? Comparison of angiography, transesophageal echocardiography, and intravascular ultrasound // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112 (Suppl. I). - I-260-I-264.
- 210.Walkers P.J., Miller D.C. Aneurysmal and ischemic complications of type B (type III) aortic dissections // *Semin. Vasc. Surg.* - 1992. - Vol. 5. - P. 198-214.
- 211.Walkers P.J., Dake M.D., Mitchell R.S. et al. The use of endovascular techniques for the treatment of complications of aortic dissection // *J. Vasc. Surg.* - 1993. - Vol. 18. - P. 1042-1051.
- 212.Fann J.I., Sarris G.E., Mitchell R.S. et al. Treatment of patients with aortic dissection presenting with peripheral vascular complications // *Ann. Surg.* - 1990. - Vol. 212. - P. 705-713.
- 213.Yano H., Ishimaru S., Kawaguchi S. et al. Endovascular stent-grafting of the descending thoracic aorta after arch repair in acute type A dissection // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 73. - P. 288-291.
- 214.Iannelli G., Piscione F., Tommaso L. et al. Thoracic aortic emergencies: impact of endovascular surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. -

Vol. 77. - P. 591-596.

215.Kato N., Shimono T., Hirano T. et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of type A aortic dissection with an entry tear in the descending thoracic aorta // J. Vasc. Surg. - 2001. - Vol. 34. - P. 1023-1028.

216.Nienaber C.A., Ince H., Weber F. et al. Emergency stent-graft placement in thoracic aortic dissection and evolving rupture // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). - 2003. - Vol. 18. - P. 464-470.

217.Beregi J.P., Haulon S., Otal P. et al. Endovascular treatment of acute complications associated with aortic dissection: midterm results from a multicenter study // J. Endovasc. Ther. - 2003. - Vol. 10. - P. 486-493.

218.Swee W., Dake M.D. Endovascular management of thoracic dissection // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1460-1473.

219.Nienaber C.A., Zannetti S., Barbieri B. et al. Investigation of Stent grafts in patients with type B Aortic Dissection Design of the INSTEAD trial- a prospective, multicenter, European randomized trial // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 149. - P. 592-599.

220.Nienaber C.A., Fattori R., Lund G. et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1539-1545.

221.Fattori R., Tsai T.T., Myrmet T. et al. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option? A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection // J. Am. Coll. Cardiol. Interv. - 2008. - Vol. 1. - P. 395-402.

222.Pansini S., Gagliardotto P.V., Pompei E. et al. Early and late risk factors in surgical treatment of acute type A aortic dissection // Ann. Thorac. Surg. - 1998. - Vol. 66. - P. 779-784.

223.Shores J., Berger K.R., Murphy E.R. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta adrenergic blockade in Marfan's syndrome // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 1335-1341.

224.Nienaber C.A., Kodolitsch Y. Therapeutic management of patients with Marfan syndrome: focus on cardiovascular involvement // Cardiol. Rev. - 1999. - Vol. 7. - P. 332-341.

225.Pereira L., Levran O., Ramirez F. et al. A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 331. - P. 148-153.

226.Deeb G.M., Williams D.M., Bolling S.F. et al. Surgical delay for acute type A dissection with malperfusion // Ann. Thorac. Surg. - 1997. - Vol. 64. - P. 1669-75, discussion 1675-1677.

227.Eggebrecht H., Schmermund A., von Birgelen C. et al. Resistant hypertension in patients with chronic aortic dissection // J. Hum. Hypertens. - 2005. - Vol. 19. - P. 227-231.

228.Finkbohner R., Johnston D., Crawford E.S. et al. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 728-733.

229.Silverman D.I., Burton K.J., Gray J. et al. Life expectancy in the Marfan syndrome // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 75. - P. 157-160.

230.Kodama K., Nishigami K., Sakamoto T. et al. Tight heart rate control reduces secondary adverse events in patients with type B acute aortic dissection // Circulation. - 2008. - Vol. 118 (Suppl 1). - S167-S170.

231.Gornik H.L., Creager M.A. Aortitis // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 3039-3051.

232.Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period // Arthritis Rheum. - 2004. - Vol. 51. - P. 264-268.

233.Reinhold-Keller E., Herlyn K., Wagner-Bastmeyer R. et al. Stable incidence of primary systemic vasculitis over five years: results from German vasculitis register // Arthritis. Rheum. - 2005. - Vol. 53. - P. 93-99.

234.Oskoui R., Davis W.A., Gomes M.N. Salmonella aortitis. A report of a successfully treated case with a comprehensive review of the literature // Arch. Intern. Med. - 1993. - Vol. 153. - P. 517-525.

235.Soravia-Dunand V.A., Loo V.G., Salit I.E. Aortitis due to Salmonella: report of 10 cases and comprehensive review of the literature // Clin. Infect. Dis. - 1999. - Vol. 29. - P. 862-868.

236.Cheng T.O. Syphilitic aortitis is dying but not dead // Catheter. Cardiovasc. Interv. - 2001. - Vol. 52. - P. 240-241.

- 237.Kearney R.A., Eise, H.J., Wolf J.E. Nonvalvular infections of the cardiovascular system // Ann. Intern. Med. - 1994. - Vol. 121. - P. 219-230.
- 238.Bronze M.S., Shirwany A., Corbett C. et al. Infectious aortitis: an uncommon manifestation of infection with *Streptococcus pneumoniae* // Am. J. Med. - 1999. - Vol. 107. - P. 627-630.
- 239.Allins AD, Wagner WH, Cossman DV, et al. Tuberculous infection of the descending thoracic and abdominal aorta: case report and literature review // Ann. Vasc. Surg. - 1999. - Vol. 13. - P. 439-444.
- 240.Deitch J.S., Plonk G.W., Peacock J.E. Jr. et al. Cryptococcal aortitis presenting as a ruptured mycotic abdominal aortic aneurysm // J. Vasc. Surg. - 1999. - Vol. 30. - P. 189-192.
- 241.Selim AG, Fulford LG, Mohiaddin RH, et al. Active aortitis in relapsing polychondritis // J. Clin. Pathol. - 2001. - Vol. 54. - P. 890-892.
- 242.O'Duffy J.D. Vasculitis in Behcet's disease // Rheum. Dis. Clin. North Am. - 1990. - Vol. 16. - P. 423-431.
- 243.Gravallese E.M., Corson J.M., Coblyn J.S. et al. Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity // Medicine (Baltimore). - 1989. - Vol. 68. - P. 95-106.
- 244.Guard R.W., Gotis-Graham I., Edmonds J.P. et al. Aortitis with dissection complicating systemic lupus erythematosus // Pathology. - 1995. - Vol. 27. - P. 224-228.
- 245.Willett W.F., Kahn M.J., Gerber M.A. Lupus aortitis: a case report and review of the literature. // J. La State Med. Soc. - 1996. - Vol. 148. - P. 55-59.
- 246.Chirinos J.A., Tamariz L.J., Lopes G. et al. Large vessel involvement in ANCA-associated vasculitides: report of a case and review of the literature // Clin. Rheumatol. - 2004. - Vol. 23. - P. 152-159.
- 247.Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 1988. - Vol. 12. - P. 964-972.
- 248.Hunder G.G. Giant cell (temporal) arteritis // Rheum. Dis. Clin. North Am. - 1990. - Vol. 16. - P. 399-409.
- 249.Gravanis M.B. Giant cell arteritis and Takayasu aortitis: morphologic, pathogenetic and etiologic factors // Int. J. Cardiol. - 2000. -
Vol. 75 (Suppl. 1). - S21-S33.
- 250.Cohen M.G., Anderson R.D., Navia D. et al. Syphilitic aortitis // Catheter Cardiovasc. Interv. - 2001. - Vol. 52. - P. 237-239.
- 251.Sasaki S., Kubota S., Kuniyama T. et al. Surgical experience of the thoracic aortic aneurysm due to Takayasu's arteritis // Int. J. Cardiol. -
2000. - Vol. 75 (Suppl. 1). - S129-S134.
- 252.Shu K.E., Rybicki F.E., Ledbetter S. Bacterial aortitis resulting in rapid development of infective 'mycotic' aneurysm // Emerg. Radiol. -
2002. - Vol. 9. - P. 317-319.
- 253.Scheel A.K., Meller J., Vosschenrich R. et al. Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly // Ann. Rheum. Dis. - 2004. - Vol. 63. - P. 1507-1510.
- 254.Matsunaga N., Hayashi K., Sakamoto I. et al. Takayasu arteritis: MR manifestations and diagnosis of acute and chronic phase // J. Magn. Reson. Imaging. - 1998. - Vol. 8. - P. 406-414.
- 255.Kimura F., Satoh H., Sakai F. et al. Computed tomographic findings of syphilitic aortitis // Cardiovasc. Intervent. Radiol. - 2004. - Vol. 27. - P. 179-181.
- 256.Gonda R.L., Gutierrez OH., Azodo M.V. Mycotic aneurysms of the aorta: radiologic features // Radiology. - 1988. - Vol. 168. - P. 343-346.
- 257.Gomes M.N., Choyke P.L. Infected aortic aneurysms: CT diagnosis // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). - 1992. - Vol. 33. - P. 684-689.
- 258.Taylor L.M., Deitz D.M., McConnell D.B. et al. Treatment of infected abdominal aneurysms by extraanatomic bypass, aneurysm excision, and drainage // Am. J. Surg. - 1988. - Vol. 155. - P. 655-658.
- 259.Gomes M.N., Choyke P.L., Wallace R.B. Infected aortic aneurysms. A changing entity // Ann. Surg. - 1992. - Vol. 215. - P. 435-442.

- 260.Pasic M., Carrel T., Vogt M. et al. Treatment of mycotic aneurysm of the aorta and its branches: the location determines the operative technique // *Eur. J. Vasc. Surg.* - 1992. - Vol. 6. - P. 419-423.
- 261.Ruppert V., Verrel F., Kellner W. et al. Endovascular repair of inflammatory abdominal aortic aneurysms: a valuable alternative? Case report and review of literature // *Ann. Vasc. Surg.* - 2004. - Vol. 18. - P. 357-360.
- 262.Donabedian H. Long-term suppression of Salmonella aortitis with an oral antibiotic // *Arch. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 149. - P. 1452.
- 263.Nomura M., Kida S., Yamashima T. et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for subclavian and brachiocephalic artery stenosis in aortitis syndrome // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1999. - Vol. 22. - P. 427-432.
- 264.Wang Y.M., Mak G.Y., Lai K.N. et al. Treatment of Takayasu's aortitis with percutaneous transluminal angioplasty and wall stent: a case report // *Angiology.* - 1998. - Vol. 49. - P. 945-949.
- 265.Pitsavos C.E., Aggeli K.I., Barbetseas J.D. et al. Effects of pravastatin on thoracic aortic atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - Vol. 15. - P. 1484-1488.
- 266.Tunick P.A., Lackner H., Katz E.S. et al. Multiple emboli from a large aortic arch thrombus in a patient with thrombotic diathesis // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 124. - P. 239-241.
- 267.Amarengo P., Duyckaerts C., Tzourio C. et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 326. - P. 221-225.
- 268.Jones E.F., Kalman J.M., Calafiore P. et al. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia // *Stroke.* - 1995. - Vol. 26. - P. 218-294.
- 269.Toyoda K., Yasaka M., Nagata S. et al. Aortogenic embolic stroke: a transesophageal echocardiographic approach // *Stroke.* - 1992. - Vol. 23. - P. 1056-1061.
- 270.Eggebrecht H., Oldenburg O., Dirsch O. et al. Potential embolization by atherosclerotic debris dislodged from aortic wall during cardiac catheterization: histological and clinical findings in 7,621 patients // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* - 2000. - Vol. 49. - P. 389-394.
- 271.Scolari F., Tardanico R., Zani R. et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1089-1090.
- 272.Fukumoto Y., Tsutsui H., Tsuchihashi M. et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 211-216.
- 273.Amarengo P., Cohen A., Tzourio C. et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 1474-1479.
- 274.French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 1216-1221.
- 275.Ruehm S.G., Corot C., Vogt P. et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 415-422.
- 276.Bartel T., Eggebrecht H., Erbel R. Safe biopsy of aortic masses guided by intraluminal two dimensional ultrasonography // *Heart.* - 2004. - Vol. 90. - P. 974.
- 277.Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1444-1451.
- 278.Koren M.J., Bryant B., Hilton T.C. et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332. - P. 1237-1238.
- 279.Tunick P.A., Nayar A.C., Goodkin G.M. et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 15. - P. 1320-1325.

280. Passaro E., Pace W.G. Traumatic rupture of the aorta. Surgery. - 1959. - Vol. 46. - P. 787-791.
281. National Safety Council. Accident Facts. Preliminary condensed edition, March 1983. Bethesda: NIH.
282. Strassman G. Traumatic rupture of the aorta // Am. Heart J. - 1947. - Vol. 33. - P. 508-515.
283. Richens D., Kotidis K., Neale M. et al. Rupture of the aorta following road traffic accidents in the United Kingdom 1992-1999. The results of the co-operative crash injury study // Eur. J. Cardiothor. Surg. - 2003. - Vol. 23. - P. 1483-1488.
284. Eddy C.A., Rush V.W., Marchioro T. et al. Treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta // Arch. Surg. - 1990. - Vol. 125. - P. 1351-1355.
285. Hunt J.P., Baker C.C., Lentz C.W. et al. Thoracic aorta injuries: management and outcome of 144 patients // J. Trauma. - 1996. - Vol. 40. - P. 547-556.
286. Ben-Menachem Y. Rupture of the thoracic aorta by broadside impacts in road traffic and other collisions: further angiographic observations and preliminary autopsy findings // J. Trauma. - 1993. - Vol. 35. - P. 363-367.
287. Arajärvi E., Santarvirta S., Tolonen J. Aortic ruptures in seat belt wearers // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1989. - Vol. 98. - P. 355-361.
288. Kodali S., Jamieson W.R.E., Leia-Stephens M. et al. Traumatic rupture of the thoracic aorta. A 20-year review. - P. 1969-1989 // Circulation. - 1991. - Vol. 84 (Suppl. III). - III-40-III-46.
289. Lundevall J. The mechanism of traumatic rupture of the aorta // Acta. Pathol. Microbiol. Scand. - 1966. - Vol. 62. - P. 34-36.
290. Zehnder M.A. Delayed post-traumatic rupture of the aorta in a young healthy individual after closed injury // Angiology. - 1956. - Vol. 7. - P. 252-267.
291. Kirsh M.M., Behrendt D.M., Orringer M.B. et al. The treatment of acute traumatic rupture of the aorta: a 10 year experience // Ann. Surg. - 1976. - Vol. 184. - P. 308-315.
292. Sevvitt S. The mechanisms of traumatic rupture of the thoracic aorta // Br. J. Surg. - 1977. - Vol. 64. - P. 166-173.
293. Oppenheim F. Gibt es eine spontan Ruptur des gesunden Aorta und wie kommt es zustande? // Münchener Med. Wochenschr. - 1918. - Vol. 65. - P. 1234-1237.
294. Duhaylongsod F.G., Glower D.D., Wolfe W.W. Acute traumatic aortic aneurysm: the Duke experience from 1970 to 1990 // J. Vasc. Surg. - 1992. - Vol. 15. - P. 331-343.
295. Crawford E.S. Acute traumatic aortic transection. In Kirklin, JW, Barrat, B (eds.) Cardiac Surgery. - 1986. - New York: Churchill Livingstone. - P. 412-425.
296. Symbas P.N., Denis H.T., Ware E.R. et al. Traumatic rupture of the aorta // Ann. Surg. - 1972. - Vol. 178. - P. 6-11.
297. Malm J.R., Deterling R.H. Traumatic aneurysm of the thoracic aorta simulating coarctation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1960. - Vol. 40. - P. 271-278.
298. Sturm J.T., Billiar T.R., Dorsey J.S. et al. Risk factors for survival following surgical treatment of traumatic aortic rupture // Ann. Thorac. Surg. - 1985. - Vol. 39. - P. 418-421.
299. Cowley R.A., Turney S.Z., Hankins J.R. et al. Rupture of thoracic aorta caused by blunt trauma. A fifteen-year experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1990. - Vol. 100. - P. 652-661.
300. Cernaianu A.C., Cilley J.H., Baldino W.A. et al. Determinants of outcome in lesions of the thoracic aorta in patients with multiorgan system trauma // Chest. - 1992. - Vol. 101. - P. 331-335.
301. Oppel U.O., Dunne T.T., Groot M.K. et al. Traumatic aortic rupture: twenty-year metaanalysis of mortality and risk of paraplegia // Ann. Thorac. Surg. - 1994. - Vol. 58. - P. 585-593.
302. Williams J.S., Graff J.A., Uku J.M. et al. Aortic injury in vehicular trauma // Ann. Thorac. Surg. - 1994. - Vol. 57. - P. 726-730.
303. Pate J.W. Is traumatic rupture of the aorta misunderstood? // Ann. Thorac. Surg. - 1994. - Vol. 57. - P. 530-531.

- 304.Akins C.W., Buckley M.J., Dagget W. et al. Acute traumatic aortic disruption of the thoracic aorta: a ten-year experience // *Ann Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1981. - Vol. 31. - P. 305-309.
- 305.Kalmar P., Otto C.B., Rodewald G. Selection of the proper time for operation of traumatic thoracic aortic aneurysms // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1982. - Vol. 30. - P. 36-37.
- 306.Hartford J.M., Fayer R.L., Shaver T.E. et al. Transection of the thoracic aorta: assessment of a trauma system // *Am. J. Surg.* - 1986. - Vol. 151. - P. 224-229.
- 307.Maggisano R., Nathens A., Alexandrova N.A. et al. Traumatic rupture of the thoracic aorta: should one always operate immediately? // *Ann. Vasc. Surg.* - 1995. - Vol. 9. - P. 44-52.
- 308.Pate J.W., Fabian T.C., Walker W. Traumatic rupture of the aortic isthmus: an emergency? // *World J. Surg.* - 1995. - Vol. 19. - P. 119-126.
- 309.Stulz P., Reimond M.A., Bertschmann W. et al. Decision-making aspects in the timing of surgical intervention in aortic rupture // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* - 1991. - Vol. 5. - P. 623-627.
- 310.DelRossi A.J., Cernaianu A.C., Madden L.D. et al. Traumatic disruptions of the thoracic aorta: treatment and outcome // *Surgery.* - 1990. - Vol. 108. - P. 864-870.
- 311.Pacini D., Angeli E., Fattori R. et al. Traumatic rupture of the thoracic aorta: ten years of delayed management // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 129. - P. 880-884.
- 312.Galli R., Pacini D., Bartolomeo R. et al. Surgical indications and timing of repair of traumatic ruptures of the thoracic aorta // *Ann. Thorac. Surg.* - 1998. - Vol. 65. - P. 461-464.
- 313.Fattori R., Celletti F., Descovich B. et al. Evolution of post-traumatic aneurysm in the subacute phase: magnetic resonance imaging follow-up as a support of the surgical timing // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1998. - Vol. 13. - P. 582-587.
- 314.Katz N.M., Blackstone E.H., Kirklin J.W. et al. Incremental risk factors for spinal cord injury following operation for acute traumatic aortic transection // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1981. - Vol. 81. - P. 669-674.
- 315.Davison J.K., Cambria R.P., Vierra D.J. et al. Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair // *J. Vasc. Surg.* - 1994. - Vol. 20. - P. 304-310.
- 316.Griep R.B., Ergin M.A., Galla J.D. et al. Looking for the artery of Adamkiewicz: a quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1996. - Vol. 112. - P. 1202-1215.
- 317.Gott V.L. Heparinized shunts for thoracic vascular operation // *Ann. Thorac. Surg.* - 1992. - Vol. 14. - P. 219-220.
- 318.Hess P.J., Howe H.R., Robicsek F. et al. Traumatic tears of the thoracic aorta: improved results using the Bio-Medicus Pump // *Ann. Thorac. Surg.* - 1989. - Vol. 48. - P. 6-9.
- 319.Kato N., Dake M.D., Miller D.C. et al. Traumatic thoracic aortic aneurysm: treatment with endovascular stent // *Radiology.* - 1997. - Vol. 205. - P. 657-662.
- 320.Rousseau H., Soula P., Perreault P. et al. Delayed treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta with endoluminal covered stent // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 498-504.
- 321.Fujikawa T., Yukioka T., Ishimaru S. et al. Endovascular stent grafting for the treatment of blunt thoracic aortic injury // *J. Trauma.* - 2001. - Vol. 50. - P. 223-229.
- 322.Lachat M., Pfammatter T., Witzke H. et al. Acute traumatic aortic rupture: early stent-graft repair // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2002. - Vol. 21. - P. 959-963.
- 323.Fattori R., Napoli G., Lovato L. et al. Indications for, timing of, and results of catheter-based treatment of traumatic injury to the aorta // *Am. J. Roentgenol.* - 2002. - Vol. 179. - P. 603-609.
- 324.Parr M.J.A. Blunt cardiac trauma // *Minerva Anaesthesiol.* - 2004. - Vol. 70. - P. 201-205.
- 325.Gaillard M., Herve C., Mandin L. et al. Mortality prognostic factors in chest injury // *J. Trauma.* - 1990. - Vol. 30. - P. 93-96.

- 326.Karmy-Jones R., Jurkovich G.J. Blunt chest trauma // Curr. Probl. Surg. - 2004. - Vol. 41. - P. 211-221.
- 327.Pasquale M.D., Kimberly N., Clarke J. Practice management guidelines for screening of blunt cardiac injury. <http://www.east.org>.
- 328.Beck C.S. Wounds of the heart. The technique of suture // Arch. Surg. - 1926. - Vol. 13. - P. 205-227.
- 329.Asensio J.A., Soto S.N., Forno W. et al. Penetrating cardiac injuries: a complex challenge // Injury. - 2001. - Vol. 32. - P. 533-543.
- 330.Asensio J.A., Berne J.D., Demetriades D. et al. One hundred five penetrating cardiac injuries: a 2-year prospective evaluation // Trauma. - 1998. - Vol. 44. - P. 1073-1082.
- 331.Brewster S.A., Thirlby R.C., Snyder W.H. Subxiphoid pericardial window and penetrating cardiac trauma // Arch. Surg. - 1988. - Vol. 123. - P. 937-939.
- 332.Duncan A., Scalea T.M., Sclafani S. et al. Evaluation of occult cardiac injuries using subxiphoid pericardial window // J. Trauma. - 1989. - Vol. 29. - P. 959-960.
- 333.Andrade-Alegre R., Mon L. Subxiphoid pericardial window in the diagnosis of penetrating cardiac trauma // Ann. Thorac. Surg. - 1994. - Vol. 58. - P. 1139-1141.
- 334.Jimenez E., Martin M., Krukenkamp I. et al. Subxiphoid pericardiotomy versus echocardiotomy: a prospective evaluation of the diagnosis of occult penetrating cardiac injury // Surgery. - 1990. - Vol. 108. - P. 676-680.
- 335.Foil M.B., Mackersie R.C., Furst S.R. et al. The asymptomatic patient with suspected myocardial contusion // Am. J. Surg. - 1990. - Vol. 160. - P. 638-642.
- 336.Adams J.E., Davila-Roman V.G., Bessey P.Q. et al. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I // Am. Heart J. - 1996. - Vol. 131. - P. 308-312.
- 337.Dubrow T.J., Mihalka J., Eisenhauer D.M. et al. Myocardial contusion in the stable patient: what level of care is appropriate? // Surgery. - 1989. - Vol. 106. - P. 267-273.
- 338.Soliman M.H., Waxman K. Value of a conventional approach to the diagnosis of traumatic cardiac contusion after chest injury // Crit. Care Med. - 1987. - Vol. 15. - P. 218-220.
- 339.Wiegand L., Zwillich C.W. The post-cardiac injury syndrome following blunt chest trauma: case report // J. Trauma. - 1993. - Vol. 34. - P. 445-447.
- 340.Watt A.H., Stephens M.R. Myocardial infarction after blunt chest trauma incurred during rugby football that later required cardiac transplantation // Br. Heart J. - 1986. - Vol. 55. - P. 408-410.
- 341.Espinosa R., Badui E., Castano R. et al. Acute posterior wall myocardial infarction secondary to football chest trauma // Chest. - 1985. - Vol. 88. - P. 928-930.
- 342.Unterberg C., Buchwald A., Viegand V. Traumatic thrombosis of the left main coronary artery and myocardial infarction caused by blunt chest trauma // Clin. Cardiol. - 1989. - Vol. 12. - P. 672.
- 343.Chang H., Chu S.H., Lee Y.T. Traumatic aorto-right atrial fistula after blunt chest injury // Ann. Thorac. Surg. - 1989. - Vol. 45. - P. 778-779.
- 344.Getz B.S., Davies E., Steinberg S.M. et al. Blunt cardiac trauma resulting in right atrial rupture // JAMA. - 1986. - Vol. 255. - P. 761-763.
- 345.Brathwaite C.E.M., Rodriguez A., Turney S.Z. et al. Blunt traumatic cardiac rupture: a 5-year experience // Ann. Surg. - 1990. - Vol. 212. - P. 701.
- 346.Kato K., Kushimoto S., Mashiko K. et al. Blunt traumatic rupture of the heart: an experience in Tokyo // J. Trauma. - 1994. - Vol. 36. - P. 859-863.

347. End A., Rodler S., Oturanlar D. et al. Elective surgery for blunt cardiac trauma // J. Trauma. - 1994. - Vol. 37. - P. 798-802.
348. Santavirta S., Arajärvi E. Ruptures of the heart in seatbelt wearers // J. Trauma. - 1992. - Vol. 32. - P. 275-279.
349. Leavitt B.J., Meyer J.A., Morton J.R. et al. Survival following non-penetrating traumatic rupture of cardiac chambers // Ann. Thorac. Surg. - 1987. - Vol. 44. - P. 532-535.
350. Moore E.E., Malangoni M.A., Cogbill T.H. et al. Organ injury scaling IV: thoracic, vascular, lung, cardiac and diaphragm // Trauma. - 1994. - Vol. 36. - P. 229-300.
351. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.C. Cardiac Surgery, 2nd edn. - 1993. - New York: Churchill-Livingstone. - P. 1627-1633.
352. Lindstaedt M., Germig A., Lawo T. et al. Acute and long-term clinical significance of myocardial contusion following blunt thoracic trauma: results of a prospective study // J. Trauma. - 2002. - Vol. 52. - P. 479-485.
353. Alanezi K., Milencoff G.S., Baillie F.G. et al. Outcome of major cardiac injuries at a Canadian trauma center // BMC Surg. - 2002. - Vol. 2. - P. 4.
354. Kavolius J., Golocovsky M., Champion H.R. Predictors of outcome in patients who have sustained trauma who undergo emergency thoracotomy // Arch. Surg. - 1993. - Vol. 128. - P. 1158-1162.
355. Balkan M.E., Oktar G.L., Kayi-Cangir A. et al. Emergency thoracotomy for blunt thoracic trauma // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol. 8. - P. 78-82.

ГЛАВА 32. СПОРТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Domenico Corrado, Cristina Basso, Antonio Pelliccia
и Gaetano Thiene*

РЕЗЮМЕ

Официальная медицина рекомендует занятия спортом, потому что они улучшают физическое состояние организма и снижают заболеваемость и смертность, связанные с ССЗ. Однако при существовании скрытых заболеваний сердца физические нагрузки могут приводить к фатальным последствиям для спортсменов любого возраста. Соотношение риск/польза от физических упражнений различается у взрослых и детей. У взрослых физическую активность можно рассматривать как "палку о двух концах": у людей, тренирующихся нерегулярно, тяжелая нагрузка повышает частоту возникновения коронарных событий, тогда как регулярная физическая активность снижает общий риск развития ИМ и внезапной смерти из-за замедления прогрессирования атеросклеротического поражения венечных артерий. В подростковом и юношеском возрасте спорт высоких достижений ассоциирован с повышенным риском внезапной смерти. Спорт не служит непосредственной причиной повышенной смертности в этой возрастной группе, скорее он провоцирует остановку сердца у спортсменов, имеющих скрытые ССЗ, предрасполагающие к возникновению жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма во время нагрузки. Это требует проведения профилактических обследований с целью раннего обнаружения заболеваний и дисквалификации начинающих и профессиональных спортсменов с сердечно-сосудистыми нарушениями, связанными с высоким риском внезапной смерти.

Эта глава посвящена физиологическим адаптивным изменениям сердечно-сосудистой системы, позволяющим выполнять большие физические нагрузки (так называемое спортивное сердце); причинам и механизмам повышения сердечно-сосудистого риска во время спортивной деятельности; предотвращению внезапной смерти посредством проведения профилактических обследований, а также стратегиям наблюдения, включая возможность допуска к соревнованиям спортсменов с потенциально смертельно опасными ССЗ.

ВВЕДЕНИЕ

Рекомендации врачей заниматься спортом связаны с тем, что он улучшает физическое состояние организма и снижает заболеваемость и смертность, связанные с сердечно-сосудистой патологией [1]. Результаты некоторых эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований служат серьезным научно-обоснованным подтверждением того, что регулярные тренировки предотвращают развитие атеросклероза и снижают частоту коронарных событий [2, 3]. Кроме того, физические нагрузки, по всей видимости, защищают от возникновения других заболеваний, таких как ожирение, остеопороз, сахарный диабет, злокачественные новообразования и депрессия. С другой стороны, сильное физическое напряжение может резко и кратковременно повысить риск возникновения ИМ и внезапной смерти у предрасположенных лиц [4-10]. В течение нескольких веков оставалось загадкой, почему у спортсменов, достигших экстраординарной физической работоспособности, без каких-либо жалоб и симптомов наступает остановка сердца. Причиной зачастую называли ИМ, даже несмотря на то что случаи доказанного ишемического некроза миокарда были редки. В настоящее время известно, что основным механизмом внезапной смерти во время спортивной деятельности служит пароксизмальная желудочковая тахикардия, возникающая вследствие широкого спектра приобретенных или врожденных ССЗ [4, 9]. Болезни, вызывающие развитие указанного состояния, часто не манифестируют клинически и не могут быть заподозрены на основании спонтанных симптомов. Систематическое профилактическое обследование всех лиц, серьезно занимающихся спортом, позволяет выявить спортсменов, подверженных риску, и снизить смертность среди них. Документы, регулирующие возможность участия спортсменов в соревнованиях, были разработаны на основе всей доступной информации, касающейся риска, определяемого конкретным состоянием сердечно-сосудистой системы для отдельных спортивных дисциплин. Развивающимся клиническим и юридическим направлением считают использование имплантированных и наружных дефибрилляторов для лечения аритмической остановки сердца во время занятий спортом.

В спортивной кардиологии существуют четыре важных направления:

- физиологические адаптивные изменения сердечно-сосудистой системы, позволяющие переносить высокие физические нагрузки (спортивное сердце);
- причины и механизмы повышения сердечно-сосудистого риска во время спортивной деятельности;
- предотвращение внезапной смерти посредством проведения профилактических обследований;
- дисквалификация и стратегии наблюдения за спортсменами с диагностированными потенциально смертельными ССЗ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ СПОРТА

Влияние спортивной деятельности на сердечно-сосудистую систему связано с повышенной специфической нагрузкой на сердце, выражающейся, главным образом, в увеличении объема кровотока и давления. У людей с патологическими изменениями сердца это может вызвать возникновение жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, ОКС и прогрессирование вышеуказанных изменений. Классификация видов спорта с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений была предложена Дж. Митчеллом (J. Mitchell) и соавт. и представлена в табл. 32.1 [11]. На основании типов нагрузки (динамическая и статическая) выделяют две основные категории спортивной деятельности. Динамическая нагрузка характеризуется ритмичными движениями в суставах с изменением длины мышечных волокон, которые при этом развивают относительно небольшое внутримышечное усилие. Под статической нагрузкой подразумевается развитие большого внутримышечного усилия без значительных движений в суставах и изменения длины волокон. Каждый вид спорта, относящийся как к динамической, так и к статической нагрузке, можно классифицировать как низко-, средне- или высокоинтенсивный. Такая классификация схематично определяет степень нагрузки на сердечно-сосудистую систему во время занятий, а также дополнительно выделяет дисциплины, связанные с повышенным травматизмом или риском развития обмороков. В отношении типа нагрузки виды спорта классифицированы следующим образом:

- IIIC - высокоинтенсивная статическая и высокоинтенсивная динамическая;
- IIB - умеренная статическая и умеренная динамическая;
- IA - низкоинтенсивная статическая и низкоинтенсивная динамическая (см. табл. 32.1).

Таблица 32.1. Классификация видов спорта

Вид нагрузки	А. Динамическая нагрузка низкой интенсивности	В. Динамическая нагрузка умеренной интенсивности	С. Динамическая нагрузка высокой интенсивности
I. Статическая нагрузка низкой интенсивности	Стрельба из лука Боулинг Крикет Гольф Стрельба из винтовки	Бейсбол* Настольный теннис Теннис (парный) Волейбол	Бадминтон Лыжные гонки (классика) Бег (марафон) Спортивная ходьба
II. Статическая нагрузка умеренной интенсивности	Автогонки*† Дайвинг† Конный спорт*† Гимнастика*† Каратэ/Дзю-до*† Мотоспорт*† Парусный спорт	Фехтование Легкая атлетика (прыжки) Фигурное катание* Лакросс* Бег (спринт)	Баскетбол* Биатлон Сноубординг Хоккей на траве* Американский футбол** Хоккей на льду* Бег (средние или длинные дистанции) Футбол*
			Сквош* Плавание Командный гандбол* Теннис (одиночный)
III. Статическая нагрузка высокой интенсивности	Бобслей*† Атлетика (метание) Санный спорт*† Скалолазание*† Водные лыжи*† Тяжелая атлетика*† Виндсерфинг*†	Бодибилдинг*† Горнолыжный спорт*† Реслинг*	Бокс* Каное, каякинг Велоспорт*† Десятиборье Гребля Конькобежный спорт

Примечания. Изменено (с разрешения): Mitchell J., Haskell W.L., Raven P.B. Classification of Sports // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - N. 24. - P. 864-866.

* - опасность получения травмы.

† - высокий риск потери сознания (см. табл. 12.5, 25.11).

Например, человеку с ССЗ, при котором противопоказана высокая нагрузка давлением на ЛЖ, необходимо рекомендовать избегать видов спорта, отнесенных к категориям IIIA, IIIB и IIIC. Тем не менее, классификацию Митчелла следует рассматривать во многом как теоретическую и ограниченную, поскольку она не учитывает такие существенные факторы, как эмоциональный фон спортсменов и влияние на них окружающих факторов во время соревнований, тренировочную программу, включающую различные типы нагрузки и составляющую большую часть физической активности, по сравнению с собственно соревнованиями. Однако эта классификация позволяет рационально оценить риск, ассоциированный с определенной спортивной деятельностью, и в настоящее время используется в спортивной медицине.

СПОРТИВНОЕ СЕРДЦЕ

Во время интенсивных аэробных тренировок существенно увеличивается потребление кислорода мышечной тканью, а сердечный выброс должен возрасти в той степени, чтобы обеспечить потребности организма. Участие в спортивной деятельности и регулярные физические тренировки вызывают физиологические структурные и электрофизиологические изменения сердца, которые способны поддерживать повышенный сердечный выброс в течение продолжительного периода времени (спортивное сердце) [12]. Впервые продемонстрированные в 1935 г. адаптивные структурные изменения спортивного сердца в основном состоят в ремоделировании ЛЖ, увеличении толщины его стенок, размера полости и сохранении систолической и диастолической функций [13-15] (рис. 32.1). Более того, физиологическая адаптация автономной нервной системы спортсменов (т.е. повышенный парасимпатический тонус или уменьшенная симпатическая активность) манифестирует в виде синусовой брадикардии, нарушений АВ-проводимости и ранней реполяризации желудочков [16]. Величина морфологических и электрических изменений сердца варьирует в зависимости от пола, расы, уровня тренированности и типа спортивной деятельности [16-25]. Адаптивным изменениям более подвержены мужчины и уроженцы Африки и Карибского бассейна [19, 26, 27]. Это, вероятно, отражает роль генетических (этнических) предрасполагающих факторов, которые вызывают более выраженное ремоделирование сердечно-сосудистой и автономной нервной системы в ответ на физические тренировки и соревнования. Генотип и различные варианты полиморфизма генов АПФ или ангиотензиногена могут влиять на фенотип спортивного сердца [28, 29].

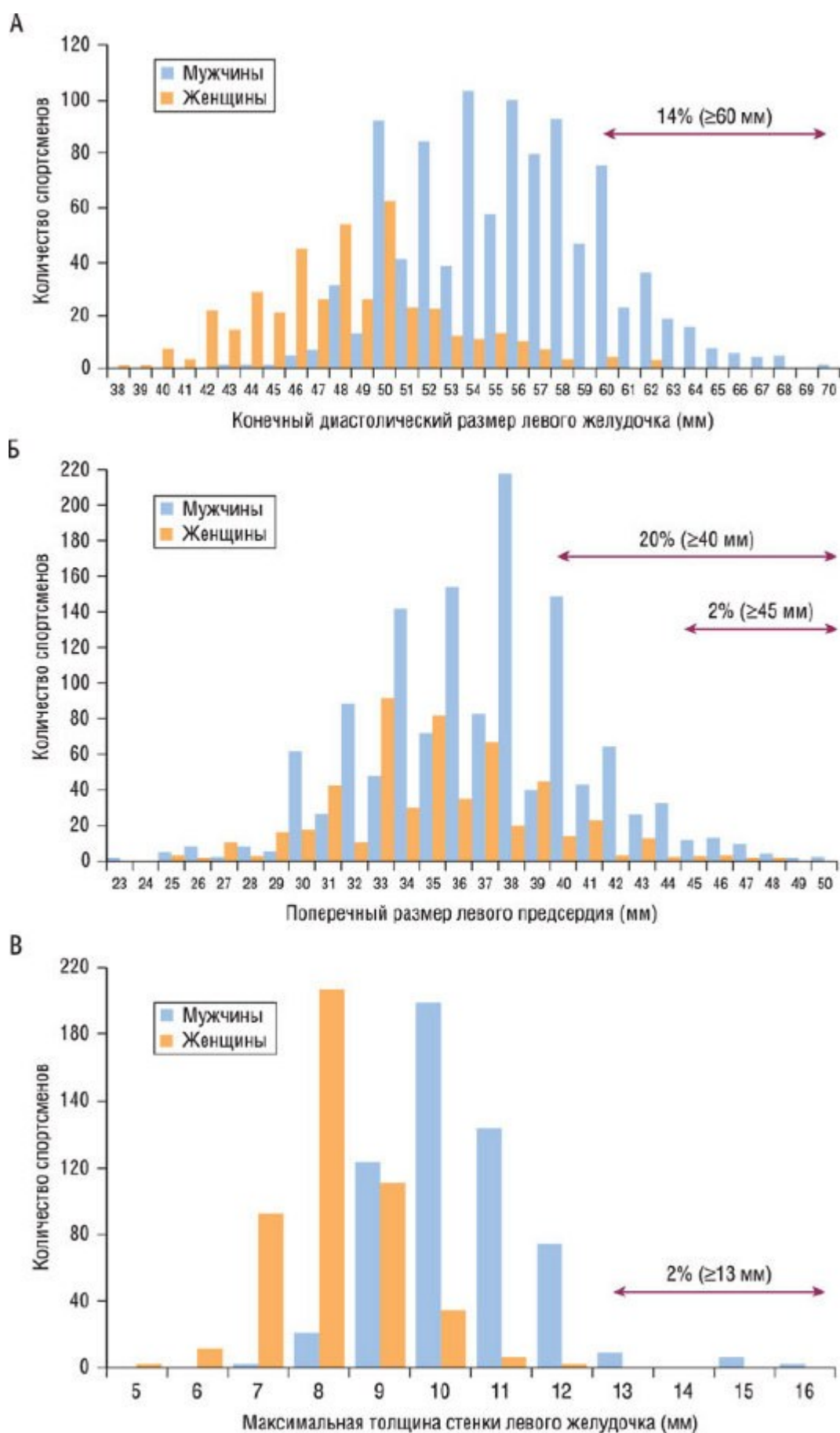


Рис. 32.1. Распределение размеров сердца в больших популяциях высокотренированных спортсменов (мужчин и женщин). А - КСР полости ЛЖ, у 14% спортсменов обнаруживают увеличение до 60-70 мм. Б - поперечный размер ЛП, у 20% спортсменов поперечный размер

ЛП составляет 40 мм. В - максимальная толщина стенки ЛЖ, у 2% мужчин и толщина стенки равна 13 мм. Изменено: Maron B.J., Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death // Circulation. - 2006. - N. 114. - P. 1633-1644.

Хотя кратковременная спортивная деятельность не вызывает изменений размеров сердца, продолжительные тренировки обычно ассоциированы с ремоделированием ЛЖ. Морфологические изменения зависят от типа выполняемой нагрузки [22, 23]. Высокоинтенсивная динамическая (изотоническая) нагрузка, характерная для видов спорта, развивающих выносливость (например, бег на длинные дистанции и велосипедный спорт), обычно приводит к увеличению абсолютных размеров желудочков с пропорциональным увеличением толщины стенок (эксцентрическая гипертрофия). Такой тип изменений желудочков необходим для адаптации к объемной перегрузке, связанной с исключительно выраженным повышением сердечного выброса во время выполнения работы. Напротив, высокоинтенсивная статическая (изометрическая) нагрузка (например, пауэрлифтинг и реслинг) приводит к увеличению массы ЛЖ без увеличения размера полости (концентрическая гипертрофия) в ответ на изолированную перегрузку давлением, развивающуюся вследствие очень значимого повышения АД во время занятий. У спортсменов, комбинирующих высокоинтенсивную статическую и динамическую нагрузку (например, у гребцов и каноистов), развиваются промежуточные морфофункциональные изменения. Адаптивная гипертрофия ЛЖ обычно симметрична (т.е. утолщение МЖП и задней стенки выражено в одинаковой степени), развивается достаточно рано после начала спортивной деятельности и регрессирует в течение нескольких недель после прекращения. ЭКГ спортсменов обычно характеризуется синусовой брадикардией (аритмией), увеличением вольтажа комплекса QRS и признаками ранней реполяризации (см. главу 2) [16, 30]. Дисциплины, развивающие выносливость (например, велосипедные и лыжные гонки, гребля/каноэ), вызывают более выраженное ремоделирование сердца и более заметные изменения на ЭКГ (синусовая брадикардия и увеличение вольтажа комплекса QRS).

Структурные и электрофизиологические изменения, обнаруживаемые при спортивном сердце, могут частично совпадать с признаками ССЗ, связанных с высоким риском внезапной смерти во время занятий спортом. Таким образом, возникает необходимость установления точного диагноза [15, 30]. Распознавание отклонений ЭКГ от физиологических адаптивных изменений, обусловленных спортом, обязательно для дифференциальной диагностики спортивного сердца и кардиомиопатии. Недавно проведенное исследование [27] продемонстрировало, что гипертрофию ЛЖ обнаруживают почти у 20% темнокожих спортсменов, по сравнению с 4% светлокожих. У 3% темнокожих спортсменов (но ни у одного из представителей белой расы) отмечают значительное увеличение толщины стенок ЛЖ (более 15 мм), которое может соответствовать начальной степени гипертрофической кардиомиопатии. Кроме того, у темнокожих спортсменов чаще обнаруживают более выраженные изменения ЭКГ, включающие гипертрофию ЛЖ с количественными диагностическими критериями и синдром ранней реполяризации, который отражает большую выраженность гипертрофии ЛЖ, связанную со спортивной деятельностью и (или) повышенную чувствительность блуждающего нерва [27, 28].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ

Внезапная неожиданная смерть спортсменов - всегда заметное и трагическое событие, обескураживающее членов семьи погибшего, других спортсменов, спортивных врачей и общество в целом [9, 31, 32]. Внезапная смерть спортсменов вызывает огромный резонанс в средствах массовой информации, поскольку она происходит с очевидно здоровыми людьми, которые становятся кумирами и составляют наиболее здоровую часть населения. Каждый из нас подсознательно интересуется тем, что могло бы предотвратить эту смерть.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Точная оценка распространенности внезапной смерти среди спортсменов затруднена ретроспективным характером большинства проведенных аналитических исследований. Встречаемость внезапной смерти, к счастью, невелика и варьирует среди спортсменов разных групп. У очевидно здоровых взрослых индивидуумов (в возрасте старше 35 лет), бегунов или марафонцев, исчисляемая частота фатальных событий, связанных со спортивной деятельностью, колеблется в пределах от 1:15 000 до 1:50 000 [33]. В сравнении с этим у молодых профессиональных спортсменов (в возрасте младше 35 лет) смертельные случаи регистрируют гораздо реже. С.П. Ван Камп (S.P. Van Camp) и соавт., [34] проведя общенациональный опрос, определили, что распространенность внезапной сердечно-сосудистой смерти (ВСС) среди спортсменов, выступающих в командах школ и колледжей США, составляет 0,4 случая на 100 тыс. спортсменов в год. Б. Дж. Марон (B.J. Maron) и соавт. [35] продемонстрировали, что распространенность ВСС среди школьников и студентов колледжей Миннесоты, занимающихся

спортом (возраст от 13 до 19 лет, в среднем - 16 лет), составляет 0,2 случая на 100 тыс. соревнований в целом и 0,35 - при перерасчете на лиц мужского пола (0,46 случая на 100 тыс. человек в год в целом и 0,77 случая для мужчин). Проспективное популяционное исследование, проведенное в итальянском административном регионе Венето, показало, что внезапная смерть от всех причин каждый год происходит у 2,3 из 100 тыс. спортсменов (2,62 случая у мужчин и 1,07 - у женщин), а от сердечно-сосудистых причин - у 2,1 из 100 тыс. спортсменов [36].

Риск внезапной смерти у спортсменов увеличивается с возрастом, в большей степени - среди мужчин [32, 33, 36]. Этим можно объяснить то, почему смертность, установленная в итальянском исследовании, намного превышает аналогичные показатели, полученные в США. По сравнению с американской исследуемой популяцией итальянские спортсмены были старше (12-35 против 12-24 лет) и представлены преимущественно мужчинами (82 против 65%).

Заметное преобладание спортсменов-мужчин, умерших внезапно (соотношение мужчин и женщин приближено к 10:1), было объяснено большей вовлеченностью в соревновательный спорт мужского населения, а также более интенсивной физической нагрузкой и уровнем спортивных достижений у них. Более того, было показано, что мужской пол - независимый предиктор риска внезапной смерти, связанной со спортивной деятельностью, вероятно из-за преобладания и (или) большей фенотипической экспрессии у молодых мужчин ССЗ, способных привести к аритмической остановке сердца, таких как кардиомиопатии и ранняя ИБС [36-38].

РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 30)

Смерть обычно происходит либо во время (80%), либо после (20%) спортивных мероприятий. Это свидетельствует о том, что участие в соревновательном спорте повышает вероятность остановки сердца [31]. Соотношение риск/польза от физической нагрузки отличается у взрослых и юных спортсменов [4, 39]. Это можно объяснить различным состоянием сердечно-сосудистой системы в этих двух возрастных группах (табл. 32.2). ИБС - наиболее частая причина внезапной смерти у взрослых и пожилых лиц [40, 41]. Некоторые эпидемиологические исследования оценивали зависимость между физическими нагрузками и риском возникновения внезапных коронарных событий в популяции людей среднего и пожилого возраста, у которых физическую активность можно рассматривать как "палку о двух концах" [4, 39, 42]. Доступные свидетельства указывают на то, что тяжелая нагрузка резко повышает число случаев остановки сердца и ИМ у индивидуумов, занимающихся спортом нерегулярно. В сравнении с этим эпидемиологические исследования поддерживают концепцию о том, что регулярная физическая активность в течение длительного времени может предотвращать возникновение ССЗ [4, 43-46]. Относительный риск возникновения остановки сердца или ИМ выше во время нагрузки, чем в покое, но общая распространенность остановки сердца снижается вместе с увеличением уровня нагрузок. Регулярные нагрузки предотвращают развитие и прогрессирование атеросклероза и ИБС посредством благоприятного влияния на метаболизм липидов и снижения массы тела, а также стабилизируют развитие атеросклеротических бляшек и электрическую активность миокарда [4, 39].

Таблица 32.2. Сердечно-сосудистые причины внезапной смерти, ассоциированной с занятиями спортом

Возраст ≥35 лет
ИБС
Возраст младше 35 лет
Гипертрофическая кардиомиопатия
Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ
Врожденные аномалии венечных артерий
Миокардит
Разрыв аорты

Клапанные пороки сердца
Синдромы предвозбуждения
Заболевания проводящей системы сердца
Каналопатии
Врожденные пороки сердца (оперированные или неоперированные)

В отличие от взрослых, у молодых профессиональных спортсменов (в возрасте ≤ 35 лет) субстратом для возникновения внезапной смерти может стать широкий спектр сердечно-сосудистых состояний, включая врожденные пороки сердца и наследственные заболевания [9, 10, 32, 47-55]. Итальянское проспективное исследование продемонстрировало, что спортсмены подросткового и молодого возраста имеют в 2,8 раза больший риск развития ВСС по сравнению с ровесниками, не занимающимися спортом [36] (рис. 32.2). Тем не менее спорт не служит непосредственной причиной повышенной смертности, а провоцирует остановку сердца у спортсменов, имеющих скрытые ССЗ, предрасполагающие к возникновению жизнеопасных желудочковых нарушений ритма во время нагрузки. Это требует проведения систематических обследований людей подросткового и молодого возраста, начинающих спортивную карьеру, с целью раннего обнаружения тех из них, кто имеет потенциально опасные ССЗ, и их спасения от внезапной смерти.

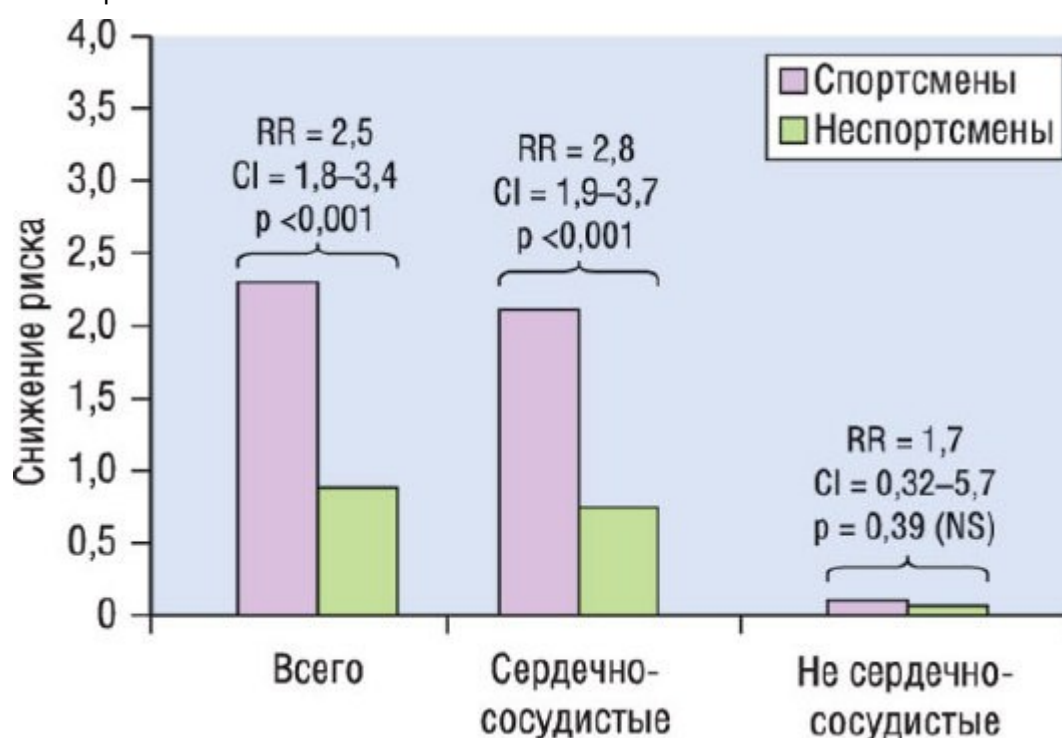
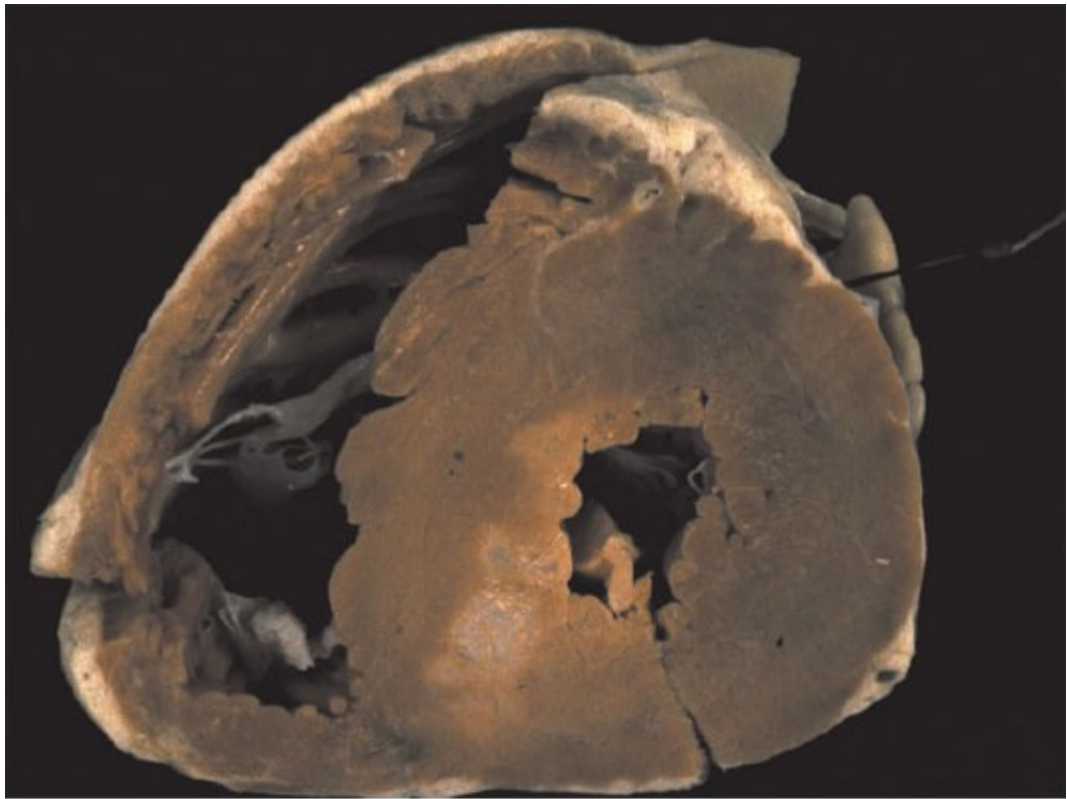


Рис. 32.2. Заболеваемость и относительный риск (RR) внезапной смерти среди молодых спортсменов и неспортсменов от общего числа, сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин. Изменено (с разрешения): Corrado D., Migliore F., Basso C. et al. Exercise and the risk of sudden cardiac death // Herz. - 2006. - N. 31. - P. 553-558.

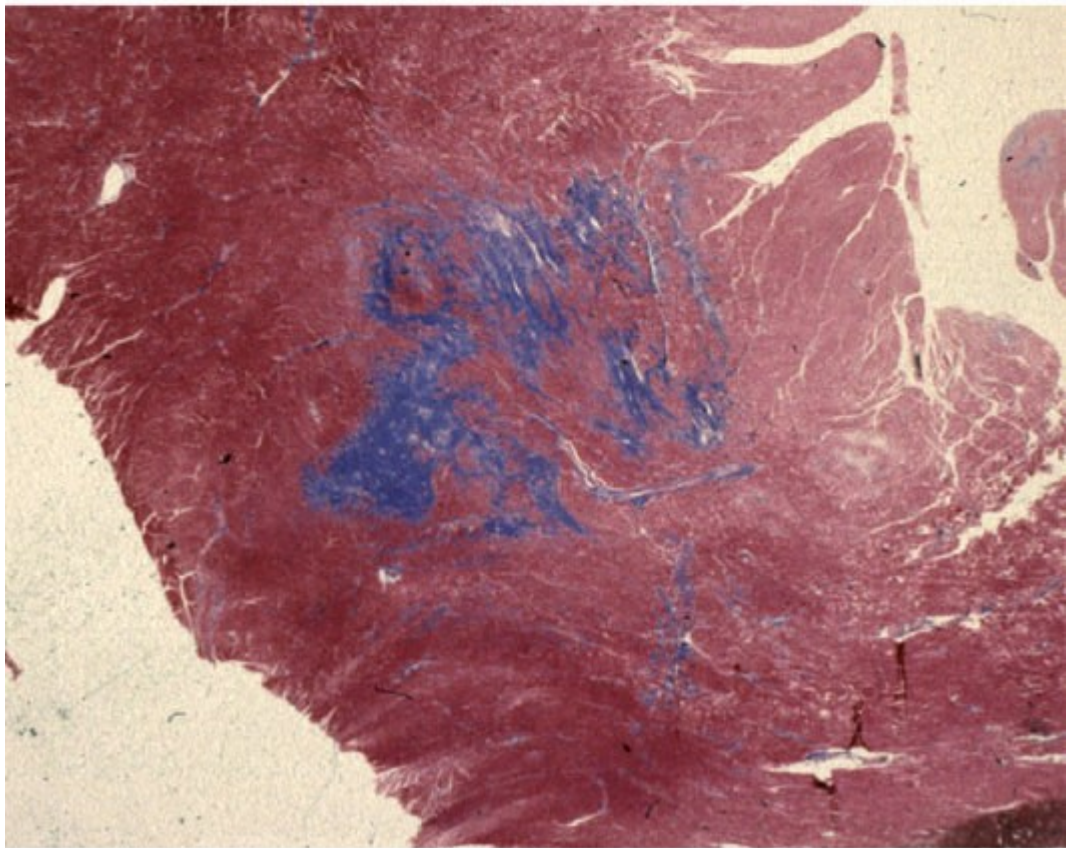
ПРИЧИНЫ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Подавляющее большинство спортсменов, умерших внезапно, имели органические заболевания сердца, послужившие субстратом для возникновения ЖТ и ФЖ, приведших к остановке сердца. Как показано в табл. 32.2, причины внезапной смерти зависят от возраста спортсменов. ИБС (см. главу 17) служит причиной смерти подавляющего большинства взрослых индивидуумов (возраст старше 35 лет) [40, 41, 56-59], тогда как кардиомиопатии лидируют в качестве причины остановки сердца, связанной со спортом, у более молодых спортсменов [32, 47-55]. Установлено, что гипертрофическая кардиомиопатия (см. главу 18) регистрируют более чем в трети фатальных

случаев на территории США [32, 52, 60-63] (рис. 32.3), а аритмогенную кардиомиопатию ПЖ (см. главы 9 и 18) - приблизительно в четверти случаев в регионе Венето [10, 36, 38, 50, 64-68] (рис. 32.4). Другими субстратами для возникновения внезапной смерти, связанной со спортом, у молодых считают раннюю ИБС [37, 59] (рис. 32.5), пороки развития венечных артерий [48, 49, 51] (рис. 32.6), миокардит [36, 55, 69], дилатационную кардиомиопатию, ПМК, болезни проводящей системы сердца и WPW-синдром [10, 36, 49, 53] (см. главу 28).



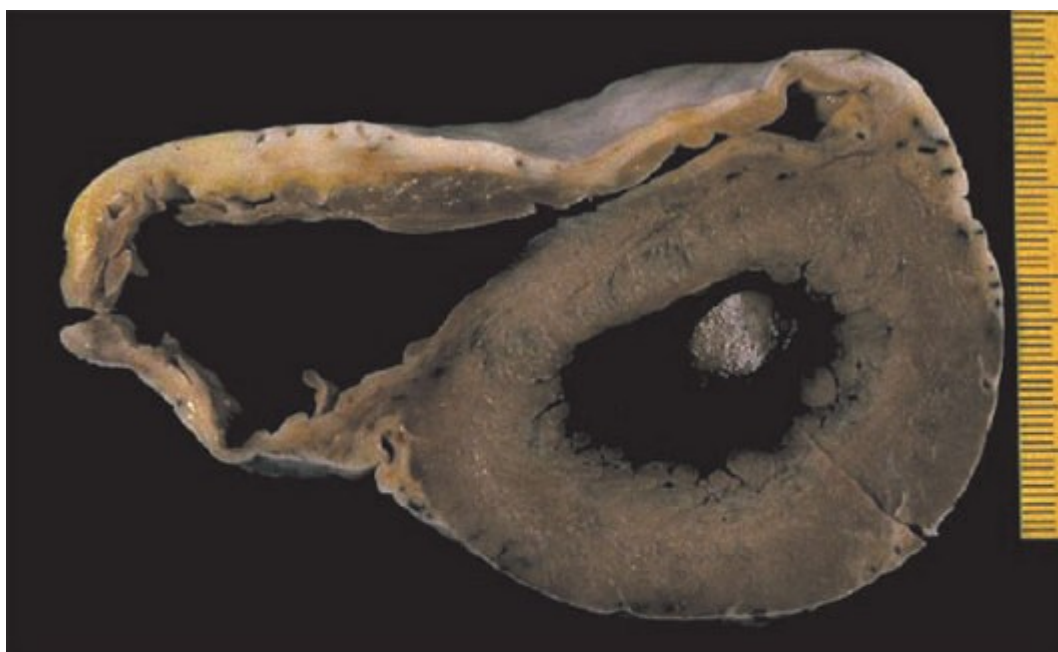
А



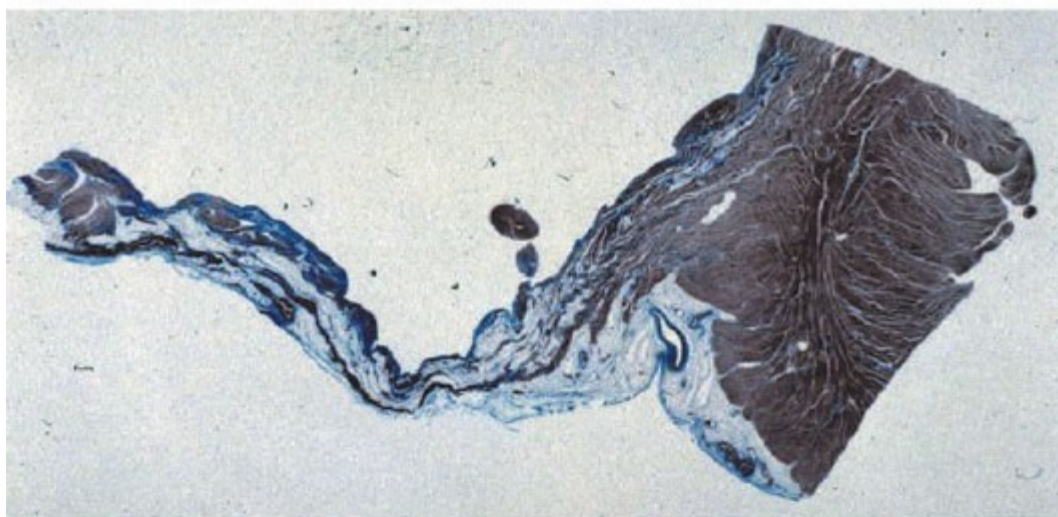
Б

Рис. 32.3. 15-летний внезапно умерший баскетболист. А - на ЭхоКГ-изображении ЛЖ в поперечной позиции показана массивная гипертрофия и обширный рубец в заднеперегородочной области. Б - на соответствующей панорамной гистологической секции показан интрасептальный фиброз по типу замещения (окраска азаном,

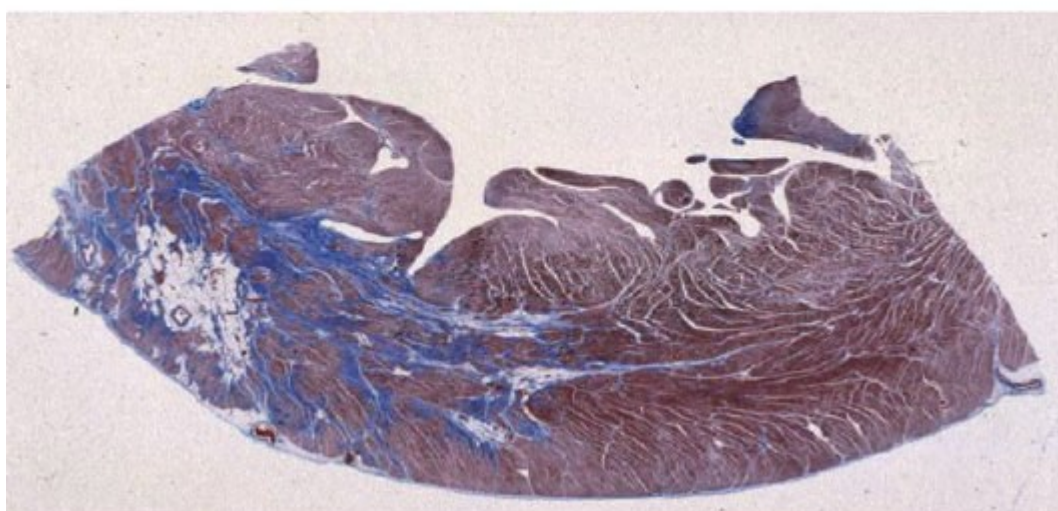
оригинальное увеличение ×3). Изменено (с разрешения): Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: pathologic evidence of ischemic damage in young sudden death victims // Hum. Pathol. - 2000. - N. 31. - P. 988-998.



A



Б



B

Рис. 32.4. 17-летний внезапно умерший футболист. А - поперечный срез сердца с инфундибулярной и нижней субтрикуспидальной аневризмами. Б - на панорамном гистологическом срезе аневризмы нижнего региона видно истончение стенки с фиброзно-жировым замещением миокарда ПЖ (окраска азаном, оригинальное увеличение $\times 2,5$). В - на панорамном гистологическом срезе ЛЖ - фиброзно-жировое замещение миокарда (окраска азаном, оригинальное увеличение $\times 2,5$). Изменено: Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? // Circulation. - 1996. - N. 94. - P. 983-991.

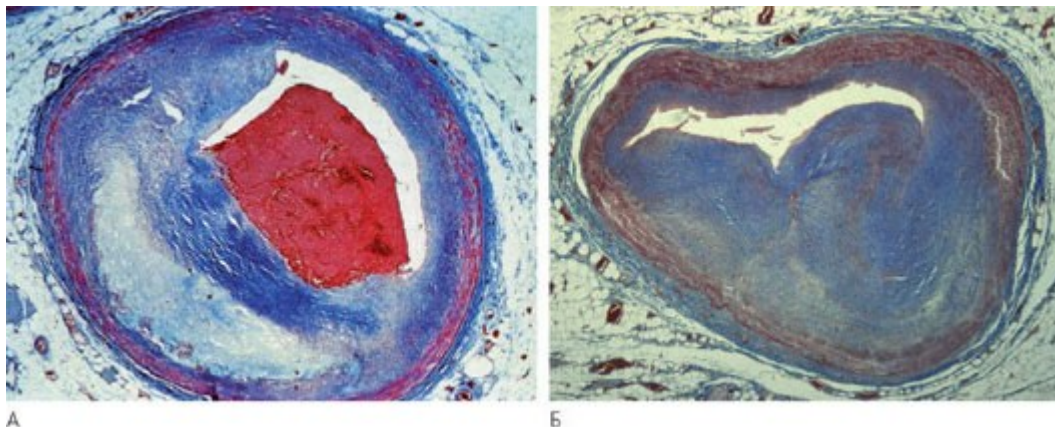


Рис. 32.5. 33-летний внезапно умерший спортсмен. А - свежий окклюзирующий тромбоз проксимальной передней нисходящей венечной артерии образовался на эксцентричной атеросклеротической бляшке с большим липидным ядром (окраска азаном, оригинальное увеличение $\times 2,5$). 30-летний внезапно умерший спортсмен. Б - на поперечном срезе проксимальной левой передней нисходящей венечной артерии показана обтурирующая просвет фиброзная бляшка (окраска азаном, оригинальное увеличение $\times 2,5$). Изменено: Corrado D., Basso C., Poletti A. et al. Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? // Circulation. - 1994. - N. 90. - P. 2315-2323.

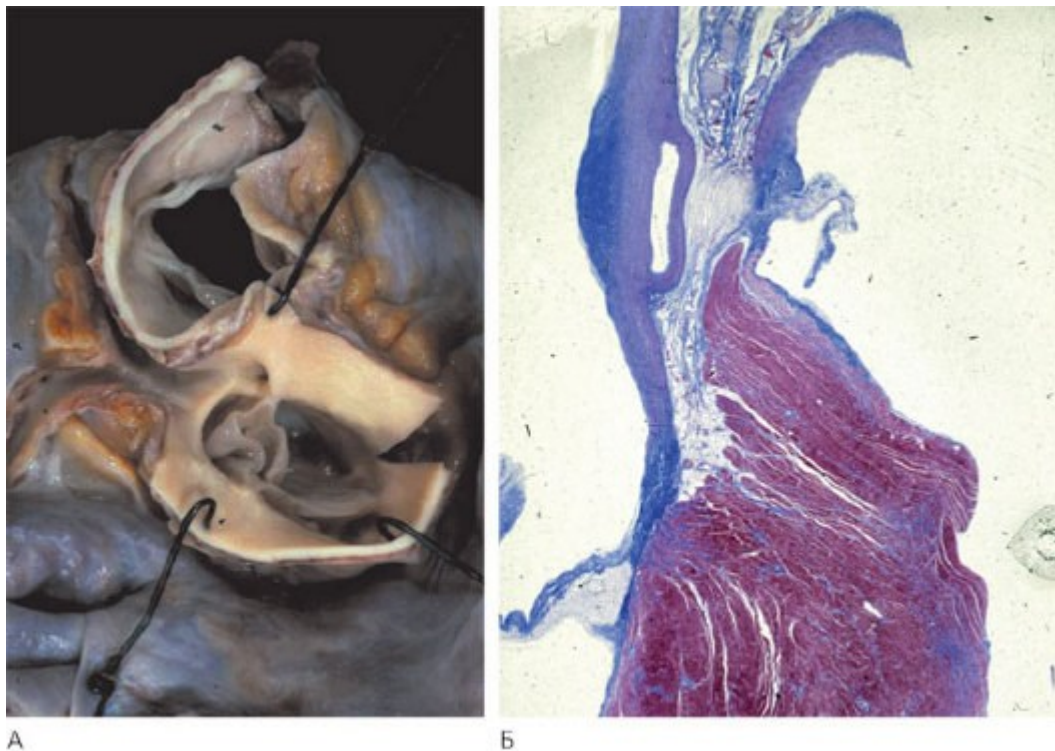


Рис. 32.6. 22-летний внезапно умерший футболист. А - вид корня аорты, на котором показано устье правой венечной артерии, исходящее из левого коронарного синуса. Б - гистологический срез проксимальной правой венечной артерии, которая проходит в толще аортальной стенки (интрамуральный ход) и имеет щелевидный просвет (окраска азаном, оригинальное увеличение $\times 10$). Изменено: Corrado D., Thiene G., Nava A. et al. Sudden death in

young competitive athletes: clinico-pathologic correlations in 22 cases // Am. J. Med. - 1990. - N. 89. P. 588-596.

Примерно 2-5% процентов молодых людей и спортсменов, умерших внезапно, не имели каких-либо данных об органических заболеваниях сердца (см. главы 9 и 30), а причиной его остановки, видимо, послужили первичные электрофизиологические нарушения, такие как наследственные дефекты ионных каналов (каналопатии) [36, 55], включая синдромы длинного и короткого интервала Q-T [70], синдром Бругада [54, 71, 72] и катехоламинергическую полиморфную ЖТ [73].

Внезапная смерть может быть обусловлена неаритмическим механизмом, а, например, спонтанным разрывом аорты - осложнением синдрома Марфана (см. главу 31), двусторчатого АК (см. главу 21) [49] или некардиальными заболеваниями (например, бронхиальной астмой или разрывом аневризматически измененного сосуда головного мозга) [36].

Тупая, непроникающая, и часто выглядящая безобидной травма прекардиальной области даже без повреждения ребер, грудины и собственно сердца [74-77] (см. главу 30) может послужить триггером фибрилляции желудочков (ФЖ).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Профилактические медицинские обследования людей, занимающихся спортом, позволяют идентифицировать тех из них, кто не предъявляет каких-либо жалоб, но имеет потенциально опасные патологические изменения сердечно-сосудистой системы. Это помогает снизить риск развития внезапной смерти во время спортивной деятельности [78-86].

ИТАЛЬЯНСКИЙ ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Италия - единственная страна в мире, где законодательно закреплена необходимость клинического обследования каждого человека, приступающего к профессиональной спортивной деятельности [83-85]. Национальная программа профилактического обследования кандидатов, основанная на регистрации 12-канальной ЭКГ, действует уже более 25 лет [47, 68, 84-86]. Ежегодно такому обследованию подвергается около 6 млн граждан всех возрастов, что составляет примерно 10% всего населения Италии. Схема, иллюстрирующая алгоритм выполнения итальянского протокола обследования, приведена на рис. 32.7. Первичное обследование сердечно-сосудистой системы состоит из сбора полного персонального и семейного анамнеза, физикального обследования, включающего измерение АД, и регистрации 12-канальной ЭКГ. Обследование спортсменов выполняют специально подготовленные врачи, способные обнаружить клинические симптомы и признаки ССЗ, ассоциированных с риском внезапной смерти, связанной с физической нагрузкой. В Италии врачи, ответственные за обследование и допуск спортсменов к соревнованиям, проходят четырехлетнее обучение спортивной медицине и кардиологии в очной форме. Такие специалисты работают в центрах спортивной медицины, занимающихся только периодическим обследованием спортсменов. Наблюдение начинается с момента старта профессиональной карьеры, что для большинства дисциплин соответствует 12-14-летнему возрасту. Обследование спортсменов повторяют каждые 1-2 года для того, чтобы вовремя диагностировать прогрессирование некоторых заболеваний.

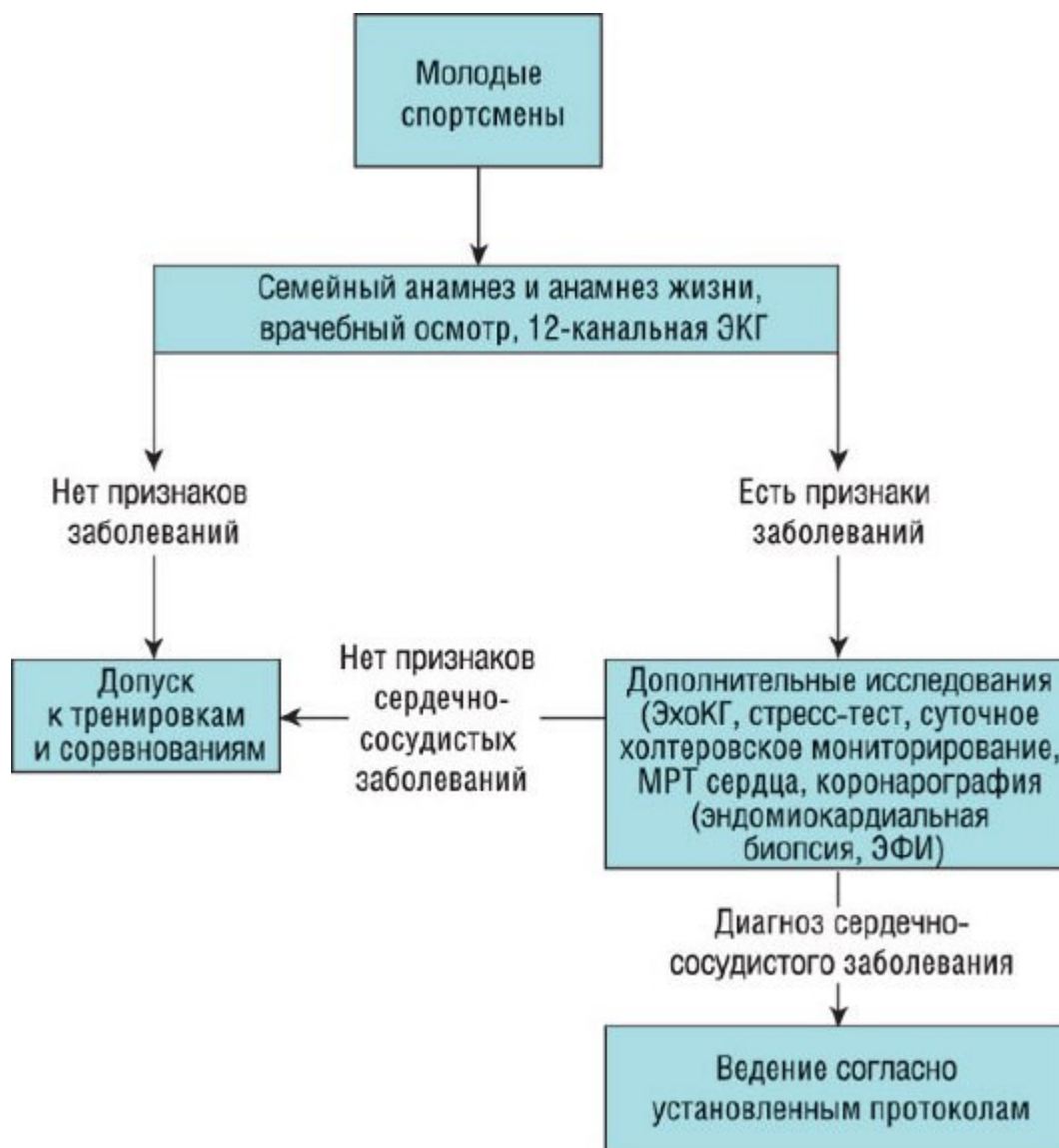


Рис. 32.7. Итальянский протокол сердечно-сосудистого скрининга молодых спортсменов (схема): ангио/ЭМБ, контрастная ангиография (эндомиокардиальная биопсия). Изменено (с разрешения): Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 516-524.

АНАМНЕЗ

Большинство состояний, предрасполагающих к внезапной смерти во время физических нагрузок, - генетически обусловленные заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Именно поэтому нельзя недооценивать важность подробного сбора семейного анамнеза у спортсменов. На существование этих состояний семейный анамнез может указывать в случае обнаружения у близких родственников спортсменов раннего развития сердечных приступов, наступления внезапной смерти (в возрасте младше 55 лет у мужчин и младше 65 лет у женщин), наличия у них кардиомиопатий, синдромов Марфана, Бругада, удлиненного интервала Q-T, серьезных нарушений ритма, ИБС и других инвалидизирующих ССЗ. При опросе самого спортсмена подозрительными данными считают указания на боль или дискомфорт в грудной клетке во время нагрузки, предобморочные и обморочные состояния, неритмичное сердцебиение, а также одышку или усталость, не соответствующие уровню нагрузки.

ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Неблагоприятными находками при физикальном обследовании считают изменения опорно-двигательного аппарата и глаз, свидетельствующие в пользу синдрома Марфана, слабый и медленный пульс на бедренной артерии, при аускультации сердца - мезо- и позднесистолический щелчки, усиленный или раздвоенный II тон, фиксированное расщепление II тона, остающееся неизменным во время дыхательного цикла, значимые шумы сердца (диастолические и систолические, $\geq 2/6$ по шкале градаций громкости); неритмичное сердцебиение, повышенное АД на плечевой артерии (более 140/90 мм рт.ст. при более чем одном измерении).

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

При регистрации ЭКГ в 12 отведениях необходимо обращать особое внимание на изменения, перечисленные в табл. 32.3. Если их обнаруживают при первичном обследовании кандидатов в профессиональные спортсмены, требуется проведение дополнительных неинвазивных исследований, таких как ЭхоКГ, ХМ и проба с физической нагрузкой. При получении неоднозначных результатов для подтверждения или опровержения предполагаемых ССЗ может понадобиться выполнение инвазивных исследований: вентрикулографии, коронарографии, эндомиокардиальной биопсии и ЭФИ. Со спортсменами, у которых в результате обследования были обнаружены состояния сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с потенциальным риском внезапной смерти во время физической нагрузки, поступают в соответствии с существующими рекомендациями, определяющими пригодность к спортивной деятельности [87, 88].

Таблица 32.3. Электрокардиографические признаки заболеваний сердца, обнаруживаемые при профилактических осмотрах молодых профессиональных спортсменов*

Заболевание	Интервал Q-Tc	Зубец P	Интервал P-R	Комплекс QRS	Интервал S-T	Зубец T	Нарушения ритма
Гипертрофическая кардиомиопатия	Нормальный	Увеличение ЛП	Нормальный	Увеличенный вольтаж в средних левых грудных отведениях; патологические зубцы Q в нижних и (или) боковых отведениях; отклонение электрической оси влево, БЛНПГ; Δ-волна	Косонисходящий (косовосходящий)	Инвертирован в средних и левых грудных отведениях; большой и отрицательный при "апикальном" варианте	ФП; ЖЭС; ЖТ
Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Расширен более 110 мс в правых грудных отведениях; эпсилон-волна в правых грудных отведениях; вольтаж снижен $\leq 0,5$ мВ в стандартных отведениях; БПНПГ	Косовосходящий в правых грудных отведениях	Инвертирован в правых грудных отведениях	ЖЭС с БЛНПГ; (ЖТ с БЛНПГ)

Дилатационная кардиомиопатия	Нормальный	Увеличение ЛП	Удлинен $\geq 0,21$ с	БЛНПГ	Косонисходящий (косовосходящий)	Инвертирован в нижних и (или) боковых отведениях	ЖЭС (ЖТ)
Миокардит	Удлинен	Нормальный	Удлинен $\geq 0,21$ с	Патологические зубцы Q	Косонисходящий или косовосходящий	Инвертирован в ≥ 2 отведениях	Предсердные аритмии; ЖЭС; АВ-блокада II или III степени (ЖТ)
Синдром удлиненного интервала Q-T	Удлинен более 440 мс у мужчин и более 460 мс у женщин	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Расщепленный или двухфазный во всех отведениях	ЖЭС (двунаправленная ЖТ)
Синдром Бругада	Нормальный	Нормальный	Удлинен $\geq 0,21$ с	Признак $S_I-S_{II}-S_{III}$; (БЛНПГ/отклонение электрической оси влево)	Косовосходящий "сводчатый" в правых грудных отведениях	Инвертирован в правых грудных отведениях	Полиморфная ЖТ; ФП; синусовая брадикардия
Болезнь Ленегра	Нормальный	Нормальный	Удлинен $\geq 0,21$ с	БЛНПГ (отклонение ЭОС влево); БЛНПГ	Нормальный	Вторичные изменения	АВ-блокада II или III степени
Синдром укороченного интервала Q-T	Укорочен менее 300 мс	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	ФП (полиморфная ЖТ)
Синдром предвозбуждения желудочков (WPW)	Нормальный	Нормальный	Укорочен менее 0,12 с	Δ -волна	Вторичные изменения	Вторичные изменения	НЖТ; ФП
Патологические изменения венечных артерий**	(Удлинен)	Нормальный	Нормальный	Патологические зубцы Q***	Косонисходящий или косовосходящий	Инвертирован в ≥ 2 отведениях	ЖЭС (ЖТ)

* - менее распространенные или необычные ЭКГ-признаки указаны в скобках.

** - патология венечных артерий либо ранний атеросклероз, либо врожденные аномалии венечных артерий.

*** - патологические зубцы Q (см. табл. 32.3); $Q-T_c$ - интервал $Q-T$, скорректированный относительно ЧСС посредством формулы Базетта.

Примечания. Изменено (с разрешения): Corrado D., Pelliccia A., Bjørnstad H.H. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 516-524.

Итальянский протокол был рекомендован Рабочей группой по спортивной кардиологии Европейского общества кардиологов в качестве наиболее приемлемого алгоритма обследования молодых профессиональных спортсменов [85].

ЦЕННОСТЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ У СПОРТСМЕНОВ

По данным многих исследований [32, 34, 58, 60, 61], гипертрофическая кардиомиопатия - наиболее частая причина внезапной смерти молодых спортсменов (до 40% всех смертей, случившихся во время соревнований, проходивших в США). Хотя ЭхоКГ - основной метод диагностики гипертрофической кардиомиопатии, ее использование в качестве скринингового метода обследования всех спортсменов признано дорогим и непрактичным [79]. Итальянский опыт показывает, что протокол, основанный на анализе ЭКГ, в дополнение к сведениям из анамнеза и данным физикального обследования позволяет успешно диагностировать гипертрофическую кардиомиопатию у спортсменов. Среди 33 735 спортсменов, прошедших профилактическое обследование в Центре спортивной медицины Падуи в период с 1979 по 1996 г., у 22 (0,07%) были обнаружены однозначные клинические и ЭхоКГ-признаки гипертрофической кардиомиопатии [47]. Абсолютное значение чувствительности использованных для ее диагностики методов у молодых спортсменов не может быть определено по результатам этого исследования, поскольку в нем не были систематизированы и оценены ЭхоКГ-данные. Тем не менее установленная распространенность заболевания среди спортсменов итальянского региона Венето, полученная при сборе анамнеза, физикальном обследовании и анализе ЭКГ, оказалась сопоставимой с результатом в 0,1%, полученным при ЭхоКГ светлокожих спортсменов того же возраста в США [89]. Это означает, что итальянский протокол оценки молодых спортсменов, основанный на регистрации 12-канальной ЭКГ, может быть таким же эффективным, как и скрининг, проводимый с использованием ЭхоКГ.

Стандартная 12-канальная ЭКГ дает возможность обнаружить или заподозрить существование других потенциально летальных состояний (в дополнение к гипертрофической кардиомиопатии), манифестирующих с изменений ЭКГ, таких как аритмогенная кардиомиопатия ПЖ, дилатационная кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала $Q-T$, болезнь Ленегра, синдром Бругада, синдром укороченного интервала $Q-T$ и WPW-синдром (см. табл. 32.3). В целом эти состояния диагностируют в 60% всех случаев внезапной смерти у молодых профессиональных спортсменов [32, 36, 47, 61, 68].

Возможность идентификации у профессиональных спортсменов преждевременного атеросклероза и (или) аномалий развития венечных артерий ограничена недостаточной информативностью ЭКГ в покое для диагностики ишемии миокарда [37, 48, 51]. По некоторым данным, около четверти юных спортсменов, погибших от заболеваний венечных артерий, имели тревожные симптомы и (или) изменения на ЭКГ во время профилактического обследования, что могло вызвать подозрение на заболевание сердца [47, 68].

ЭхоКГ в дополнение к основному протоколу, по-видимому, не повышает эффективность профилактических обследований с позиций диагностики гипертрофической кардиомиопатии. А. Пелличья (A. Pelliccia) и коллеги при рутинной ЭхоКГ не смогли обнаружить какие-либо ее признаки у 4450 спортсменов с высоким уровнем подготовки, у которых по данным ЭКГ было заподозрено это заболевание [63].

СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ БЛАГОДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

Анализ распространенности ВСС среди молодых профессиональных спортсменов региона Венето на протяжении 26 лет (1979-2004) продемонстрировал резкое снижение смертности после внедрения национальной скрининговой программы [68]. Ежегодная встречаемость ВСС среди спортсменов (рис. 32.8) снизилась на 89%, с 3,6 случая на 100 тыс. спортсменов в год в допрограммную эру (1979-1981) до 0,4 случая на 100 тыс. спортсменов в год после начала скрининга (1993-2004). Для сравнения, распространенность ВСС среди населения, не занимающегося спортом и не подвергающегося профилактическим осмотрам, в этот период времени существенно не изменилась. Снижение смертности началось после введения процедуры обязательного предварительного обследования, и этот показатель поддерживался на низком уровне на протяжении всего периода наблюдения. Большая доля этого результата может быть отнесена на счет уменьшения количества случаев ВСС от кардиомиопатий. Параллельный анализ данных о пригодности для спортивной деятельности обнаружил увеличение в два раза числа спортсменов, дисквалифицированных в связи с обнаружением у них какого-либо варианта кардиомиопатии (преимущественно гипертрофической и аритмогенной кардиомиопатии ПЖ).



Рис. 32.8. Ежегодная частота встречаемости ВСС на 100 тыс. человеко-лет среди обследованных спортсменов и необследованных неспортсменов в возрасте 12-35 лет в регионе Венето (Италия) с 1979 г. по 2004 г.: за время исследования (национальная программа профилактических осмотров была начата в 1982 г.) ежегодная частота встречаемости ВСС сократилась на 89% среди обследованных спортсменов ($p < 0,001$). Напротив, среди необследованных неспортсменов заболеваемость ВСС не изменилась со временем. Изменено (с разрешения): Corrado D., Basso C., Pavei A. et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program // JAMA. - 2006. - N. 296. - P. 1593-1601.

СООТНОШЕНИЕ ЗАТРАТ И РЕЗУЛЬТАТОВ

Скрининг больших групп спортсменов имеет значимые социально-экономические последствия. Стратегии внедрения скрининговой программы зависят от социально-экономической конъюнктуры, состояния культуры общества, а также от особенностей организации медицинской помощи в различных странах. В Италии этот процесс не встретил значительных препятствий благодаря организации Национальной системы здравоохранения, приоритетом которой служит профилактическое направление деятельности, а также специальным условиям финансирования программ, связанных с массовым обследованием сердечно-сосудистой системы [85, 86]. Стоимость профилактического осмотра одного спортсмена квалифицированным специалистом, включая сбор анамнеза, физикальное обследование и анализ ЭКГ, составляет около 30 евро (приблизительно 40 долларов США). Для спортсменов в возрасте младше 18 лет расходы частично компенсирует государство. Более того, стоимость дополнительного обследования спортсменов с подозрительными находками, обнаруженными при первичном осмотре, ниже, чем ожидаемая, из расчета, подразумевающего низкую специфичность 12-канальной ЭКГ. Количество спортсменов, требующих дополнительного обследования (обычно ЭхоКГ), не превысило 9% и вызвало лишь умеренное пропорциональное увеличение стоимости [47, 68] (рис. 32.9).

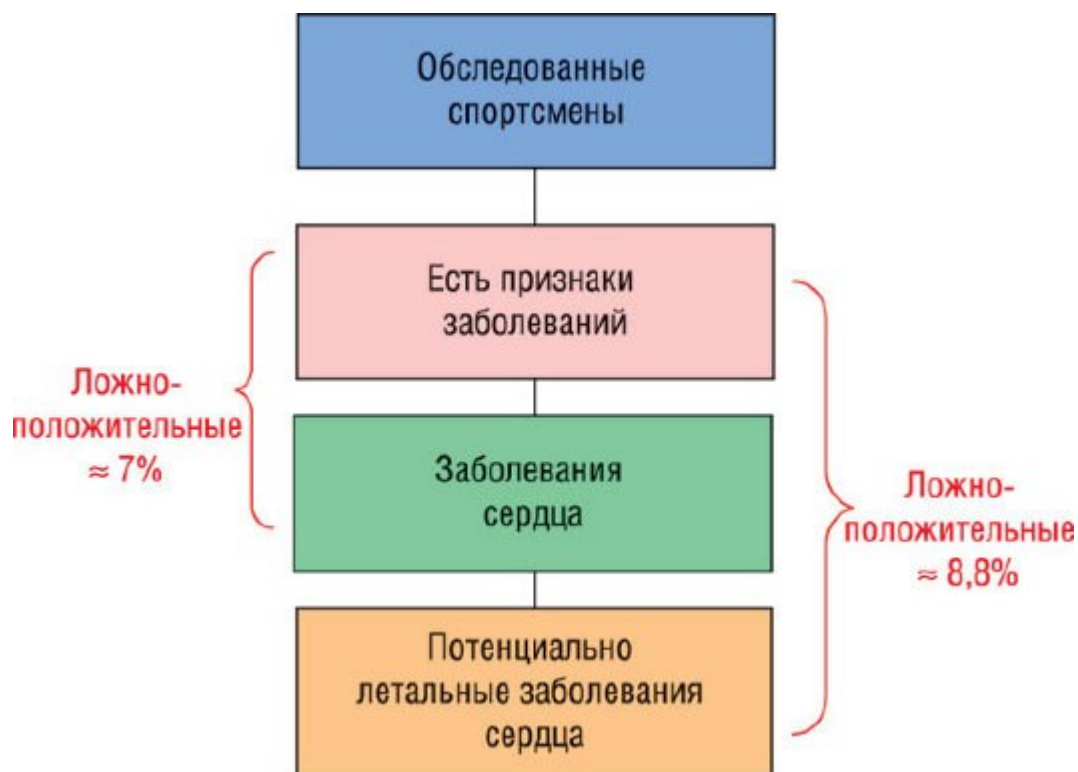


Рис. 32.9. Результаты профилактических осмотров, проведенных с 1982 по 2004 г. в Центре спортивной медицины в г. Падуа (Италия): из 42 386 первично обследованных спортсменов (собирали анамнез, провели физикальное обследование, выполнили 12-канальную ЭКГ) у 3914 (9%) были обнаружены признаки заболеваний, потребовавшие дальнейшего обследования, у 879 (2%) были диагностированы сердечно-сосудистые нарушения, а 91 человека дисквалифицировали в связи с потенциально летальными заболеваниями сердца. Доля ложноположительных результатов, т.е. спортсменов с нормальным сердцем, но обнаруженными при обследовании признаками заболеваний, составила 7% для всех ССЗ и 8,8% - для заболеваний сердца с высоким риском внезапной смерти во время занятий спортом.

При расчете общей стоимости профилактического обследования следует принимать во внимание стоимость инфраструктуры и обучения специалистов. Стратегиями внедрения скрининговых обследований должны заниматься люди, определяющие политику государства в сфере здравоохранения, разрабатывая вместе с поставщиками услуг программы развития, учитывающие специфику социально-экономической системы и другие особенности [86].

Молодой возраст обследуемых спортсменов и генетическая природа причин ВСС в этой возрастной группе оказывают существенное влияние на соотношение затрат и результатов скрининга. В отличие от пожилых пациентов с ИБС или ХСН, подростки и молодежь с диагностированными наследственными болезнями, предрасполагающими к развитию аритмической внезапной смерти, будут жить еще много лет благодаря ограничению физических нагрузок и профилактике возникновения жизнеопасных аритмий [90]. Это увеличение продолжительности жизни отражается на результатах анализа экономической эффективности и объясняет, почему стоимость ЭКГ-скрининга, рассчитанная на год спасенной жизни молодого человека, составляет много меньше 50 тыс. долларов США - суммы, которую традиционно считают порогом, свидетельствующим об экономической эффективности медицинской процедуры [91-94].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В США

Традиционно проводимое профилактическое обследование сердечно-сосудистой системы спортсменов в США включает сбор анамнеза (семейного и личного) и физикальное обследование без регистрации 12-канальной ЭКГ [78-82]. Такой алгоритм в настоящее время рекомендован Американской ассоциацией кардиологов с учетом представления об экономической неэффективности использования 12-канальной ЭКГ в качестве скринингового метода обследования большой популяции молодых спортсменов из-за его недостаточной специфичности [79]. Тем не менее стратегия скрининга, предложенная в США, обладает ограниченными

возможностями обнаружения потенциально летальных сердечно-сосудистых состояний у юных спортсменов. Ретроспективный анализ данных о внезапных смертях спортсменов из 134 школ и колледжей США показал, что на основании анамнеза и объективного обследования патологические изменения сердечно-сосудистой системы были заподозрены только у 3% из всех осмотренных спортсменов, и менее чем 1% был поставлен правильный диагноз [61]. Итальянская программа скрининга, включающая анализ ЭКГ, показала себя более эффективной. Так, из 22 дисквалифицированных спортсменов с гипертрофической кардиомиопатией, обнаруженной по данным ЭКГ при профилактическом обследовании в Центре спортивной медицины г. Падуа, только пятеро (23%) имели анамнез и симптомы, позволившие заподозрить заболевание [85, 86]. Этот факт свидетельствует о том, что ЭКГ-скрининг на 77% информативнее в диагностике гипертрофической кардиомиопатии по сравнению с протоколом США, ограничивающимся сбором анамнеза и физикальным обследованием.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ СПОРТСМЕНОВ

Традиционно считают, что в связи с низкой специфичностью ЭКГ - неинформативный инструмент диагностики ССЗ у спортсменов [16, 79]. Это мнение основано на:

- знании о том, что изменения ЭКГ часто встречаются у высококвалифицированных спортсменов и отражают электрические (структурные) адаптивные изменения сердца в ответ на физическую нагрузку;
- неправильном представлении о том, что большая часть патологических изменений ЭКГ у спортсменов в значительной мере совпадает с ЭКГ-симптомами ССЗ, ассоциированных с риском внезапной смерти [16, 30, 79, 95, 96].

Итальянский опыт длительного наблюдения спортсменов с систематической регистрацией ЭКГ позволил провести экстенсивный анализ распространенности, типов и определяющих факторов изменений ЭКГ в большой когорте спортсменов с разным уровнем подготовки, представляющих широкий спектр видов спорта [16, 47, 68, 97]. Результаты работы действительно опровергли устаревшую концепцию о низкой экономической эффективности ЭКГ-скрининга из-за большого количества ложноположительных результатов, которая была основана на данных предшествующих исследований, изучавших небольшие выборки высококвалифицированных спортсменов из нескольких видов спорта [95, 98].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

В табл. 32.4 изменения ЭКГ спортсменов разделены на две группы по следующим признакам: распространенность, связь с тренировками и высоким сердечно-сосудистым риском, необходимость проведения дальнейшего обследования для подтверждения (исключения) лежащих в их основе ССЗ.

Таблица 32.4. Классификация патологических изменений электрокардиограммы спортсменов

Распространенные и связанные с тренировками изменения ЭКГ	Нераспространенные и не связанные с тренировками изменения ЭКГ
<p>Синусовая брадикардия.</p> <p>АВ-блокада I степени.</p> <p>Неполная БПНПГ.</p> <p>Ранняя реполяризация.</p> <p>Изолированные вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ</p>	<p>Инверсия зубца T.</p> <p>Депрессия сегмента ST.</p> <p>Патологические зубцы Q.</p> <p>Увеличение ЛП.</p> <p>Отклонение ЭОС влево/блокада передней ветви ЛНПГ.</p> <p>Отклонение ЭОС вправо/ блокада задней ветви ЛНПГ.</p> <p>Гипертрофия ПЖ.</p> <p>Полная блокада ЛНПГ или ПНПГ.</p> <p>Предвозбуждение желудочков.</p> <p>Удлинённый или укороченный интервал Q-</p>

	<p><i>T.</i></p> <p>Изменения, похожие на синдром Бругада</p>
--	---

Примечание. Систематизировано с разрешения Corrado D., McKenna W.J. Appropriate interpretation of the athlete's electrocardiogram saves lives as well as money // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 1920-1922.

Спортивное сердце обычно (до 80%) характеризуется такими изменениями на ЭКГ, как синусовая брадикардия, АВ-блокада I степени (см. главу 27) и синдром ранней реполяризации (группа 1), связанными с физиологической адаптацией автономной нервной системы к тренировкам, т.е. с повышенным тонусом парасимпатической системы и уменьшением симпатической активности. Кроме того, при анализе ЭКГ спортсменов часто можно обнаружить признаки гипертрофии ЛЖ, отражающие физиологическое ремоделирование, заключающееся в утолщении стенок и увеличении объема полости. Хотя эти изменения с формальных позиций аномальны, они не подразумевают существование сердечно-сосудистых нарушений или повышение сердечно-сосудистого риска у спортсменов. Их следует четко дифференцировать с более редкими, не имеющими отношения к спортивным тренировкам, и зачастую подтверждающими наличие состояний, ассоциированных с высоким риском внезапной аритмической смерти, особенно кардиомиопатий и каналопатий (группа 2): изменения сегмента *ST* и зубца *T*, патологический зубец *Q*, нарушения внутрижелудочковой проводимости, синдромы предвозбуждения желудочков, удлиненного и короткого интервала *Q-T* (см. главу 9) и желудочковые аритмии (см. главу 30).

Данные ЭКГ следует оценивать с учетом пола, возраста, подготовленности спортсмена, данных семейного анамнеза и клинических симптомов. У спортсменов, не предъявляющих никаких жалоб, без анамнестических указаний на тяжелые ССЗ и случаи внезапной смерти у родственников, имеющих адаптивные изменения ЭКГ (группа 1), не следует проводить дополнительные исследования. Их можно допустить к участию в соревнованиях. Дополнительная диагностика требуется спортсменам с изменениями ЭКГ, не исключающими существование ССЗ (группа 2), и (или) неблагоприятными данными анамнеза и физикального обследования (см. рис. 32.7 и 32.9).

ПРАВИЛЬНАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ СПОРТСМЕНОВ

При профилактическом обследовании спортсменов, не предъявляющих жалоб, но имеющих изменения на ЭКГ, часто приходится проводить дифференциальную диагностику между гипертрофической кардиомиопатией и аритмогенной кардиомиопатией ПЖ (см. главу 18), которые служат основными причинами остановки сердца у спортсменов [9, 32, 34]. Опыт итальянских специалистов продемонстрировал исключительную важность надлежащей интерпретации изменений на ЭКГ для правильной оценки статуса сердечно-сосудистой системы и наблюдения профессиональных спортсменов [85, 87]. Неверная расшифровка ЭКГ неопытными врачами может привести к серьезным последствиям. Спортсмены могут быть направлены на дорогостоящие дополнительные исследования или необоснованно дисквалифицированы из-за изменений, укладывающихся в рамки спортивной нормы. Изменения ЭКГ при гипертрофической кардиомиопатии служат хорошим примером, поскольку они иногда частично совпадают с ЭКГ-находками у здоровых спортсменов. Обнаружение только количественных критериев гипертрофии ЛЖ (Соколова-Лайона или Корнелла) необычно для гипертрофической кардиомиопатии, так как она обычно сопровождается дополнительными неамплитудными критериями, такими как увеличение ЛП, отклонение ЭОС влево, изменения реполяризации в виде систолической перегрузки ЛЖ, увеличение времени внутреннего отклонения, инверсия зубца *T* и патологические зубцы *Q* [60, 99, 100] (рис. 32.10). Такие изменения ЭКГ необходимо четко дифференцировать с ЭКГ здоровых спортсменов, у которых физиологическая гипертрофия манифестирует изолированным увеличением амплитуды комплекса *QRS*, отклонением ЭОС сердца вправо, нормальными показателями депольаризации и реполяризации [16, 98, 101, 102]. Можно сделать вывод о том, что ЭхоЭКГ не рекомендована спортсменам с изолированным увеличением вольтажа комплекса *QRS*, и, напротив, обязательна для лиц, имеющих другие изменения ЭКГ, свидетельствующие о патологической гипертрофии ЛЖ, соответствующие симптомы, находки при физикальном исследовании или неблагоприятные данные семейного анамнеза.

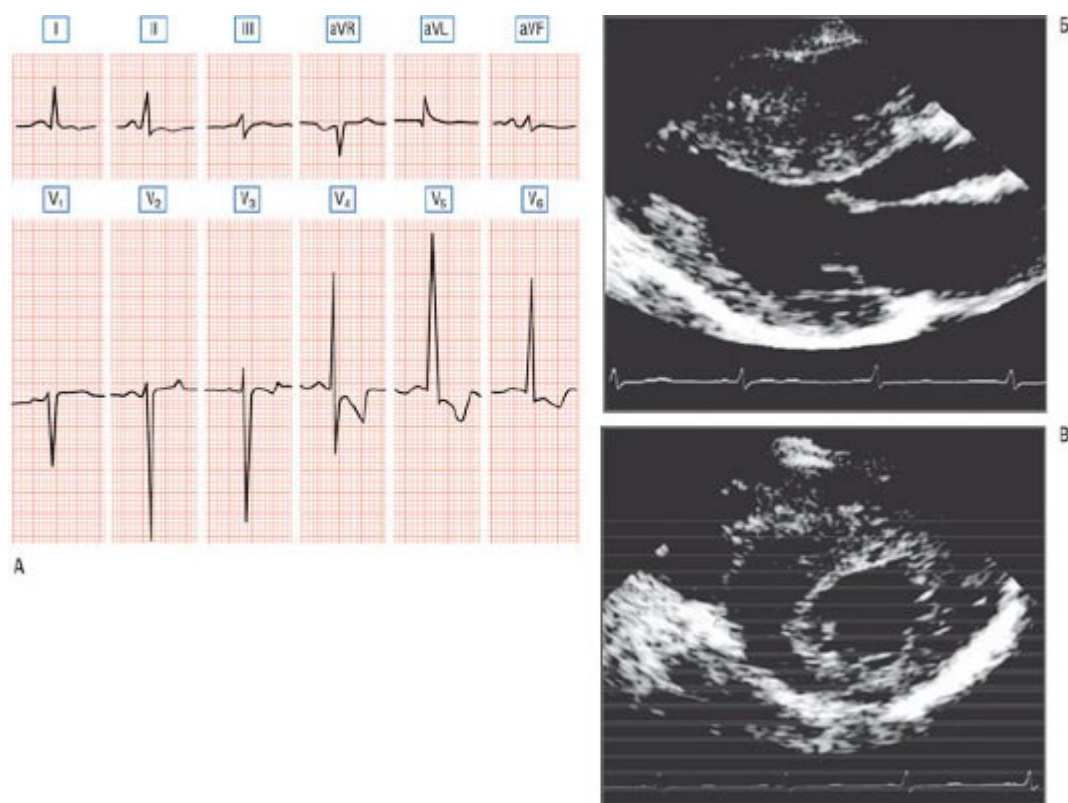


Рис. 32.10. Электрокардиографические и эхокардиографические находки у спортсмена с диагностированной гипертрофической кардиомиопатией, не предъявлявшего жалоб: заболевание было заподозрено во время профилактического обследования благодаря изменениям на ЭКГ в виде большого вольтажа комплекса QRS и плоских (инвертированных) зубцов T в нижнебоковых отведениях. А - гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована при ЭхоКГ, обнаружившей значимую асимметричную (преимущественно перегородочную) гипертрофию ЛЖ. Б - продольная позиция. В - поперечная позиция.

С другой стороны, признаки потенциально летальных ССЗ могут быть ошибочно приняты за нормальный вариант спортивной ЭКГ. Например, существует общепринятое, но неверное мнение о том, что инверсия зубца *T* в грудных отведениях служит частью спектра адаптивных изменений к физической нагрузке [95]. В частности, инверсию зубца *T* в правых грудных отведениях (после V_1) у молодых спортсменов часто оценивают как неспецифические изменения или ювенильный тип ЭКГ. Напротив, детальный анализ доступных данных показывает, что инверсия зубца *T* более чем в двух грудных отведениях не превышает 4% в популяции спортсменов (возраст ≥ 14 лет), независимо от продолжительности и интенсивности тренировок. Более того, не установлена большая распространенность этого феномена у спортсменов, по сравнению с людьми, не занимающимися спортом [97, 103]. С другой стороны, инверсия зубца *T* - важный ЭКГ-признак кардиомиопатий (включая гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию, аритмогенную кардиомиопатию ПЖ, каналопатию), ИБС и пороков АК [75, 95]. Известно, что инверсию зубца *T* в грудных отведениях обнаруживают у 87% пациентов с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ, служащей основной причиной внезапной смерти во время физической нагрузки [38, 53, 103] (рис. 32.11). Такая находка вызывает подозрение на патологические изменения сердечно-сосудистой системы и обязывает к проведению тщательного обследования спортсмена с применением визуализирующих методов, электрофизиологического тестирования и, если возможно, генетического анализа. Корреляционные исследования генотипических и фенотипических изменений при кардиомиопатии показали, что аномалии ЭКГ могут быть единственным признаком болезни у носителей генетической мутации, даже при отсутствии любых других признаков и определяемых клинически структурных изменений сердца [104]. Инверсия зубца *T* у молодых и практически здоровых спортсменов может быть первичным признаком болезни сердца, которая часто остается неочевидной в течение многих лет и может, в конечном счете, стать причиной неблагоприятного исхода [105]. Соответственно уверенность в том, что инверсия зубца *T* - адаптивное изменение, можно подтвердить только исключением наследственных форм ССЗ при всестороннем обследовании спортсмена и членов его семьи.

Больше того, постоянное наблюдение и систематическое выполнение ЭКГ и ЭхоКГ у спортсменов с изменениями зубца Т обоснованы даже при отсутствии у них других клинических признаков ССЗ.

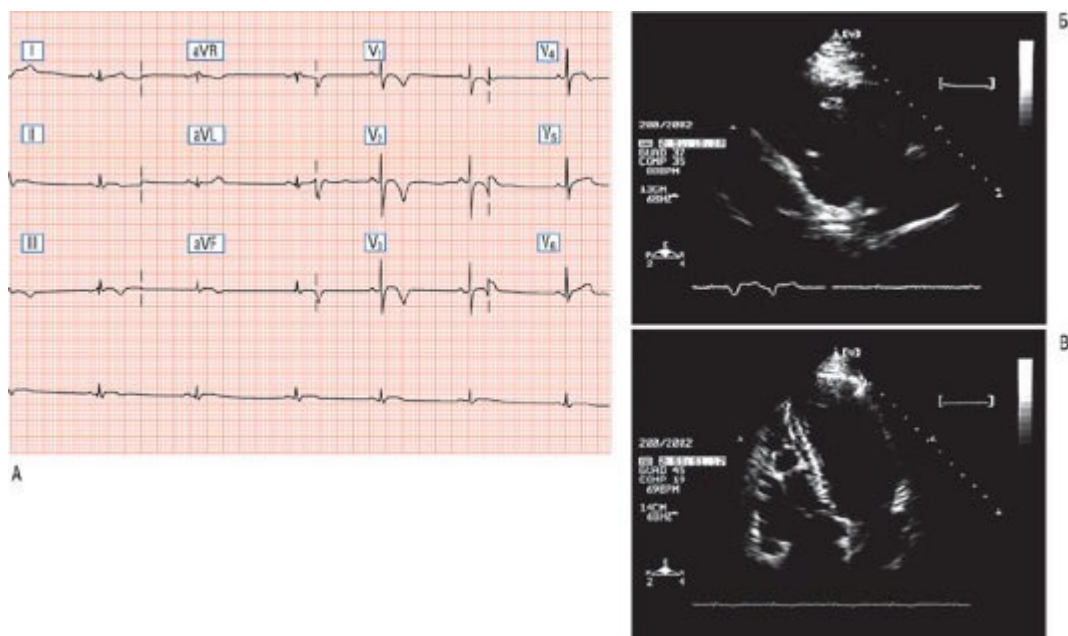


Рис. 32.11. Электрокардиографические и эхокардиографические признаки аритмогенной кардиомиопатии ПЖ у спортсмена, не предъявлявшего жалоб. А - спортсмен был направлен на дополнительное обследование в связи с изменениями на ЭКГ, обнаруженными при профилактическом осмотре и заключающимися в инвертированных зубцах Т в отведениях, характеризующих нижние и переднебоковые отделы, и низком вольтаже комплекса QRS в отведениях от конечностей. Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ была заподозрена при ЭхоКГ, на которой определялась небольшая дилатация ПЖ, нарушение движения базального и апикального сегмента стенки с диастолической деформацией приносящего тракта ПЖ и дезорганизация трабекул: продольная позиция ПЖ (Б) и четырехкамерная позиция (В). Окончательный диагноз был поставлен при МРТ сердца (не представлено).

ВЕДЕНИЕ СПОРТСМЕНОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С 1985 г. на 16-й, 26-й и 36-й Конференциях в г. Бетесде, организуемых Американским кардиологическим колледжем, были приняты рекомендации по определению пригодности и ведению спортсменов с ССЗ [87, 106, 107]. Европейские руководства недавно были разработаны Рабочей группой спортивной кардиологии Европейского общества кардиологов [88]. Эти рекомендации экспертов служат основой для вынесения решений о пригодности спортсменов с отклонениями в состоянии сердечно-сосудистой системы к выполнению нагрузок в тех или иных дисциплинах в зависимости от вида нарушений и степени их выраженности. Как американские, так и европейские рекомендации полагаются на идею о том, что интенсивная физическая нагрузка (и тренировки, и соревнования) увеличивает риск ВСС у предрасположенных индивидуумов и (или) вызывает прогрессирование имеющегося заболевания.

Раннее обнаружение и правильное ведение спортсменов с клинически значимой патологией сердечно-сосудистой системы способствует продлению их жизни и предотвращению прогрессирования заболеваний с помощью изменения образа жизни, включая запрет на участие в соревнованиях и проведение соответствующих мероприятий, таких как лечение антиаритмическими средствами, β -адреноблокаторами и имплантация кардиовертера-дефибриллятора [68, 86].

Дисквалификация спортсмена может привести к существенным изменениям здоровья, возникновению ощущения нереализованности и разрушению профессиональной карьеры, но риск ВСС, ассоциированный со спортом высоких достижений и заключающийся в развитии жизнеопасных ССЗ, считают модифицируемым фактором, а обескураживающие, хоть и редкие случаи фатальных событий среди спортсменов дают основание принимать решение об их отстранении от соревнований [87].

Количество итальянских спортсменов с диагностированными ССЗ, послужившими причиной дисквалификации, составило приблизительно 2%, но распространенность истинно потенциально летальных нарушений, таких как кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости, синдром удлиненного интервала Q-T, пороки сердца (преимущественно аортальный стеноз), преждевременная ИБС и синдром Марфана, не превышает 0,2% [68, 86] (см. рис. 32.9). Это заставляет оптимизировать руководства по допуску и ведению молодых спортсменов с ССЗ. Основное внимание должно быть направлено на сокращение количества излишних дисквалификаций и адаптацию, но не исключение спортивной активности в соответствии со специфическим сердечно-сосудистым риском.

КАРДИОМИОПАТИИ

Диагностика заболеваний миокарда у спортсменов высокого уровня может быть затруднена адаптивными физиологическими изменениями (например, увеличение размера полости и утолщение стенок желудочков), в некоторых случаях напоминающими структурные аномалии, наблюдаемые при кардиомиопатии (см. главу 18) [15]. Точная дифференциальная диагностика крайне важна в связи с риском возникновения потенциально неблагоприятного исхода, ассоциированного с кардиомиопатией, и, с другой стороны, с возможным установлением неправильного диагноза, влекущего необоснованную дисквалификацию с соответствующими финансовыми и психологическими последствиями.

Подавляющее большинство (до 95%) пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (см. главу 18) имеют изменения на ЭКГ, включающие увеличение вольтажа комплекса QRS, патологические зубцы Q и глубоко инвертированные зубцы T. Гипертрофическую кардиомиопатию диагностируют при ЭхоКГ, если регистрируют необъяснимое другими причинами увеличение толщины стенки ЛЖ, превышающее 13 мм, хотя обычно обнаруживают более выраженную гипертрофию с асимметричным распределением и резким переходом между соседними сегментами [60]. Диастолическое наполнение ЛЖ, определяемое при доплеровском исследовании, и показатели тканевой доплерографии изменены у большинства пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и могут предшествовать развитию гипертрофии ЛЖ [108]. Другие нарушения включают неправильное развитие МК и аномальное прикрепление папиллярных мышц. Напротив, у спортсменов отмечают симметричную гипертрофию ЛЖ, а толщина его стенок не превышает 15-16 мм [17]. Полость ЛЖ увеличена (КСР ≥ 55 мм), но сохраняет правильную форму. МК располагается нормально и отсутствует обструкция выходного тракта ЛЖ. Наполнение и расслабление ЛЖ остаются нормальными. Важно, что при систематическом проведении ЭхоКГ после полного прекращения спортивной активности обнаруживают уменьшение толщины стенок [109]. Дополнительными критериями служат пиковый уровень потребления кислорода (VO_{2max} более 50 мл/кг в 1 мин более характерен для спортивного сердца) [110] и пол, поскольку у спортсменок толщина миокарда обычно не превышает 12 мм [19]. Проведение МРТ сердца (см. главу 5) рекомендовано в тех случаях, когда при ЭхоКГ не удается получить достоверных данных, а также для определения атипичных вариантов гипертрофии или апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии. Генетический анализ до настоящего времени не получил широкого распространения из-за значительной генетической гетерогенности заболевания, а также в связи с необходимостью использования сложных, дорогих и занимающих много времени технологий [111]. Возникновение изменений на ЭКГ может опережать гипертрофию ЛЖ и должно вызывать подозрение на заболевание у членов семьи пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [104]. В отсутствие гипертрофии ЛЖ особое внимание следует уделять спортсменам с такими изменениями на ЭКГ, как значительно увеличенный вольтаж комплекса QRS, распространенная инверсия зубца T и глубокие зубцы Q в грудных отведениях (напоминают гипертрофическую кардиомиопатию) [105]. Обследование таких спортсменов должно включать скрининг всей семьи, подробный сбор анамнеза, проведение ЭхоКГ и суточное мониторирование ЭКГ. Если при обследовании членов семьи исключены случаи внезапной смерти и гипертрофической кардиомиопатии, а также отсутствуют подозрительные симптомы, аритмии, гипертрофия и нарушение диастолической функции ЛЖ, нет причин отстранять спортсмена от участия в соревнованиях, но ему рекомендуется периодическое клиническое и инструментальное обследование [87, 88].

Диагноз аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (см. главу 18) основан на критериях, предложенных Международной специальной комиссией [65, 112]. ЭКГ имеет особое значение в диагностике аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, поскольку изменения ЭКГ регистрируют у большинства пациентов [66]. Наиболее частые нарушения - расширение комплекса QRS ≥ 110 мс, волны эpsilon (низкоамплитудные потенциалы в конце комплекса QRS) и инвертированные зубцы T в правых грудных отведениях, а также желудочковые нарушения ритма с формой комплекса QRS по типу БЛНПГ, подтверждающие, что их источником служит ПЖ [113]. ЭхоКГ, ангиография ПЖ и МРТ

подтверждают увеличение, сегментарные аневризматические изменения и нарушения сократимости ПЖ [66]. МРТ сердца также позволяет обнаружить зоны с измененной интенсивностью сигнала (участки жирового замещения) и фиброзно-жировые рубцы в ПЖ и (или) ЛЖ при контрастировании с гадолинием [114, 115]. Увеличенный ПЖ и ЛЖ можно обнаружить у здоровых спортсменов элитного уровня (в основном выступающих в дисциплинах, развивающих выносливость, таких как велосипедный спорт, гребля), но в этих случаях толщина стенки ПЖ соответствует норме, а локальные нарушения сократимости отсутствуют [115]. Установление диагноза методом генетического тестирования все еще доступно лишь избранным спортсменам [67].

Принимая во внимание частоту случаев внезапной смерти у юных спортсменов с гипертрофической кардиомиопатией и аритмогенной кардиомиопатией ПЖ, высокую распространенность внезапной смерти у больных спортсменов по сравнению с больными, не являющимися спортсменами, и трудность точного расчета риска внезапной смерти у конкретного человека, существующие руководства рекомендуют отстранять спортсменов с вероятным или доказанным диагнозом наследственной кардиомиопатии (включая каналопатии) от занятий большинством видов спорта, за исключением характеризующихся низкой интенсивностью нагрузок, таких как боулинг и гольф [87, 88] (табл. 32.5). Эта рекомендация действует независимо от возможности установления ИКД.

Таблица 32.5. Рекомендации по допуску спортсменов с наследственными кардиомиопатиями (включая каналопатии) к тренировкам и соревнованиям

Заболевание	Обследование	Критерии пригодности	Рекомендации	Наблюдение
Гипертрофическая кардиомиопатия	Анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ	Несомненный диагноз гипертрофической кардиомиопатии	Запрет спортивной деятельности	-
Гипертрофическая кардиомиопатия с низким профилем риска	Анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ	Нет внезапной смерти у родственников, нет симптомов; умеренная гипертрофия ЛЖ, нормальная реакция АД на нагрузку; нет желудочковых нарушений ритма	Низкоинтенсивные динамические, низкоинтенсивные статические виды спорта (IA)*	Ежегодно
Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ	Анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ (контрастная МРТ сердца)	Несомненный диагноз аритмогенной кардиомиопатии ПЖ	Запрет спортивной деятельности	-
Дилатационная кардиомиопатия	Анамнез, физикальный осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ	Несомненный диагноз дилатационной кардиомиопатии	Запрет спортивной деятельности	-
Дилатационная кардиомиопатия с низким профилем риска	Анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ	Нет внезапной смерти у родственников, нет симптомов; умеренная гипертрофия ЛЖ, умеренное снижение ФВ ЛЖ ($\geq 40\%$), нормальная реакция АД на нагрузку; нет сложных желудочковых нарушений	Низкоинтенсивные и умеренно динамические и низкоинтенсивные статические виды спорта (IA, IB)	Ежегодно

		ритма		
Синдром удлиненного интервала Q-T	Анамнез, ЭКГ (проба с нагрузкой, ХМ, генетическое исследование)	Несомненный диагноз синдрома удлиненного интервала Q-T	Запрет спортивной деятельности	-
Синдром укороченного интервала Q-T	Анамнез, ЭКГ (ХМ, генетическое исследование)	Несомненный диагноз синдрома укороченного интервала Q-T	Запрет спортивной деятельности	-
Синдром Бругада	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, провокационный тест	Несомненный диагноз синдрома Бругада	Запрет спортивной деятельности	-
Катехоламинергическая полиморфная ЖТ	Анамнез, ЭКГ, проба с нагрузкой (генетическое исследование)	Несомненный диагноз катехоламинергической ЖТ	Запрет спортивной деятельности	-
Болезнь Ленегра	Анамнез, ЭКГ, проба с нагрузкой (генетическое исследование)	Несомненный диагноз болезни Ленегра	Запрет спортивной деятельности	-
Здоровые носители генов	Специфическое для заболевания клиническое обследование	Нет симптомов, нет фенотипа, нет желудочковых нарушений ритма	Только активный отдых, не соревновательный спорт	Ежегодно

* IA, IB - вид спорта (см. табл. 32.1).

Примечания. Изменено (с разрешения): Pellicci A., Fagard R., Bjørnstad H.H. et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 1422-1445.

МИОКАРДИТ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 18)

Клиническая картина миокардита (см. главу 18) обычно манифестирует с симптомов воспаления верхних дыхательных путей или ЖКТ, но сердцебиение, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке или обмороки также могут возникать в начале болезни. Следует обращать внимание на симптомы, напоминающие простуду, и эпидемиологическую ситуацию, свидетельствующую о возможности заражения вирусной инфекцией. На ЭКГ можно обнаружить частые и (или) сложные желудочковые и (или) наджелудочковые аритмии, изменения сегмента ST (депрессию или элевацию), инверсию зубца T и, иногда, БЛНПГ или АВ-блокаду [116]. В некоторых случаях отмечают значимую дилатацию ЛЖ со снижением общей сократимости; но чаще регистрируют небольшое расширение полости, локальные нарушения сократимости и пограничные показатели систолической функции ЛЖ [117]. Эндомиокардиальная биопсия - нерутинный метод, выполняемый в отдельных случаях с терапевтической или медико-юридической целью. Миокардит может прогрессировать в хроническое воспаление, которое часто характеризуется отсутствием отчетливых клинических признаков и может трансформироваться в дилатационную кардиомиопатию. Внезапная смерть может случиться в активной фазе или в

период выздоровления вследствие жизнеопасных желудочковых нарушений ритма, источником которых служат зоны нестабильного миокарда (воспалительные инфильтраты, участки интерстициального отека, некроза кардиомиоцитов и фиброз) [69]. Чрезвычайно важным считают отказ от тренировок и соревнований до полного выздоровления.

Спортсменов с диагностированным миокардитом следует временно отстранить от профессиональной соревновательной и поддерживающей форму спортивной деятельности, а также любительских выступлений и тренировок [87, 88]. Эта рекомендация не зависит от возраста и пола и в равной мере справедлива для спортсменов с незначительными симптомами и нуждающихся в приеме ЛС. Кроме того, она не зависит от степени выраженности клинических симптомов, проведения и вида назначенного лечения. После купирования признаков заболевания (по меньшей мере, через 6 мес после начала болезни) перед возобновлением спортивной деятельности рекомендовано выполнение полного клинического обследования. Кроме того, во время последующего наблюдения его следует повторять через каждые 6 мес [88].

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

Методы обследования и рекомендации по допуску к тренировкам и соревнованиям спортсменов с нарушениями ритма и проводимости представлены в табл. 32.6 и 32.7. Спортсмены с синдромом WPW и желудочковыми аритмиями заслуживают отдельного внимания.

Таблица 32.6. Рекомендации по допуску к соревнованиям и тренировкам спортсменов с нарушениями ритма и проводимости (I - бради-аритмии и наджелудочковые тахикардии)

Нарушение	Обследование	Критерии пригодности	Рекомендации	Наблюдение
Значимая синусовая брадикардия (≤ 40 в минуту) и (или) паузы при синусовом ритме ≥ 3 с, сопровождающиеся симптомами	Анамнез, ЭКГ, проба с нагрузкой, ХМ, ЭхоКГ	А. При наличии симптомов* Б. Через 3 мес и более после купирования симптомов*; в отсутствие лечения	А. Временное прекращение занятий В. Все виды спорта	Ежегодно
АВ-блокада I и II степени, тип 1	Анамнез, ЭКГ, проба с нагрузкой, ХМ, ЭхоКГ	При отсутствии симптомов заболеваний сердца, при исчезновении во время нагрузки	Все виды спорта	Ежегодно
АВ-блокада II степени, тип 2 или выше	Анамнез, ЭКГ, проба с нагрузкой, ХМ, ЭхоКГ	При отсутствии симптомов заболеваний сердца, желудочковых нарушений ритма во время нагрузки и при ЧСС в покое более 40 в минуту	Низко- и умеренно интенсивные динамические, а также низко- и умеренно интенсивные статические виды спорта (I, II A, B)	Ежегодно
НЖЭС	Анамнез, ЭКГ, функция щитовидной железы	Нет симптомов, нет заболеваний сердца	Все виды спорта	Не требуется
Пароксизмальная НЖТ (АВ-узловая <i>re-entry</i> тахикардия или АВ- <i>re-entry</i> тахикардия по	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, проба с нагрузкой	Рекомендована абляция А. После катетерной абляции: если нет рецидивов на	А. Все виды спорта Б. Все виды спорта, кроме видов с высоким	Ежегодно

скрытому дополнительному пути)		протяжении 1 мес и более, нет заболеваний сердца Б. Если абляция не выполнена и эпизоды АВ-узловой <i>re-entry</i> тахикардии единичны, при отсутствии заболеваний сердца, гемодинамических последствий и связи с нагрузкой	риском**	
Предвозбуждение желудочков и: а - пароксизмальная АВ- <i>re-entry</i> - тахикардия; б - ФП или ТП; в - бессимптомное предвозбуждение	а, б, в. Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, проба с нагрузкой	Абляция обязательна в случаях а и б. После катетерной абляции: если нет рецидивов и заболеваний сердца Абляция рекомендована, но не обязательна (в)	а и б - все виды спорта; в - спортсмены без симптомов, с низким риском, без абляции: все виды спорта, кроме видов с высоким риском**	Ежегодно
ФП (пароксизмальная, постоянная)	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, проба с нагрузкой, ХМ	А. После пароксизмальной ФП: если нет заболеваний сердца, WPW- синдрома и есть постоянный синусовый ритм в течение 3 мес и более. Б. Постоянная ФП при отсутствии заболеваний сердца и WPW (необходимо оценить ЧСС и ответ ЛЖ на нагрузку)	А. Все виды спорта. Б. Оценивают индивидуально	А. Ежегодно Б. Каждые 6 мес
ТП	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, проба с нагрузкой	Абляция обязательна. после абляции: если нет симптомов на протяжении 3 мес и более, нет заболеваний сердца или WPW-синдрома, в отсутствие лечения	Все виды спорта	Ежегодно

* - симптомы включают предобморочные состояния, головокружения, повышенную утомляемость при нагрузке.

** - риск повышен при возникновении обморока (см. табл. 32.1).

Примечание. Изменено (с разрешения): Pelliccia A., Fagard R., Bjørnstad H.H. et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 1422-1445.

Таблица 32.7. Рекомендации по допуску к тренировкам и соревнованиям спортсменов с нарушениями ритма и проводимости (II - желудочковые тахикардии и электрические устройства)

Нарушение	Обследование	Критерии пригодности	Рекомендации	Наблюдение
ЖЭС	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ (проба с нагрузкой, ХМ, в избранных случаях - инвазивные исследования)	При отсутствии заболеваний сердца или аритмогенных состояний***, семейного анамнеза внезапной смерти, симптомов (потерь сознания), связи с нагрузкой, частой и (или) полиморфной ЖЭС и (или) частых парных комплексов с коротким интервалом <i>R-R</i>	Все виды спорта*	Ежегодно
Неустойчивая ЖТ	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ (проба с нагрузкой, ХМ, в избранных случаях - инвазивные исследования)	При отсутствии заболеваний сердца или аритмогенных состояний***, семейного анамнеза внезапной смерти, связи с нагрузкой, множественных эпизодов неустойчивой ЖТ с коротким интервалом <i>R-R</i>	Все виды спорта	Каждые 3 мес
Медленная ЖТ, фасцикулярная ЖТ, ЖТ из выходного тракта ПЖ	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, проба с нагрузкой, ХМ (в избранных случаях - ЭФИ)	При отсутствии заболеваний сердца или аритмогенных состояний***, семейного анамнеза внезапной смерти, симптомов (потерь сознания)	Все виды спорта, кроме видов с высоким риском**	Каждые 3 мес
Обморок	Анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, проба с нагрузкой, ХМ, тилт-тест	А. Нейрокардиогенное. Б. Аритмогенное или первично кардиогенное	А. Все виды спорта (кроме видов с высоким риском**). Б. См. в соответствии с конкретной причиной	Ежегодно
Водитель ритма	ЭКГ, ЭхоКГ проба с нагрузкой, ХМ	Нормальная ЧСС возрастает во время нагрузки, нет явных нарушений ритма, нормальная работа сердца	Низко- и умеренно интенсивные динамические, а также низкоинтенсивные статические виды спорта (I, IIA), кроме видов с высоким риском получения травмы	Ежегодно
Имплантированное устройство	ЭКГ, ЭхоКГ проба с нагрузкой, ХМ	Нет злокачественной ЖТ; нормальная функция сердца; по крайней мере,	Низко- и умеренно интенсивные динамические, а	Ежегодно

		в течение 6 мес после имплантации или последнего срабатывания	также низкоинтенсивные статические виды спорта (I, IIA), кроме видов с риском получения травмы	
--	--	---	--	--

* - I, IIA - вид спорта (см. табл. 32.1).

** - риск повышен при возникновении обморока (см. табл. 32.1); симптомы включают предобморочные состояния, головокружения, повышенную утомляемость при нагрузке.

*** - аритмогенные состояния включают кардиомиопатии, ИБС и каналопатии. Для спортсменов с органическими заболеваниями сердца см. рекомендации по соответствующему заболеванию.

Примечание. Изменено (с разрешения): Pelliccia A., Fagard R., Bjørnstad H.H. et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 1422-1445.

СИНДРОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 28)

Это состояние характеризуется малым, но вполне определенным риском ВСС [118]. Лица с WPW-синдромом (см. главу 28), имеющие клинические признаки этого заболевания, не должны заниматься спортом до момента излечения с использованием метода радиочастотной абляции. Внезапная смерть может быть первым клиническим симптомом синдрома WPW, а физическая нагрузка может служить провоцирующим фактором. Хотя и не существует универсального единого мнения экспертов о том, как необходимо поступать с людьми, не имеющими симптомов заболевания, профессиональных спортсменов с латентной формой синдрома предвозбуждения желудочков следует направлять на чреспищеводное или эндокардиальное ЭФИ для оценки пригодности к тренировкам и соревнованиям, определения степени риска и необходимости лечения, в том числе методом катетерной абляции [119]. Электрофизиологическими показателями, вероятно, ассоциированными с повышенным риском внезапной смерти, считают: антеградный рефрактерный период дополнительного пути проведения менее 250 мс в исходном состоянии, интервал R-R при предвозбуждении менее 240 мс в исходном состоянии или менее 220 мс во время инфузии изопроterenолола^Р, индуцируемость АВ-реципрокной тахикардии или ФП и существование множественных или септальных (преимущественно заднесептальных и срединносептальных) дополнительных путей [88]. С учетом высокой эффективности и редких случаев развития осложнений спортсменам с высоким риском внезапной смерти рекомендовано проведение катетерной абляции дополнительных путей проведения. При отказе спортсмена от нее либо при высоком риске возникновения осложнений вмешательства (при переднесептальном расположении проводящих АВ-путей) соревновательная спортивная деятельность возможна в том случае, если при ЭФИ факторы высокого риска не обнаружены, а рассматриваемый вид спорта не ассоциирован с высоким риском потери сознания (см. табл. 32.1).

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Распространенность ФП среди профессиональных спортсменов точно неизвестна, хотя предполагают, что она выше, чем в общей популяции [120-123]. Высокая симпатическая активность во время физической нагрузки может провоцировать ФП, особенно у спортсменов, имеющих предрасполагающие факторы (например, артериальную гипертензию), тогда как ваготония может способствовать развитию осложнений, связанных с брадикардией. Морфофункциональное ремоделирование сердца в ответ на тренировку выносливости также может выступать в качестве субстрата для развития ФП [123]. Приблизительно у 40% спортсменов с ФП можно найти дополнительный субстрат, например WPW-синдром, кардиомиопатию или вялотекущий миокардит [124]. Использование допинга (например, анаболических стероидов) также может вызывать возникновение ФП [125]. Катетерную абляцию устьев легочных вен как в ближайшем, так и отдаленном периоде наблюдения вследствие недостаточной эффективности и в связи с редкими случаями возникновения потенциально жизнеопасных осложнений (стеноз легочных вен, тампонада и инсульт) [126-128] еще не используют в рутинной практике лечения ФП. При невозможности контроля ритма или применении препаратов, контролирующих ЧСС, в зависимости от существования факторов риска развития тромбозмболических осложнений

необходимо решить вопрос о назначении антикоагулянтов [129]. Рекомендации по допуску спортсменов к тренировкам и соревнованиям представлены в табл. 32.6. Проведение антикоагулянтной терапии исключает возможность занятий травмоопасными видами спорта (см. табл. 32.1).

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

Желудочковые аритмии (см. главу 30) считают неблагоприятным прогностическим фактором при органических заболеваниях сердца [31, 130]. Изучение причин внезапной смерти в регионе Венето (Италия) показало, что обнаружение на ЭКГ в покое даже изолированной ЖЭС может быть единственным клиническим признаком, свидетельствующим о ССЗ с высоким риском возникновения аритмической остановки сердца у спортсмена, не имеющего других отклонений в состоянии здоровья [10, 47, 68]. Главная цель обследования спортсменов с желудочковыми нарушениями ритма - исключение ССЗ, связанных с высоким риском внезапной смерти. Первоочередными исследованиями считают ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, пробу с физической нагрузкой и сигнал-усредненную ЭКГ (ЭКГ высокого разрешения). При ЭхоКГ необходимо проводить самую тщательную оценку морфофункциональных изменений миокарда желудочков. 24-часовое мониторирование ЭКГ (ХМ, см. главу 2) следует проводить во время интенсивных тренировок и, предпочтительно, при выполнении специальной физической нагрузки. Вероятность диагностики органических заболеваний сердца и аритмического риска возрастает при обнаружении частых и групповых ЖЭС (более 2 тыс. в течение 24 ч), полиморфных и парных ЖЭС, а также неустойчивой ЖТ [130]. Стресс-тест необходимо проводить в условиях, приближенных к выполнению специальной нагрузки, при которой ожидается возникновение аритмий, поскольку обычная проба с физической нагрузкой может не воспроизвести специфическую клиническую ситуацию и не активировать аритмогенные механизмы, стимулируемые тренировками или соревнованиями. Увеличение выраженности аритмии в начале теста, ее исчезновение на пике нагрузки и возобновление в восстановительном периоде, как правило, свидетельствует о существовании доброкачественного очага эктопического желудочкового ритма. Напротив, возникновение или усугубление желудочковой аритмии при нагрузке может указывать на наследственную кардиомиопатию или поражение ионных каналов и быть предиктором развития внезапной аритмической смерти во время занятий спортом. Возможным исключением считают ЖТ с источником в выходном тракте ПЖ, которая характеризуется повторяющимися периодами мономорфной ЖЭС (см. главу 30) или устойчивыми пароксизмами ЖТ по типу БЛНПГ и вертикальным положением ЭОС [131, 132]. ЖТ из выходного тракта ПЖ (см. главу 30) обычно провоцирует нагрузка. Ее можно купировать введением аденозина фосфата. Это доброкачественное аритмическое состояние неизвестной этиологии, которое диагностируют при условии полного исключения аритмогенной кардиомиопатии ПЖ. Возникновение полиморфной ЖТ во время физической нагрузки всегда ассоциировано с плохим прогнозом. Полиморфную ЖТ с альтернирующими комплексами (двунаправленная тахикардия), индуцируемую нагрузкой, обнаруживают при наследственном поражении ионных каналов, так называемой катехоламинергической полиморфной ЖТ (см. главу 9), которая может привести к остановке сердца во время физической нагрузки при отсутствии органических заболеваний миокарда [73].

Регистрируемые при сигнал-усредненной ЭКГ поздние потенциалы желудочков (см. главы 2, 30) - признак отсроченного возбуждения желудочков и существования субстрата для развития нарушений ритма. Обнаружение поздних потенциалов желудочков признано критерием ранней диагностики аритмогенной кардиомиопатии ПЖ (см. главу 18) и может служить поводом для проведения дифференциальной диагностики с ЖТ из выходного тракта ПЖ [132].

Следует попытаться зарегистрировать желудочковые нарушения ритма при 12-канальной ЭКГ (см. главу 30) во время пробы с физической нагрузкой или при ХМ. Тщательная оценка морфологии аритмических комплексов QRS и сосуществующих изменений ЭКГ иногда помогает охарактеризовать расположение патологического очага и причину (механизм) развития аритмии. Морфология, соответствующая БЛНПГ, и вертикальная позиция ЭОС (с отрицательными комплексами QRS в V₁ и переходной зоне V₂-V₃ или V₃-V₄) - признаки идиопатической ЖТ из выходного тракта ПЖ [131]. Похожая морфология, но с более ранней переходной зоной в грудных отведениях, может свидетельствовать о локализации очага в выходном тракте ЛЖ.

Редким клиническим случаем считают желудочковую аритмию с пограничной шириной QRS ($\leq 0,12$ с) и формой БЛНПГ с отклонением ЭОС влево, патогномоничную существованию очага в заднем разветвлении ЛНПГ (так называемая фасцикулярная ЖТ) [133]. Она не характеризуется плохим прогнозом, несмотря на то, что может сопровождаться обмороками во время нагрузки или служить признаком ССЗ. Наконец, полиморфная двунаправленная тахикардия указывает на катехоламинергическую полиморфную ЖТ (см. главу 9) [73].

Анализ сопутствующих изменений реполяризации (деполяризации) помогает в интерпретации клинической значимости обнаруженных желудочковых нарушений ритма. Обнаружение ЖЭС с признаками БЛНПГ в сочетании с изменениями реполяризации, такими как инверсия зубца *T* в правых грудных отведениях, позволяет заподозрить аритмогенную кардиомиопатию ПЖ (см. главу 18) [10, 47]. Существование нарушения проводимости по ПНПГ в виде широкого комплекса *QRS* или замедления формирования восходящего колена зубца *S* в отведениях V_1 - V_3 делает этот диагноз еще более вероятным. С другой стороны, ЭС с источником в ЛЖ, ассоциированная с отрицательными зубцами *T* в левых грудных отведениях, должна вызывать подозрение на такие заболевания, как дилатационная (воспалительная) кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактный миокард или аритмогенная кардиомиопатия ПЖ с преимущественным левосторонним поражением [134].

Спортсменам, у которых результаты проведенного клинического и инструментального обследования оказались недостаточно информативными, для верификации диагноза может потребоваться проведение МРТ сердца с контрастированием, сцинтиграфии или других инвазивных тестов, таких как ЭФИ, вентрикулокоронарная ангиография и эндомиокардиальная биопсия. Молекулярно-генетическое исследование становится все более доступным для доклинической диагностики наследственных аритмогенных заболеваний миокарда, включая каналопатии (см. главу 9) [111, 135].

Диагностический поиск также должен быть направлен на обнаружение фармакологических агентов, способных вызвать электрическую нестабильность миокарда желудочков (злоупотребление алкоголем, запрещенные препараты или стимуляторы, в частности эфедрин и кофеин) [136].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

У спортсменов с доказанной ИБС (см. главы 16 и 17) высока вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений, индуцируемых физической нагрузкой. Именно поэтому их следует отстранить от участия во всех соревновательных видах спорта (или ограничить до уровня низкоинтенсивной физической нагрузки) при обнаружении одного или нескольких следующих критериев [88, 137]:

- ишемия миокарда, индуцируемая физической нагрузкой;
- патологическая одышка (эквивалент стенокардии) или обморок, индуцируемые физической нагрузкой;
- ФВ ЛЖ менее 50%;
- частые, сложные желудочковые тахикардии в покое и (или) во время пробы с нагрузкой;
- значимый стеноз основных ветвей венечных артерий (более 70%) или основного ствола левой венечной артерии (более 50%), подтвержденный при коронарографии.

При отсутствии клинических признаков, ишемии миокарда, индуцируемой физической нагрузкой, опасных аритмий, значимых стенозов венечных артерий и дисфункции ЛЖ у спортсменов с ИБС вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений низкая. Именно поэтому им позволено заниматься видами спорта, характеризующимися низкой и умеренной интенсивностью динамической и статической физической нагрузки (IA, B)

Решение о допуске к тренировкам спортсменов без ИБС с одним или более фактором риска следует принимать на основании оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, рассчитываемого по существующим шкалам стратификации [138].

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Обнаружение у спортсменов аномального отхождения или прохождения венечных артерий требует определенных усилий и высокой степени клинической настороженности. Поскольку более 50% людей, погибших внезапно, с посмертно установленным диагнозом аномалии коронарного русла при жизни испытывали боль в грудной клетке или обмороки, это состояние следует подозревать при существовании таких симптомов [51]. 12-канальная ЭКГ в покое или с физической нагрузкой обладает низкой диагностической чувствительностью. Ложноотрицательные результаты стресс-тестов у людей, впоследствии внезапно умерших от аномалий развития венечных артерий, можно объяснить сложностью воспроизведения в клинических условиях особого механизма ишемии миокарда, развивающегося вследствие аберрантного кровоснабжения [48]. Верификация диагноза основана на обнаружении аномальной артерии, результатах выполнения стандартной коронарной ангиографии (см. главу 8) и использования современных визуализирующих методов, таких как КТ венечных артерий или МРТ сердца (см. главу 5) [139, 140]. Все лица с аномальным

отхождением венечных артерий от синусов Вальсальвы и их прохождением между аортой и ЛА должны быть исключены из спортивной деятельности до проведения хирургической коррекции аномалии. На 3-6-й мес после операции спортсмены должны пройти новое обследование для исключения ишемии, аритмии и дисфункции ЛЖ [87, 88]. Если при этом патология не обнаружена, запрет на участие в соревнованиях снимают.

КЛАПАНЫЕ ПОРОКИ

Объем клинического обследования и рекомендации по допуску спортсменов с пороками клапанов сердца к тренировкам и соревнованиям представлены в табл. 32.8. Пациенты с имплантированными механическими или биологическими протезами клапанов нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии, которая ограничивает возможность занятий травмоопасными видами спорта (см. табл. 32.1) [88].

Таблица 32.8. Рекомендации по допуску к тренировкам и соревнованиям спортсменов с клапанными пороками

Нару-шение	Обследование	Критерии пригодности	Рекомендации	Наблюдение
Митраль- ный стеноз	Анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, проба с нагрузкой, трансторакаль-ная ЭхоКГ	Легкий стеноз, стабильный синусовый ритм	Все виды спорта, за исключением высокоинтенсивных динамических и высокоинтенсивных статических (IIIC)	Ежегодно
		Легкий стеноз и ФП на фоне приема антикоагулянтов	Низкоинтенсивные и умеренно динамические, низкоинтенсивные и умеренно динамические виды спорта (I-I, A-B), запрещены контактные виды спорта	Ежегодно
		Умеренный и выраженный стеноз (ФП или синусовый ритм)	Низкоинтенсивные динамические и низкоинтенсивные статические виды спорта (IA); запрещены контактные виды спорта	Ежегодно
Митральная недоста- точность	Анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, проба с нагрузкой, трансторакаль-ная ЭхоКГ	Легкая или умеренная регургитация, стабильный синусовый ритм, нормальные размеры (функция ЛЖ), нормальная проба с нагрузкой	Все виды спорта	Ежегодно
		Легкая или умеренная регургитация, нормальные размеры и функции ЛЖ, нормальная проба с нагрузкой, при ФП на фоне приема антикоагулянтов	Все виды спорта, за исключением контактных	Ежегодно

		Легкая или умеренная регургитация, небольшая дилатация ЛЖ, нормальная функция ЛЖ в покое, на фоне синусового ритма	Низко- и умеренно интенсивные динамические, низко- и умеренно интенсивные статические виды спорта (I-II, A-B)	Ежегодно
		Легкая или умеренная регургитация, увеличение ЛЖ (индекс КДР ЛЖ более 3,0 мм/м ²) или дисфункция ЛЖ	Соревновательные виды спорта запрещены	
		Выраженная регургитация	Соревновательные виды спорта запрещены	
Аортальный стеноз	Анамнез, физикальный осмотр, ЭКГ, проба с нагрузкой, трансторакальная ЭхоКГ	Легкий стеноз, нормальные размеры ЛЖ и его функция в покое и при нагрузке, нет симптомов и значимых нарушений ритма	Низко- и умеренно интенсивные динамические, низко- и умеренно интенсивные статические виды спорта (I-II, A-B)	Ежегодно
		Умеренный стеноз, нормальная функция ЛЖ в покое и при нагрузке, частые (сложные) нарушения ритма	Низкоинтенсивные динамические, низкоинтенсивные статические виды спорта (IA)	Ежегодно

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ

Пациенты с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) страдают ССЗ, которые служат противопоказаниями к спортивной деятельности (см. главу 30). Лица с ИКД без признаков органических заболеваний и с сохранной функцией сердца могут быть допущены к выполнению динамической и статической нагрузки только низкой интенсивности (см. табл. 32.7), не несущей опасности повреждения устройства и не служащей специфическим триггером злокачественной ЖТ (такой как двунаправленная ЖТ при врожденном синдроме удлиненного интервала Q-T и полиморфной катехоламинергической ЖТ). Спортивную активность разрешают, по крайней мере, через 6 мес после установки ИКД или его последнего срабатывания (включая навязывание ритма, антитахикардическую стимуляцию или дефибрилляцию). Для снижения риска нанесения разряда в ответ на синусовую тахикардию, возникающую во время физической нагрузки, предельная частота сердечного ритма, требующая включения ИКД, должна быть правильно установлена при нагрузочной пробе и ХМ [142].

ПРИМЕНЕНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ НАРУЖНЫХ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ

Установка автономных автоматических наружных дефибрилляторов (см. главу 30) на спортивных мероприятиях может стать полезным средством профилактики смерти от заболеваний, нераспознанных при ЭКГ-скрининге (например, атеросклероз или врожденные аномалии венечных артерий), но ее нельзя рассматривать в качестве замены профилактического обследования или считать оправдывающим обстоятельством для участия в соревнованиях спортсменов с ССЗ с высоким риском внезапной смерти. Шансы на успешное спасение во время проведения спортивного мероприятия невелики, даже если сердечно-легочную реанимацию начинают немедленно, а дефибриллятор готов к использованию. Дж. Дрезнер (J. Drezner) и соавт. продемонстрировали существенные ограничения к использованию этого вида помощи среди молодых спортсменов, у которых ведущими причинами остановки сердца служат состояния,

отличающиеся от ИБС [142]. Только один из девяти спортсменов (11%) выжил, хотя в большинстве случаев коллапс происходил при свидетелях, сопровождался своевременной сердечно-легочной реанимацией и адекватной дефибрилляцией (среднее время от момента наступления остановки сердца до разряда составило 3,1 мин). С другой стороны, Б. Марон (B. Maron) и соавт. [143], проанализировав 128 случаев из Регистра ушибов сердца США, обнаружили, что среди лиц, которым была проведена ранняя дефибрилляция, общая выживаемость составила 46% (19 из 41). Правдоподобным объяснением расхождения результатов этих исследований могло бы стать то, что у большинства спортсменов в исследовании Дж. Дрезнера были обнаружены органические заболевания сердца, а ЖТ (ФЖ) в этом случае более устойчива к дефибрилляции (особенно несвоевременной), чем аритмическая остановка структурно нормального сердца (например, в результате ушиба). Другими факторами, снижающими эффективность дефибрилляции у спортсменов, могут быть высокая концентрация катехоламинов в крови и метаболические изменения, возникающие во время интенсивной физической нагрузки и неблагоприятно влияющие на имеющийся морфологический субстрат в виде кардиомиопатии. В заключение следует признать, что концепция профилактики внезапной смерти спортсменов во время соревнований с помощью раннего применения автоматических наружных дефибрилляторов, хотя и многообещающее, но развивающееся направление, требующее дополнительных исследований [31].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Будущие успехи в профилактике фатальных событий, связанных со спортом, зависят от дальнейшего изучения причин и механизмов возникновения внезапной смерти у спортсменов, а также разработки и внедрения более специфических и эффективных стратегий скринингового обследования. Ведение международного учета всех смертельных случаев среди молодых профессиональных спортсменов позволит оценить влияние генетических и внешних факторов на распределение сердечно-сосудистых причин внезапной смерти в различных европейских странах.

25-летний итальянский опыт профилактического обследования миллионов спортсменов показал, что такой популяционный подход позволяет успешно идентифицировать спортсменов с потенциально опасными ССЗ и тем самым снизить смертность. До получения результатов других исследований (обсервационных или рандомизированных), проводимых в популяциях спортсменов, сопоставимых по размеру и длительности наблюдения, существующие данные считают достоверным доказательством эффективности того, что ЭКГ-скрининг снижает риск ВСС у спортсменов. Соответственно предварительная профилактическая регистрация ЭКГ в настоящее время рекомендована Международным олимпийским комитетом ("Лозаннские рекомендации"), а также европейскими обществами кардиологов и спортивными медицинскими федерациями [86]. Тем не менее к внедрению скрининга все еще существуют серьезные препятствия, связанные с несовершенством национальных законодательств. Постоянное взаимодействие медицинских сообществ со спортивными организациями может убедить власти серьезно обсуждать внедрение таких скрининговых программ в ближайшем будущем.

Выдающийся прогресс молекулярной генетики, происходящий в два последних десятилетия, позволяет определить все больше дефектных генов, вовлеченных в патогенез наследственных кардиомиопатий (включая патологические изменения ионных каналов) [145, 146]. Остается надеяться, что в ближайшем будущем молекулярные тесты станут клинически доступными для проведения окончательной дифференциальной диагностики между кардиомиопатиями и физиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, вызванными занятиями спортом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fletcher G.F., Balady G., Blair S.N. et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association // Circulation. - 1996. - N. 94. - P. 857-862.
2. Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) // Circulation. - 2003. - N. 107. - P. 3109-3116.
3. Curfman G.D. The Health benefits of exercise. A critical reappraisal // N Engl J Med. - 1993. - N. 328. - P. 574-576.
4. Maron B.J. The paradox of exercise // N. Engl. J. Med. - 2000. - N. 343. - P. 1409-1411.

5. Thompson P.D., Funk E.J., Carleton R.A. et al. Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980 // JAMA. - 1982. - N. 247. - P. 2535-2538.
6. Siscovick D.S., Weiss N.S., Fletcher R.H. et al. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise // N. Engl. J. Med. - 1984. - N. 311. - P. 874-877.
7. Willich S.N., Lewis M., Lowel H. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group // N. Engl. J. Med. - 1993. - N. 329. - P. 1684-1690.
8. Mittleman M.A., Maclure M., Tofler G.H. et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators // N. Engl. J. Med. - 1993. - N. 329. - P. 1677-1683.
9. Corrado D., Basso C., Thiene G. Assay Sudden death in young athletes // Lancet. - 2005. - N. 366. - P. 47-48.
10. Corrado D., Thiene G., Nava A. et al. Sudden death in young competitive athletes: clinico-pathologic correlations in 22 cases // Am. J. Med. - 1990. - N. 89. - P. 588-596.
11. Mitchell J., Haskell W.L., Raven P.B. Classification of Sports // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - N. 24. - P. 864-866.
12. Huston T.P., Puffer J.C., Rodney W.M. The athletic heart syndrome // N. Engl. J. Med. - 1985. - N. 313. - P. 24-32.
13. Rost R. The athlete's heart: historical perspective. In Maron BJ (ed.) Cardiology Clinics, the Athlete's Heart. - Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1992. - P. 197-207.
14. Morganroth J., Maron B.J., Henry W.L. et al. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes // Ann. Intern. Med. - 1975. - N. 82. - P. 521-524.
15. Maron B.J., Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death // Circulation. - 2006. - N. 114. - P. 1633-1644.
16. Pelliccia A., Maron B.J., Culasso F. et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes // Circulation. - 2000. - N. 102. - P. 278-284.
17. Pelliccia A., Maron B.J., Spataro A. et al. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes // N. Engl. J. Med. - 1991. - N. 324. - P. 295-301.
18. Pelliccia A., Culasso F., Di Paolo F. et al. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes // Ann. Intern. Med. - 1999. - N. 130. - P. 23-31.
19. Pelliccia A., Maron B.J., Culasso F. et al. Athlete's heart in women: echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes // JAMA. - 1996. - N. 276. - P. 211-215.
20. Douglas P.S., O'Toole M.L., Katz S.E. et al. Left ventricular hypertrophy in athletes // Am. J. Cardiol. - 1997. - N. 80. - P. 1384-1388.
21. Abernethy W.B., Choo J.K., Hutter A.M. Jr. Echocardiographic characteristics of professional football players // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - N. 41. - P. 280-284.
22. Longhurst J.C., Kelly A.R., Gonyea W.J. et al. Chronic training with static and dynamic exercise: cardiovascular adaptation, and response to exercise // Circ. Res. - 1981. - N. 48. - P. 172-178.
23. Pluim B.M., Zwinderman A.H., van der Laarse A. et al. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function // Circulation. - 1999. - N. 100. - P. 336-344.
24. Scharhag J., Schneider G., Urhausen A. et al. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - N. 40. - P. 1856-1863.
25. Milliken M.C., Stray-Gundersen J., Peshock R.M. et al. Left ventricular mass as determined by magnetic resonance imaging in male endurance athletes // Am. J. Cardiol. - 1988. - N. 62. - P. 301-305.
26. Magalski A., Maron B.J., Main M.L. et al. Relation of race to electrocardiographic patterns in elite American football players // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 51. - P. 2250-2255.
27. Basavarajaiah S., Boraita A., Whyte G. et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes: relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 51. - P. 2256-2262.

28. Montgomery H.E., Clarkson P., Dollery C.M. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training // *Circulation*. - 1997. - N. 96. - P. 741-747.
29. Karjalainen J., Kujala H.M., Stolt A. et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athlete // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - N. 34. - P. 494-499.
30. Corrado D., McKenna W.J. Appropriate interpretation of the athlete's electrocardiogram saves lives as well as money // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 1920-1922.
31. Corrado D., Maron B.J., Basso C. et al. Sudden cardiac death in athletes. In Gussac I, Antzelevitch C (eds.) *Electrical diseases of the heart*. - London: Springer-Verlag, 2008. - P. 911-923.
32. Maron B.J. Sudden death in young athletes // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - N. 349. - P. 1064-1075.
33. Thompson P.D., Funk E.J., Carleton R.A. et al. Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980 // *JAMA*. - 1982. - N. 247. - P. 2535-2538.
34. Van Camp S.P., Bloor C.M., Mueller F.O. et al. Non-traumatic sports death in high school and college athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 1995. - N. 27. - P. 641-647.
35. Maron B.J., Gohman T.E., Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - N. 32. - P. 1881-1884.
36. Corrado D., Basso C., Rizzoli G. et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - N. 42. - P. 1959-1963.
37. Corrado D., Basso C., Poletti A. et al. Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? // *Circulation*. - 1994. - N. 90. - P. 2315-2323.
38. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - N. 318. - P. 129-133.
39. Corrado D., Migliore F., Basso C. et al. Exercise and the risk of sudden cardiac death // *Herz*. - 2006. - N. 31. - P. 553-558.
40. Waller B.F., Roberts W.C. Sudden death while running in conditioned runners aged 40 years or over // *Am. J. Cardiol.* - 1980. - N. 45. - P. 1292-1300.
41. Virmani R., Robinowitz M., McAllister H.A. Non-traumatic death in joggers // *Am. J. Med.* - 1982. - N. 72. - P. 874-881.
42. Thompson P.D., Franklin B.A., Balady G.J. et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American College of Sports Medicine. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology // *Circulation*. - 2007. - N. 115. - P. 2358-2368.
43. Curfman G.D. Is exercise beneficial- or hazardous- to your heart? // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - N. 329. - P. 1730-1731.
44. Siscovick D.S., Weiss N.S., Fletcher R.H. et al. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - N. 311. - P. 874-877.
45. Willich S.N., Lewis M., Lowel H. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - N. 329. - P. 1684-1690.
46. Mittleman M.A., Maclure M., Tofler G.H. et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - N. 329. - P. 1677-1683.
47. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - N. 339. - P. 364-369.
48. Corrado D., Thiene G., Cocco P. et al. Non-atherosclerotic coronary artery disease and sudden death in the young // *Br. Heart J.* - 1992. - N. 68. - P. 601-607.
49. Basso C., Frescura C., Corrado D. et al. Congenital heart disease and sudden death in the young // *Hum. Pathol.* - 1995. - N. 26. - P. 1065-1072.
50. Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - N. 30. - P. 1512-1520.

51. Basso C., Maron B.J., Corrado D. et al. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - N. 35. - P. 1493-1501.
52. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: pathologic evidence of ischemic damage in young sudden death victims // *Hum. Pathol.* - 2000. - N. 31. - P. 988-998.
53. Basso C., Corrado D., Rossi L., Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death // *Circulation.* - 2001. - N. 103. - P. 269-275.
54. Corrado D., Basso C., Buja G. et al. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people // *Circulation.* - 2001. - N. 103. - P. 710-717.
55. Corrado D., Basso C., Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - N. 50. - P. 399-408.
56. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease // *JAMA.* - 1999. - N. 281. - P. 921-926.
57. Giri S., Thompson P.D., Kiernan F.J. et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction // *JAMA.* - 1999. - N. 282. - P. 1731-1736.
58. Burke A.P., Farb A., Virmani R. et al. Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults // *Am. Heart J.* - 1991. - N. 121. - P. 568-575.
59. Corrado D., Thiene G., Pennelli N. Sudden death as the first manifestation of coronary artery disease in young people (less than or equal to 35 years) // *Eur. Heart J.* - 1988. - N. 9. - P. 139-144.
60. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review // *JAMA.* - 2002. - N. 237. - P. 1308-1320.
61. Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C. et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographics, and pathological profiles // *JAMA.* - 1996. - N. 276. - P. 199-204.
62. Nistri S., Thiene G., Basso C. et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - N. 91. - P. 1021-1023.
63. Pelliccia A., Di Paolo F.M., Corrado D. et al. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes // *Eur. Heart J.* - 2006. - N. 27. - P. 2196-2200.
64. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? // *Circulation.* - 1996. - N. 94. - P. 983-991.
65. Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry // *Circulation.* - 2000. - N. 21. - P. 101-106.
66. Corrado D., Basso C., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment // *Heart.* - 2000. - N. 83. - P. 588-595.
67. Corrado D., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies // *Circulation.* - 2006. - N. 113. - P. 1634-1637.
68. Corrado D., Basso C., Pavei A. et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program // *JAMA.* - 2006. - N. 296. - P. 1593-1601.
69. Basso C., Calabrese F., Corrado D. et al. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - N. 50. - P. 290-300.
70. Kapetanopoulos A., Kluger J., Maron B.J. et al. The congenital long QT syndrome and implications for young athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2006. - N. 38. - P. 816-825.
71. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M. et al. Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report // *Circulation.* - 2002. - N. 106. - P. 2514-2519.
72. Corrado D., Pelliccia A., Antzelevitch C. et al. ST-segment elevation and sudden death in the athlete. The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside. - Oxford: Blackwell Publishing, 2005. - P. 119-129.
73. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M. et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.* - 2002. - N. 106. - P. 69-74.
74. Maron B.J., Poliac L.C., Ashare A.B. et al. Sudden death due to blunt neck blows in amateur hockey players // *JAMA.* - 2003. - N. 290. - P. 599-601.

75. Maron B.J., Gohman T.E., Kyle S.B. et al. Clinical profile and spectrum of commotio cordis // JAMA. - 2002. - N. 287. - P. 1142-1146.
76. Link M.S., Wang P.J., Pandian N.G. et al. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis) // N. Engl. J. Med. - 1998. - N. 338. - P. 1805-1811.
77. Link M.S., Wang P.J., VanderBrink B.A. et al. Selective activation of the K⁺ATP channel is a mechanism by which sudden death is produced by low energy chest wall impact (commotio cordis) // Circulation. - 1999. - N. 100. - P. 413-418.
78. Maron B.J., Bodison S.A., Wesley Y.E. et al. Results of screening a large group of intercollegiate competitive athletes for cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 1987. - N. 10. - P. 1214-1221.
79. Maron B.J., Thompson P.D., Ackerman M.J. et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation // Circulation. - 2007. - N. 115. - P. 1643-1455.
80. Grafe M.W., Paul G.R., Foster T.E. The preparticipation sport examination for high school and college athletes // Clin. Sports Med. - 1997. - N. 16. - P. 570-591.
81. Glover D.W., Maron B.J. Profile of preparticipation cardiovascular screening for high school athletes // JAMA. - 1998. - N. 279. - P. 1817-1819.
82. Pfister G.C., Puffer J.C., Maron B.J. Preparticipation cardiovascular screening for US collegiate student-athletes // JAMA. - 2000. - N. 283. - P. 1597-1599.
83. Decree of the Italian Ministry of Health, February 18: 1982. Norme per la tutela sanitaria dell' sportiva agonistica (rules concerning the medical protection of athletic activity). - Gazzetta Ufficiale, 1982. - 63 p.
84. Pelliccia A., Maron B.J. Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspectives from the 30-year Italian experience // Am. J. Cardiol. - 1995. - N. 75. - P. 827-829.
85. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 516-524.
86. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 52. - P. 1981-1989.
87. Maron B.J., Zipes D.P. 36th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - N. 45. - P. 1373-1375.
88. Pelliccia A., Fagard R., Bjornstad H.H. et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - N. 26. - P. 1422-1445.
89. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in CARDIA study // Circulation. - 1995. - N. 92. - P. 785-789.
90. Maron B.J., Chaitman B.R., Ackerman M.J. et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases // Circulation. - 2004. - N. 109. - P. 2807-2816.
91. Myerburg R.J., Vetter V.L. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes // Circulation. - 2007. - N. 116. - P. 2616-2626.
92. Fuller C.M. Cost-effectiveness analysis of screening of high school athletes for risk of sudden cardiac death // Med. Sci. Sports Exerc. - 2000. - N. 32. - P. 887-890.
93. Tanaka Y., Yoshinaga M., Anan R. et al. and cost-effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents // Med. Sci. Sports Exerc. - 2006. - N. 38. - P. 2-6.
94. Quaglini S., Rognoni C., Spazzolini C. et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome // Eur. Heart J. - 2006. - N. 27. - P. 1824-1832.

- 95.Foote C.B., Michaud G.F. The Athlete's electrocardiogram: distinguishing normal from abnormal. Sudden Cardiac Death in the Athlete. - Armonk, NY; Futura Publishing, 1998. - P. 101-113.
- 96.Wu J., Stork T.L., Perron A.D. et al. The athlete's electrocardiogram // Am. J. Emerg. Med. - 2006. - N. 24. - P. 77-86.
- 97.Pelliccia A., Culasso F., Di Paolo F. et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected athlete population undergoing preparticipation cardiovascular screening // Eur. Heart J. - 2007. - N. 28. - P. 2006-2010.
- 98.Somauroo J.D., Pyatt J.R., Jackson M. et al. An echocardiographic assessment of cardiac morphology and common ECG findings in teenage professional soccer players: reference ranges for use in screening // Heart. - 2001. - N. 85. - P. 649-654.
- 99.Ryan M.P., Cleland J.G.F., French J.A. et al. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. - 1995. - N. 76. - P. 689-694.
- 100.Melacini P., Fasoli G., Canciani B. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Two-dimensional echocardiographic score versus clinical and electrocardiographic findings // Clin. Cardiol. - 1989. - N. 12. - P. 443-452.
- 101.Sharma S., Whyte G., Elliott P. et al. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes // Br. J. Sports Med. - 1999. - N. 33. - P. 319-324.
- 102.Douglas P.S., O' M.L., Hiller W.D.B. et al. Electrocardiographic diagnosis of exercise-induced left ventricular hypertrophy // Am. Heart J. - 1988. - N. 116. - P. 784-790.
- 103.Marcus F.I. Prevalence of T-wave inversion beyond V₁ in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia // Am. J. Cardiol. - 2005. - N. 95. - P. 1070-1071.
- 104.McKenna W.J., Spirito P., Desnos M. et al. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families // Heart. - 1997. - N. 77. - P. 130-132.
- 105.105. Pelliccia A., Di Paolo F.M., Quattrini F.M. et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities // N. Engl. J. Med. - 2008. - N. 10. - Vol. 358. - P. 152-161.
- 106.Mitchell J.E., Maron B.J., Epstein S.E. 16th Bethesda Conference: cardiovascular abnormalities in the athlete: recommendations regarding eligibility for competition // J. Am. Coll. Cardiol. - 1985. - N. 6. - P. 1186-1232.
- 107.Maron B.J., Mitchell J.H. 26th Bethesda Conference: recommendations for detecting eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - N. 24. - P. 845-899.
- 108.Lewis J.F., Spirito P., Pelliccia A. et al. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing "athlete's heart" from hypertrophic cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. - 1992. - N. 68. - P. 296-300.
- 109.Maron B.J., Pelliccia A., Spataro A. et al. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes // Br. Heart J. - 1993. - N. 69. - P. 125-128.
- 110.Sharma S., Elliott P.M., Whyte G. et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - N. 36. - P. 864-870.
- 111.Maron B.J., Moller J.H., Seidman C.E. et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: Hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome // Circulation. - 1998. - N. 98. - P. 1460-1471.
- 112.McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Br. Heart J. - 1994. - N. 71. - P. 215-218.
- 113.Turrini P., Corrado D., Basso C. et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Circulation. - 2001. - N. 103. - P. 3075-3080.
- 114.Tandri H., Saranathan M., Rodriguez E.R. et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - N. 45. - P. 98-103.

- 115.Sen-Chowdhry S., Prasad S.K., Syrris P. et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - N. 48. - P. 2132-2140.
- 116.Morgera T., Dilenarda A., Dreas L. et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes // Am. Heart J. - 1992. - N. 124. - P. 455-466.
- 117.Pianamonti B., Albed E., Cigalotto A. et al. Echocardiographic findings in myocarditis // Am. J. Cardiol. - 1988. - N. 62. - P. 2285-2291.
- 118.Timmermans C., Smeets J.L., Rodriguez L.M. et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome // Am. J. Cardiol. - 1995. - N. 76. - P. 492-494.
- 119.Pappone C., Santinelli V., Rosanio S. et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - N. 41. - P. 239-244.
- 120.Mont L., Sambola A., Brugada J. et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation // Eur. Heart J. - 2002. - N. 23. - P. 477-482.
- 121.Karjalainen J., Kujala U.M., Kaprio J. et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study // BMJ. - 1998. - N. 316. - P. 1784-1785.
- 122.Heidbuchel H., Anne W., Willems R. et al. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter // Int. J. Cardiol. - 2005. - N. 107. - P. 67-72.
- 123.Mont L., Elosua R., Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter // Europace. - 2009. - N. 11. - P. 11-17.
- 124.Pelliccia A., Maron B.J., Di Paolo F.M. et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - N. 46. - P. 690-696.
- 125.Sullivan M.L., Martinez C.M., Gallagher E.J. Atrial fibrillation and anabolic steroids // J. Emerg. Med. - 1999. - N. 17. - P. 851-857.
- 126.Levy S., Camm A.J., Saksena S. et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europace. - 2003. - N. 5. - P. 119-122.
- 127.Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. - 1998. - N. 339. - P. 659-666.
- 128.Pappone C., Oreto G., Rosanio S. et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation // Circulation. - 2001. - N. 104. - P. 2539-2544.
- 129.Reynolds M.W., Fahrbach K., Hauch O. et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis // Chest. - 2004. - N. 126. - P. 1938-1945.
- 130.Biffi A., Pelliccia A., Verdile L. et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - N. 40. - P. 446-452.
- 131.Mosvowitz C., Schwartzman D., Callans D.J. et al. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: narrowing the anatomical location for successful ablation // Am. Heart. J. - 1996. - N. 131. - P. 930-936.
- 132.Corrado D., Basso C., Leoni L. et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 51. - P. 731-739.
- 133.Lin F., Finley D., Rahmtoola J., Wu D. Idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia with a QRS pattern of right bundle branch block and left axis deviation: a unique clinical entity with specific properties // Am. J. Cardiol. - 1983. - N. 52. - P. 95 p.
- 134.Sen-Chowdhry S., Syrris P., Prasad S.K. et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 52. - P. 2175-2187.
- 135.Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.N.W. et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management // Eur. Heart J. - 1999. - N. 20. - P. 174-195.
- 136.Cregler L.L. Substance abuse in sports: The impact of cocaine, alcohol, steroids, and other drugs on the heart. The Athlete and Heart disease. - Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999. - P. 131-153.

137. Maron B.J., Araujo C.G.S., Thompson P.D. et al. AHA Science Advisory: Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes // *Circulation*. - 2001. - N. 103. - P. 327-334.
138. DeBacker G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 1601-1610.
139. Memisoglu E., Ropers D., Hobikoglu G. et al. Usefulness of electron beam computed tomography for diagnosis of anomalous origin of a coronary artery from the opposite sinus // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - N. 96. - P. 1452-1455.
140. McConnel M.V., Ganz P., Selwyn A.P. et al. Identification of anomalous coronary arteries and their anatomic course by magnetic resonance coronary angiography // *Circulation*. - 1995. - N. 92. - P. 3158-3162.
141. Heidbüchel H. Implantable cardioverter defibrillator therapy in athletes // *Cardiol. Clin.* - 2007. - N. 25. - P. 467-482.
142. Drezner J.A., Rogers K.J. Sudden cardiac arrest in intercollegiate athletes: Detailed analysis and outcomes of resuscitation in nine cases // *Heart Rhythm*. - 2006. - N. 3. - P. 755-759.
143. Maron B.J., Wentzel D.C., Zenovich A.G. et al. Death in a young athlete due to commotio cordis despite prompt external defibrillation // *Heart Rhythm*. - 2005. - N. 2. - P. 991-993.
144. Oswald D., Dvorak J., Corrado D. et al. Sudden cardiovascular death in sport. Lausanne recommendations: preparticipation cardiovascular screening. Available at: www.olympic.org
145. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation*. - 2006. - N. 11. - Vol. 113. - P. 1807-1816.
146. Thiene G., Corrado D., Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine // *Eur. Heart J.* - 2008. - N. 29. - P. 144-116.

ГЛАВА 33. БЕРЕМЕННОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Patrizia Presbitero, Giacomo G. Boccuzzi, Christianne J.M. Groot и Jolien W. Roos-Hesselink

РЕЗЮМЕ

В западных странах заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной материнской смертности. Их манифестация во время беременности связана с гемодинамической перегрузкой сердца, особенно в III триместре, когда сердечный выброс удваивается.

Большинство знаний о диагностике и лечении сердечных заболеваний во время беременности основаны не на данных рандомизированных исследований, а получены из клинического опыта. Они обобщены в руководстве "Лечение сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности" Европейского общества кардиологов. В зависимости от типа и тяжести патологических изменений сердца, физиологические изменения, происходящие во время беременности, оказывают различное влияние.

Особое внимание уделяют ранней и точной диагностике врожденных или приобретенных пороков сердца, так как раннее проведение вмешательства способствует улучшению исхода беременности и благополучному родоразрешению.

К беременным с низким риском относят женщин с СН I-II ФК по NYHA с сохранной функцией желудочков, без признаков над- и подклапанной обструкции или легочной гипертензии, не нуждающихся в приеме антикоагулянтов. К беременным с высоким риском относят женщин с симптомами тяжелого митрального или аортального стеноза, "синими" пороками, с легочной

гипертензией или без нее, значимым нарушением систолической функции и (или) жизнеугрожающими нарушениями ритма, расширением аорты на фоне синдрома Марфана, а также с механическими протезами клапанов сердца. Состояния, угрожающие жизни матери, влияют и на эмбриональную заболеваемость и смертность.

В настоящее время доступны многочисленные методы лечения, включая чрескожные или хирургические вмешательства, позволяющие благополучно завершить беременность. Лечение таких пациенток требует взаимодействия кардиологов, акушеров, анестезиологов, неонатологов и, иногда, кардиохирургов.

АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Для физиологической беременности характерны существенные гемодинамические изменения, обеспечивающие полноценное кровоснабжение матки и развивающегося плода. Их хорошо переносят женщины со здоровым сердцем, но они могут привести к нарушениям гемодинамики при ССЗ. Таким образом, беременность может спровоцировать манифестацию заболевания сердца, ранее протекавшего бессимптомно.

Болезни сердца обнаруживают у 0,5-1% [1, 2] всех беременных. Кроме того, они составляют 10-15% материнской смертности [3]. Хотя в западных странах распространенность приобретенных пороков сердца значительно уменьшилась (менее 0,2%), что связано со снижением заболеваемости ревматизмом в результате широкого применения антибиотиков пенициллинового ряда [1, 2], ревматическая болезнь сердца все еще остается частой причиной их развития.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Оценка и лечение ССЗ у беременных требует знания нормальных физиологических изменений, связанных с беременностью, родами и ранним послеродовым периодом (рис. 33.1).

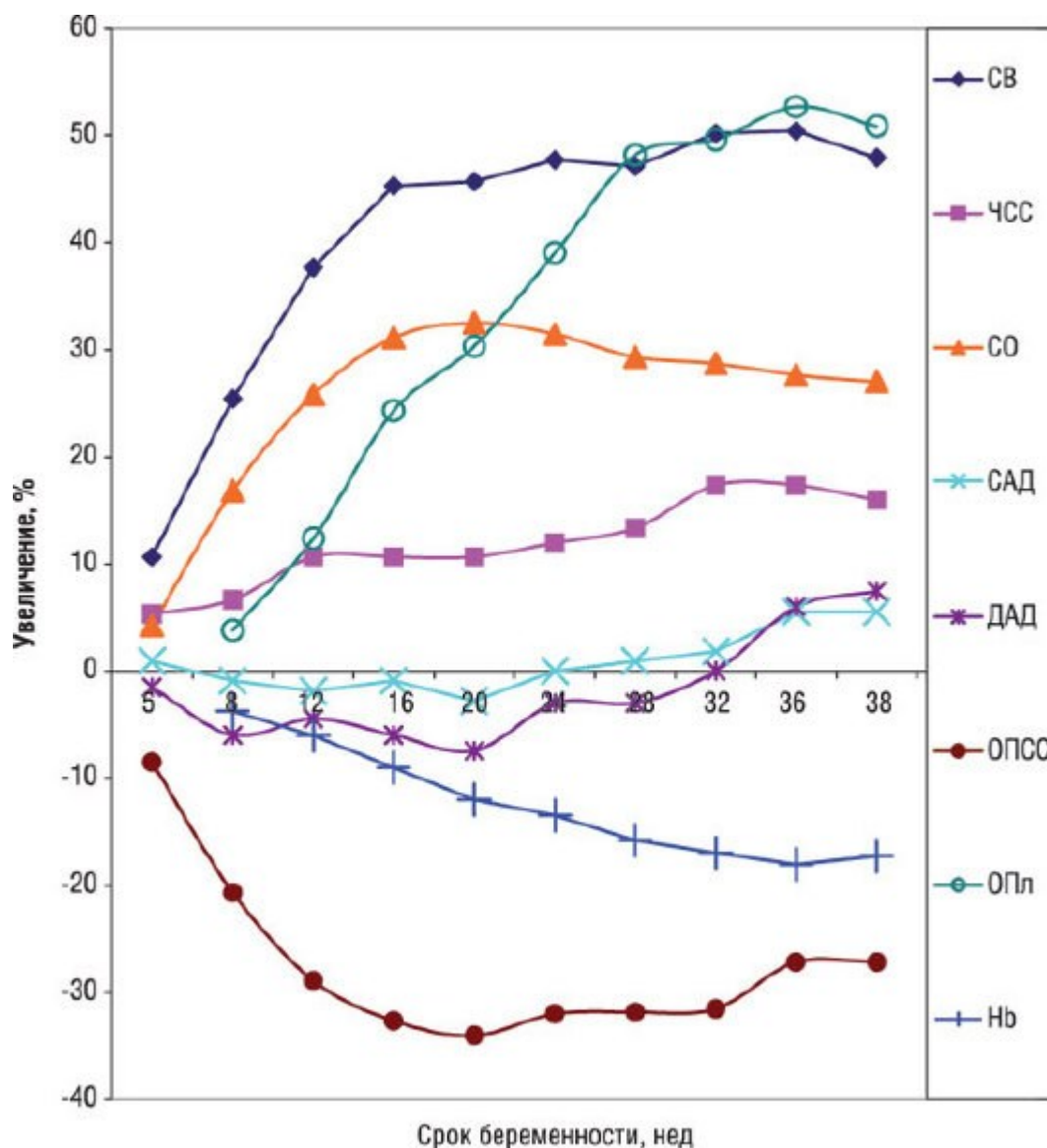


Рис. 33.1. Изменения минутного объема кровотока (МОК), систолического объема (СО), объема плазмы (ОПл), ОПСС, ЧСС, АД (САД - систолическое, ДАД - диастолическое) и концентрации гемоглобина (Hb) во время беременности. Источник (с разрешения): Karamermer Y., Roos-Hesselink J.W. Pregnancy and adult congenital heart disease // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. - 2007. - N. 5. - P. 859-869.

ОБЪЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ И СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС

Наиболее значительное изменение во время беременности претерпевает объем циркулирующей крови, который к концу беременности повышается почти в два раза. Он начинает увеличиваться с 6-й недели беременности, быстро нарастает во II триместре и остается стабильным в течение последних 8 нед [5]. Эритроцитарная масса увеличивается на поздних сроках беременности, но в меньшей степени, чем объем плазмы, что приводит к незначительной гемодилюции и физиологической анемии беременных, при этом гематокрит составляет около 33-34%, а концентрация гемоглобина - 110-120 г/л [6]. Эти изменения более выражены при многоплодной беременности. В последнем триместре беременности вазодилатация периферических артерий способствует снижению артериального сосудистого наполнения и приводит к задержке натрия и воды при посредничестве альдостерона. В среднем во время беременности происходит постепенное накопление 500-900 mEq натрия, а общее содержание жидкости (в основном внеклеточной) в организме увеличивается на 6-8 л. Эти изменения гемодинамики, обеспечивающие защиту матери от кровопотери в родах, могут играть роль в патогенезе СН.

Сердечный выброс увеличивается на 40% по сравнению с показателем у небеременных женщин. Большая часть этого прироста происходит на ранних сроках беременности, а максимального показателя сердечный выброс достигает на сроке 20-24 нед [7]. Это связано с увеличением

ударного объема и ЧСС. В конце беременности повышается чувствительность венозного возврата к позе, которую занимает беременная: резкое снижение преднагрузки, вызванное сжатием нижней полой вены беременной маткой в положении лежа, может привести к гипотензии, слабости, головокружению, обмороку и даже кратковременному дистресс-синдрому плода. Эти симптомы исчезают, если женщина перевернется со спины на бок.

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЧСС начинает увеличиваться на первых неделях беременности и достигает пиковых значений в первой половине III триместра. В покое она увеличивается в среднем на 10-20 в минуту. Предсердная тахикардия, иногда возникающая при физиологической беременности, связана с увеличением концентрации катехоламинов и (или) чувствительности адренорецепторов, а также с перерастяжением стенок предсердий в результате увеличения объема сердца [8].

ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Падение периферического и легочного сосудистого сопротивления у матери связано с низким сопротивлением маточно-плацентарного кровообращения, сниженным средним АД и уменьшением концентрации эндогенных гормонов. Некоторые сообщения посвящены роли оксида азота в патогенезе вазодилатации [9]. Венозный возврат увеличивается в результате повышения КДО ЛЖ, хотя давление его наполнения не повышается в результате структурных изменений (увеличение растяжимости). В I и II триместрах снижение общего сосудистого сопротивления, преобладающее над увеличением минутного сердечного выброса, приводит к уменьшению систолического и, особенно, диастолического давления.

ГЕМОСТАЗ

Беременность вызывает сложные изменения в системе гемостаза. Состояние гиперкоагуляции связано с активацией свертывающей и фибринолитической системы: снижение высвобождения тканевого активатора плазминогена, увеличение концентрации быстродействующего активатора плазминогена, изменение содержания факторов коагуляции и уменьшение концентрации активного протеина С. Эти изменения одновременно с увеличением объема циркулирующей крови и уникальным феноменом сокращения миометрия способствуют снижению риска возникновения кровотечения во время и после отделения плаценты, но увеличивают риск развития более быстрого и интенсивного ответа на любые прокоагулянтные стимулы [10].

РОДЫ И РАННИЙ ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД

Наиболее значительные колебания гемодинамических параметров происходят во время родов (период раскрытия и изгнания) и в раннем послеродовом периоде. Сократительная деятельность матки способствует значительному повышению венозного возврата. Во время маточных сокращений сердечный выброс может увеличиться на 25%. Боль и беспокойство приводят к повышению активности симпатической нервной системы во время второго периода родов, которая, в свою очередь, вызывает увеличение сердечного выброса и АД. Эти изменения могут повлиять на выбор вида анестезии и анальгезии, используемых во время периода раскрытия, а также на способ родоразрешения [11]. Уменьшения боли и тревоги можно достичь посредством эпидуральной анестезии. Во время родов пациентка должна лежать на левом боку.

В раннем послеродовом периоде в результате перемещения крови от сократившейся матки в системный кровоток и декомпрессии нижней полой вены (автотрансфузия) увеличивается минутный сердечный выброс [12]. Гемодинамика кормящих женщин не отличается от таковой у не кормящих. Изменения в сердечно-сосудистой системе, связанные с беременностью, исчезают приблизительно через 6 нед после родов.

КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы очень сложна: кардиопульмональные изменения, характерные для физиологической беременности, могут стимулировать болезни сердца. Усталость и снижение толерантности к физической нагрузке - обычное явление, наряду с болью в груди в покое, которая может быть вызвана желудочно-пищеводным рефлюксом. 75% женщин могут жаловаться на умеренную одышку, тогда как выраженная или пароксизмальная ночная одышка возникает редко. Учащенное сердцебиение отмечают очень часто. Как правило, оно вызвано физиологическим увеличением ЧСС в покое, а также предсердными или желудочковыми ЭС [13].

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При объективном осмотре здоровой беременной обнаруживают незначительное увеличение ЧСС и пульсового давления. Конечности обычно теплые на ощупь и слегка гиперемированы. Кроме того, отмечают незначительное повышение венозного давления и периферические отеки (отеки стоп). Щитовидная железа может быть увеличена при отсутствии клинических признаков гипертиреоза.

Прекардиальный импульс, как правило, гиперкинетический. I сердечный тон (S_1) усилен и значительно расщеплен. Нередко его ошибочно принимают за IV тон (S_4) или систолический щелчок. На более поздних сроках беременности физиологическое расщепление II сердечного тона (S_2) может оказаться стойким. Ритм галопа (S_3) часто возникает к 20-й неделе беременности, тогда как S_4 не является физиологическим тоном и требует дальнейшего обследования.

Во время беременности шумы выслушивают практически у всех женщин. Среднесистолический шум, вторичный на фоне усиленного легочного кровотока, обычно приглушен и слышен посередине левого верхнего края грудины. Физиологические шумы включают непрерывный шум, связанный с увеличением притока крови к молочным железам (маммарный шум), и супрастернальный венозный шум. Оба шума исчезают при сдавлении пальцами или стетоскопом яремной вены на одноименной стороне. Диастолические шумы не считают физиологическим, поэтому при их обнаружении проводят дополнительное обследование. Шумы, характерные для стенозированных клапанов сердца (аортальный стеноз, стеноз ЛА, митральный стеноз), могут стать более интенсивными, что связано с физиологическим увеличением сердечного выброса и снижением общего периферического сопротивления. С другой стороны, интенсивность шумов при недостаточности клапанов сердца (недостаточность АК или МК) может уменьшаться.

Обнаружение постоянного диастолического и усиление систолического шума, превышающего III класс интенсивности, нельзя рассматривать в качестве нормального физиологического изменения, поэтому требуется дальнейшее тщательное обследование, на первом этапе которого проводят трансторакальную ЭхоКГ (табл. 33.1) [14].

Таблица 33.1. Симптомы и признаки сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности

	Нормальная беременность	Индикаторы заболеваний сердца
Жалобы	Средняя одышка	Сильная или нарастающая одышка
	Утомляемость	Периодическая ночная одышка
	Плохая переносимость физической нагрузки	Потеря сознания
Боль в груди в покое	Боль в груди при эмоциональном или физическом напряжении	-
Учащенное сердцебиение	-	-
Объективные признаки	Отек нижних конечностей	Выраженный периферический отек
	Теплые конечности	Синдром "барабанных палочек" и цианоз
	Полный, скачущий и учащенный пульс	Стойкое расширение вен шеи
	Акцент ЛЖ	Расширение сердца

	III тон сердца (S ₃)	IV тон сердца (S ₄)
Систолический шум изгнания I-II степени	Систолический шум изгнания ≥III степени	-
Ранняя ЭС	Сохраняющаяся аритмия	-
Постоянный шум	Диастолический шум	-

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Для физиологической беременности не существует никаких характерных ЭКГ-изменений, за исключением небольшого смещения электрической оси влево, которое может вызвать возникновение незначительного зубца Q в III отведении [15]. Выраженное отклонение электрической оси влево не характерно для физиологической беременности; в этом случае требуется проведение дополнительного обследования (см. главу 2).

ДОППЛЕРОВСКАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Трансторакальная доплеровская ЭхоКГ - основной рекомендуемый диагностический инструмент, что связано с безопасностью и диагностической эффективностью исследования. При нормальной беременности серийная ЭхоКГ обычно демонстрирует существенное увеличение минутного сердечного выброса, сердечного индекса и КДО ЛЖ, а также утолщение стенок ЛЖ. Определяют увеличение диастолического объема левого (до 6%) и правого (до 12%) желудочков [16]. Умеренное увеличение размеров левого и правого предсердий (до 20%) и скорости трансклапанного потока, а также умеренная АВ-реверсация - нормальные ЭхоКГ-признаки физиологической беременности [17] (рис. 33.2). Чреспищеводную ЭхоКГ используют для подтверждения диагностической гипотезы или снижения дозы рентгеновского облучения во время чрескожных манипуляций (аортальная и митральная вальвулопластика; см. главу 4).

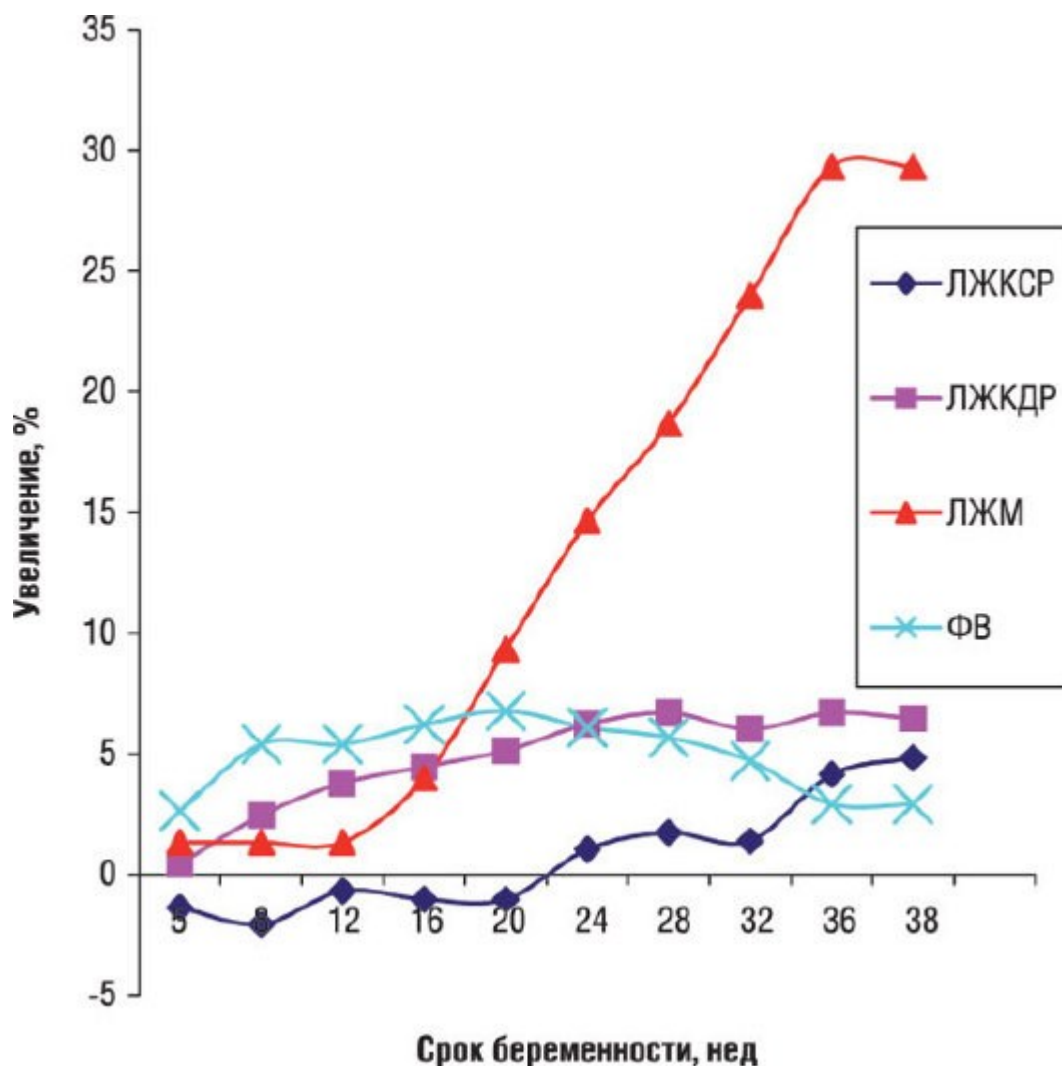


Рис. 33.2. Изменения КСР, КДР, ФВ и индекса массы ЛЖ для участка поверхности тела. Источник (с разрешения): Karamermer Y., Roos-Hesselink J.W. Pregnancy and adult congenital heart disease // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2007. - N. 5. - P. 859-869.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Избегать воздействия ионизирующего излучения, особенно на ранних сроках беременности, следует всеми возможными способами, так как были описаны случаи возникновения злокачественных новообразований и врожденных аномалий у потомства. При рутинной рентгенографии грудной клетки (1,5 мГр) матка подвергается воздействию облучения в дозе 0,05 мГр. Именно поэтому рентгенографию грудной клетки следует выполнять только по клиническим показаниям, используя минимальную дозу рентгеновского излучения и закрыв область малого таза. Кроме того, по возможности это исследование следует отложить по крайней мере до завершения I триместра беременности. При физиологической беременности сердце может выглядеть увеличенным за счет горизонтального положения. Возможно усиление легочного рисунка и обнаружение небольшого плеврального выпота [18].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Во время беременности показания к проведению МРТ, касающиеся диагностики ССЗ, возникают очень редко (например, когда диагноз расслаивающейся аневризмы аорты после выполнения чреспищеводной ЭхоКГ сомнителен). В большинстве случаев МРТ обладает хорошей диагностической точностью даже без применения контрастного вещества. Обнаружение связи между введением контрастного вещества на основе гадолиния и развитием нефротического синдрома привело к переоценке безопасности контрастной МРТ. После в/в введения препарата небольшое количество контрастного вещества преодолевает маточно-плацентарный барьер и попадает в фетальное кровообращение. Впоследствии контрастное вещество выводится в амниотическую жидкость, в которой может оставаться или быть проглочено плодом. Хотя

тератогенные или мутагенные эффекты, вызываемые контрастным веществом на основе гадолиния, у людей не зарегистрированы, в соответствии с современными радиологическими инструкциями его использование во время беременности не рекомендовано [19] (см. главу 5).

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Среди основных показаний к КТ во время беременности выделяют подозрение на ТЭЛА. На основании того, что 50 мГр - минимальная пороговая доза, необходимая для индукции таких эффектов, как гибель плода, пороки развития или умственная отсталость, применение низких доз ионизирующего излучения для диагностической визуализации не считают опасным. По данным недавно проведенных исследований, после выполнения КТ в целях визуализации радиочувствительных органов (например, молочной железы) может повышаться риск развития рака. Именно поэтому обязательным считают уменьшение дозы рентгеновского облучения. Есть несколько способов минимизации дозы облучения для матери и плода: уменьшение миллиампер-секунд, вольтажа, поля зрения, оси и угла сканирования, увеличение шага, чувствительности элемента и коллимации пучка, устранение фронтальных и боковых предварительных просмотров, а также круговое экранирование живота и таза. Йодный компонент контрастного вещества при использовании у беременных может вызывать развитие гипотиреоза и кретинизма у новорожденных, т.е. у детей раннего возраста обязательно проведение скрининга на гипотиреоз. При использовании этого метода исследования следует учитывать соотношение риска и ожидаемой пользы [19-20] (см. главу 6).

ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Обследование женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы следует проводить до зачатия. Это позволяет надлежащим образом консультировать их и свести к минимуму материнскую и фетальную заболеваемость и смертность. При консультировании перед зачатием необходимо обращать внимание на риск для матери и плода, риск развития заболевания у потомства, а также на возможную продолжительность жизни матери. При оценке риска и возможности успешного завершения беременности следует принимать во внимание тип и тяжесть патологических изменений сердца, общее состояние, указания на ССЗ и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, функциональный класс СН по NYHA, проводимое лечение, акушерский и семейный анамнез. Так, например, аортальная недостаточность вследствие низкого периферического сопротивления обычно хорошо переносится во время беременности, но риск повышается при артериальной гипертензии, СН III-IV ФК по NYHA, ФВ около 40% или желудочковых аритмиях. Следует обязательно оценивать риск наследования пороков сердца потомством.

Все пациентки с врожденными пороками сердца до зачатия должны пройти генетическое консультирование. Риск наследования этих заболеваний составляет 3-12% (при поражениях с аутосомно-доминантным наследованием риск развития врожденного порока сердца может достигать 50%) по сравнению с риском 0,8% в популяции в целом (табл. 33.2). Направление женщин на генетическую консультацию обусловлено увеличивающимися возможностями идентификации генетических причин многих врожденных болезней. Проведение пробы с физической нагрузкой перед беременностью очень важно для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Физиологические изменения во время беременности подобны таковым при выполнении теста с физической нагрузкой. Таким образом, благоприятные результаты теста указывают на хорошую переносимость беременности. ЭхоКГ позволяет оценить сердечную гемодинамику, особенно давление в ЛА, систолическую функцию ЛЖ и степень клапанной обструкции. При значительном поражении сердца (например, при тяжелом митральном стенозе) решение вопроса о проведении баллонной вальвулопластики или хирургической коррекции МК следует рассмотреть до беременности.

Если женщина с заболеванием сердца уже беременна, то состояние ее сердечно-сосудистой системы и лечение должна оценить специализированная бригада кардиологов, акушеров, и анестезиологов. Детальный план, касающийся беременности и родоразрешения, следует составлять на ранних сроках беременности и изменять при ухудшении состояния сердца. Контрольные визиты к врачу рекомендовано совершать в конце каждого триместра.

Существуют и другие внекардиальные причины, способные повлиять на материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность: увеличение детородного возраста, курение, многоплодная беременность, достижения в области репродуктивных технологий, сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет и коллагенозы). Для оценки глобального (материнского и неонатального) риска, связанного с беременностью, эти состояния следует определять до

зачатия, так как они могут служить дополнительным фактором риска развития тяжелых заболеваний сердца.

Таблица 33.2. Риск возникновения врожденных заболеваний сердца у следующих поколений

Тип заболевания сердца	Общий риск, %	Влияние наследственности матери, %	Влияние наследственности отца, %
Врожденные пороки сердца белого типа			
ДМПП	3-5	4,5-6	1,5-3,5
ДМЖП	4-8	6-9,5	2-3,6
Открытый АВ-канал	10-15	7,5-15	1-7
Открытый боталлов проток	3-4	4	2
Стеноз легочного ствола	4	5,3-6,5	2-3,5
Левожелудочковая блокада	11-15	10-11	3
Коарктация аорты	6	4-6,3	2,5-3
Пороки сердца синего типа			
Тетрада Фалло	2,2-3,1	2-2,5	1,5-2,2
Полная транспозиция магистральных сосудов	0,5	-	-
Менделевские патологические изменения			
Синдром Хольт-Орама	50	50	50
Синдром Нунана	50	50	50
Синдром Марфана	50	50	50

Примечание: выводы основаны на результатах длительных исследований [36, 38, 41, 51, 53].

СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НИЗКИМ РИСКОМ

При отсутствии ухудшения функций левого и правого желудочков беременные хорошо переносят все состояния, развивающиеся в результате снижения общего периферического сопротивления. К ним относят легкую и умеренную степень регургитации [21] и незначительный или умеренный сброс крови из левых камер в правые, не сопровождающийся легочной гипертензией. Хотя серьезную митральную или аортальную регургитацию беременные переносят намного лучше, чем значительный стеноз, их состояние может ухудшиться в результате перегрузки, приводящей к развитию тяжелой СН и аритмий [22].

Кроме того, легкие формы заболеваний сердца не оказывают серьезного влияния на состояние беременных, даже если тяжесть некоторых из них (легкие степени стеноза, легкая кардиомиопатия с ФВ ЛЖ около 45%, синдром Эбштейна) во время беременности нарастает. Течение некоторых из подобных болезней после родов не возвращается к исходному, а продолжает ухудшаться [21-24].

У пациенток, которым было успешно проведено хирургическое лечение без имплантации механических клапанов сердца, беременность протекает благоприятно при нормальной толерантности к физической нагрузке, хорошем функциональном состоянии и нормальном функционировании желудочков. Проба с физической нагрузкой - тест, позволяющий прогнозировать неосложненную беременность: пациентка должна достигнуть второй ступени Брюса без возникновения симптомов, снижения АД или оксигенации крови [21-25].

Даже если рекомендовано углубленное наблюдение (оценка состояния сердечно-сосудистой системы во время каждого триместра), беременные нуждаются в рутинном обследовании, во время которого должно быть запланировано родоразрешение через естественные родовые пути. Беременные должны быть проинформированы о существовании дополнительного риска по сравнению со здоровыми женщинами.

СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВЫСОКИМ РИСКОМ

Ранее проведенные исследования показали, что предшествующие сердечные события, аритмии, тяжелая СН, синюшность, обструкция ЛЖ и желудочковая систолическая дисфункция могут указывать на возможность развития осложнений со стороны сердца у матери. Частота возникновения у беременных неблагоприятных сердечных событий (ХСН, аритмии, инсульт или смерть) составляет 0,1%, а при существовании более одного из указанных факторов - 5, 27 и 75% соответственно [26, 27].

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Риск материнской смертности у пациентов с тяжелым поражением сосудов легких (см. главу 24) и дефектами перегородки (синдром Эйзенменджера; см. главу 10) или без них составляет 30-50% [28, 29]. Эмбриональная смертность характеризуется сходным показателем. Системная вазодилатация способствует усилению обратного сброса крови и уменьшению легочной продукции, приводя к синдрому малого выброса. Смерть в результате легочных гипертензивных кризов (главным образом вследствие фибриноидного некроза, редко - легочных тромбозов) происходит на поздних сроках беременности или в первые несколько дней после родоразрешения. Это может случиться даже у пациенток с незначительными нарушениями функций, возникшими до или во время беременности. Легочная гипертензия (фактор повышенного риска) характеризуется систолическим давлением около 70 мм рт.ст. или средним давлением в ЛА более 30 мм рт.ст. В результате уменьшения системного сопротивления и перегрузки ПЖ во время беременности может ухудшиться течение даже умеренной легочной гипертензии. В таких случаях целесообразно завершение беременности. Если ее сохраняют, то пациентки должны ограничить физическую активность и избегать пребывания в положении лежа на спине, при этом для профилактики тромбоэмболии рекомендовано п/к введение гепарина [23]. В/в введение простаглицлина^Р (эпопростенола^Р) в ЛА иногда применяют для уменьшения легочного давления в родах и послеродовом периоде, а также для облегчения контроля над легочными гипертоническими кризами [30, 31].

Для применения во время беременности новых препаратов, таких как силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы) и бозентан (блокатор эндотелиновых рецепторов) необходимы дальнейшие исследования [32, 33].

ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Врожденный (чаще двустворчатый) стеноз АК у беременных обнаруживают редко, поскольку им чаще страдают мужчины, а женщины обычно подвергаются чрескожной или хирургической вальвулопластике в детстве или до беременности. Тяжелый ревматический стеноз АК редко бывает изолированным. Чаще всего он сосуществует с митральным стенозом. При тяжелом аортальном стенозе (площадь АК $\leq 1 \text{ см}^2$, или V_{max} более 4 м/с, или средний градиент давления более 50 мм рт.ст., или пик гемодинамического градиента более 64 мм рт.ст.) постоянное сопротивление не в состоянии обеспечить адаптацию к увеличению сердечного выброса, происходящему во время беременности. Увеличение градиента и КДД ЛЖ может привести к развитию СН и синдрому сниженного выброса, а также к снижению маточно-плацентарной перфузии. Признаком СН и низкого системного АД может быть возникновение признаков перегрузки ЛЖ на ранее нормальной ЭКГ. Серийная ЭхоКГ, проводимая до и во время беременности, демонстрирует существенное увеличение чресклапанных аортальных средних и пиковых градиентов, увеличение массы ЛЖ и существенное увеличение ротации ЛЖ (систолическое движение сердца, подобное скручиванию вокруг продольной оси, с вершиной, вращающейся против часовой стрелки, и основой, движущейся по часовой стрелке) [34]. Клинические симптомы, как правило, возникают, на 20-24-й неделе беременности. Женщинам с

площадью аортального отверстия менее 1 см² не следует планировать беременность до проведения лечения (особенно при манифестации клинических симптомов).

При проведении исследования Япа и соавт. обнаружили значимые сердечно-сосудистые осложнения (например, СН, транзиторная ишемическая атака и аритмии) только в пяти (9,4%) из 53 беременностей у женщин с аортальным стенозом и одной или более удачных беременностей в анамнезе. Высокая смертность [37], вероятно, связана с недооценкой клинических симптомов во время беременности, отсутствием немедленного вмешательства при ухудшении состояния и СН высокого функционального класса по NYHA. Оценка степени риска должна быть основана на клинических признаках (высокий риск при СН II ФК и более по NYHA), функции ЛЖ (высокий риск, когда ФВ менее 40%), возникновении легочной гипертензии, а также снижении толерантности к физической нагрузке. Если плод жизнеспособный (более 34 нед гестации), то для восстановления показателей гемодинамики, существующих до беременности, рекомендовано родоразрешение. Если клапан кальцинирован в незначительной степени и нет регургитации, то можно выполнить чрескожную баллонную вальвулотомию. Зарегистрировано множество случаев значительного сокращения клапанного градиента, что позволяет продолжать беременность [38-40]. Операция может быть методом выбора для небольшой группы пациенток со значительно кальцинированным клапаном аорты или регургитацией [41]. Большинству из них замену АК выполняют после беременности, поэтому баллонную вальвулопластику следует рассматривать как паллиативную процедуру, дающую возможность продолжать беременность и отложить окончательное лечение на более поздний срок.

Сосредоточивая внимание на сердечно-сосудистых осложнениях матери, не следует забывать об акушерских и перинатальных осложнениях. Внесердечные осложнения возникают весьма часто и включают преждевременные роды (8-13,2%), рождение детей с гипотрофией (2-13,2%) и нарушения, вызванные гипертензией (11,3% против 8% в общей популяции) [34].

НАРУШЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

Кроме основного заболевания сердца, одним из основных факторов, влияющих на исход для матери и новорожденного, служит системная функция желудочков. Что касается ЛЖ, то нет ни одного обзора, указывающего пороговое значение ФВ ЛЖ, ниже которого беременность противопоказана. ФВ, превышающая 40% (по данным ЭхоКГ), и значительный рост системного АД при проведении нагрузочной пробы допускает продолжение беременности, хотя возникновение осложнений, тем не менее, возможно. Прерывание беременности рекомендуют, если ФВ не превышает 40%, увеличены размеры ЛЖ и у больной манифестируют симптомы заболевания. После кардиомиопатии, связанной с беременностью и родами (см. главу 18), даже в случае полного выздоровления (30-40% случаев) во время последующих беременностей нередко отмечают нарушение функции ЛЖ и клиническое ухудшение. Если восстановление функций желудочков после первой беременности неполное, то осложнения в дальнейшем регистрируют в 50% случаев.

Если кровообращение в большом круге поддерживает ПЖ (например, у женщин с полной транспозицией магистральных артерий, которым проведена операция по Мастарду или Сеннингу) или существует лишь ПЖ, то неблагоприятный результат предсказать невозможно, так как значения ФВ, соответствующие этой ситуации, не разработаны. При умеренном изменении систолической функции желудочка беременность рекомендовать нельзя.

Во время беременности желательна ограничение физической нагрузки с последовательной оценкой ЭхоКГ. Особое внимание во время беременности и после родов необходимо уделять диагностике желудочковых нарушений ритма, в частности, тем беременным, у которых поражение клапанов сердца сочетается с нарушением систолической функции желудочков (ухудшение прогноза). С этой целью проводят телеметрию.

У пациенток высокого риска маточные сокращения при нормальном родовом акте сопровождаются глубокими потенциально опасными гемодинамическими изменениями, поэтому следует тщательно проанализировать возможность планового родоразрешения. Роды через естественные родовые пути с эпидуральной анестезией и укорочением их второго периода рекомендованы лишь некоторым пациенткам. Большинству беременных с высоким риском и при любых опасениях удлинения родового акта проводят плановое кесарево сечение под эпидуральной анестезией либо общим наркозом. Эта стратегия предотвращает колебания АД и уменьшает материнские метаболические потребности, ослабляя сердечно-сосудистый стресс. В настоящее время потери крови во время кесарева сечения с помощью совершенствования техники операции сведены к 200 мл. Вазодилатация и гипотензия на фоне анестезии при определенных условиях может привести к падению сердечного выброса. В этом случае необходимо соблюдать осторожность при введении жидкостей или вазоконстрикторов, таких как фенилэфрин.

Ранний послеродовой период считают периодом высокого риска. Это связано главным образом с автотрансфузией (из матки и плаценты в кровоток возвращается 500 мл крови и более), поэтому в этом периоде необходим внимательный контроль над гемодинамикой.

ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ

Механический протез клапана (особенно митрального), ФП, синдром Марфана с диаметром аорты более 40-45 мм, тяжелый митральный стеноз и врожденные пороки сердца "синего" типа также считают состояниями повышенного риска (см. "Особые состояния").

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И БЕРЕМЕННОСТЬ

При раннем проведении хирургического вмешательства большинство пациенток с врожденными пороками сердца достигают детородного возраста и могут забеременеть. Многие из них имеют остаточные нарушения разной степени выраженности или последствия (отклонения, вызванные хирургическим лечением, но не считающиеся осложнением), которые следует исследовать до наступления беременности. По данным специальной научной литературы, описывающей результаты 2491 беременности у женщин с врожденными пороками сердца, большинство из них протекает успешно, но с более высокой перинатальной смертностью, чем в общей популяции (4% против 1%). Частота выкидышей стала выше (рис. 33.3), а заболевания становятся все более сложными (например, легочная атрезия с ДМЖП, восстановленным по Фонтену) [42]. Кроме того, такие материнские осложнения, как аритмия, СН и ССЗ, были зарегистрированы в 11% закончившихся беременностей (рис. 33.4).

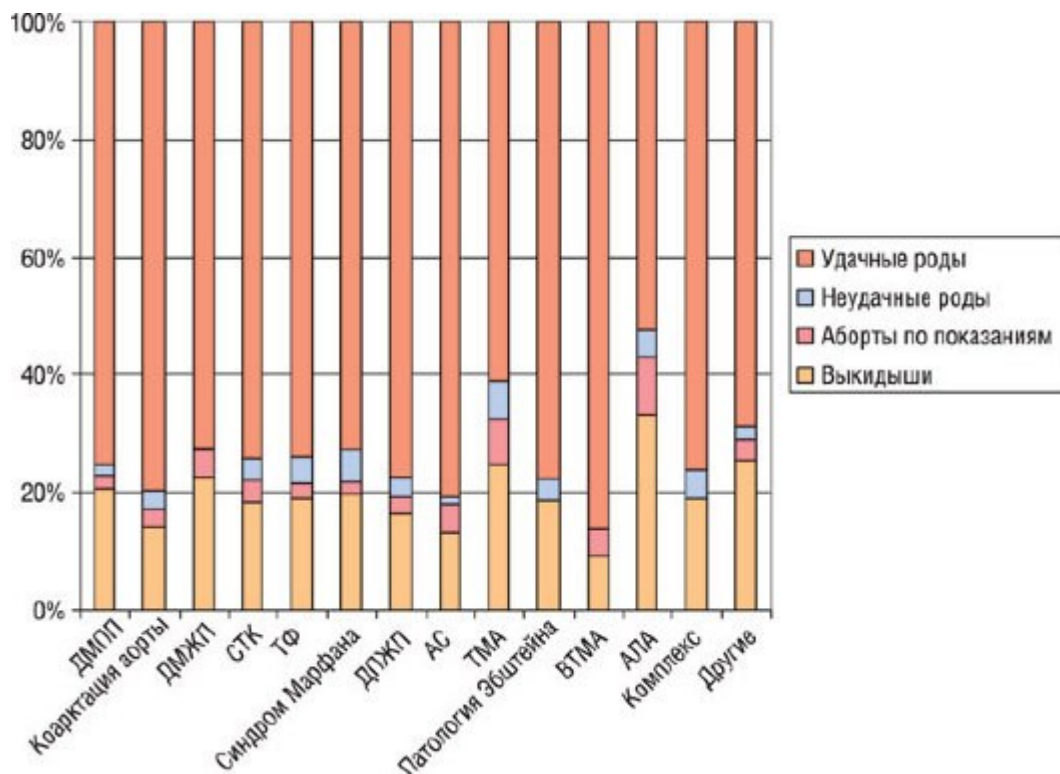


Рис. 33.3. Разрешение беременности у женщин с врожденным пороком сердца: распределение случаев удачно и неудачно разрешившейся беременности (смерть плода и новорожденного), абортов, и выкидышей для каждого врожденного порока сердца приведено отдельно. АС - аортальный стеноз; ДПЖП - дефекты предсердно-желудочковой перегородки; ВТМА - врожденная транспозиция магистральных артерий; Коарктация - аортальная коарктация; комплекс - остальные "синие" пороки сердца, установленные специальной комиссией по изучению этого вопроса; Эбштейн - патология Эбштейна; Марфан - синдром Марфана; СТК - стеноз ТК; ТМА - полная транспозиция магистральных артерий; ТФ - тетрада Фалло. Данные получены в результате исследований ZAHARA (Дания) при анализе 1796 беременностей (Drenthen W., Pieper P.G.).

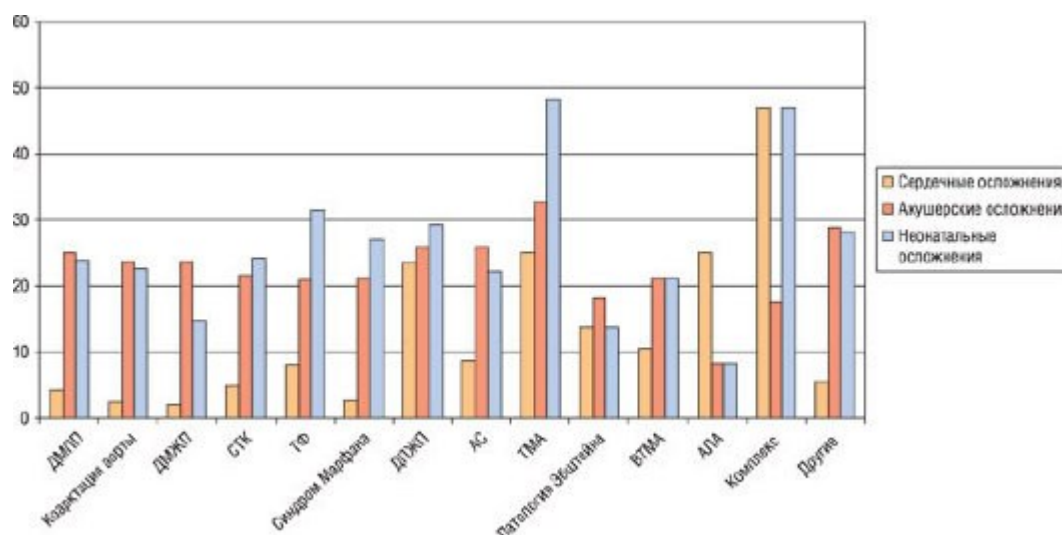


Рис. 33.4. Распределение осложнений при разрешенных беременностях у женщин с врожденным пороком сердца: обзор основных осложнений, возникших во время беременности у женщин с врожденными пороками сердца, для каждого типа порока приведен отдельно. АС - аортальный стеноз; ДПЖП - дефекты предсердно-желудочковой перегородки; ВТМА - врожденная транспозиция магистральных артерий; Коарктация - аортальная коарктация; комплекс - остальные "синие" пороки сердца, установленные специальной комиссией по изучению этого вопроса; Эбштейн - патология Эбштейна; Марфан - синдром Марфана; СТК - стеноз ТК; ТМА - полная транспозиция магистральных артерий; ТФ - тетрада Фалло. Смешанные сердечно-сосудистые осложнения: клинически значимые (требующие лечения) эпизоды аритмии или СН; кардиоваскулярные осложнения (тромбоэмболия, ИМ, случаи смерти от сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний), эндокардит (включая первые 6 мес после родов). Смешанные акушерские осложнения: гипертензия у беременных (первичная гипертензия при АД более 140 мм рт.ст, систолическом давлении более 90 мм рт.ст. в отсутствие протеинурии на сроке 20 нед и более); преэклампсия (гипертензия у беременных, сопровождающаяся протеинурией более 0,3 г/сут); эклампсия (преэклампсия с эпилептическим припадком); HELLP-синдром (согласно указанию Европейского общества акушерства и гинекологии); преждевременные роды (на сроке менее 37 нед); послеродовое кровотечение (чрезвлагалищное - в объеме более 500 мл крови, при кесаревом сечении - более 1000 мл). Смешанные осложнения у новорожденных: преждевременные роды (на сроке менее 37 нед); недостаток массы тела (снижение на 10% и менее общей массы); смерть новорожденных и детей первого года жизни (внутриутробная гибель - на сроке более 20 нед). Данные получены в результате исследований ZAHARA (Дания) при анализе 1796 беременностей (Drenthen W., Pieper P.G.).

Как показано в серии работ, в которых сообщалось о низкой частоте осложнений и отсутствии смертельных исходов, обструкция выходного отдела ЛЖ легкой, умеренной и средней степени тяжести очень хорошо переносится во время беременности [23]. Тем не менее тяжелую форму стеноза ЛА и умеренный стеноз с нарушением функции ЛЖ следует лечить до зачатия. Чрескожную баллонную вальвулопластику клапана ЛА во время беременности выполняют в очень тяжелых (надсистемный градиент) случаях и (или) у больных с клиническими признаками заболевания (рис. 33.5). Во время беременности можно с успехом выполнять стентирование ЛА. За счет увеличения минутного сердечного выброса беременные хорошо переносят легкую обструкцию выходного тракта ЛЖ даже при удвоении градиента давления (рис. 33.6) [23]. При умеренной форме заболевания в связи с возможностью быстрого клинического ухудшения рекомендовано тщательное наблюдение.

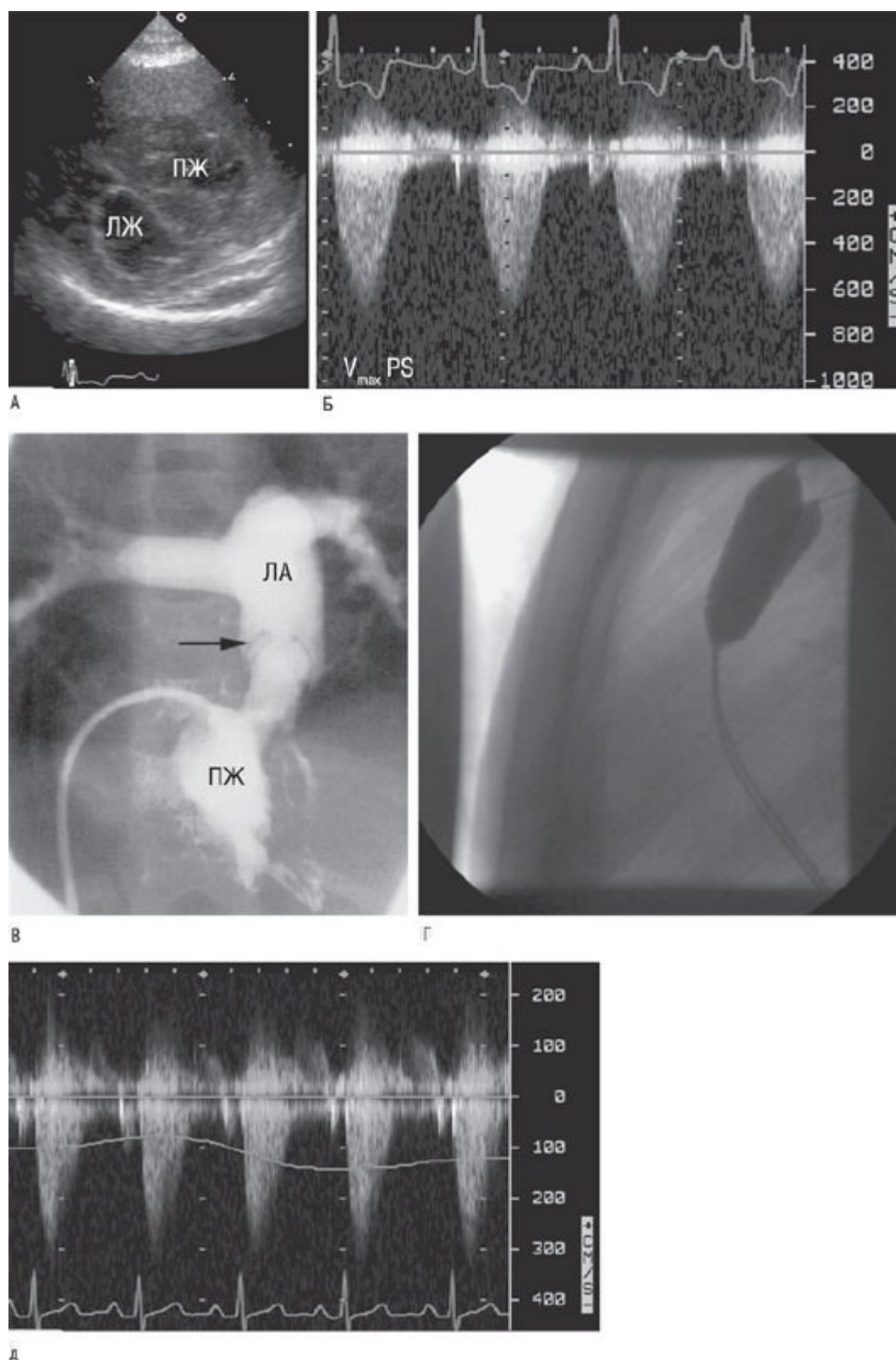
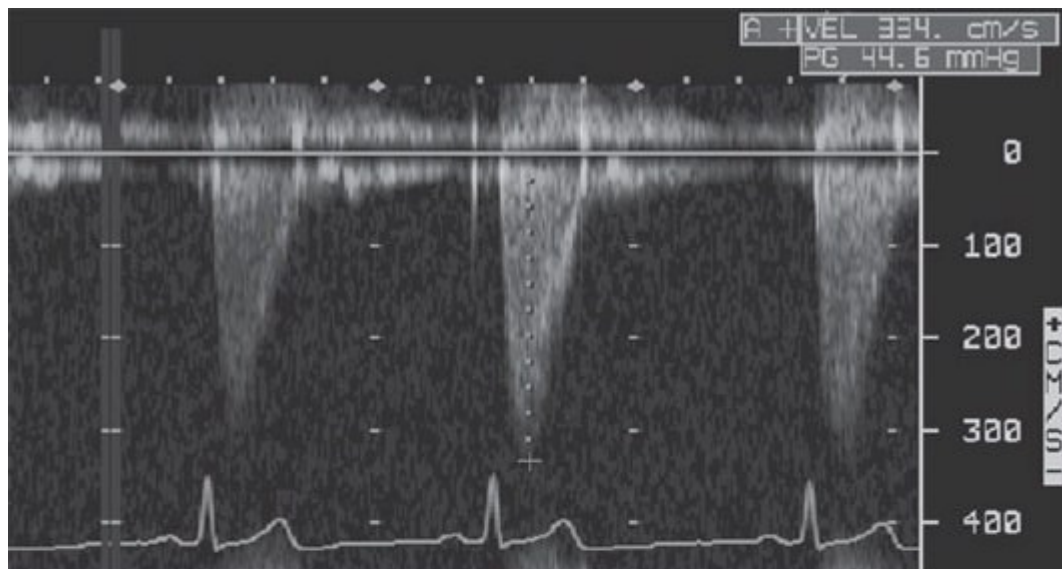
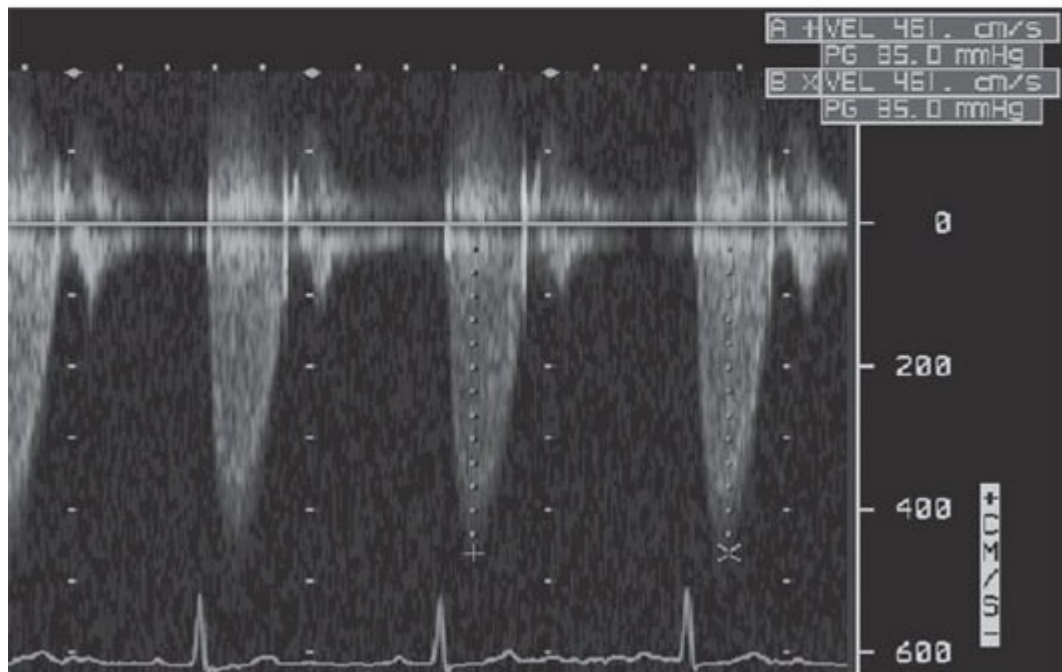


Рис. 33.5. Эхокардиография: парастеральная, по короткой оси (А) и доплеровская (Б), а также ангиография (В) у беременной женщины с выраженным стенозом легочного ствола: пиковый градиент составляет 144 мм рт.ст. Больной во время беременности выполняли баллонную вазодилатацию (Г). После операции пиковый градиент снижен до 40 мм рт.ст. (Д). V_{\max} - максимальная скорость кровотока (м/с) после ТК.



A



Б

Рис. 33.6. Допплеровская эхокардиография при выраженном аортальном стенозе у беременной: пиковый градиент увеличился с 45 мм рт.ст. до беременности (А) до 85 мм рт.ст. после 18-й недели беременности (Б).

Коарктация аорты сопровождается небольшим риском расслоения [43], поэтому коррекцию этой аномалии следует выполнять до беременности. По данным ретроспективных исследований, женщины с восстановленной аортой в целом хорошо переносят беременность [44-45]. Тем не менее общими проблемами таких пациенток считают гипертензию, преэклампсию и высокую частоту выкидышей, что можно объяснить общностью этиологии этих нарушений (например, дисфункцией эндотелия) [46].

Во время беременности у женщин с легкой степенью коарктации следует тщательно контролировать АД и при возникновении гипертензии назначать лечение β -адреноблокаторами [44]. Из-за риска расслоения или разрыва аорты во время беременности необходимо избегать проведения ЧТА [47]. Стентирование аорты при рекоарктации непокрытыми или покрытыми стентами считают методом выбора у небеременных, а во время беременности его выполняют в случае тяжелой болезни. Описан случай диагностики у первобеременной в возрасте 19 лет тяжелой врожденной коарктации, сопровождающейся очень высоким АД в верхних конечностях, на 9-й неделе беременности. На 12-й неделе беременности ей была выполнена чрескожная

установка покрытого стента с последующей дополнительной дилатацией через 6 мес после неосложненных родов (рис. 33.7). Все женщины, перенесшие устранение сужения в детстве и планирующие беременность, в связи с риском рестеноза должны регулярно проходить обследование.

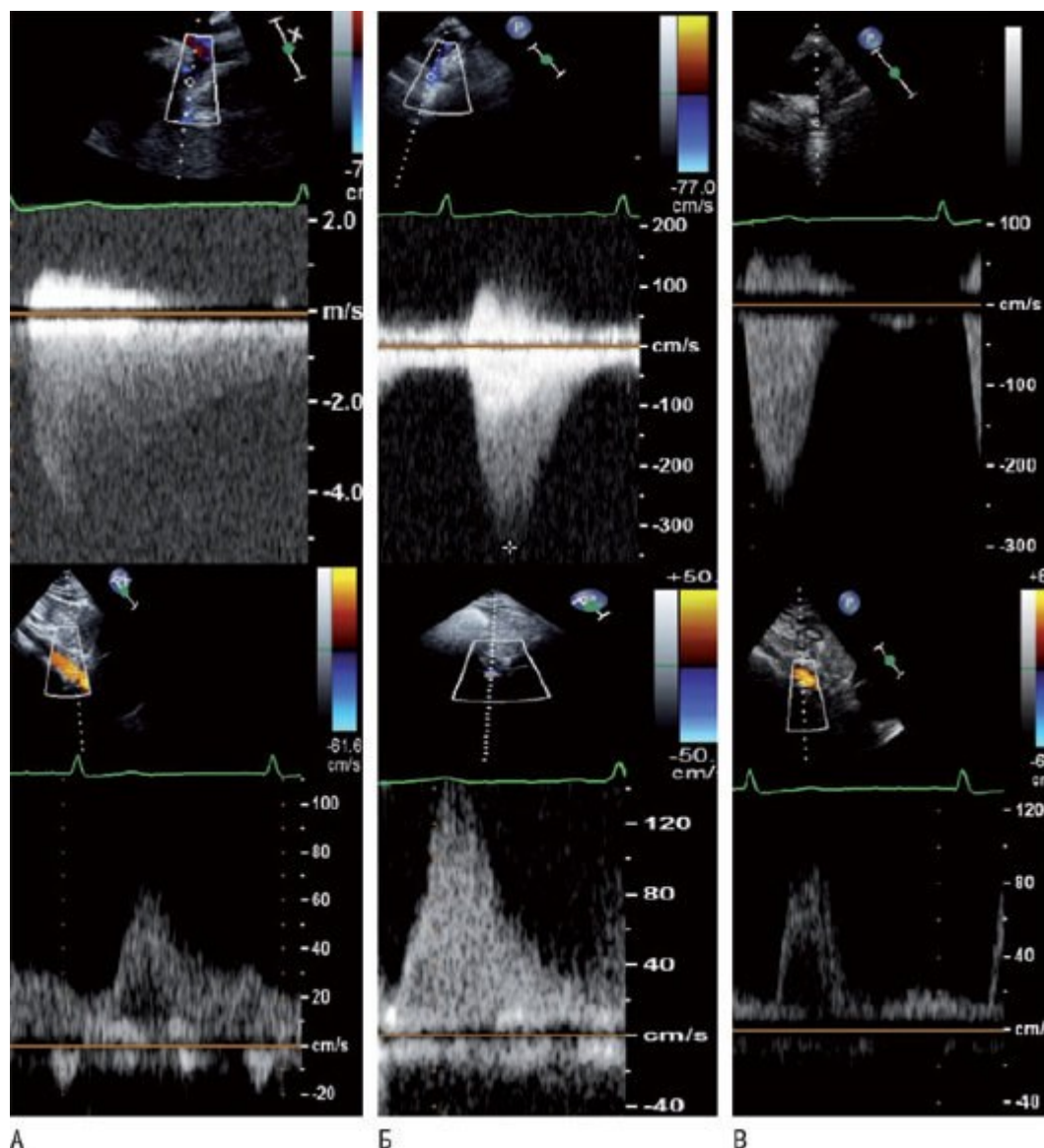


Рис. 33.7. Поток нисходящей и брюшной аорты: А - при коарктации; Б - после стентирования; В - после повторной дилатации. Материал предоставлен Karamermer Y. и Ross-Hesselink J.W.

Оценка состояния пациенток с врожденными пороками сердца включают выявление основных дефектов, типа и проходимости установленных хирургическим путем стентов, клапанов или заплат перегородок, послеоперационных осложнений (например, аритмия или желудочковая дисфункция), а также устройств, таких как кардиостимулятор, дефибрилляторы и (или) протезный материал (в виде заплаток), которые все чаще используют в сложных случаях. Кроме того, неизвестно влияние беременности на выживаемость пациенток со сложными заболеваниями сердца. В настоящее время у 25% женщин с внутрисердечным восстановлением транспозиции магистральных артерий во время беременности ухудшается функция ПЖ. У большинства из них она не восстанавливается до исходной [48]. У многих пациенток с перегруженным после операции ПЖ (легочная регургитация при тетраде Фалло, стеноз ЛА или атрезия, недостаточность ТК при синдроме Эбштейна или хронический сброс крови слева направо) во время беременности может развиться СН, способствующая ухудшению функции ПЖ. У пациенток с тяжелой легочной регургитацией и (или) субпульмональной желудочковой дисфункцией, вызванной сбросом крови справа налево, описана не только правожелудочковая недостаточность, но и недостаточность левых отделов сердца (отек легких) [49].

Когда чрескожная имплантация клапана ЛА станет стандартным вмешательством, при сохранении недостаточности ЛА и ухудшении состояния ПЖ ее будут выполнять перед беременностью.

У женщин с полной транспозицией магистральных артерий, которым проведена операция по Мастарду или Сеннингу, когда ПЖ поддерживает кровообращение в большом круге, а также при существовании единственного ПЖ, обязательной считают оценку функции желудочка. Это связано с тем, что снижение сократительной способности желудочка до беременности ассоциируется с высокой частотой возникновения осложнений во время беременности [50].

У взрослых пациенток часто обнаруживают наджелудочковую аритмию, связанную с рубцовыми изменениями в предсердиях после обширной хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Во время беременности вследствие перегрузки ПП и повышения активности адренергических рецепторов она может усиливаться. Особому риску подвержены пациентки после операции по Фонтену (атриопульмональный анастомоз) и вентрикулярной коррекции по Мастарду или Сеннингу при транспозиции магистральных артерий [22]. У них может развиваться АВ-проводимость (1:1) с трепетанием, способная трансформироваться в ФЖ. При отсутствии брадиаритмии можно рассмотреть возможность профилактического применения β -адреноблокаторов.

Некоторые авторы полагают, что по сравнению с общей популяцией тромбоэмболические осложнения чаще возникают у беременных с врожденными пороками сердца [47]. Это объясняется хроническими или рецидивирующими аритмиями и замедленным кровотоком либо протезами клапанов сердца. Пациентов после операции по Фонтену, а также больных с расширенным ПП даже вне беременности относят к группе высокого риска развития тромбоэмболии. Во время беременности риск увеличивается в 6 раз, а в послеродовом периоде - в 11 раз. Именно поэтому считают обязательным назначение антикоагулянтов.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА "СИНЕГО" ТИПА БЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Врожденные пороки сердца "синего" типа обычно корректируют до беременности, но в некоторых неоперабельных или легких случаях женщины с подобными заболеваниями достигают детородного возраста. Степень материнской гипоксемии - самый важный прогностический фактор для матери и плода (рис. 33.8). При насыщении кислородом материнской крови менее 85% в покое материнская смертность составляет 2-5%, эмбриональные потери - 85%, частота преждевременных родов или рождения плодов с низкой массой - около 50%. Именно поэтому желательно предотвращать наступление беременности [51]. Осложнения со стороны матери (СН, легочный или системный тромбоз, наджелудочковая аритмия) регистрируют в 30% случаев. Кроме того, широко используют и рекомендуют к применению профилактику с помощью назначения низких доз гепарина натрия, хотя ее ценность не была доказана. Если насыщение крови кислородом составляет 85-92%, то желательно измерить его во время физической нагрузки. При внезапном и значительном снижении насыщения крови кислородом во время физической нагрузки беременность характеризуется плохим прогнозом и в дальнейшем должна быть прервана.

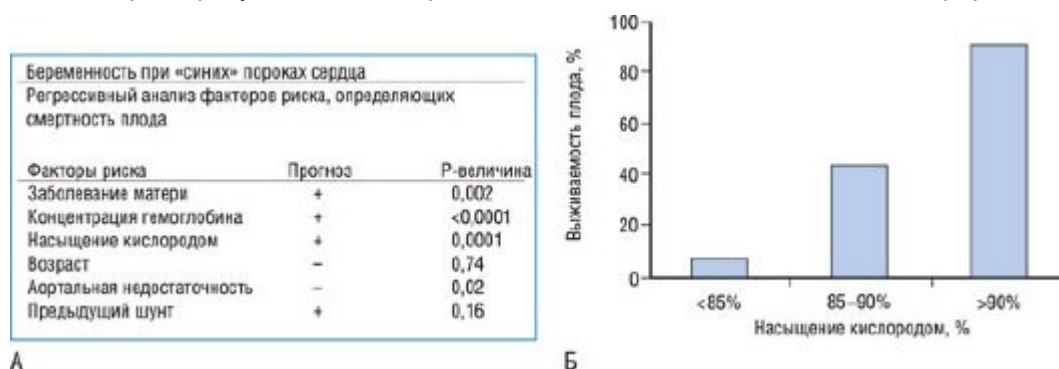


Рис. 33.8. Факторы риска, влияющие на выживание плода: А - по данным мультирегрессионного анализа, заболевание матери, насыщение гемоглобином и кислородом в значительной мере влияет на выживаемость плода; Б - выживаемость плода снижается с уменьшением насыщения кислородом организма матери.

Тетрада Фалло - наиболее распространенный "синий" врожденный порок сердца. Сравнивая исход для матери и плода при некорректированной (т.е. "синей") и корректированной тетраде Фалло, очевидно, что постоянный цианоз - самый важный показатель исхода для матери и плода (рис. 33.9) [51, 52]. Потомство матерей с тетрадой Фалло, независимо от коррекции аномалии, несет риск развития врожденного порока сердца, достигающий 3-10% (см. табл. 33.2).



Рис. 33.9. Осложнения у матерей и плодов, страдающих "синими" пороками (преимущественно, при тетраде Фалло) при их ведении без операции или радикальной коррекции: частота развития осложнений у матери и выживаемость при рождении увеличилась при проведении радикальной коррекции.

СОСТОЯНИЯ ПЛОДА, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВЫСОКИМ РИСКОМ

К наиболее распространенным эмбриональным рискам относят следующие.

- Риск повторения врожденных пороков сердца у детей, родители которых страдают ими (см. табл. 33.2), колеблется в пределах 2-50% (в зависимости от типа нарушения) [53-57]. Основной метод скрининга - измерение воротникового пространства и шейной складки у плода на сроке гестации 12-13 нед. ЭхоКГ плода позволяет диагностировать врожденные пороки сердца. Если мать или отец страдают врожденным пороком сердца, то ее выполняют на сроке 18-20 нед. Метод позволяет исключить основные формы врожденных пороков сердца, но дает возможность обнаружить менее сложные повреждения. Последние диагностируют при тщательной послеродовой оценке сердца педиатром [58].

- Выкидыш.
- Внутриутробная задержка развития плода.
- Недоношенность (рис. 33.10).
- Перинатальная смерть.

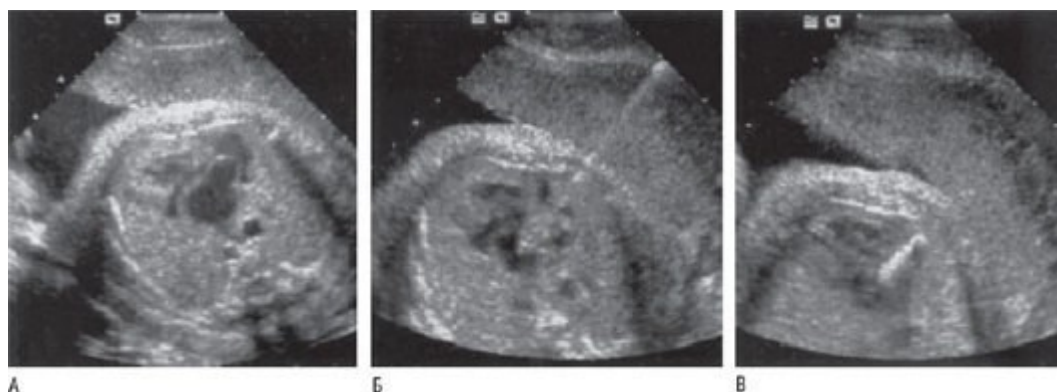


Рис. 33.10. Создание дефекта межпредсердной перегородки in utero у плода с синдромом левожелудочковой гипоплазии и интактной межпредсердной перегородкой.

Трансабдоминальное УЗИ сердца плода с расширенным ЛП и тонкой взбухающей межпредсердной перегородкой: до ее перфорирования (А); во время перфорирования иглой Chuba (Б); во время дилатации 3-миллиметровым баллоном (В). Источник (с разрешения): Marshall A.C., van der Velde M.E., Tworetzky W. et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum // Circulation. - 2004. - N. 110. - P. 253-258.

Последние четыре осложнения зависят от типа и степени тяжести заболевания матери и функционального класса СН (выше II) у нее. Помимо обычных акушерских факторов риска (преждевременные роды, преждевременное излитие вод, истмико-цервикальная недостаточность и кесарево сечение в анамнезе, внутриутробная задержка развития плода, кровотечение на сроке беременности более 12 нед, лихорадочные состояния, маточно-плацентарные нарушения во время существующей беременности), дополнительными факторами риска для эмбриона (плода) считают возраст матери старше 35 лет, многоплодную беременность, курение во время беременности и применение антикоагулянтных препаратов [59]. Кроме "синих" пороков сердца на неблагоприятный исход для плода (выживаемость эмбриона около 45%) влияет выполнение операции Фонтена при атрезии трикуспидального клапана или существование единственного желудочка. Венозный застой, возникающий во время беременности, приводит к перегруженности внутриматочных вен и очень часто - к спонтанному аборт. В настоящее время формирование общего кавопальмонального соединения вместо проведения классической операции по Фонтену предпочитают выполнять до беременности. Следует подчеркнуть, что преждевременные роды, связанные с плохим состоянием матери, несут высокий риск инвалидизации новорожденных: при родах на сроке гестации 27 нед - в 30% случаев, на сроке 24 нед - в 60%. Преждевременные роды также ассоциируются с высокой смертностью новорожденных.

ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ

СТЕНОЗ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Хотя в Европе распространенность ревматической болезни сердца снижается, она все еще служит причиной большинства осложнений со стороны сердца во время беременности. Стеноз МК, практически всегда имеющий ревматическую этиологию, - самое частое (90%) и важное нарушение у беременных. Смертность среди беременных с минимальными клиническими признаками стеноза не превышает 1%, а в тяжелых случаях может достигать 5%. Периодами наибольшего риска считают первый и второй периоды родов, а также ранний послеродовой период [60-62].

Градиент давления в суженном МК во время беременности может значительно увеличиваться, что связано с физиологическим увеличением ЧСС (уменьшение времени диастолического наполнения ЛЖ) и сердечного выброса. Это может привести к росту давления заклинивания в ЛП и ЛА и неспособности к увеличению минутного сердечного выброса в соответствии с физической нагрузкой. Манифестация клинических симптомов (чрезмерная утомляемость, одышка при физической нагрузке и ночная ортопноэ) возможна даже у женщин с умеренным стенозом клапана или у ранее бессимптомных беременных (как правило, во II триместре). Возникновение ФП может усугубить состояние пациенток и привести к развитию острого отека легких.

Прогностические факторы неблагоприятного исхода для матери включают степень стеноза МК (площадь митрального отверстия менее $1,5 \text{ см}^2$), функциональный класс СН по NYHA (II или более) до беременности и нарушения со стороны сердца в анамнезе [59]. Пациенткам с умеренным стенозом клапана (площадь митрального отверстия более $1,5 \text{ см}^2$), у которых клинические симптомы отсутствуют или незначительны, практически всегда рекомендуют ограничение потребления соли и снижение физической активности (вплоть до полного соблюдения постельного режима), а также назначают медикаментозное лечение (мочегонные средства для уменьшения легочного и венозного застоя, β -адреноблокаторы для снижения ЧСС и повышения периода диастолического наполнения). При возникновении тахикардий (например, ФП или НЖТ) требуется немедленное лечение с помощью постоянной электроимпульсной терапии. Антикоагулянтная терапия рекомендована пациенткам с ФП. У больных с умеренным стенозом МК (площадь митрального отверстия около $1,1-1,5 \text{ см}^2$) используют различные терапевтические стратегии, выбор которых зависит от тяжести симптомов до и во время беременности, а также от повышения давления в ЛА. Пациентки с незначительными клиническими симптомами (СН I-II ФК) или их отсутствием должны пройти тщательный ЭхоКГ-контроль (измерение среднего трансмитрального градиента и давления в ЛА) и клинический осмотр. Баллонную чрескожную вальвулопластику или замену клапана во время беременности следует рассматривать в тех случаях, когда симптомы сохраняются, несмотря на проведение оптимального лечения. Больным с тяжелым стенозом МК (площадь митрального отверстия менее

1 см²) чрескожную баллонную вальвулопластику или хирургическое вмешательство следует выполнять до зачатия. Беременные нуждаются в регулярном мониторинге или проведении планового вмешательства.

Выполнение в квалифицированных центрах чрескожной баллонной вальвулопластики - метода первого выбора при хирургическом лечении анатомически подходящих клапанов (податливые необызвествленные клапаны без значительного подклапанного утолщения или выраженной митральной регургитации у молодых пациенток), продемонстрировавшего свою эффективность и безопасность во время беременности, - приводит к существенному сокращению перинатальной смертности [40, 46, 63].

Роды должны быть тщательно спланированы. Эффективное обезболивание для минимизации боли и беспокойства в дополнение к укорочению второго периода родов приводит к снижению гемодинамической нагрузки на сердце матери. Мониторинг ЭКГ необходим для документальной регистрации нарушений ритма. При среднетяжелом и тяжелом митральном стенозе с целью контроля водного баланса нередко используют катетеры Свана-Ганца. Безопасность грудного вскармливания зависит от назначения матери в послеродовом периоде медикаментозного лечения.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Несмотря на то что клинические признаки заболевания (особенно боль в груди и одышка) могут усиливаться, женщины обычно хорошо переносят беременность, при этом абсолютная материнская смертность очень низкая и связана главным образом с пациентками с высоким риском [64-66]. В итальянском исследовании сообщалось о двух случаях материнской смерти. Один из них был зарегистрирован у пациентки с СН IV ФК по NYHA, выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенок около 30 мм) и затруднением левожелудочкового оттока (основной градиент при сердечном зондировании - 115 мм рт.ст.). В семейном анамнезе у второй у пациентки были случаи внезапной смерти в результате гипертрофической кардиомиопатии. Следует отметить, что обе женщины умерли от аритмии, и ни одной из них не был имплантирован ИКД. В недавнем исследовании с участием 400 пациенток не отмечено ни одного случая материнской смерти. Если симптомы заболевания до беременности отсутствуют, то можно ожидать, что во время беременности клинического ухудшения не произойдет (отмечают менее чем у 5% женщин). Лечение гипертрофической кардиомиопатии во время беременности соответствует таковому до зачатия. Асимптомным пациенткам или при умеренных признаках заболевания рекомендовано наблюдение. При манифестации симптомов назначают низкие дозы β-адреноблокаторов и мочегонных средств. Нормальные роды через естественные родовые пути считают безопасными, но необходим тщательный контроль над кровопотерей [64-66].

ИСКУССТВЕННЫЙ КЛАПАН СЕРДЦА

У женщин детородного возраста проведение хирургической коррекции всегда предпочтительнее, чем замена клапана, но ее нужно выполнять как можно раньше. Если замена клапана все-таки необходима, то при принятии решения о применении лучшего типа протеза следует учитывать возраст женщины (для очень молодых женщин типична быстрая дегенерация ткани клапана), существование мерцательной аритмии, необходимость в назначении антикоагулянтов и риск проведения повторной операции (сложная анатомия). Установку биологического клапана считают лучшим выбором при условии, что женщине сообщают об ухудшении структуры нативного клапана, связанном с беременностью, и неизбежностью проведения повторной операции.

По данным ранее проведенных исследований, ускоренную структурную деградацию клапана обычно вызывает беременность (12-60%) [67-70]. Частота проведения повторных операций по замене клапана на протяжении 5-10 лет составила 60-80%, а смертность в результате их выполнения - 2-3,8% [67-70]. Благодаря большому сроку службы некоторых доступных в настоящее время бычьих клапанов и более низкой смертности при проведении повторной операции установка биологического клапана, вероятно, - лучший выбор для женщин детородного возраста. Наблюдение за больными, которым было выполнено подобное вмешательство, должно включать регулярную клиническую оценку и проведение 2D-ЭхоКГ с целью своевременного обнаружения ухудшения структуры клапана. Назначение антибактериальных препаратов во время родов рекомендовано пациенткам высокого риска. У женщин с механическими клапанами беременность обуславливает возникновение риска тромбоза протезированного клапана и (или) системной эмболии, составляющего около 10%, что делает необходимым применение антикоагулянтов. По данным литературы, суммарная материнская смертность достигает 2,9%, в то время как обширное кровотечение развивается в 2,5% всех беременностей (в основном во время родов) [70].

Использование варфарина, особенно между 6-й и 12-й неделями беременности, в 6% случаев приводит к возникновению эмбриопатий (гипоплазия носовой кости, атрофия зрительного нерва), способствующих увеличению частоты самопроизвольных выкидышей или мертворождения (мозговое эмбриональное кровоизлияние). В связи с этим женщин с механическими клапанами сердца следует информировать о риске беременности и необходимости ее немедленного подтверждения в случае задержки менструации.

Выбор режима антикоагулянтной терапии зависит от нескольких факторов: типа (например, старое поколение шариковых протезов или новый двухлепестковый) и расположения протеза клапана (митральный или аортальный), указаний на тромбоз в анамнезе, дозы варфарина, существования ФП и пожеланий будущих родителей. Риски антикоагулянтного лечения (табл. 33.3) необходимо обсуждать с семейной парой.

Таблица 33.3. Антикоагулянтная терапия во время беременности

Риск		Варфарин	Гепарин натрия (в I триместре)	Гепарин натрия в течение беременности	Низкомолекулярный гепарин
Для плода	Смерть, %	30	24	-	12
	Эмбриопатия, %	4-10	2	-	?
Для матери	Смерть, %	1,8	4,2	7	?-16
	Тромбоз, %	3,9	9-24	25-33,3	1,9-12,3

Примечание: выводы основаны на результатах длительных исследований.

В связи с недостатком исследований и ограничением данных антикоагулянтное лечение беременных остается спорным вопросом [71-77]. Несмотря на широкое использование низкомолекулярного гепарина вне и во время беременности, были высказаны сомнения о его эффективности в отношении профилактики тромбозов во время беременности [75, 76]. В клиническом руководстве по антикоагулянтной терапии во время беременности, недавно изданном Американским колледжем торакальных хирургов, есть данные производителей низкомолекулярного гепарина о безопасности использования препарата во время беременности. Они основаны на постмаркетинговых исследованиях, проведенных у не установленного числа пациентов с тромбозом клапанов, получавших низкомолекулярный гепарин, а также на результатах открытого рандомизированного исследования, сравнивавшего применение эноксапарина натрия с использованием варфарина и нефракционированного гепарина у беременных с протезами клапанов сердца [75, 77]. Исследование было прекращено после гибели двух человек, применявших эноксапарин натрия. В своем обзоре Оран и соавт. подчеркнули важность тщательного контроля и коррекции дозы для поддержания целевой концентрации антифактора Ха. Частота тромботических осложнений у беременных с механическими клапанами сердца, получающих низкомолекулярный гепарин, колебалась от 12% (десять из 81 случаев) в общей популяции населения до 2% (один из 51 случая) у беременных, у которых контролировали содержание антифактора Ха [78].

РЕКОМЕНДАЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА ЗНАНИЯХ И ПРАКТИЧЕСКОМ ОПЫТЕ АВТОРОВ

- Комбинация гепарина натрия и варфарина: лечение варфарином прекращают при получении положительного результата теста на беременность. Гепарин натрия применяют в первые 13 нед беременности, переходя на прием варфарина во II триместре и продолжая его до 36-й недели беременности. Применение гепарина натрия возобновляют в ближайшие 12-24 ч после родов. Во время беременности его вводят п/к 2-3 раза в день в дозе, необходимой для постоянного поддержания показателя частичного тромбопластинового времени, в два раза превышающего нормальные значения. Контроль выполняют, по крайней мере, два раза в неделю.
- Комбинация низкомолекулярного гепарина и варфарина: лечение варфарином прекращают при получении положительного результата теста на беременность. Низкомолекулярный гепарин

применяют в первые 13 нед беременности, переходя на прием варфарина во II триместре и продолжая его до 36-й недели беременности. После родов вновь возвращаются к использованию гепарина. Во время беременности низкомолекулярный гепарин вводят п/к два раза в день с учетом массы тела и сохранения концентрации антифактора Ха около 0,7-1,2 МЕ/мл в течение 4-6 ч после инъекции. Определение содержания антифактора Ха следует выполнять еженедельно, потому что во время беременности, вероятно, возникнет потребность в увеличении дозы [79]. Изменение схемы лечения лучше проводить во время госпитализации.

- Низкомолекулярный гепарин на протяжении всей беременности вводят два раза в день в дозе, подбираемой с учетом массы тела (для достижения концентрации антифактора Ха около 0,7-1,2 МЕ/мл в течение 4-6 ч после п/к инъекции). Определение содержания антифактора Ха следует выполнять еженедельно, потому что во время беременности, вероятно, возникнет потребность в увеличении дозы.

- Женщинам, отнесенным к группе высокого риска развития тромбозмболии (например, с протезом МК старшего поколения или указаниями на тромбозмболию в анамнезе), особенно получающие низкую суточную дозу варфарина или аценокумарола (доза варфарина менее 5 мг и доза аценокумарола менее 2 мг необходима для достижения целевого значения МНО), можно применять варфарин на протяжении всей беременности с заменой на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, как было описано ранее, ближе к родам [80]. Котруфо при обследовании 20 женщин, нуждающихся в получении во время беременности варфарина в дозе менее 5 мг в день, не обнаружил ни одного случая развития эмбриопатии [81]. Перед выбором этого варианта лечения следует подробно обсудить с пациентом потенциальный риск и преимущества этого подхода.

- Женщинам с протезами клапанов и высоким риском развития тромбозмболии рекомендовано назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (по 75-100 мг в день) [82].

Пациенткам, получающим антикоагулянтную терапию, кесарево сечение выполняют в плановом порядке на сроке 38 нед. Это обеспечивает безопасность матери и ребенка и сводит к минимуму отрезок времени, в течение которого мать не защищена антикоагулянтами.

СИНДРОМ МАРФАНА

Заболеваемость синдромом Марфана составляет один случай на 5 тыс. населения. Это наиболее распространенное из заболеваний, обусловленных недостаточностью фибриллина-1. Синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется полиорганной недостаточностью с преимущественным поражением глаз, опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. При наблюдении беременной, страдающей синдромом Марфана, следует помнить о трех основных особенностях:

- риск развития тяжелых осложнений у матери во время беременности или в раннем послеродовом периоде;
- риск развития осложнений у матери во время родоразрешения и (или) у новорожденного;
- наследование заболевания ребенком.

Факторы, предрасполагающие к развитию расслаивающей аневризмы у беременных при синдроме Марфана, - гипердинамия и гиперволемия. Кроме того, эстрогены подавляют отложение коллагена и эластина, что приводит к фрагментации ретикулярных волокон в стенке сосудов. При планировании беременности каждая женщина, страдающая синдромом Марфана, должна пройти полное клиническое обследование (семейный анамнез, УЗИ аорты, ЭхоКГ, МРТ), что позволит тщательно оценить степень риска для будущей матери и ребенка. Риск возникновения расслаивающей аневризмы аорты и других серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (например, эндокардит, ХСН) во время беременности составляет 1% даже при отсутствии фонового расширения корня аорты. Этот показатель возрастает до 10% при отягощенном семейном анамнезе, быстро прогрессирующем расширении корня аорты во время беременности, существенной аортальной или митральной регургитации, а также при диаметре корня аорты более 45 мм в начале беременности. По данным недавно проведенных исследований, синдром Марфана сопровождается повышенным риском возникновения осложнения во время родоразрешения и (или) у новорожденного, при этом в 15% случаев происходят преждевременные роды, а общая смертность для плода и новорожденного составляет 7% (2 и 5% соответственно). Ввиду частого обнаружения нестабильности таза у таких пациенток предпочтение отдают родоразрешению посредством кесарева сечения. В долгосрочном проспективном исследовании Росситер (Rossiter) и соавт. показали, что у женщин с синдромом Марфана, минимальными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы и диаметром

корня аорты менее 40 мм прогрессирующее расширение последнего во время беременности отмечают редко.

Помимо высокого риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, женщинам с синдромом Марфана следует помнить о том, что это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, т.е. вероятность возникновения подобной генетической аномалии у ребенка составляет 50%, при этом течение синдрома у него может быть более тяжелым, чем у матери. Всем пациентам, страдающим синдромом Марфана, рекомендовано проводить генетическое консультирование.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЖЕНЩИНАМ С СИНДРОМОМ МАРФАНА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

- При расширении корня аорты более 4,5-5 см оперативное лечение должно быть проведено до беременности. В противном случае от нее рекомендуют воздержаться.
- При диаметре корня аорты от 4 до 4,5 см проведение ЭхоКГ-контроля рекомендуют в каждом триместре беременности и в течение полугода после родоразрешения. Во время беременности следует ограничить физическую активность и применять β -адреноблокаторы.
- При синдроме Марфана даже в отсутствии изменений со стороны сердечно-сосудистой системы существует относительно небольшой риск развития осложнений (1%). Во время беременности рекомендовано проведение клинического и эхокардиографического мониторинга. Родоразрешение можно осуществить через естественные родовые пути. Одним из частых осложнений в последнем случае служит послеродовое маточное кровотечение, которое возникает примерно у 40% женщин.

Так как скорость расширения корня аорты у пациентов с синдромом Марфана составляет около 0,2 см в год

и только 30% пациентов доживают до возраста 25-30 лет, беременность следует планировать в более молодом возрасте.

СИНДРОМ ТУРНЕРА

Синдром Турнера обнаруживают примерно у одной из 2500 живорожденных девочек. Диагноз устанавливают на основании обнаружения типичного фенотипа, а также частичного или тотального отсутствия второй половой хромосомы с клеточным мозаицизмом или без такового. Согласно недавно проведенным исследованиям, среди женщин, страдающих синдромом Турнера, высока распространенность коарктации аорты и двустворчатого АК (11 и 16% соответственно). Планирование беременности (в том числе с применением экстракорпорального оплодотворения) рекомендовано только после консультации кардиолога, специализирующегося в области пороков сердца и знакомого с типичными изменениями сердечно-сосудистой системы при синдроме Турнера. Ведение беременности у женщин, страдающих этим заболеванием, требует высокой настороженности, что связано с риском развития фатальной расслаивающей аневризмы аорты. Обследование пациентки должно включать проведение ЭхоКГ с 2D- и цветным доплеровским сканированием, ЭКГ, а также МРТ сердца и аорты. При анамнестических указаниях на хирургическую коррекцию пороков сердца в качестве противопоказаний к беременности следует рассматривать существование двустворчатого АК, признаки дилатации аорты или системной гипертензии. Ввиду высокого риска развития при экстракорпоральном оплодотворении регулярно проводят детальное кардиологическое обследование.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

У женщин детородного возраста ИМ развивается достаточно редко. Частота его развития во время беременности не превышает одного случая на 10 тыс. женщин. Принимая во внимание тенденцию к увеличению среднего возраста беременных, а также при продолжении воздействия таких факторов риска, как курение, сахарный диабет и стресс, можно ожидать увеличения распространенности этого заболевания. ИМ может развиваться на любой стадии беременности. Чаще всего он локализуется на передней стенке. По данным литературы, до введения в рутинную практику первичной ЧТА смертность в остром периоде заболевания (преимущественно в III триместре) и в течение 2 нед после инфаркта варьирует от 21 до 48%. К настоящему времени материнская смертность снизилась до 11%, а смертность плодов, согласно недавним публикациям, достигает 9%.

Ишемические боли в груди следует дифференцировать с кровотечением, кризами при серповидно-клеточной анемии, преэклампсией, острой эмболией ЛА и расслаивающей аневризмой аорты. Диагноз подтверждают ЭКГ-изменениями, а также повышением активности

ферментов. Для верификации диагноза в послеродовом периоде рекомендовано оценивать концентрацию тропонина I или T, так как повышение активности МВ-фракции креатинкиназы в этом периоде считают физиологическим. Для диагностики нарушений подвижности стенки сердца выполняют ЭхоКГ, проведение которой во время беременности разрешено. При возникновении острого ИМ у беременной рекомендовано выполнение ангиографии венечных артерий с экранированием живота женщины, при этом тромб в просвете артерии может формироваться изолированно или на фоне атеросклеротической бляшки. Частая причина возникновения ИМ в пред- и послеродовом периоде - спонтанное расслоение стенки проксимального отдела левой передней венечной артерии. Считают, что в основе этого процесса лежат структурные и биохимические изменения стенки сосуда, обусловленные избытком прогестерона, а также эозинофилия и недостаточность плазматического фактора, стимулирующего синтез простагличина и увеличение концентрации липопротеинов.

Лечение острого ИМ у беременных в большинстве случаев предполагает стентирование пораженной венечной артерии с установлением металлического стента. В мировой литературе есть только несколько упоминаний о неотложном выполнении обходного шунтирования у беременных. При этом необходимо минимизировать воздействие ионизирующего излучения. Доза облучения при катетеризации сердца и интервенционных манипуляциях не превышает 0,01 Гр. Для оценки возможности развития побочных эффектов необходимо знать объем поглощенной дозы. При дозе для плода более 0,1 Гр следует рассмотреть возможность прерывания беременности. Показатель, не превышающий 0,05 Гр, считают относительно безопасным. При лечении ИМ, сопровождающегося подъемом сегмента ST, в качестве метода второго выбора у беременных следует рассматривать тромболитическую терапию. Медикаментозное лечение в этом случае не отличается от традиционного и будет более подробно описано в следующем разделе.

Для полного восстановления пациентки после острого ИМ родоразрешение, по возможности, откладывают на 2-3 нед, при этом его вид выбирают, исходя из состояния роженицы и акушерских показаний.

ПЕРЕСАДКА СЕРДЦА

В соответствии с современными рекомендациями, беременность после трансплантации сердца следует планировать с учетом индивидуальных особенностей женщины. К ним относят риск отторжения трансплантата и развития инфекционных осложнений, полноценность функционирования трансплантата, а также необходимость приема потенциально токсичных и тератогенных препаратов. При отсутствии признаков отторжения трансплантата и сохраненной функции желудочков беременность, как правило, проходит успешно. Обследование женщины, направленное на обнаружение реакции отторжения трансплантата, следует проводить как до наступления беременности, так и во время нее. В этот период можно снижать дозы иммуносупрессоров, увеличив частоту мониторинга. В зависимости от показаний к пересадке (например, митохондриальная миопатия или семейная дилатационная кардиомиопатия) может потребоваться предварительное генетическое консультирование. Во время беременности у таких женщин в целях профилактики таких осложнений, как гипертензия, инфекционный процесс, преждевременные роды, внутриутробная задержка развития плода и преэклампсия, следует постоянно контролировать функцию ЛЖ. У пациенток, постоянно принимающих циклоспорин и такролимус, во время беременности требуется корректировка дозы. При использовании препаратов в рекомендуемых дозах тератогенный и мутагенный эффект не зарегистрирован, а распространенность аномалий развития у рожденных детей не превышает таковую в популяции. Следует отметить, что и циклоспорин, и такролимус могут вызывать задержку внутриутробного развития, рождение ребенка с низкой массой тела и несоответствие размеров плода гестационному возрасту. Выбор метода родоразрешения определяется акушерскими показаниями.

ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Артериальная гипертензия - наиболее распространенное осложнение беременности, возникающее у 10% женщин и оказывающее существенное влияние на риск развития осложнений и смертность новорожденных. Артериальная гипертензия и ее осложнения - одна из ведущих причин материнской смертности, обуславливающая 15% летальных исходов у беременных. В норме в первой половине беременности АД снижается, а с 30-й недели возвращается к показателю, существовавшему до наступления беременности, или умеренно повышается. Возникшую на фоне беременности гипертензию (артериальная гипертензия беременных) следует дифференцировать с ранее существовавшей или хронической артериальной гипертензией. В основе развития этих заболеваний лежат различные факторы, и тактика их лечения также различается. Обе формы артериальной гипертензии могут стать причиной развития протеинурии и преэклампсии.

Преэклампсия служит причиной половины всех индуцируемых преждевременных родов и одной из основных проблем антенатального периода, поэтому особое значение придают ранней диагностике.

Во время беременности АД может изменяться при перемене положения тела женщины, что объясняется физиологическими особенностями. Его следует измерять в положении сидя (оптимально) или лежа на левом боку. Подъем систолического АД до 140-159 мм рт.ст., а диастолического - до 90-109 мм рт.ст. следует расценивать как умеренную артериальную гипертензию. Увеличение этих показателей более 160 и 110 мм рт.ст. соответственно считают тяжелой артериальной гипертензией. При обследовании пациенток с этим синдромом для ранней диагностики преэклампсии рекомендован контроль концентрации гемоглобина, креатинина, мочевой кислоты, альбумина, гематокрита, количества тромбоцитов, активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы, показателей свертывания крови и объема экскреции белка.

Как было упомянуто ранее, синдром артериальной гипертензии при беременности включает такие формы, как хроническая гипертензия, гестационная гипертензия, преэклампсия, а также преэклампсия на фоне хронической гипертензии.

Хронической гипертензией считают повышение систолического АД более 140 мм рт.ст. или диастолического давления выше 90 мм рт.ст. до наступления или 20-й недели беременности.

Если повышение АД выше указанных значений (систолическое - более 140 мм рт.ст., диастолическое - выше 90 мм рт.ст.) не сопровождается протеинурией и впервые было зарегистрировано во второй половине беременности (после 20-й недели), то гипертензию называют гестационной. При отсутствии лечения артериальная гипертензия у беременных может стать причиной развития преэклампсии, которая манифестирует подъемом АД на поздних сроках беременности и сопутствующей протеинурией (1+ при качественном определении и концентрация белка в моче более 0,3 г/л). Гипертензия служит лишь одним из симптомов преэклампсии, степень выраженности которого широко варьирует. В ряде случаев у пациенток с тяжелой преэклампсией АД остается нормальным. У женщин с артериальной гипертензией, болями в животе, неврологическими нарушениями, тромбоцитопенией и небольшими размерами плода предполагать преэклампсию можно даже при отсутствии протеинурии. Преэклампсия развивается у 3-8% беременных. Считают, что в основе ее возникновения лежит поражение сосудов матери, участвующих в кровоснабжении плаценты. Преэклампсия сопровождается полиорганной дисфункцией, поражением эндотелия кровеносных сосудов, манифестирующим сосудистым спазмом, активацией системы свертывания крови, нарушением функции гормонов и биологически активных веществ, контролирующих АД и объем циркулирующей крови. К факторам риска развития этого патологического состояния относят дислипидемию, сахарный диабет или резистентность к инсулину, а также многоплодную беременность, сопровождающуюся гиперкоагуляцией. Согласно данным одного из эпидемиологических исследований, у женщин с преэклампсией в анамнезе повышен риск развития ССЗ, но это предположение не подтвердилось результатами проспективных исследований. На основании знаний, накопленных к настоящему времени, женщинам с артериальной гипертензией (в том числе и с преэклампсией) во время беременности рекомендовано активное лечение, направленное на коррекцию факторов риска развития ССЗ.

Диагноз преэклампсии устанавливают в случае, когда у беременной с артериальной гипертензией внезапно развивается протеинурия, отсутствовавшая на ранних этапах беременности, или после 20-й недели начинает нарастать ранее существовавшая артериальная гипертензия и протеинурия. Радикальным лечением гипертензии беременных считают родоразрешение. Так как этот синдром преимущественно развивается на поздних сроках беременности, предпочтение отдают родоразрешению посредством кесарева сечения. При возникновении тяжелой артериальной гипертензии на ранних этапах беременность рекомендуют прерывать, так как на этом фоне частота развития преэклампсии и эклампсии может достигать 100%. Цель лечения артериальной гипертензии - снижение риска развития осложнений у женщины. Применяемые препараты должны быть достаточно эффективными и безопасными для плода. В клинических исследованиях преимущества антигипертензивной терапии при хронической или возникшей на фоне беременности артериальной гипертензии умеренной степени доказаны не были. При существовании клинических показаний (развитие почечной недостаточности) таким пациенткам назначают антигипертензивные средства. Препараты первого выбора при гипертензии средней степени тяжести - метилдопа и лабеталол[®]. К средствам второй линии относят нифедипин. Принимая во внимание патофизиологию преэклампсии (гипоперфузия внутренних органов), применение диуретиков не рекомендовано.

Общепринято, что тяжелая форма артериальной гипертензии у беременных требует лечения, направленного на снижение риска развития геморрагического инсульта и, соответственно,

материнской смертности. Препаратами первого выбора при этом считают лабеталол[®] (начинают с в/в болюсного введения в дозе 20 мг, а при отсутствии эффекта дозу вводят повторно каждые 10 мин до достижения максимальной дозы 220 мг) и гидралазин (начинают с в/в введения в дозе 5 мг с повторным введением в такой же дозе каждые 20 мин до стабилизации давления). При невозможности парентерального введения препаратов предпочтение отдают нифедипину.

Полный регресс артериальной гипертензии и клинических признаков преэклампсии обычно происходит

в течение 6 нед после родов. При сохранении симптомов рекомендовано проведение повторного обследования еще через 6 нед. В ряде случаев при существовании факторов риска гипертензия беременных трансформируется в хроническую артериальную гипертензию.

Частота развития преэклампсии во время последующих беременностей определяется тяжестью процесса при первой беременности. Если впервые преэклампсия развилась на очень поздних стадиях беременности и протекала с умеренной степенью тяжести, то риск рецидива при последующей беременности составляет 10%. При раннем развитии и тяжелом течении преэклампсии он достигает 40%.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Аритмогенная кардиомиопатия ПЖ характеризуется прогрессирующим фиброзом миокарда ПЖ или его замещением фиброзно-жировой тканью. К этому заболеванию также относят возникновение бессимптомных ЖЭС, ЖТ и ВСС. В литературе описано множество случаев, когда после установления дефибриллятора женщинам с этим синдромом беременность протекала без осложнений. При существовании у женщины подобной кардиомиопатии рекомендован постоянный контроль сердечного ритма во время беременности. Тактику родоразрешения определяют, исходя из акушерских показаний.

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

Как свидетельствуют исследования, проведенные среди женщин, страдающих синдромом удлиненного интервала Q-T, в течение 9 мес после родоразрешения риск развития неблагоприятного сердечного события (преимущественно обмороков) возрастает в 2,7 раза, а жизнеугрожающего состояния (остановка сердца или внезапная смерть на фоне синдрома) - в 4,1 раза по сравнению с состоянием до наступления беременности. Это утверждение особенно справедливо для женщин со II типом синдрома. После этого периода показатель риска возвращается к прежним значениям. Во время беременности риск развития осложнений со стороны сердца в этой группе пациенток остается низким. Доказано, что применение β-адреноблокаторов позволяет существенно снизить частоту развития осложнения у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала Q-T, в связи с чем в послеродовом периоде это лечение следует возобновить. При II типе синдрома в послеродовом периоде рекомендован динамический контроль ЭКГ каждые 1-2 нед, что позволит обнаружить удлинение интервала Q-T более 500 мс по сравнению с состоянием до беременности.

БЕРЕМЕННЫЕ С ВОДИТЕЛЕМ РИТМА ИЛИ ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ

У пациенток с установленным водителем ритма беременность обычно протекает нормально. Серьезные осложнения возникают редко. Наиболее частое из них - раздражение или изъязвление в месте имплантации (особенно при использовании водителей ритмов старых типов). Проведение кардиоверсии во время беременности безопасно для матери и плода, но в случаях, когда в правые камеры сердца установлено несколько электродов (особенно с внутрисердечными шунтами), необходимо соблюдать осторожность. Следует помнить, что в результате относительного снижения активности протеина S, развития стаза и венозной гипертензии свертываемость крови во время беременности увеличивается, что может привести к формированию вокруг водителя ритма тромботических масс и развитию внутрисердечного тромбоза или периферической тромбоэмболии (рис. 33.11). В таких случаях (особенно при существовании факторов риска) следует рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов.

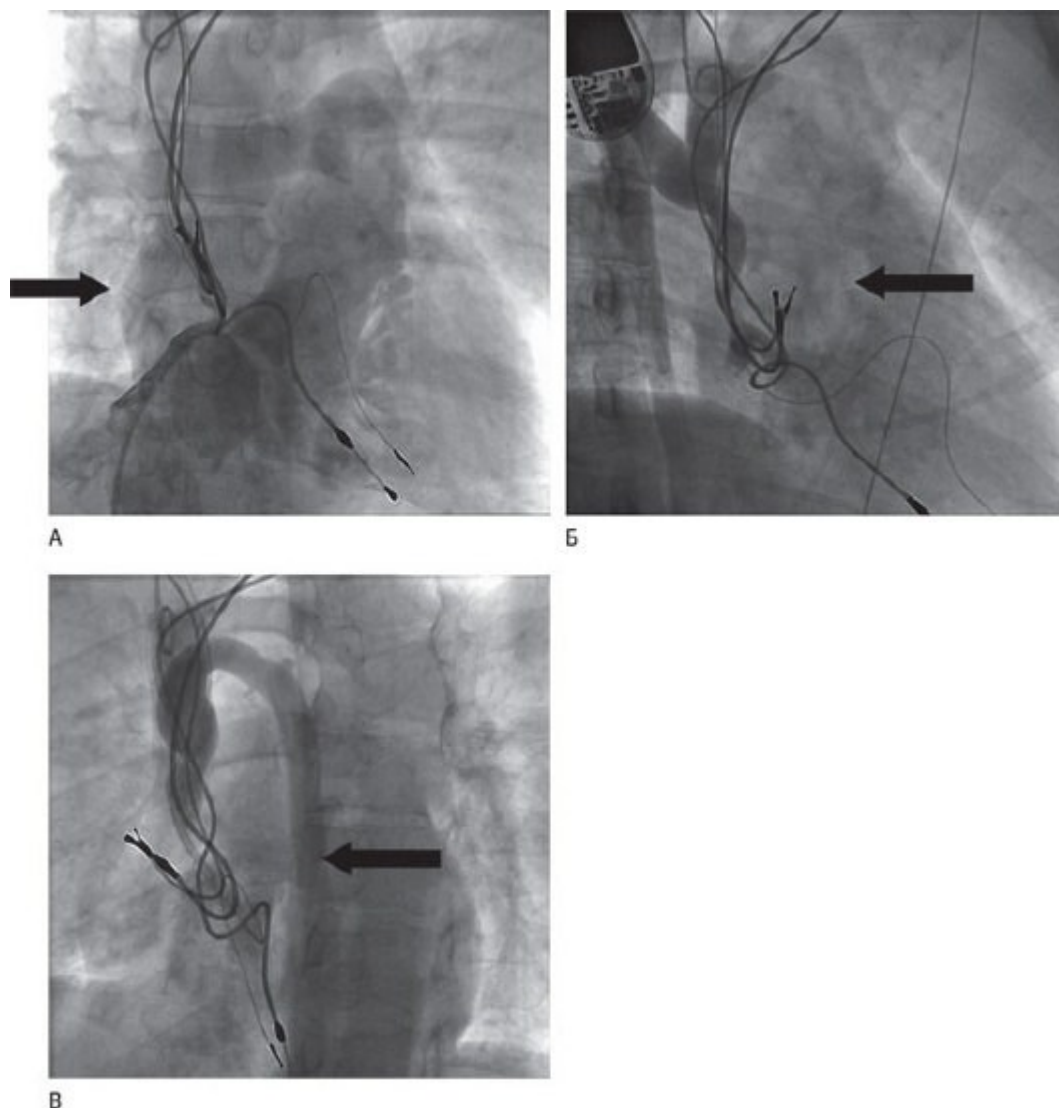


Рис. 33.11. Венография: А - на венограмме нижней полой вены (спереди) определяется массивный тромбоз ПП (черная стрелка). Проведено удаление тромба хирургическим путем и имплантация желудочкового проводника. Материал предоставлен Gasparini M., Istituto Clinico Humanitas. Б - венограмма верхней полой вены (правая косая проекция). Массивный тромбоз ПП (черная стрелка). В - венограмма верхней полой вены (левая косая проекция). Массивный тромбоз ПП (черная стрелка).

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Рекомендации по лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных основаны на небольшом объеме литературных данных, не подкрепленных результатами рандомизированных исследований. При планировании лечения следует помнить о безопасности матери и ребенка, так как лечение одного из них может сопровождаться возникновением побочных эффектов у другого. Пациенткам с болезнями сердца в период беременности рекомендовано контролировать массу тела, ограничить физическую активность (вплоть до соблюдения постельного режима), снизить употребление соли и жидкости, отказаться от курения, приема алкоголя и ЛС.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При постоянном приеме пациентками ЛС, еще до зачатия целесообразно рассмотреть переход на применение более безопасного средства или временное прекращение лечения. В качестве препаратов первой линии следует использовать ЛС, отсутствие побочных эффектов у которых зарегистрировано в течение максимального периода времени. Тем не менее следует помнить, что большинство препаратов, рекомендованных к применению при болезнях сердца, безопасны для матери и будущего ребенка.

Эффективная концентрация ЛС в крови во время беременности изменяется. Например, индуцируемое прогестероном замедление моторики ЖКТ и вызываемое эстрогенами усиление секреции желудочного сока способствуют изменению всасывания лекарственных средств. Во время беременности внутрисосудистый объем крови увеличивается, т.е. снижается сывороточная концентрация препарата, что может привести к необходимости увеличения дозы. Концентрация белка в крови во время беременности, напротив, снижается, что сопровождается увеличением содержания не связанной с белком фракции препарата. Изменение клиренса ЛС также связано с увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Проникновение препарата через плаценту зависит от его молекулярной массы, водо- и жирорастворимости, кислотность водных сред плода и матери, существования белка-переносчика и градиента концентрации ЛС в крови матери и плода.

Перед назначением пациентке во время беременности или лактации любого препарата, его целесообразно проверить в базе данных *TOXNET* (<http://toxnet.nlm.nih.gov>), объединяющей данные по токсикологии, опасным химическим соединениям и др.

В табл. 33.4 приведена классификация ЛС по степени их опасности для плода и потенциальному соотношению между риском и предполагаемой пользой.

Таблица 33.4. Применение сердечно-сосудистых препаратов во время беременности

Препарат	Применение во время беременности	Побочный эффект для плода или новорожденного	Кормление грудью
Противоаритмические средства			
Аденозина фосфат	Первичное лечение: пароксизмальная НЖТ	Отсутствие тератогенных или других эффектов	Короткий период полувыведения сокращает вероятность возникновения осложнений
Амиодарон	Рефрактерная аритмия матери или плода; аритмия у матери при нарушении функций ЛЖ	Задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, гипотиреоз у плода	Присутствие в материнском молоке; применение не рекомендовано
β-Адреноблокаторы: ателолол, пропранолол, метопролол	Контроль частоты сокращения желудочков при ФП. Вторичное лечение: наджелудочковая аритмия у матери. Профилактика НЖТ и ЖТ	Отсутствие тератогенного эффекта. Брадикардия у плода, гипогликемия, метаболические расстройства, преждевременные роды	Разрешено
Дигоксин (см. "Сердечная недостаточность")			
Мембраностабилизирующие противоаритмические средства	Вторичное лечение: наджелудочковая аритмия у плода и матери	Сведения о тератогенности отсутствуют	Ограниченная информация
Лидокаин	Желудочковая аритмия у матери; местная анестезия	Брадикардия у плода; интоксикация ЦНС	Ограниченная информация

Пропафенон	Вторичное лечение: наджелудочковая аритмия у матери	-	Ограниченная информация
Соталол	Вторичное лечение: наджелудочковая аритмия у матери. Тахикардия у плода	Брадикардия у плода, задержка внутриутробного развития	Ограниченная информация
Верапамил	Вторичное лечение: наджелудочковая аритмия	Снижение давления у матери, приводящее к гипоперфузии плода	Ограниченная информация
Лечение сердечной недостаточности			
иАПФ	Не рекомендовано	Тератогенный эффект	Разрешено
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Не рекомендовано	Информация отсутствует	Информация отсутствует
Дигоксин	Профилактика НЖТ; контроль частоты сокращения желудочков при ФП; тахикардия у плода; СН	Информация о тератогенности отсутствует	Разрешено
Пролонгированные диуретики: фуросемид	ОСН	Отсутствие тератогенных сердечно-сосудистых эффектов для плода	Разрешено
Калийсберегающие диуретики: спиронолактон	ХСН и гипокалиемия	Отсутствие тератогенного эффекта	Разрешено
Нитраты	Ишемия миокарда; СН; гипертензия	Снижение ЧСС у плода; снижение давления у матери, приводящее к гипоперфузии плода	Информация отсутствует
Антигипертензивная терапия			
Профилактика у женщин с отягощенной наследственностью			
Ацетилсалициловая кислота	Сокращает риск развития самопроизвольного аборта и преэклампсии	Кровотечения, затяжные роды	Информация отсутствует
Кальцийсодержащие добавки	Способствует повышению материнской смертности матери и частоты внутриутробной гибели. Необходимы дополнительные исследования		

Магния сульфат	Сокращает риск развития эклампсии у женщин с преэклампсией		
Выраженная гипертензия			
Гидралазин	Вторичное лечение	Брадикардия у новорожденных	Разрешено
Лабеталол ^а	Первичное лечение	Брадикардия у новорожденных	Информация отсутствует
Нифедипин	Первичное лечение	Дистресс-синдром у плода	Информация отсутствует
Нитропруссид натрия	Вторичное лечение	Отравление тиоцианатом	Информация отсутствует

Примечание: рекомендации основаны на результатах длительных исследований [66-82].

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При лечении ХСН, не отвечающей на ограничение потребления соли и воды, препаратами первой линии считают диуретики, позволяющие уменьшить гипervолемию. Назначение этих препаратов при отеках стоп и для профилактики эклампсии у беременных также не рекомендуют. Пациенткам, постоянно принимающим диуретики, прерывать лечение во время беременности и в послеродовом периоде не следует даже при развитии умеренной гипотензии. Несмотря на то что фуросемид способен преодолевать плацентарный барьер, его считают средством выбора, так как он не обладает тератогенным эффектом и не влияет на сердечно-сосудистую систему плода. При лечении фуросемидом необходимо контролировать возникновение возможных побочных эффектов, таких как гиповолемия и гипокалиемия. Особое внимание следует уделять возникновению цианоза, так как увеличение вязкости крови может спровоцировать развитие тромбоза. При гипокалиемии можно применять спиронолактон, не обладающий побочными эффектами. От использования тиазидных диуретиков во время беременности следует воздержаться, так как эта группа препаратов может вызывать развитие тромбоцитопении, желтухи, гипонатриемии и брадикардии у новорожденных.

Нельзя во время беременности назначать иАПФ, так как они обладают тератогенным эффектом. При использовании во II и III триместрах, а по данным недавних исследований, и в I триместре беременности препараты этой группы могут вызывать возникновение таких побочных эффектов, как почечная недостаточность плода и новорожденного, олигогидрамниоз, задержка внутриутробного развития и гипоплазия костей черепа. О результатах применения БРА во время беременности известно немного, но, принимая во внимание сходный с иАПФ механизм действия, их применение также не рекомендуют.

Данных о безопасности применения во время беременности нитратов и нитропруссида натрия недостаточно. Описано несколько случаев их в/в введения и приема внутрь при артериальной гипертензии, ишемии миокарда и ХСН. Есть сообщения о снижении частоты сердцебиений у плода на фоне приема матерью препаратов указанной группы.

При ХСН и низкой ФВ можно применять допамин и добутамин. Описано несколько случаев лечения препаратами этой группы без развития побочных эффектов, но при их использовании во время беременности требуется мониторинг состояния плода.

Дигоксин у беременных применяют достаточно часто, при этом данных о тератогенном влиянии препарата нет. Дигоксин - препарат выбора при ХСН, особенно при ее сочетании с наджелудочковыми аритмиями и систолической дисфункцией. Кроме того, это средство первого выбора при ГП или ТП у матери и плода, а также при НЖТ у плода. За счет увеличения почечного клиренса сывороточная концентрация дигоксина во время беременности снижается, что требует увеличения дозы. При ухудшении функции почек или сопутствующем применении амиодарона

может потребоваться снижение поддерживающей дозы препарата. При необходимости ее увеличения в период беременности следует соблюдать крайнюю осторожность, так как токсический эффект препаратов наперстянки может спровоцировать невынашивание и смерть плода. В III триместре беременности возможно ложное повышение сывороточной концентрации дигоксина, что связано с образованием дигоксиноподобных веществ, которые можно определить при радиоиммунном анализе. Именно потому в настоящее время мониторинг сывороточной концентрации дигоксина считают бесполезным.

ЛЕЧЕНИЕ АРИТМИЙ

Во время беременности частота возникновения аритмий у женщин может увеличиваться. Для коррекции лечения на этом фоне важно понимать патофизиологию сопутствующего заболевания сердца. Применение большинства антиаритмогенных препаратов во время беременности считают безопасным, но прежде чем назначать лечение, следует определить причину нарушения сердечного ритма. Все антиаритмогенные препараты проникают через плаценту и могут быть потенциально токсичными для плода. Об этом следует помнить, особенно на первых неделях беременности.

ТАХИАРИТМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

ЭС регистрируют у каждой третьей беременной. Как правило, они протекают доброкачественно и не оказывают влияния на состояние женщины. При этом не проводят никакого лечения, помимо элиминации возможных стимуляторов ЭС и успокоения пациентки. У беременных описан повышенный риск развития или ухудшения течения НЖТ (3%), тогда как ЖТ обнаруживают редко. Независимо от существования факторов риска, развитие аритмий в предродовом периоде существенно увеличивает риск возникновения осложнений со стороны плода. При развитии у беременной ФП или ТП необходимо определять и устранять причину их возникновения.

Устойчивые к медикаментозному лечению и вызывающие нарушение гемодинамики аритмии у беременных считают прямым показанием к проведению электрокардиоверсии, безопасной в любом периоде беременности. Пароксизмальные НЖТ женщины обычно переносят достаточно хорошо, поэтому лечение назначают только при их частом возникновении, длительных приступах или сопутствующей нестабильности гемодинамики. В таких случаях в первую очередь следует выполнять вагусные пробы. При отсутствии эффекта рекомендовано в/в введение аденозина фосфата. Побочными эффектами его назначения матери могут быть покраснение лица, головные боли, тошнота и одышка. Несмотря на то что аденозина фосфат проникает через плаценту, побочные эффекты у плода при его применении не описаны. Препараты второй линии при НЖТ у беременных - β -адреноблокаторы или пропафенон. Можно назначать в/в введение верапамила, но он может вызывать гипотензию и СН у матери, а также подавление сердечной функции плода. При необходимости применения профилактических препаратов рекомендовано использовать β_1 -адреноблокаторы или дигоксин.

ФП и ТП у беременных регистрируют редко. Как правило, они возникают вторично на фоне врожденных или приобретенных пороков сердечных клапанов. Наджелудочковые аритмии возникают у любых пациенток с перегрузкой предсердий или фиброзными изменениями их стенок, что связано с увеличением среднего возраста беременных. Лечение подобных нарушений ритма предполагает контроль частоты сокращений желудочков посредством применения дигоксина или β -адреноблокаторов, а также восстановление синусового ритма с помощью применения пропафенона или амиодарона. Во избежание необходимости назначения антикоагулянтов эпизоды аритмии предсердий следует быстро купировать. ЖТ у здоровых беременных обнаруживают редко, но она может развиться при рубцовых изменениях стенок желудочков (например, при тетраде Фалло). Если функция желудочков сохранена, то препаратами первой линии служат β -адреноблокаторы. Некоторые формы ЖТ при отсутствии органических изменений сердца хорошо отвечают на применение верапамила. Если аритмия сопровождается нарушением желудочковой функции, то единственным решением остается назначение амиодарона. При его длительном применении в 3-5% случаев возникают побочные эффекты, в том числе нарушение функций щитовидной железы, фоточувствительность и отложение препарата в роговице. Со стороны плода при длительном применении амиодарона они могут манифестировать развитием обратимого гипотиреоза.

Несмотря на то что при беременности не противопоказано выполнение катетерной абляции, к этому методу лечения следует прибегать только у пациенток с тяжелой, устойчивой к медикаментозной терапии или жизнеугрожающей аритмией. У женщин с ИБС ее проведение может быть затруднено в связи с формированием мультифокальных замкнутых петель циркуляции

импульса, обусловленным рубцовыми изменениями стенок предсердий. При ИКД беременность не противопоказана, но случаи его установки во время беременности не описаны.

БРАДИАРИТМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

По сравнению с тахикардиями, брадикардии у беременных обнаруживают редко, но женщины переносят их хорошо. Собственно факт беременности не влияет на тактику лечения подобных нарушений сердечного ритма. Потребность в установке водителя ритма возникает редко, но если аритмия сопровождается клиническими симптомами, то его имплантация возможна на любом сроке беременности. У женщин с врожденными полными блокадами, как с установленным водителем ритма, так и без него, беременность может протекать без осложнений.

АРИТМИИ У ПЛОДА

Интермиттирующие ЭС, распространенные в клинической практике, не требуют лечения. Тахикардию у плода диагностируют в случае, когда ЧСС превышает 180 в минуту. Подобное состояние обнаруживают в 0,4-0,6% случаев. Оно может стать причиной развития неиммунной водянки плода и приводить к различным нарушениям и гибели. Неотложное лечение должно включать назначение антиаритмических препаратов или индукцию родов. Препаратом выбора при отсутствии водянки плода считают дигоксин, который в стандартной дозе вводят матери. Верапамил и β -адреноблокаторы относят к препаратам второго выбора. При тахикардии у плода, устойчивой к применению ЛС и, особенно, сочетающейся с водянкой или желудочковой дисфункцией, эффективным считают применение амиодарона. При крайне редко возникающей ФП у плода назначают соталол.

ПРОФИЛАКТИКА ЭНДОКАРДИТА

Перед процедурами, способными привести к развитию бактериемии, беременным рекомендовано профилактическое назначение антибактериальных препаратов. Учитывая низкую частоту возникновения бактериемии после родоразрешения через естественные родовые пути (0-5%), рутинная антибиотикопрофилактика при неосложненных родах через естественные родовые пути и выполнении планового кесарева сечения не рекомендована. В то же время высокая заболеваемость и смертность при инфекционных миокардитах, риск возникновения непрогнозируемых осложнений и относительная безопасность антибактериальной профилактики должны быть основанием для назначения антибиотиков пациенткам из группы риска (женщины с протезами сердечных клапанов, перенесшие миокардит, комплексные врожденные аномалии сердца, установленный системно-легочный кондуит). Антибактериальные средства следует вводить за 30 мин до выполнения кесарева сечения или в начале спонтанного родоразрешения

ЧРЕСКОЖНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

За последние двадцать лет интервенционная кардиология стала эффективным методом лечения, выступающим в качестве альтернативы хирургическим вмешательствам при некоторых сердечных заболеваниях, таких как стеноз клапана и ИБС. Проведение катетера в камеры сердца у беременных связано с риском воздействия на плод

ионизирующего излучения. Степень негативного влияния определяется дозой ионизирующего излучения и гестационным возрастом плода на момент проведения процедуры. Как было сказано ранее, максимально допустимая доза рентгеновского излучения для беременных - 5 мГр. При проведении катетера в сердце средняя доза рентгеновского излучения, воздействующая на незащищенную часть живота, составляет 1,5 мГр, а вследствие ослабления излучения тканями плода достигает менее 20% этой дозы. В случае если поглощенная плодом доза излучения превысила 25 рад, рекомендовано прерывание беременности, так как велик риск неблагоприятного развития плода. Выделяют три фазы воздействия ионизирующего излучения на плод:

- преимплантационный период (0-9-й день гестации), во время которого гибель эмбриона происходит чаще, чем нарушения развития;
- период активного органогенеза (9-42-й день гестации), когда радиация приводит к развитию серьезных структурных аномалий;
- II и III триместры беременности, когда излучение обуславливает развитие лейкоза и других злокачественных заболеваний.

Защита матки от прямого ионизирующего излучения, уменьшение времени флюороскопии и откладывание проведения вмешательства до завершения основного периода органогенеза (более

12 нед после последней менструации) уменьшает воздействие излучения. Оптимальным периодом для эндоваскулярного вмешательства считают 4-й месяц беременности, когда органогенез уже завершился, щитовидная железа плода еще не активна, а размеры матки достаточно малы, т.е. расстояние от плода до грудной клетки женщины не так мало, как на более поздних сроках беременности. При соблюдении всех предосторожностей эндоваскулярные вмешательства у беременных достаточно безопасны для плода, но их следует выполнять только у пациенток, медикаментозное лечение которых было неэффективным, или в случае, когда риск от применения препаратов превышает риск от воздействия рентгеновского излучения на плод (например, при рефрактерных аритмиях).

В табл. 33.5 представлены наиболее распространенные рентгеноэндоваскулярные вмешательства у беременных. Возможно проведение и других видов интервенционных процедур, например описанной в литературе чрескатетерной эмболизации бронхиальной артерии (при массивном кровохаркании), абляции (при возвратных наджелудочковых тахикардиях), закрытия овального окна после транзиторной ишемической атаки и стентирования шунта Блалок-Тауссиг.

Таблица 33.5. Интервенционная кардиология у беременных

Процедура	Показания	Результат
Пластика МК	Выраженный митральный стеноз	Множество сообщений
	III-IV класс XCH по NYHA	Хорошие результаты
	Менее 8 баллов при эхокардиографии	-
Пластика АК	Стеноз аортального клапана	Немногочисленные сообщения
	Проявления	Хорошие результаты
	Отсутствие регургитации	-
	Отсутствие кальцификации	-
Пластика легочного ствола	Выраженный стеноз легочного ствола	Несколько случаев
	Проявления	Отличные результаты
ЧТА	Подострый коронарный синдром	Несколько случаев
	Стабильная стенокардия	Различные результаты
	Нестабильная стенокардия	-
Стентирование аорты	Коарктация	Несколько случаев
	Рекоарктация	Хорошие результаты

ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ

У беременных проводят операции на открытом сердце. В этом случае риск для пациентки не зависит от беременности, в то время как смерть плода наступает в 20-33% случаях. Оптимальным временем для выполнения хирургического вмешательства считают II триместр, так как в I триместре оно может спровоцировать выкидыш, а в III триместре - преждевременные роды. Воздействие на плод обусловлено в основном отсутствием пульсирующего тока крови и гипотензией, что связано с искусственным кровообращением. Эти факторы оказывают негативное

воздействие на плацентарный кровоток. Искусственное кровообращение у беременных следует проводить с высокой скоростью и давлением в условиях нормотермии, при этом время пережатия сосудов должно быть максимально коротким.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Спектр сердечных заболеваний у женщин детородного возраста подвержен постоянным изменениям. Умеренно выраженные некорректированные или корректированные заболевания, приводящие к незначительным последствиям, в скором будущем составят большинство подобных нарушений, при этом они не будут служить противопоказанием к беременности. Структура групп риска изменилась: легочную гипертензию и "синие" пороки сердца у взрослых обнаруживают редко, так как их корректируют еще в детстве. Чаще диагностируют различные формы врожденных аномалий сердца с незаращением отверстий, патологические изменения аорты, поражение клапанов (чаще у иммигрантов) и кардиомиопатии (в том числе сопровождающиеся ИБС).

К факторам, увеличивающим риск развития заболеваний сердца у беременной, относят возраст, курение, сахарный диабет и многоплодную беременность, развивающуюся в результате экстракорпорального оплодотворения. Наиболее частое осложнение беременности - СН, сопровождающаяся нарушением функций одного из желудочков. В этом случае огромное значение имеет ранняя диагностика и своевременное назначение лечения. Риск гормонального лечения бесплодия у пациенток с заболеваниями сердца еще не изучен, но СН может стать одним из осложнений. Перед зачатием следует проводить коррекцию резидуальных дефектов и пороков АК или МК (особенно клапанных стенозов). Таким пациенткам в настоящее время проводят эндоваскулярную или минимально инвазивную хирургическую коррекцию, позволяющую гораздо легче переносить беременность и обладающую относительной безопасностью.

Нынешний уровень развития кардиохирургии позволяет проводить операции во II и III триместрах беременности с приемлемой степенью риска для матери и плода. Короткая амплитуда работы аппарата искусственного кровообращения и высокие потоковые показатели - наиболее важные критерии снижения частоты внутриутробной гибели при таких операциях.

В результате быстрого развития методы интервенционной кардиологии постепенно замещают традиционные хирургические подходы. Все более доступными становятся новые методики и устройства, вносящие весомый вклад в лечение заболеваний сердца до и во время беременности. Дальнейшее совершенствование интервенционных процедур под контролем низкодозового рентгеновского излучения или МРТ позволит расширить возможности лечения различных заболеваний у беременных.

Основной нерешенной проблемой остается ХСН. Первый шаг в ведении таких пациенток - обеспечение полного покоя. Женщин с СН следует лечить в соответствии с имеющимися рекомендациями, исключая из спектра препаратов для медикаментозного лечения иАПФ, обладающие токсическим воздействием на плод. Особенное внимание следует уделять задержке жидкости в раннем послеродовом периоде.

Достижения в области экстракорпорального оплодотворения позволяют множеству женщин с заболеваниями сердца (в том числе старшего возраста) планировать беременность. Для уменьшения риска необходимо обеспечить проведение всестороннего мультидисциплинарного обследования, включающего консультации специалистов в области кардиологии, гинекологии и терапии.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

TOXNET (Токснет): базы данных Медицинской библиотеки США по токсикологии, опасным химическим веществам, гигиене окружающей среды и ядовитым выбросам: <http://toxnet.nlm.nih.gov>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lupton M., Otehng-Ntim E., Ayida G. et al. Cardiac disease in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2002. - Vol. 14. - P. 137-143.
- Thilen U., Olsson S.B. Pregnancy and heart disease: a review // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1997. - Vol. 75. - P. 43-50.
- Presbitero P., Contrafatto I. Pregnancy and the heart. In Crawford M.H., Dimarco J.P. (eds.) Cardiology, 1999. London: McGraw-Hill. - P. 530-543.
- Uebing A., Steer P.J., Yentis S.T. et al. Pregnancy and congenital heart disease // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - 401-406.

- Robson S.C., Hunter S., Boys R.J. et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy // *Am. J. Physiol.* - 1989. - Vol. 256. - P. H1060-H1065.
- Letsky E. Haematological changes during pregnancy. In Oakley C. (eds). *Heart Disease in Pregnancy*, 1997. London: BMJ Publishing Group. - P. 19-51.
- Oppen A.C.A., Der Tweel I., Alsbach G.P.J. et al. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy // *Obstet. Gynecol.* - 1996. - Vol. 88. - P. 40-46.
- Doig J.C., McComb J.M., Reid D.S. Incessant atrial tachycardia accelerated by pregnancy // *Br. Heart J.* - 1992. - Vol. 67. - P. 266-268.
- Granger J.P. Maternal and fetal adaptations during pregnancy: lessons in regulatory and integrative physiology // *Am. J. Physiol.* - 2002. - Vol. 283: R1289-R1292.
- Koh C.L., Viegas O.A., Yuen R. et al. Plasminogen activators and inhibitors in normal late pregnancy, postpartum and in the postnatal period // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 1992. - Vol. 38. - P. 9-18.
- Robson S.C., Dunlop W., Boys R.J. et al. Cardiac output during labour // *Br. Med. J.* - 1987. - Vol. 295. - P. 1169-1172.
- Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In Braunwald E. (ed.) *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edn., 1997. Philadelphia, PA: WB Saunders. - P. 1843-1864.
- Cole P.L., Sutton M.J. Cardiovascular physiology of pregnancy. In Douglas P.S. (ed.) *Cardiovascular Health and Disease in Women*, 1993. Philadelphia: WB Saunders. - P. 305-328.
- Mishra M., Chambers J.B., Jakson G. Murmurs in pregnancy: an audit of echocardiography // *Br. Med. J.* - 1992. - Vol. 304. - P. 1413-1414.
- Wenger N., Hurst J., Strozier V. Electrocardiographic changes in pregnancy // *Am. J. Cardiol.* - 1964. - Vol. 13. - P. 774-778.
- Mesa A., Jessurun C., Hernandez A. et al. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 511-517.
- Campos O., Andrade J.L., Bocanegra J. et al. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy: a longitudinal Doppler echocardiographic study // *Int. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 40. - P. 265-272.
- Nihoyannopoulos P., Oakley C. (eds.). *Heart Disease in Pregnancy*, 1997. London: BMJ Publishing Group.
- Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A. et al. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation // *Obstet. Gynecol.* - 2008. - Vol. 112. - P. 333-340.
- Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation // *Eur. Radiol.* - 2005. - Vol. 15. - P. 1234-1240.
- Oakley C., Child A., Lung B. et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on The Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 761-781.
- Drenthen W., Pieper P.G., Ploeg M. et al. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2588-2595.
- Oakley C., Warnes C.A. (eds.). *Heart Disease in Pregnancy*, 2nd edn., 2007. Oxford: Blackwell Publishing Group.
- Genoni M., Jenni R., Hoerstrup S.P. et al. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries // *Heart.* - 1999. - Vol. 81. - P. 276-277.
- Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 23. - P. 1194-8.
- Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 515-521.
- Siu S.C., Sermer M., Harrison D. et al. Risk and predictors for pregnancy related complications in women with heart disease // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 2789-2794.

Weiss B.M., Zemp L., Seifert B. et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978. through 1996 // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31. - P. 1650-1657.

Yentis S.M., Steer P.J., Plaat F. et al. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1998. - Vol. 105. - P. 921-922.

Geohas C., McLaughlin V. Successful management of pregnancy in a patient with Eisenmenger syndrome with epoprostenol // Chest. - 2003. - Vol. 124. - P. 1170-1173.

Bildirici I., Shumway J.B. Intravenous and inhaled epoprostenol for primary pulmonary hypertension during pregnancy and delivery // Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 103. - P. 1102-1105.

Lacassie H.J., Germain A.M., Valdes G. et al. Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine // Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 103. - P. 1118-1120.

Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 896-903.

Tzemos N., Silversides C.K., Carasso S. et al. Effect of pregnancy on left ventricular motion (twist) in women with aortic stenosis // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 101. - P. 870-873.

Yap S., Drenthen W., Pieper P.G. et al. Risk of complication during pregnancy in women with congenital aortic stenosis // Internal. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 126. - P. 240-246.

Silversides C.K., Colman J.M., Sermer M. et al. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 91. - P. 1386-1389.

Arias F., Pineda J. Aortic stenosis and pregnancy // J. Reprod. Med. - 1978. - Vol. 20. - P. 229-232.

Banning A.P., Pearson J.F., Hall R.J. Role of balloon dilatation of the aortic valve in pregnant patients with severe aortic stenosis // Br. Heart J. - 1993. - Vol. 70. - P. 544-545.

Myerson S.G., Mitchell A.R.J., Ormerod O.J. et al. What is the role of balloon dilatation for severe aortic stenosis during pregnancy? // J. Heart Valve Dis. - 2005. - Vol. 14. - P. 147-150.

Presbitero P., Boccuzzi G.G., Bruno F. Cardiac percutaneous intervention and surgery during pregnancy. In Oakley C., Warnes C.A. (eds.). Heart Disease in Pregnancy 2nd edn., 2007. Oxford: Blackwell Publishing Group. - P. 304-315.

Ben Ami M., Battino S., Rosenfeld T. et al. Aortic valve replacement during pregnancy. A case report and review of the literature // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. - 1990. - Vol. 69. - P. 651-63.

Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W. et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 2303-2311.

Deal K., Wooley CF. Coarctation of the aorta and pregnancy // Ann. Intern. Med. - 1973. - Vol. 78. - P. 706-710.

Beauchesne L.M., Connolly H.M., Ammash N.M. et al. Coarctation of the aorta: outcome in pregnancy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 1728-1733.

Vriend J.W., Drenthen W., Pieper P.G. et al. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 2173-218.

Garovic V.D., Hayman S.R. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease // Nat. Clin. Pract. Nephrol. - 2007. - Vol. 3. - P. 613-622.

Presbitero P., Prever S.B., Brusca A. Interventional cardiology in pregnancy // Eur. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - P. 182-188.

Guèdes A., Mercier L.A., Leduc L. et al. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after Mustard operation for transposition of the great arteries // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 433-437.

Khairy P., Ouyang D.W., Fernandes S.M. et al. Pregnancy Outcomes in Women With Congenital Heart Disease // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 517-524.

Presbitero P., Somerville J., Rabajoli F. et al. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients clinical profile and follow up // Br. Heart J. - 1995. - Vol. 53. - P. 357-358.

Presbitero P., Somerville J., Stone S. et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89. - P. 2673-2676.

Veldtman G.R., Connolly H., Grogan M. et al. Outcomes of pregnancy in women with Tetralogy of Fallot // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 174-180.

Burn J., Brennan P., Little J. et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study // *Lancet*. - 1998. - Vol. 351. - P. 311-316.

Deanfield J., Thaulow E., Warnes C. et al. Management of grown-up congenital heart disease // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1035-1084.

Nora J.J., Berg K., Nora A.H. Cardiovascular Diseases. Genetics, Epidemiology and Prevention, 1991. New York: Oxford University Press.

Holder S.E. Genetic counselling. In Oakley C., Warnes C.A. (eds.) *Heart Disease in Pregnancy*, 1997. London: BMJ Publishing Group. - P. 401-411.

Digilio M.C., Casey B., Toscano A. et al. Complete transposition of the great arteries: patterns of congenital heart disease in familial precurrence // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2809-2814.

Thangaroopan M., Wald R.M., Silversides C.K. et al. Incremental Diagnostic Yield of Pediatric Cardiac Assessment After Fetal Echocardiography in the Offspring of Women With Congenital Heart Disease. A Prospective Study // *Pediatrics*. - 2008. - Vol. 121: e660-e665.

Siu S.C., Colman J.M., Sorensen S. et al. Adverse neonatal and cardiac outcome are more common in pregnant women with cardiac disease // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 2178-2184.

Bonow R.O., Carabello B., Chatterjee M.B. et al. ACC/AHA 2006. guidelines for management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48: e1-e148.

Reimold S.C., Rutherford M.B. Valvular heart disease in pregnancy // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 52-59.

Silversides C.K., Colman J.M., Sermer M. et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 91. - P. 1382-1385.

Souza J.A.M., Martinez E.E., Ambrose J.A. et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 900-903.

Maron B.J., McKenna W.J., Vogel R.A. et al. ACC/AHA/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1-27.

Autore C., Conte M.R., Piccininno M. et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1864-1869.

Thaman R., Varnava A., Hamid M.S. et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 752-756.

Hung L., Rahimtoola S. Prosthetic heart valves and pregnancy // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1240-1246.

Hanania G., Thomas D., Michel P.L. et al. Pregnancy in patients with valvular prostheses: retrospective cooperative study in France (155. cases) // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1994. - Vol. 87. - P. 429-437.

Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. The Task force on Management of Valvular Heart disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 230-268.

Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 191-196.

Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1692-1711.

Rowan J.A., McCowan, L.M.E., Raudkivi, P.J. et al. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2001. - Vol. 185. - P. 633-637.

Anticoagulation in Prosthetic Valves and Pregnancy Consensus Report Panel and Scientific Roundtable Discussion. Anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and/or

pregnancy. Clinical Cardiology Consensus Reports, 2002. Atlanta, GA: American Health Consultants. - P. 1-20.

Ginsberg J.S., Greer I., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy // Chest. - 2001. - Vol. 119. (Suppl.). - P. 122-131.

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // Chest. - 2008. - Vol. 133. - P. 844S-886S.

Shapira Y., Sagie A., Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves // Clin. Cardiol. - 2002. - Vol. 25. - P. 323-327.

Lovenox Injection (package insert), 2004. Bridgewater, NJ: aventis Pharmaceuticals.

Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy // Thromb. Haemost. - 2004. - Vol. 92. - P. 747-751

Barbour L.A., Oja J.L., Schultz L.K. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 191. - P. 1024-1029.

van Leeuwen Y., Rosendaal F.R., van der Meer F.J. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon // Thromb. Res. - 2008. - Vol. 123. - P. 225-230.

Cotrufo M., De Luca T.S.L., Calabro R. et al. Coumadin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1991. - Vol. 5. - P. 300-305.

Turpie A.G.G., Gent M., Laupacis A. et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 329. - P. 524-529

Ammash N., Sundt T.M., Connolly H.M. Marfan syndrome-diagnosis and management // Curr. Probl. Cardiol. - 2008. - Vol. 33. - P. 7-39

Rossiter J.P., Repke J.T., Morales A.J. et al. A Prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1995. - Vol. 173. - P. 1599-1606.

Lopes K.R., Delezoide A.L., Baumann C. et al. Prenatal Marfan syndrome: report of one case and review of the literature // Prenat. Diagn. - 2006. - Vol. 26. - P. 696-699.

Bondy C.A. Care of girls and women with turner syndrome: a guideline of the turner syndrome study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92. - P. 10-25

Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 52. - P. 171-180.

Paulson R.J., Boostanfar R., Saadat P. et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2320-2323.

Ray P., Murphy G.J., Shutt L.E. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy // Br. J. Anaesth. - 2004. - Vol. 93. - P. 428-439.

Ascarelli M.H., Grider A.R., Hsu H.W. Acute myocardial infarction during pregnancy managed with immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty // Obstet. Gynecol. - 1996. - Vol. 88. - P. 655-657.

Collins J.S., Bossone E., Eagle K.A. et al. Asymptomatic coronary artery disease in a pregnant patient. A case report and review of literature // Herz. - 2002. - Vol. 27. - P. 548-554.

McKay D.B., Josephson M.A., Armenti V.T. et al. Reproduction and Transplantation report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation // Am. J. Transplant. - 2005. - Vol. 5. - P. 1592-1599.

Cowan S.W., Coscia L.C., Philips L.Z. et al. Pregnancy outcomes in female heart and heart-lung transplant recipients // Transplant. Proc. - 2002. - Vol. 34. - P. 1855-1856.

Baron O., Hubaut J., Galetta D. et al. Pregnancy and heart-lung transplantation // J. Heart Lung Transplant. - 2002. - Vol. 21. - P. 914-917.

- Sivaraman P. Management of pregnancy in transplant recipients // *Transplant. Proc.* - 2004. - Vol. 36. - P. 1999-2000.
- Sibanda N., Briggs J.D., Davison J.M. et al. Pregnancy after organ // *Transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry // Transplantation.* - 2007. - Vol. 83. - P. 1301-1307.
- Wu DW, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation // *Semin. Perinatol.* - 2007. - Vol. 31. - P. 354-362.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2000. - Vol. 183: S1-S22.
- Rang S., van Montfrans G.A., Wolf H. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2008. - Vol. 198. - P. 519.e1-9.
- Podymow T., August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy // *Hypertension.* - 2008. - Vol. 51. - P. 960-969.
- Bauce B., Daliotto L., Frigo G. et al. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2006. - Vol. 127. - P. 186-189.
- Seth R., Moss A.J., McNitt S. et al. Long QT syndrome and pregnancy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1092-1098.
- Khositseth A., Tester D.J., Will M.L. et al. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome // *Heart Rhythm.* - 2004. - Vol. 1. - P. 60-64.
- Brigs G.C., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 1998. Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Bloomfield T.H., Hawkins D.F., Setchell M. et al. The effect of drugs on the human fetus. In Setchell M, Ginsberg J (eds.) *Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology*, 1991. Oxford: Butterworth Heinemann. - P. 320-336.
- Opasich, C., Russo, A., Colombo, E. et al. Your cardiac patient wants to become a mother. Risk considerations and advice // *Ital. Heart J.* - 2000. - Vol. 1. - P. 667-673.
- Buttar H.S. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development // *Mol. Cell Biochem.* - 1997. - Vol. 176. - P. 61-71.
- Steer P.J., Gatzoulis M.A., Baker P. (eds.). *Heart Disease and Pregnancy*, 2006. London: RCOG Press.
- Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 2443-2451.
- Blomstrom-Lundquist C., Scheiman M.M., Aliot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias.) Developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1857-1897.
- Tan H.L., Lie K.I. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 458-464.
- Magee L.A., Downar E., Sevner M. et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1995. - Vol. 172. - P. 1307-1311.
- Silversides C.K., Harris L., Haberer K. et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 1206-1212.
- Berruezo A., Rodriguez Diez G., Berne P. et al. Low exposure radiation with conventional guided radiofrequency catheter ablation in pregnant women // *PACE.* - 2007. - Vol. 30. - P. 1299-1302.
- Natale A., Davidson T., Geiger M.J. et al. Implantable cardioverter defibrillators and pregnancy. A safe combination? // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 2808-2812.
- Gowda R.M., Khan I.A., Mehta N.J. et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations // *Int. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 88. - P. 129-133.

- Strasburger J.F., Cuneo B.F., Michon M.M. et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 375-379.
- Oudijk M.A., Ruskamp J.M., Ververs T. et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 765-770.
- Sugrue D., Troy P., McDonald D. et al. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: recommendations by the American Heart Association // *JAMA*. - 1997. - Vol. 277. - P. 1794-17801.
- Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P. et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease. Focused Update on Infective Endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 676-685.
- Montan S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2004. - Vol. 16. - P. 111-115.
- Magee L.A., Cham C., Waterman E.J. et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis // *Br. Med. J.* - 2003. - Vol. 327. - P. 955-965.
- Chiapparino F., Parazzini F., Paladini D. et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2004. - Vol. 112. - P. 142-124.
- Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* - 2003. - Vol. 101. - P. 1319-1332.

ГЛАВА 34. НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Sanne Hoeks и Don Poldermans

РЕЗЮМЕ

Количество кардиологических больных, которым рекомендовано выполнение некардиохирургических оперативных вмешательств, неуклонно возрастает. Часть пациентов исходно имеет существенный риск периперационной заболеваемости и смертности. С этой точки зрения сосудистую хирургию относят к категории операций высокого риска. Периперационный ИМ - ведущая причина заболеваемости и смертности у пациентов с некардиохирургическими операциями. Патофизиологические причины периперационного ИМ следует рассматривать в комплексе. Длительная ишемия миокарда, связанная с операционным стрессом, гемодинамически значимое поражение коронарных сосудов, приводящее к субэндокардиальной ишемии, острая окклюзия коронарного сосуда вследствие разрыва бляшки и образования тромба - возможные причины этого жизнеугрожающего явления. Основная цель предоперационного ведения - оптимизация состояния пациентов путем обнаружения и коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых поражений и уже имеющихся кардиологических заболеваний. В качестве медикаментозного лечения широко используют β -адреноблокаторы и статины. В противоположность неинвазивным методам применение профилактической реваскуляризации миокарда по тем же показаниям ограничено. Эта глава освещает основные направления периперационного ведения кардиологических больных, подвергающихся некардиохирургическим оперативным вмешательствам, в соответствии с самым современным руководством Европейского общества кардиологов по периперационному ведению больных.

ВВЕДЕНИЕ

Пациентов, которым проводят некардиохирургические оперативные вмешательства, относят к группе высокого риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Хертцер (Hertzer) провел ключевое последовательное исследование 1 тыс. пациентов, проходивших оперативное лечение в связи с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий. Перед операцией им выполняли инвазивное исследование венечных артерий, показавшее, что только 8% испытуемых, которых предварительно разделили на группы с преимущественным поражением аорты, сосудов подпахового сегмента, сонных артерий, имели интактные венечные артерии. По тем же данным, приблизительно одна треть пациентов страдала тяжелой ИБС, как корректируемой, так и иноперабельной [1]. Более поздние исследования с использованием методов функциональной диагностики ИБС, таких, как стресс-ЭхоКГ с добутамином, подтвердили

эти данные. В популяционном исследовании, охватившем 1097 пациентов, которым выполняли сосудистые операции, около 50% имели изменения показателей региональной систолической функции ЛЖ, при этом у 1/5 испытуемых обнаружена стресс-индуцированная ишемия миокарда [2]. В связи с этим необходимо тщательное ведение пациентов в периоперационном периоде, включающее обследование для обнаружения сердечно-сосудистой патологии. В целом риск развития периоперационных осложнений зависит от состояния пациента на момент вмешательства, сопутствующих заболеваний, а также степени интраоперационного повреждения. Особенно вероятно возникновение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной или бессимптомной ИБС, подвергающихся оперативному лечению, сопряженному с длительным гемодинамическим и кардиальным стрессом.

Несмотря на снижение частоты периоперационных сердечно-сосудистых событий в течение последних десятилетий, связанное с достижениями хирургии и анестезиологии, периоперационные осложнения остаются значимой проблемой. Масштабное исследование показало, что долгосрочный прогноз у пациентов с сосудистыми операциями был значительно хуже, чем у больных ИБС [3]. Исходы ССЗ у пациентов с некардиохирургическими операциями можно оценить по данным нескольких крупномасштабных клинических исследований и регистров. Ли (Lee) и коллеги обследовали 4315 пациентов, прошедших плановые некардиохирургические оперативные вмешательства в учебном госпитале высокоспециализированной медицинской помощи в период с 1989 по 1994 г. [4]. Основные кардиальные осложнения, включающие сердечную смерть и ИМ, зарегистрированы у 2,1% пациентов. Из 108 593 пациентов, прошедших оперативное лечение в университетском госпитале Нидерландов в 1991-2000 гг., периоперационная смертность составила 1877 случаев (1,7%), из которых 543 (0,5%) были обусловлены сердечно-сосудистой патологией. I, II и IV исследования с использованием DECREASE (Dutch Echographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo, Голландская оценивающая кардиологический риск стресс-ЭхоКГ) также обнаружили данные, позволяющие оценить риск. В соответствии с ними из 3893 хирургических пациентов, представленных группами среднего и высокого риска, обследованных за период с 1996 по 2008 г., у 136 (3,5%) зарегистрирована сердечная смерть или ИМ [5-7]. По недавно опубликованным данным исследования POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation, Периоперационная оценка ишемии), у 8351 рандомизированных пациентов, перенесших некардиохирургические вмешательства с 2002 по 2007 г., периоперационная смертность составила 226 случаев (2,7%), при этом в 133 случаях (1,6%) отмечена сердечно-сосудистая смерть. При этом нефатальный ИМ зарегистрирован у 367 больных (4,4% случаев) [8]. В целом основные некардиохирургические оперативные вмешательства связаны с вероятностью сердечной смерти в 0,5-1,5%, а с сердечно-сосудистыми осложнениями - в 2,0-3,5% случаев.

Феномен глобального старения в будущем значительно повлияет на периоперационное ведение больных. Старение мировой популяции можно рассматривать как индикатор совершенствования мирового здравоохранения и необходимость изменения курса здравоохранения на поддержку населения пожилого и старческого возраста. Более того, тяжесть ССЗ в грядущие годы будет возрастать. По некоторым данным, в возрастных группах 75-84 лет 19% мужчин и 12% женщин страдают тем или иным ССЗ [9]. В отличие от прошлых лет, основные хирургические вмешательства у пожилых пациентов выполняют все чаще. Демографические показатели хирургических пациентов в настоящее время отражают тенденции к увеличению числа и выраженности предоперационных факторов риска, включающих возраст и сопутствующую патологию [10].

В связи с ростом числа пациентов пожилого и старческого возраста, возросшей распространенностью ССЗ и возможностью более широкого применения хирургического лечения пациентов, оценка риска оперативного вмешательства и методика периоперационного ведения больных остаются значимыми проблемами здравоохранения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Периоперационный ИМ - один из наиболее важных предикторов коротко- и долгосрочной заболеваемости и смертности, связанной с некардиохирургическими операциями. Как правило, периоперационный ИМ возникает в течение первых трех дней ($\pm 5\%$) после оперативного вмешательства [11-13].

Распространенность ОКС (с клиническими признаками или бессимптомного), оцененная по концентрации сывороточного тропонина I или T, у пациентов с сосудистыми операциями достигает 15-25%. Таким образом, профилактику периоперационного ИМ можно считать точкой приложения сил для увеличения общего числа благоприятных исходов оперативных вмешательств. Для

достижения этой цели необходимы знания о патофизиологических механизмах развития периперационного ИМ.

К сожалению, полностью механизм периперационного ИМ еще не изучен, но его развитие предположительно сходно с развитием других категорий инфаркта. Разрыв атеросклеротической бляшки в венечной артерии, ведущий к образованию тромба и последующей окклюзии сосуда, - основная причина периперационного ОКС (как и при ИМ, не связанном с оперативными вмешательствами; см. главу 3). Собственно операция служит значимым стрессорным фактором, ведущим к повышенному риску разрыва бляшки. Периперационная стрессовая реакция включает выброс в кровь катехоламинов с последующим развитием гемодинамического стресса, сосудистого спазма, снижением фибринолитической активности, активацией тромбоцитов и гиперкоагуляцией [11]. Два ретроспективных исследования посвящены патологическим изменениям коронарных сосудов при фатальном периперационном ИМ. Исследование Давуд (Dawood) и соавт. с контролем аутопсии показало, что в 55% случаев периперационного ИМ происходит надрыв или полный разрыв бляшки, а также кровоизлияние в образовавшийся дефект [14]. Схожие результаты аутопсии были получены Козном и Арецом (Cohen, Aretz) у 46% пациентов с послеоперационным ИМ [15]. Период дожития у пациентов с разрывом бляшки был значительно меньшим, чем у пациентов без такого повреждения.

У пациентов с клинически выраженной ИБС периперационный ИМ может быть обусловлен несоответствием между метаболическими потребностями миокарда и их фактическим обеспечением, связанным с тахикардией или увеличением силы сердечных сокращений [11]. Эпизоды периперационной депрессии сегмента ST, отражающие субэндокардиальную ишемию миокарда и возникающие главным образом в течение первых двух дней после вмешательства, описаны у 41% пациентов с сосудистыми операциями [16]. Связь периперационного ИМ с ишемией миокарда и непроникающим или циркулярным субэндокардиальным инфарктом подтверждает этот механизм. Ландсберг (Landesberg) и соавт. продемонстрировали, что 85% послеоперационных осложнений со стороны сердца сопровождались продолжительной депрессией сегмента ST [17]. В исследовании Флейшер (Fleisher) и соавт. у 78% пациентов с кардиальными осложнениями был отмечен хотя бы один эпизод длительной (более 30 мин) ишемии миокарда либо перед, либо во время сердечно-сосудистого события [18]. В большинстве случаев он не сопровождался появлением зубца Q. Гипотеза о том, что депрессия сегмента ST может приводить к периперационному ИМ, подтверждается увеличением концентрации сывороточного тропонина Т во время или сразу после длительной ишемии с депрессией сегмента ST [19].

Ишемию с элевацией сегмента ST считают менее распространенным явлением, что было продемонстрировано в исследовании Лондона (London) и соавт., по данным которых частота элевации сегмента ST во время оперативного вмешательства составляет 12% [14]. Данных по этой тематике в настоящее время мало. Используя различные методы диагностики, можно оценить риск возникновения ишемических осложнений у пациента, но трудно предвидеть локализацию периперационного ИМ. Это связано с невозможностью прогнозирования скорости дестабилизации атеросклеротической бляшки венечной артерии в условиях хирургического стресса у больного с бессимптомным течением ИБС.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Обнаружение пациентов, относящихся к группе риска развития периперационных коронарных событий, - основной вопрос при определении тактики ведения больных. Это позволяет без промедления оперировать пациентов с низким риском, тогда как больные с высоким риском нуждаются в проведении мероприятий, направленных на снижение риска (рис. 34.1). В связи с этим важнейшей задачей считают осуществление стратификации риска у пациентов с некардиохирургическими операциями. В последние десятилетия были предложены различные подходы к определению степени риска у пациентов с некардиохирургическими операциями. В 1977 г. Голдман (Goldman) и соавт. впервые разработали многофакторный показатель риска специально для периперационных кардиальных осложнений. Этот показатель был разработан на основании наблюдения за больными с некардиохирургическими оперативными вмешательствами и включал девять независимых факторов риска, ассоциированных с основными сердечно-сосудистыми осложнениями [20]. Впоследствии в 1986 г. он был модифицирован Детски (Detsky) и коллегами, которые добавили к первоначальной модели указания на стенокардию и ИМ в анамнезе [21]. На сегодняшний день большинство врачей и ученых считают наиболее эффективной моделью оценки риска некардиохирургических операций индекс Ли [4]. Он был разработан в 1999 г. при наблюдении за 2893 пациентами, которым проводили различные вмешательства. Индекс Ли состоит из шести независимых предикторов основных сердечно-сосудистых осложнений: операция высокого риска, ИБС, ХСН, цереброваскулярная болезнь,

инсулинзависимый сахарный диабет и почечная недостаточность (рис. 34.2). Все факторы в равной степени определяют величину индекса: присутствие каждого из них добавляет к ней один балл. Частота основных сердечно-сосудистых осложнений в когорте (n=1422) составила 0,4, 0,9, 7 и 11% у пациентов с индексом Ли, составившим, соответственно 0, 1, 2 или ≥ 3 баллов. Индекс Ли позволил достоверно прогнозировать риск сердечно-сосудистой смертности у 108 593 пациентов со всеми типами некардиохирургических операций, при этом достоверность возрастала при дополнительном анализе с учетом возраста больного и типа операции (С-критерий увеличивался с 0,63 до 0,85) [22]. Индекс Ли также был включен в алгоритм оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска руководств Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов 2007 г. Более того, недавно было доказано, что оценка индекса Ли в предоперационном периоде позволяет прогнозировать не только исход госпитализации, но и отдаленную смертность и заболеваемость у пациентов с поражением периферических артерий.

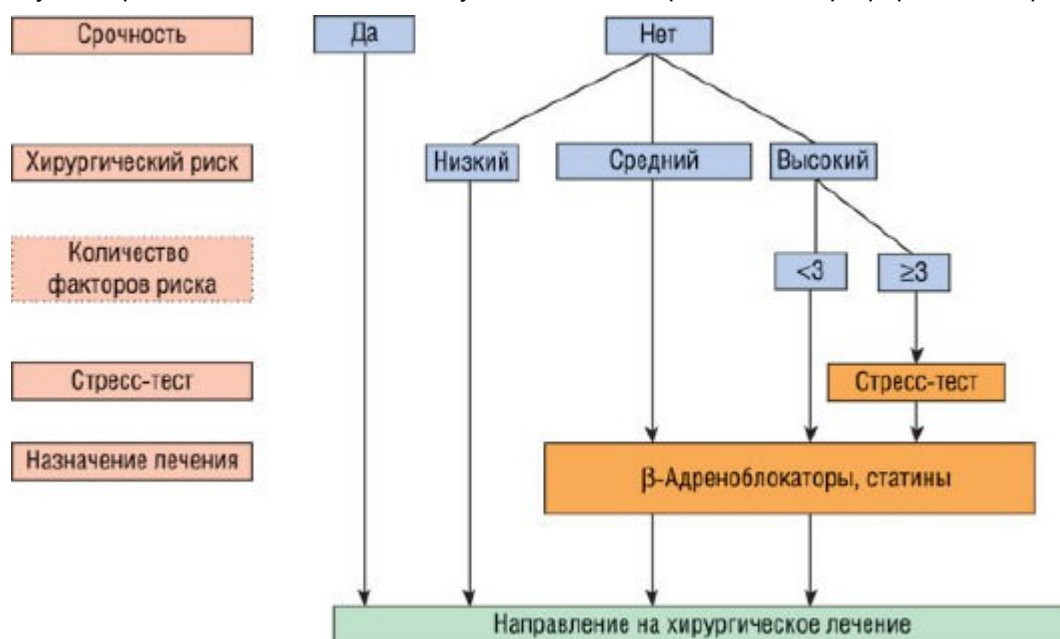


Рис. 34.1. Алгоритм периоперационного ведения больных.

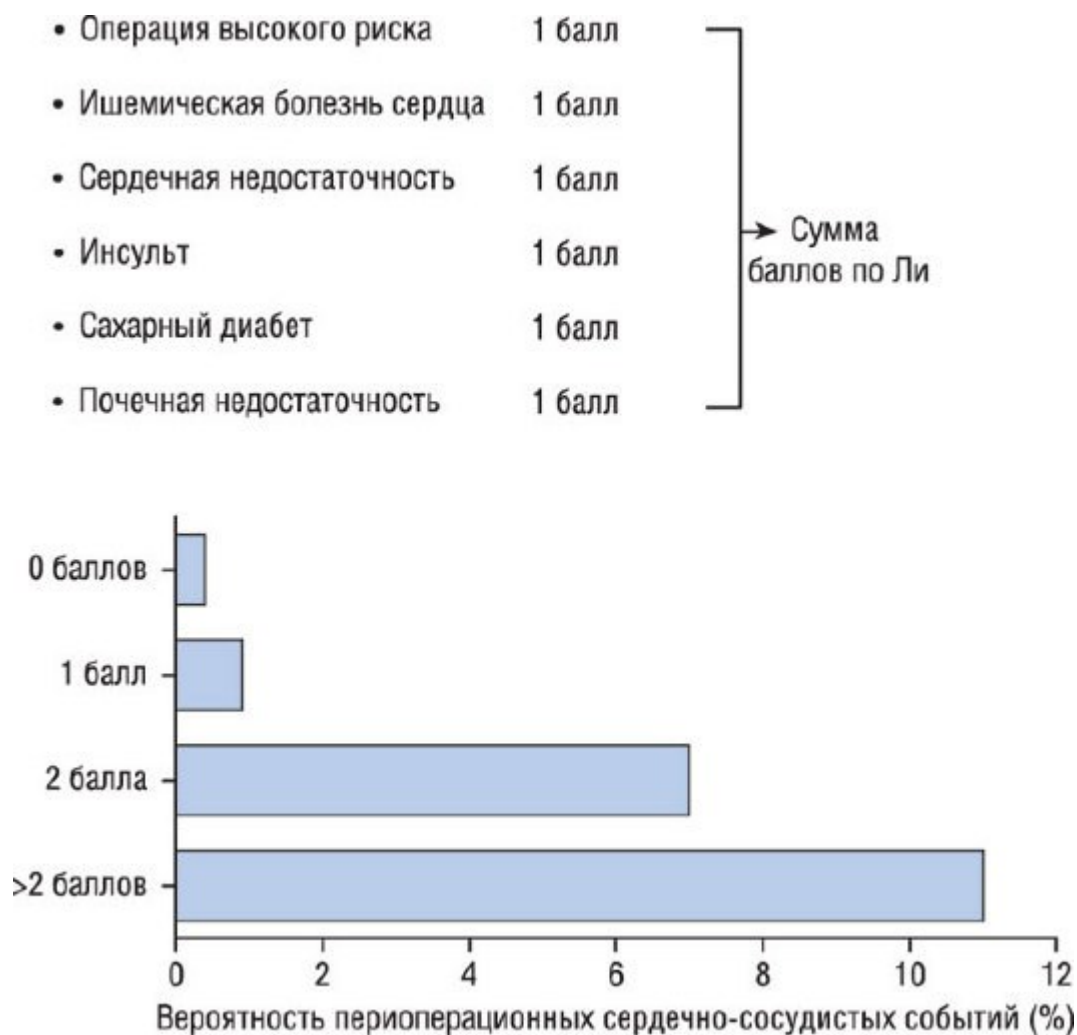


Рис. 34.2. Факторы риска в соответствии с индексом Ли [4].

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Степень предоперационного риска также зависит от типа операции и срочности ее выполнения [22-24]. Любое хирургическое вмешательство сопряжено со стрессовой реакцией на травму. Стресс возникает в ответ на операционное повреждение тканей, опосредуется нейроэндокринными факторами и приводит к тахикардии и гипертензии. В/в инфузии в послеоперационном периоде также служат фактором хирургического стресса, влияющего на соотношение между метаболическими потребностями миокарда и их фактическим обеспечением. Оперативное вмешательство, кроме того, воздействует на соотношение свертывающих и фибринолитических факторов, приводя к гиперкоагуляции (повышение концентрации фибриногена и других факторов свертывания, увеличение агрегации и активация тромбоцитов, ослабление фибринолиза). Выраженность этих изменений определяется продолжительностью операции и степенью ее инвазивности. Существуют и другие факторы, влияющие на степень кардиального стресса: объем кровопотери и периоперационных инфузий, температура внутренней среды организма. Они могут привести к гемодинамическим изменениям и (или) угнетению функций сердца, что способствует увеличению сердечно-сосудистого риска.

Необходимость оценки риска сердечно-сосудистых осложнений определяет, в первую очередь, срочность операции. При экстренных операциях, выполняемых по жизненным показаниям (например, при разрыве аневризмы брюшной аорты или тяжелых травмах), оценка кардиального риска не повлияет на объем оперативного вмешательства и его результат, но она может повлиять на ведение больного в послеоперационном периоде. Оперативные вмешательства могут иметь низкий, средний или высокий риск кардиальных осложнений с частотой развития сердечно-сосудистых событий соответственно менее 1, 1-5, и более 5% (табл. 34.1). В случае менее экстренных, но срочных хирургических вмешательств, таких как восстановление кровотока при острой ишемии конечности или лечение острой кишечной непроходимости, оценка сердечно-сосудистого риска будет способствовать проведению периоперационных мероприятий, направленных на уменьшение степени риска, но не повлияет на решение о проведении самой

операции. Кроме того, не будет возможности выполнить профилактическую реваскуляризацию миокарда. Когда высокий риск обнаруживают при плановых операциях, может быть принято решение о проведении менее травматичного вмешательства (например, выполнение ангиопластики вместо АКШ). Кроме того, можно отложить операцию на более поздний срок или даже отменить ее в связи с высоким риском осложнений.

Таблица 34.1. Кардиальный риск хирургических вмешательств

Низкий риск (менее 1%)
Молочная железа
Стоматологические
Эндокринные
Глазные
Гинекологические
Малые травматологические
Реконструктивные
Малые урологические
Средний риск (1-5%)
Абдоминальные
На сонных артериях
Эндоваскулярное лечение аневризм
Хирургия шеи и головы
Неврологические
Крупные травматологические
Периферическая ангиопластика
Пулмональные
Трансплантация почек
Крупные урологические
Высокий риск (более 5%)
Хирургия аорты и магистральных сосудов
Периферическая сосудистая хирургия

Особое внимание уделяют операциям на сосудах, поскольку их относят к вмешательствам, ассоциированным с высоким риском. Более того, несмотря на малую инвазивность транскатетерной периферической ангиопластики, нельзя пренебрегать связанным с этой операцией риском. При этом отдаленная послеоперационная выживаемость не зависит от примененной хирургической техники, а определяется сопутствующей кардиальной патологией [25].

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Распространенность ХСН в общей популяции очень велика, и число страдающих ею пациентов продолжает увеличиваться (см. главу 23). Более того, по-видимому, число больных с явной и бессимптомной ХСН одинаково, что может быть причиной недооценки распространенности ХСН среди населения [26]. ХСН - одна из важнейших проблем современного здравоохранения, поскольку прогноз для пациентов с установленным диагнозом ХСН неблагоприятен. Половина больных умирает в течение четырех лет после установления диагноза, а более 50% пациентов с тяжелой стадией ХСН погибают в течение одного года [27].

Значение ХСН для исходов оперативных вмешательств было впервые описано Казмерсом (Kazmers) и соавт., по данным которых послеоперационная выживаемость пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ снижена [28]. Исторически ХСН служит одним из параметров различных моделей стратификации риска [4, 20-22, 29]. Хотя вышеописанные исследования подчеркивают ведущую роль ИБС как наиболее значимого фактора риска периоперационных осложнений, роль ХСН представляется не менее важной [30]. Недавно Хэммил (Hamill) и коллеги продемонстрировали, что пожилые пациенты с ХСН, которым было выполнено некардиохирургическое оперативное вмешательство, имеют более высокий риск периоперационной смертности и повторной госпитализации по сравнению с больными ИБС [31]. Авторы также отметили, что постоянно растущее число пациентов с ХСН, которым требуется оперативное лечение, диктует необходимость усовершенствования тактики периоперационного ведения. Наряду с увеличением числа больных с ХСН и лиц пожилого возраста, растет и частота выполнения им хирургических вмешательств. Следовательно, полноценное лечение ХСН в периоперационном периоде чрезвычайно важно для снижения показателей заболеваемости и смертности после некардиохирургических вмешательств. Тактика ведения этих пациентов направлена на поддержание гемодинамики и тщательное наблюдение за больными в послеоперационном периоде. В 2006 г. Феринга (Feringa) и коллеги пришли к выводу, что применение β -адреноблокаторов у пациентов с ХСН, которым проводились сосудистые операции, способствовало снижению больничной и долгосрочной смертности [32]. Назначение статинов, иАПФ и ацетилсалициловой кислоты также целесообразно у пациентов с дисфункцией ЛЖ, так как эти больные часто страдают ИБС.

Недавние исследования показали, что повышенное содержание в крови N-концевого про-B-типа натрий-уретического пептида или B-типа натрийуретического пептида связано с неблагоприятными исходами операций. Концентрация N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида повышена у пациентов с дилатацией ЛЖ, вызванной объемной перегрузкой (например, при ХСН или дисфункции почек) и (или) перегрузкой давлением (например, при аортальном стенозе). Также этот показатель повышается при ишемии миокарда, что объясняет четкую взаимосвязь с неблагоприятными исходами. Феринга и соавт. также отметили прогностическую ценность N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида при наблюдении за 170 пациентами, которым выполняли основные сосудистые операции. У больных с содержанием N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида более 533 пг/мл риск возникновения послеоперационных сердечно-сосудистых событий был увеличен в 17 раз даже после коррекции тактики ведения в зависимости от результатов стресс-ЭхоКГ с добутамином (рис. 34.3) [33]. В целом оценка риска у пациентов в послеоперационном периоде с декомпенсированной ХСН должна быть направлена на обнаружение безболевого ишемии миокарда и нестабильной стенокардии. Диагностика послеоперационного ИМ часто затруднено, так как он, как правило, имеет атипичное течение и разнообразную этиологию, в отличие от обычного инфаркта. Диагностика послеоперационного ИМ основана на тщательном наблюдении, выполнении ЭКГ и определении концентрации маркеров повреждения миокарда в динамике. Особое внимание следует уделить объему инфузий в периоперационном периоде, так как увеличение количества вводимой жидкости часто служит причиной декомпенсации ХСН. При установленной причине послеоперационной декомпенсации ХСН следует проводить традиционное лечение, предусмотренное при ХСН в обычной клинической практике [19].

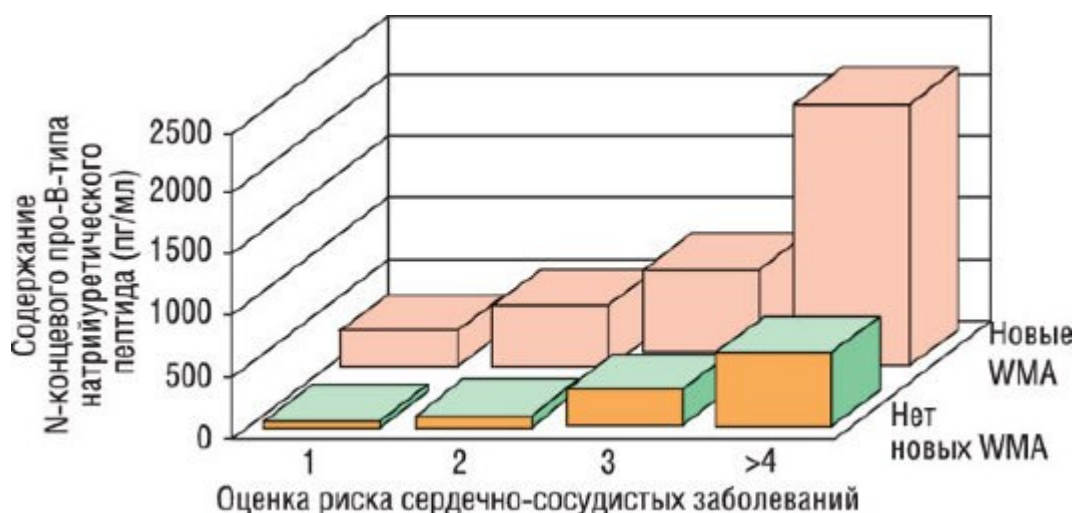


Рис. 34.3. Соотношение содержания в крови N-концевого про-В-типа натрийуретического пептида, кардиального риска и результатов стресс-ЭхоКГ с добутамином: новые нарушения сократимости (WMA) - изменения показателей региональной систолической функции ЛЖ.

КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Патологические изменения клапанов сердца (см. главу 21) часто обнаруживают у пациентов, подвергшихся некардиохирургическим операциям, что обуславливает высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [34]. Аортальный стеноз - наиболее распространенный порок в Европе, особенно у лиц пожилого возраста [35]. Тяжелый аортальный стеноз (площадь АК менее 1 см^2 или менее $0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$ поверхности тела) - достоверный фактор риска периоперационной смертности и ИМ [36]. У пациентов с клинической картиной аортального стеноза протезирование клапана следует выполнить прежде любых других плановых вмешательств. Больным, у которых протезирование клапана невозможно в связи с высоким риском операции на фоне тяжелой сопутствующей патологии или отказом пациента от протезирования, некардиохирургические вмешательства следует выполнять лишь по строгим показаниям. У таких больных может оказаться целесообразным проведение транскатетерной баллонной аортальной вальвулопластики перед хирургическим вмешательством [34].

Некардиохирургические оперативные вмешательства имеют относительно низкий риск у больных с гемодинамически незначимым митральным стенозом (площадь МК более $1,5 \text{ см}^2$) и пациентов с бессимптомным гемодинамически значимым митральным стенозом (площадь МК менее $1,5 \text{ см}^2$) при давлении в ЛА менее 50 мм рт.ст.

Гемодинамически незначимая митральная и аортальная регургитация не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений во время некардиохирургических вмешательств. Пациентам с тяжелой митральной и аортальной недостаточностью перед операциями высокого риска целесообразно проводить медикаментозное лечение, направленное на стабилизацию гемодинамики.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Нарушение функций почек - независимый фактор риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих ИМ, инсульт и прогрессирование ХСН (см. главу 15), в послеоперационном периоде. Традиционно функцию почек оценивают по концентрации креатинина в крови. Например, его содержание более 2,0 мг/дл (177 ммоль/л) используют в индексе Ли в качестве показателя высокого риска смерти пациента [4]. Клиренс креатинина (мл/мин), учитывающий концентрацию креатинина в крови, возраст и массу тела пациента, позволяет более точно оценить функцию почек, чем отдельно взятый показатель креатинина. Чаще всего используют формула Кокрофта-Голта [37]:

$$(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса (кг)} \times 0,85 (\text{у женщин}) / 72 \times \text{концентрация креатинина в крови (мг/дл)}.$$

Кертаи (Kertai) и соавт. обследовали 852 больных, которым выполняли сосудистые операции, и обнаружили увеличение смертности у пациентов с концентрацией креатинина в крови более 2,0 мг/дл. Полученный показатель периоперационной смертности составил 5,2 (95% ДИ 2,9-10,8) [38]. Тем не менее не доказано, что пациенты с менее выраженной почечной недостаточностью

имеют худший прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений, чем больные с нормальным содержанием креатинина. При использовании клиренса креатинина в качестве основного показателя функций почек оказалось, что его снижение на 10 мл/мин приводило к возрастанию риска послеоперационной смертности на 40% (вероятностное соотношение 1,4; 95% ДИ 1,2-1,5; область характеристических кривых - 0,70, 95% ДИ 0,63 - 0,76). Анализ характеристических кривых показал, что величина клиренса креатинина около 64 мл/мин наиболее чувствительна (специфична) для определения послеоперационной смертности.

Помимо исследования функций почек, до операции следует учитывать, что ренальная дисфункция часто возникает в послеоперационном периоде, являясь предиктором неблагоприятного исхода. Элленбергер (Ellenberger) и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов с увеличением концентрации креатинина более 0,5 мг/дл в течение трех дней после операции по сравнению с исходным показателем, после плановых вмешательств на брюшной аорте в течение 30 дней увеличивалась смертность [39]. Более того, нарушение функций почек - прогностический фактор отдаленных исходов. У 1324 пациентов с открытыми операциями по поводу аневризмы брюшной аорты клиренс креатинина измеряли до операции, а также на 1-й, 2-й и 3-й день после операции [40]. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени изменения функций почек в послеоперационном периоде по сравнению с исходным показателем. В первой группе наблюдалось увеличение или отсутствие изменений клиренса креатинина ($\pm 10\%$ по сравнению с исходным значением). Во второй группе было отмечено временное ухудшение функции почек (снижение клиренса более чем на 10% в 1-й или 2-й день послеоперационного периода с возвращением к исходному $\pm 10\%$ к третьему дню). В третьей группе было зарегистрировано стойкое снижение клиренса креатинина более чем на 10% по сравнению с исходным показателем. Смертность в течение 30 дней после операции составила соответственно 1,3, 5,0 и 12,6% в 1-й, 2-й и 3-й группе. Смертность в течение ближайших 30 дней, скорректированная по исходным характеристикам и послеоперационным осложнениям, оказалась наибольшей у больных со стойким снижением функций почек (относительный риск - 7,3; 95% ДИ 2,7-19,8). У пациентов с преходящей дисфункцией этот показатель составил 3,7 (95% ДИ 1,4-9,9). В течение последующих 6,0 \pm 3,4 года наблюдения 348 пациентов (36,5%) умерли. Риск отдаленной смертности составил 1,7 (95% ДИ 1,3-2,3) в группе со стойкой дисфункцией почек, а у пациентов с транзиторными нарушениями - 1,5 (95% ДИ 1,2-1,4). Это исследование показало, что даже при полном восстановлении функций почек в послеоперационном периоде транзиторная дисфункция приводит к увеличению отдаленной смертности.

Обнаружение пациентов с возможным периоперационным угнетением функций почек необходимо для своевременного начала лечения, направленного на поддержание адекватного объема циркулирующей жидкости и применения вазопрессоров. В большом ретроспективном исследовании изучали факторы риска развития послеоперационной острой почечной недостаточности у пациентов с исходно нормальной функцией почек в течение семи дней после некардиохирургических вмешательств. Также оценивали смертность от любых причин в течение 30, 60 дней и первого года после операции. Всего в период с 2003 по 2006 г. было изучено 65 043 историй болезни [41]. Из 15 102 пациентов, соответствовавших критериям включения, у 121 (0,8%) развилась острая почечная недостаточность, 14 (0,1%) больным потребовалось заместительное лечение. Было установлено семь независимых факторов риска ($p < 0,05$), определяемых в предоперационном периоде: возраст, срочность операции, существование заболевания печени, индекс массы тела, хирургическое вмешательство высокого риска, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), требующая постоянного лечения бронходилататорами.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Инсульт (см. главу 15) - одна из ведущих причин смерти в Западной Европе и важный фактор риска при некардиохирургических вмешательствах. Риск клинически выраженного периоперационного повреждения головного мозга широко варьирует в зависимости от типов операций и их сложности. Пациенты с общехирургическими операциями входят в группу низкого риска (0,08-0,7%). Среди больных с вмешательствами на клапанах сердца и дуге аорты распространенность периоперационных инсультов весьма высока и составляет 8-10% [42-44]. Возрастающее количество пожилых пациентов, нуждающихся в оперативном лечении, требует все большего внимания к оценке риска цереброваскулярных заболеваний среди этой категории населения. Важно, что истинная частота возникновения церебральных осложнений зачастую недооценивается из-за отсутствия в клинической картине выраженных сенсомоторных нарушений или существования незначительных нейропсихических отклонений, сложных для диагностики. Периоперационные инсульты, как правило, имеют ишемическую или эмболическую этиологию, а не обусловлены гипоперфузией. Факторами риска развития периоперационных бессимптомных

транзиторных или стойких цереброваскулярных событий (транзиторная ишемическая атака или инсульт) служат эмболии или нарушения гемодинамики в крупных сосудистых бассейнах (аортальном, каротидном, вертебральном, внутричерепных сосудах и сосудах микроциркуляторного русла - перфорантных и пенетрирующих артериолах и капиллярах). Значимый стеноз сонной артерии - достоверный критерий выраженного атеросклеротического поражения, служащий фактором риска возникновения инсульта. При раннем начале лечения возможно значительное снижение частоты развития фатального и нефатального инсульта у пациентов с клиническими симптомами (с ипсилатеральной стороны) средней степени тяжести и тяжелого каротидного стеноза. Эффективность такого хирургического (малоинвазивного) лечения считают более низкой у пациентов с отсутствием неврологических симптомов. Стратификация риска должна быть направлена на обнаружение больных и периоперационных факторов, ассоциированных с повышенным риском развития инсульта, определение индивидуальных показателей риска (эффективности) вмешательства, а также оптимизацию тактики ведения с учетом возможности модификации факторов риска и времени операции. Недавно перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе - важные предикторы периоперационного инсульта. Следовательно, врач должен быть подробно осведомлен об имеющихся в анамнезе цереброваскулярных событиях и с учетом этого назначать лечение.

АРИТМИИ

Нарушения сердечного ритма (см. главы 28-30) - частые периоперационные нарушения со стороны сер-деч-но-сосу-дистой системы у пациентов с кардиохирургическими и некардиохирургическими вмешательствами. Значимость аритмий определяется главным образом существованием и тяжестью сопутствующих ССЗ, поскольку возникновение нарушений ритма в их отсутствии, как правило, не имеет клинического значения.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

ХОБЛ, ассоциированная с ССЗ, в 2-3 раза повышает риск сердечно-сосудистой смерти. При снижении объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на 10% отмечают увеличение риска возникновения нефатальных сердечно-сосудистых событий на 20%, а сердечно-сосудистой смертности - на 28% [68]. Следовательно, можно предположить, что ХОБЛ влияет на исходы хирургических вмешательств. Несмотря на противоречивые результаты анализа показателей смертности среди пациентов в течение 30 дней после хирургического лечения аневризмы брюшной аорты [69-71], нет достоверных данных, свидетельствующих о связи ХОБЛ с повышенным риском периоперационных кардиальных осложнений и смерти у больных с некардиохирургическими сосудистыми операциями. Диагностика ХОБЛ у больного, направленного на оперативное лечение, должна способствовать более жесткому подходу к лечению заболевания легких, что может привести к снижению периоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Хотя риск развития сердечно-сосудистых осложнений у таких больных невысок, ХОБЛ способствует частому возникновению осложнений со стороны дыхательной системы (особенно после торакальных и абдоминальных операций). Предоперационное ведение больных с ХОБЛ в связи с этим должно включать оптимизацию функций легких для профилактики дыхательных нарушений во время и после операции. В предоперационном лечении больных с ХОБЛ обязательно применяют бронходилататоры и (или) глюкокортикоиды.

Хотя назначение β -адреноблокаторов часто рекомендуют пациентам после некардиохирургических операций [24], от их применения у пациентов с сопутствующей ХОБЛ нередко отказываются в связи с опасностью развития бронхоконстрикции, обусловленной блокадой β_2 -адрено-рецепторов. Тем не менее, по некоторым данным, назначение кардиоселективных β -адреноблокаторов пациентам с ХОБЛ не приводит к развитию бронхоспазма и дыхательной недостаточности [72,73]. Кроме того, их использование связано со снижением 30-дневной и долгосрочной смертности у пациентов с ХОБЛ после сосудистых операций [74]. Следует учитывать, что даже кардиоселективные β -адреноблокаторы оказывают некоторый эффект на β_2 -адренорецепторы, поэтому больным с ХОБЛ эти препараты следует назначать с осторожностью. Лечение необходимо начинать с применения малых доз препарата, и лишь при хорошей переносимости возможно их увеличение.

Назначение статинов, как и применение β -адрено-блокаторов, связано со снижением 30-дневной и долгосрочной смертности у пациентов с сосудистыми операциями, имеющих сопутствующую ХОБЛ [75]. Предполагают, что статины обладают дополнительной эффективностью при ХОБЛ в результате противовоспалительного действия, и их назначение способствует снижению числа госпитализаций [76], обострений и интубаций [77]. Тем не менее для разработки новых терапевтических рекомендаций необходимы дополнительные исследования.

НЕИНВАЗИВНЫЕ ТЕСТЫ

В случаях, когда выполнение оперативного вмешательства у больного сопровождается высоким риском или есть подозрение на ИБС, необходимо дальнейшее обследование сердечно-сосудистой системы [24]. Исследование, проведенное в Нидерландах (Dutch survey), продемонстрировало несоответствие между рекомендациями Американского кардиологического колледжа (Американской ассоциацией кардиологов) и ежедневной клинической практикой [78]. Лишь один из пяти пациентов проходил рекомендованное неинвазивное обследование. Более того, тактика ведения больных, которые вопреки рекомендациям не прошли обследование, не отличалась от ведения пациентов с низким риском осложнений. Цели стратификации риска с помощью неинвазивного обследования:

- обнаружение пациентов с чрезмерно высоким риском, у которых хирургическое вмешательство следует отменить и рассмотреть возможность выполнения менее травматичных процедур;
- обнаружение больных, у которых оптимизация медикаментозного лечения или выполнение реваскуляризации миокарда перед хирургическим вмешательством может существенно уменьшить риск операции;
- обнаружение пациентов, у которых интенсивное наблюдение с применением инвазивных методов может существенно уменьшить риск развития периоперационных осложнений;
- оценка долгосрочного риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

Существует несколько неинвазивных и ненагрузочных тестов для оценки периоперационного риска. Чаще всего для диагностики ишемии миокарда выполняют стресс-тест с использованием тредмила или велоэргометра. Эти методы обеспечивают оценку толерантности к физической нагрузке, гемодинамического ответа на нее и позволяют обнаружить ишемию миокарда по изменениям сегмента ST на ЭКГ. Точность метода широко варьирует в разных исследованиях [79]. Важнейшими ограничениями к применению этих методов у пациентов, подвергающихся некардиохирургическим операциям, считают ограниченную толерантность к нагрузке у лиц пожилого возраста, перемежающуюся хромоту, артроз или ХОБЛ. Именно поэтому больным с низкой толерантностью к нагрузке рекомендовано проведение нефизиологических стресс-тестов, таких как стресс-ЭхоКГ с добутамином и перфузионная сцинтиграфия миокарда с введением дипиридамола.

СТРЕСС-ТЕСТЫ

Нагрузочные тесты более физиологичны по сравнению с фармакологическими, но во многих ситуациях они невыполнимы. Во время фармакологических стресс-тестов используют инфузию катехоламинов или добутамина для увеличения сократительной способности миокарда и повышения его потребности в кислороде либо препаратов с сосудорасширяющими свойствами, таких как аденозина фосфат или дипиридамол.

Хотя вазодилататоры (дипиридамол и аденозина фосфат) обладают определенными преимуществами при оценке кровоснабжения миокарда, стресс-тест с добутамином считают методом выбора в случаях, когда необходимо оценить нарушения локальной сократимости миокарда [80]. Добутамин - синтетический катехоламин с преимущественно β_1 -адреностимулирующими свойствами, что манифестирует выраженным положительным инотропным и умеренным хронотропным эффектом. Во время стресс-теста добутамин вводят в/в. В процессе инфузии увеличивается сократимость миокарда и ЧСС, что приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. Ишемия миокарда, обусловленная систолической дисфункцией, возникает в отделах, кровоснабжающихся венечными артериями с гемодинамически значимыми стенозами. Восстановительный период такого стресс-теста требует тщательного мониторингирования состояния пациента, доступа к антидотам используемых препаратов и присутствия опытного врача.

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (СМ. ГЛАВУ 4)

Поскольку большинство пациентов с заболеваниями периферических артерий не могут выполнить максимальную нагрузку при проведении стресс-теста, альтернативным методом исследования служит стресс-ЭхоКГ с фармакологическими препаратами, например с добутамином. Постепенное увеличение дозы препарата начинают с введения по 5 мкг/кг в 1 мин и увеличивают через каждые 3 мин до 10, 20, 30 и 40 мкг/кг в 1 мин в соответствии со стандартом выполнения стресс-ЭхоКГ с добутамином.

При проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином рекомендовано использовать тканевый гармонический режим. Он позволяет уменьшить влияние артефактов, повышает степень

разрешения и локацию миокарда и оптимизирует визуализацию границ эндокарда. Визуализацию эндокарда можно дополнительно улучшить контрастированием ЛЖ. Препараты для контрастирования увеличивают число доступных для оценки сегментов миокарда стенки ЛЖ. Эти последние достижения уменьшили вариабельность данных различных исследований и улучшили чувствительность стресс-ЭхоКГ с добутамином [81].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что стресс-ЭхоКГ с добутамином позволяет прогнозировать развитие периоперационных осложнений у пациентов, подвергающихся операциям на сосудах [82-85]. Специфичность стресс-ЭхоКГ с добутамином высока, а чувствительность несколько ниже.

По данным Кертаи (Kertai) и соавт., оценивавших результаты стресс-ЭхоКГ с добутамином у 850 пациентов, принимавших участие в восьми исследованиях, чувствительность метода составляет 85% (95% ДИ 74-97%), а специфичность - 70% (95% ДИ 62-69%) [79]. Недавно были опубликованы результаты проведенного Битти (Beattie) и соавт. метаанализа, в котором сравнивали прогностическую значимость фармакологического стресс-теста и перфузионной сцинтиграфии [86]. Проанализированы результаты 25 исследований (3373 пациента), в которых проводили, главным образом, стресс-ЭхоКГ с добутамином и, в ряде случаев, с дипиридамолом. Вероятностный коэффициент периоперационных осложнений при положительном результате стресс-теста составил 4,09 (95% ДИ 3,21-6,56).

ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА

С момента создания в начале 70-х годов ПЭТ и ОФЭКТ стали широко использовать для диагностики ИБС. Как ПЭТ, так и ОФЭКТ позволяют оценить глобальную сократительную функцию ЛЖ путем определения гамма-излучения, испускаемого вводимыми в/в в малых дозах радионуклидами. При ПЭТ используют РФП с коротким периодом полураспада, такие как ^{15}O -вода, ^{13}N -аммоний и рубидий-82 (^{82}Rb). Для клинического использования ^{15}O -воды и ^{13}N -аммония с периодами полураспада соответственно 2 и 10 мин необходим местный циклотрон. ^{82}Rb , имеющий время полураспада 78 с, можно приготовить непосредственно генератором ^{82}Rb без использования циклотрона (см. главу 7). Для ОФЭКТ применимы РФП, меченные таллием-201 (^{201}Tl) и технецием-99 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), такие как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин и тебороксим^P. Из-за трудностей визуализации тебороксим^P не используют в клинической практике (см. главу 7).

Радионуклидная томография отличается от других визуализирующих методов тем, что позволяет оценить не анатомические параметры, а физиологические процессы, происходящие в миокарде ЛЖ [7]. Захват РФП миокардом служит результатом:

- зависящей от кровотока доставки препарата к клеточной мембране;
- последующего накопления препарата внутри клетки, что зависит от целостности и жизнеспособности клеточной мембраны [88].

Диагностика ИБС основана на неоднородности распределения кровотока в различных участках миокарда ЛЖ. Дефекты перфузии можно объяснить недостаточностью коронарного кровотока при стенозах венечных артерий. Для оценки степени поражения миокарда необходимо различать нежизнеспособный миокард (рубцовую ткань) и жизнеспособный с нарушенной сократительной функцией. Жизнеспособный миокард (цель реваскуляризации) можно подразделить на станинированный (оглушенный) и гибернирующий (спящий) миокард. Феномен станинирования - временная постишемическая дисфункция миокарда, характеризующаяся несоответствием кровотока и сократительной способности, продолжающаяся от нескольких часов до нескольких дней вслед за ишемическим эпизодом и последующим восстановлением кровотока [89, 90]. Гибернация - хроническое угнетение сократительной способности миокарда, обусловленное длительно существующим снижением коронарного кровотока и соответствующее степени его снижения, которое можно рассматривать как защитный механизм, направленный на предотвращение необратимого повреждения кардиомиоцитов [89, 91].

Для оценки жизнеспособности миокарда перфузионную сцинтиграфию проводят в покое, при нагрузке или в условиях фармакологического стресс-теста. Для достижения максимальной вазодилатации, необходимой для оценки дефектов перфузии во время нагрузки, используются такие препараты как аденозина фосфат, дипиридамолом и добутамин. Для дифференцировки обратимых и необратимых изменений сравнивают результаты сцинтиграфии, полученные при нагрузке и в покое [92]. В ходе ступенчатой инфузии добутамина можно оценить различные характеристики сократительной способности миокарда или перфузии, такие как:

- нормальное движение стенок миокарда или перфузия;

- двухфазный ответ с начальным увеличением сократимости или перфузии на фоне введения низких доз добутина с последующим ухудшением при высокой скорости инфузии (ишемизированный жизнеспособный миокард);
- отсутствие даже начального нарастания сократимости стенок миокарда или перфузии (нежизнеспособный миокард).

Двухфазный и ишемический ответ на тест с добутином позволяет обнаружить жизнеспособный миокард, т.е. свидетельствует о возможном улучшении функции ЛЖ после реваскуляризации [93, 94]. Это может стать показанием к отсрочке некардиохирургической операции и выполнению сначала кардиохирургического вмешательства в соответствии с показаниями у конкретного пациента.

Периоперационный ИМ развивается у 2-15% больных, подвергающихся хирургическому вмешательству на сосудах, что влияет на частоту возникновения послеоперационных сердечно-сосудистых событий [11]. Многие пациенты, которым рекомендовано оперативное вмешательство, неспособны выполнить пробу с физической нагрузкой, поэтому ненагрузочный тест, такой как перфузионная сцинтиграфия, для них обязателен. Перфузионную сцинтиграфию часто используют для оценки состояния пациентов, направляемых на оперативное лечение, и считают важным диагностическим методом предоперационной стратификации риска. Главная цель неинвазивной стратификации риска с помощью перфузионной сцинтиграфии - обнаружение пациентов с высоким риском развития инфаркта или периоперационной ишемии миокарда.

Ранее проведенные исследования показали, что перфузионная сцинтиграфия обладает высокой чувствительностью в отношении прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, но прогностическая значимость этого метода остается недостаточно удовлетворительной. Метаанализ, проведенный Кертаи и соавт. обнаружил чувствительность перфузионной сцинтиграфии с ^{201}Tl для прогнозирования периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, составляющую 83% (95% ДИ 77-89%) и значительно более низкую специфичность - 47% (95% ДИ 41-57%) [79]. Хотя перфузионная сцинтиграфия - менее надежный диагностический метод, чем стресс-ЭхоКГ с добутином, ее применение для оценки сердечно-сосудистого риска необходимо, особенно у больных с противопоказаниями к последней. Используя различные методы анализа, Битти (Beattie) и соавт. сделали вывод, что стресс-ЭхоКГ с добутином обладает более отчетливой негативной предсказательной способностью в отношении предоперационной оценки по сравнению с перфузионной сцинтиграфией [86]. В этот метаанализ включены 75 исследований по неинвазивной оценке риска в предоперационном периоде, в том числе 25 исследований с использованием перфузионной сцинтиграфии и 50 - стресс-ЭхоКГ с добутином, у пациентов, подвергшихся сосудистой операции, в течение 20 лет. Показано, что относительный риск послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений выше при стресс-ЭхоКГ с добутином (относительный риск 4,09; 95% ДИ 3,21-6,56; $p=0,001$), чем по результатам перфузионной сцинтиграфии (относительный риск 1,83; 95% ДИ 1,59-2,1; $p=0,001$). Прогностическими критериями, увеличивающими ценность прогноза сердечно-сосудистых осложнений, считают:

- большой размер дефекта (более 20% ЛЖ);
- дефекты в зонах кровоснабжения более чем одной венечной артерии (указывают на многососудистое поражение при ИБС);
- большое количество необратимых дефектов кровоснабжения (даже в зоне кровоснабжения одной венечной артерии) [95].

Хотя перфузионная сцинтиграфия обладает низкой специфичностью, отрицательная прогностическая ценность при получении нормальных результатов сканирования высока в отношении прогнозирования ИМ и кардиальной смерти в будущем. Шо (Shaw) и соавт. выполнили метаанализ результатов, опубликованных в десяти статьях, описывающих использование теста с дипиридамолом- ^{201}Tl в сосудистой хирургии за десятилетний период. Авторы заключают, что кардиальная смерть и развитие нефатального ИМ коррелировали с положительной прогностической ценностью обратимого дефекта накопления ^{201}Tl . Частота возникновения сердечно-сосудистых событий была низкой у пациентов без указаний на ИБС в анамнезе по сравнению с:

- пациентами с ИБС и нормальными результатами перфузионной сцинтиграфии или фиксированным дефектом накопления;
- пациентами с одним или более нарушениями перераспределения ^{201}Tl - 1% ($n=176$), 4,8% ($n=83$), и 18,6% ($n=97$) соответственно ($p=0,0001$) [85].

Буше (Boucher) и соавт. обследовали 49 пациентов, которым планировалось выполнение хирургического вмешательства на периферических сосудах и в предоперационном периоде была

выполнена дипи-ридабол-тал-лиевая томография. У половины больных с перераспределением таллия возникали сердечно-сосудистые события, в то время как у пациентов с нормальной перфузионной сцинтиграммой или фиксированными дефектами их не было [96]. Хассманн (Husmann) и соавт. оценили диагностическую точность ПЭТ (^{13}N -аммоний-ПЭТ) и ОФЭКТ (^{201}Tl -ОФЭКТ и $^{99\text{mTc}}$ -ОФЭКТ) с использованием коронарной ангиографии в качестве "золотого стандарта". ПЭТ продемонстрировала более высокую чувствительность в отношении обнаружения стеноза венечной артерии по сравнению с ОФЭКТ (95 и 77% соответственно); но различий в специфичности не отмечено (84% в обеих группах). При обнаружении ишемии специфичность ПЭТ была 91% по сравнению с 74% для ОФЭКТ [97].

Предоперационная оценка риска с помощью неинвазивных стресс-тестов, таких как перфузионная сцинтиграфия и стресс-ЭхоКГ с добутамином, рекомендована только пациентам высокого риска без излишней отсрочки сосудистой операции. Использование дипиридамола, как при перфузионной сцинтиграфии, так и при стресс-ЭхоКГ с добутамином, противопоказано пациентам:

- получающим лечение препаратами теофиллина;
- с бронхоспазмом;
- с нестабильной атеросклеротической бляшкой в сонной артерии;
- с АВ-блокадой II или III степени;
- страдающих бронхиальной астмой.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином противопоказана пациентам с тяжелой гипертензией и относительной гипотензией [98, 99]. Выбирая между перфузионной сцинтиграфией и стресс-ЭхоКГ с добутамином, следует иметь в виду следующие преимущества последней:

- более высокую специфичность;
- большую гибкость протокола;
- удобство проведения;
- более низкую стоимость.

Преимущества перфузионной сцинтиграфии состоят в:

- более высокой чувствительности;
- использовании более совершенной технологии;
- большей точности при множественных нарушениях сократимости стенки ЛЖ в покое [99].

Все эти факторы следует учитывать при выборе того или иного неинвазивного стресс-теста для осуществления предоперационной стратификации риска.

В будущем комбинация неинвазивной коронарной ангиографии и перфузионной сцинтиграфии может стать основой новой неинвазивной стратегии, позволяющей оценить физиологические процессы в миокарде ЛЖ и его анатомию.

ПЕРФУЗИОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ МИОКАРДА (СМ. ГЛАВУ 5)

Как было отмечено ранее, обнаружение жизнеспособного миокарда у пациентов, подвергающихся некардиохирургическим вмешательствам, имеет большое клиническое значение. В настоящее время для этого в основном используют стресс-ЭхоКГ с добутамином и перфузионную сцинтиграфию, но перфузионная МРТ также позволяет оценить степень повреждения после ИМ, а также различить жизнеспособные и нежизнеспособные зоны. Перфузионная МРТ основана на анализе сокращения и толщины стенок сердца, тканевых характеристиках и перфузионной томографии [100]. Протоколы фармакологической перфузионной стресс-МРТ были разработаны на основе нагрузочных проб с ЭхоКГ, ПЭТ или ОФЭКТ с использованием аденозина фосфата, дипиридамола и добутамина. Во время перфузионной стресс-МРТ сердце исследуют после введения соединений гадолиния в качестве контраста. Соединения гадолиния - крупные молекулы, которые быстро проникают из внутрисосудистого пространства в интерстиций и сохраняются во внеклеточном пространстве миокарда в том случае, если клеточные мембраны интактны [101]. Выведение гадолиния из нормального миокарда зависит от нескольких факторов:

- скорости вымывания гадолиниевого контраста из миокарда;
- ФВ;
- функции почек;

- введенной дозы гадолиния [102].

Зоны ишемии характеризуются задержкой и уменьшением накопления контраста [103], хотя внезапное развитие стенокардии или хроническая гипоксия миокарда, при которых отмечают снижение функции, но клеточные мембраны не повреждены, не приводит к задержке накопления при перфузионной МРТ [102].

Исида (Ishida) и соавт. сравнивали перфузионную МРТ с ОФЭКТ у больных без ИМ для того, чтобы установить, какой диагностический метод наиболее тесно коррелирует с результатами, полученными в ходе цифровой коронарной ангиографии. Авторы обнаружили, что общая чувствительность перфузионной МРТ составляет 90% при изображении, по крайней мере, одной венечной артерии со значимым стенозом, по сравнению с ОФЭКТ, чувствительность которой находится в диапазоне 76-86%. Специфичность перфузионной МРТ для обнаружения пациентов со значимым стенозом венечной артерии составила 85% [104]. Гутберле (Gutberlet) и соавт. сравнивали эффективность применения перфузионной МРТ с добутамином и ОФЭКТ с ^{201}Tl для установления жизнеспособности миокарда до и после АКШ. Перфузионная МРТ имела преимущество (чувствительность 99% и специфичность 94%) по сравнению с ОФЭКТ, продемонстрировавшей высокую чувствительность (86%), но низкую специфичность (68%) [105].

Нэйджел (Nagel) и соавт. сравнивали перфузионную МРТ и МРТ с добутамином у пациентов, направленных на коронарную ангиографию, и обнаружили, что стресс-МРТ с добутамином характеризуется более высокой чувствительностью и специфичностью (89 против 74% и 86 против 70% соответственно) в отношении диагностики ИБС [106]. Как уже отмечалось, протоколы стресс-МРТ с фармакологическими пробами были разработаны на основе других визуализирующих методов, следовательно, противопоказания к применению медикаментозных препаратов у них одинаковы. Томлинсон (Tomlinson) и соавт. предложили прагматический подход к выбору метода для получения дополнительной информации о жизнеспособности миокарда. По самым простым оценкам стоимости предпочтение отдают стресс-ЭхоКГ с добутамином. Если ЭхоКГ в покое обладает хорошим качеством изображения, и возможна полная оценка сократительной способности, то в качестве следующего шага предлагают проведение стресс-ЭхоКГ с добутамином. Наоборот, если качество изображения в покое плохое и полная оценка сократимости невозможна, то предпочтение отдают перфузионной МРТ [107].

Сведений о возможности использования перфузионной МРТ для прогнозирования риска у пациентов, подвергающихся некардиохирургическим операциям, недостаточно, но перфузионную МРТ с добутамином можно проводить для прогнозирования восстановления функции миокарда у пациентов, перенесших АКШ [108]. Для определения места перфузионной стресс-МРТ в предоперационной стратификации риска у больных, подвергающихся некардиохирургическим вмешательствам, требуется проведение дальнейших исследований.

КОМПЬЮТЕРНАЯ СТРЕСС-ТОМОГРАФИЯ МИОКАРДА

Исследование перфузии миокарда с помощью стресс-КТ с фармакологической нагрузкой используют для оценки субэндокардиальной ишемии у пациентов с ИБС [109]. Ее недостатками по сравнению с другими неинвазивными визуализирующими методами считают:

- использование йодсодержащего контрастного вещества, способного вызывать побочные реакции;
- лучевую нагрузку [110].

Тем не менее возможность применения этого метода при наличии металлических устройств, таких как инфузатор, кардиостимулятор и внутриаортальный баллон для контрпульсации, дает этому методу преимущество по сравнению с МРТ. Курата (Kurata) и соавт. оценили возможность применения контрастной многосрезовой КТ для обнаружения зон гипоперфузии как признака ишемии миокарда с использованием АТФ в качестве дилататора венечных артерий. Авторы сделали вывод, что стресс-КТ представляет возможную альтернативу перфузионной стресс-сцинтиграфии, и отметили, что изображения в покое имели более высокое качество и, следовательно, предпочтительны для использования в настоящее время в клинической практике [109]. В опытах на животных использование стресс-КТ миокарда на фоне введения аденозина фосфата принесло многообещающие результаты. Джордж (George) и соавт. оценивали стресс-КТ в опытах на собаках со стенозом левой нисходящей венечной артерии и заключили, что этот метод позволяет установить разницу в перфузии миокарда. В заключении следует отметить, что стресс-КТ как метод оценки перфузии миокарда в покое и при нагрузке в настоящее время изучается, и пока не может быть рекомендован к использованию в клинической практике (см. главу 6).

ИНВАЗИВНЫЕ ТЕСТЫ

Коронарная ангиография - основной инвазивный диагностический метод, используемый у пациентов с заболеваниями сердца, но сведений об эффективности этой процедуры у пациентов, направляемых на некардиохирургическое вмешательство, немного. Тем не менее, широко обсуждается тот факт, что большинство пациентов, направленных на некардиохирургическое вмешательство, имеют симптомы ИБС. Инвазивное исследование следует выполнять только в том случае, если его результаты повлияют на пред- или периоперационное ведение пациента. У больных, страдающих ИБС, показания для периоперационной коронарной ангиографии и реваскуляризации миокарда сходны с таковыми к ангиографии в любых других ситуациях [111-114].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Снижение риска с помощью медикаментозного лечения - один из наиболее важных элементов периоперационного ведения больных. Между тем данные наблюдательных исследований и регистров при этом свидетельствуют о недостаточном соответствии медикаментозного лечения имеющимся рекомендациям [115-117]. В частности, пациентам, направленным на некардиохирургические операции, редко назначают β -адрено-блокаторы.

β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали эффекты β -адрено-блокаторов в периоперационном периоде, неоднозначны (рис. 34.4). Существует множество причин разнородности данных, касающихся назначения β -адреноблокаторов в периоперационном периоде. В частности, время начала лечения и доза препарата, коррекция дозы для контроля ЧСС, а также имеющийся у больного риск сердечно-сосудистых осложнений - все эти факторы могут влиять на эффективность лечения [118].

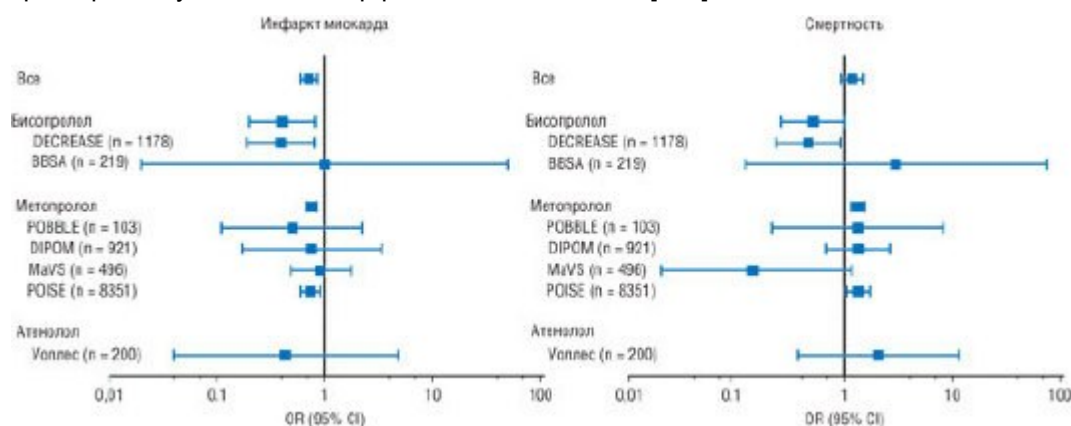


Рис. 34.4. Влияние β -адреноблокаторов на частоту возникновения нефатального ИМ и смертность по любым причинам в течение 30 дней. DECREASE - Голландская оценивающая кардиологический риск стресс-ЭхоКГ; POBBLE - периоперационная блокада β -адренорецепторов; DIPOM - послеоперационная смертность и заболеваемость у лиц, страдающих сахарным диабетом; MaVS - тест "Метопролол после операции на сосудах"; POISE - периоперационная оценка ишемии.

Доказательства необходимости применения β -адрено-блокаторов в основном базируются на данных двух небольших проспективных рандомизированных клинических и нескольких обзорных исследований. В первом исследовании Маньяно (Mangano) и соавт. рандомизировали 200 пациентов с доказанной или возможной ИБС, которым были проведены некардиохирургические операции высокого риска. До введения в наркоз эти пациенты получали атенолол в дозе 50 или 100 мг или плацебо [119]. Лечение атенололом не привело к улучшению внутрибольничных исходов (сердечная смерть или ИМ), но его назначение ассоциировалось со снижением частоты обнаруживаемых на ЭКГ признаков ишемии миокарда при длительном 3-канальном ХМ в течение первых 48 ч после операции на 50%. Более того, хотя исследование Маньяно и не продемонстрировало изменений в периоперационном периоде, назначение атенолола способствовало значительному снижению смертности в течение 6 мес после выписки (0 против 8%; $p=0,005$), и через два года (10 против 21%; $p=0,019$).

В исследовании DECREASE I были рандомизированы 112 пациентов с признаками ишемии миокарда по данным стресс-ЭхоКГ с добутамином, выполненной в предоперационном периоде.

Лечение бисопрололом начинали в среднем за 37 (7-89) дней до операции с тщательным титрованием дозы. Полдерманс (Poldermans) и соавт. продемонстрировали снижение периоперационной смертности от сердечно-сосудистых причин и ИМ в 10 раз при использовании бисопролола по сравнению с плацебо (3,4% против 34%; $p < 0,001$) [7]. Высокая частота возникновения периоперационных сердечно-сосудистых событий объяснялась выбором для исследования больных, относящихся к группе высокого риска. Из 1351 пациента только 112 имели в качестве критерия включения провоцируемую нагрузкой ишемию миокарда.

В некоторых других исследованиях также не были предоставлены доказательства необходимости назначения β -адреноблокаторов в периоперационном периоде. В исследовании MAVS (Metoprolol After Vascular Surgery, Метопролол после сосудистых операций) 496 пациентов были рандомизированы для приема метопролола или плацебо, начиная за 2 ч до оперативного вмешательства, после окончания лечения, после выписки из стационара или спустя пять дней после операции [120]. Комбинированные конечные точки - смерть, ИМ, ХСН, аритмии или инсульт в течение 30 дней - не различались в группах, получавших метопролол и плацебо (10,2 и 12% соответственно, $p=0,057$). В исследовании POBBLE (PeriOperative Beta-BLockadE, ПериОперационная Бета-Блокада) были включены только пациенты с низким риском (ИБС в анамнезе была критерием исключения), которым было рекомендовано выполнение сосудистых операций [121]. 103 пациента были рандомизированы для получения метопролола в дозе 25 или 50 мг или плацебо с началом лечения за день до операции и окончанием через семь дней после вмешательства. Разницы между частотой возникновения периоперационных сердечно-сосудистых событий в группах, получавших метопролол и плацебо, не отмечено (34 против 32%; относительный риск 0,87, 95% ДИ 0,48-1,55). Продолжительность госпитализаций при этом была короче в группе больных, получавших метопролол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10 против 12 дней). В исследовании DIPOM (Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity, Послеоперационная заболеваемость и смертность у больных сахарным диабетом) также не было обнаружено разницы в заболеваемости и смертности (21 против 20%; $p=0,66$) в течение 30 дней. В этом исследовании 921 пациент с сахарным диабетом был рандомизирован для получения метопролола в дозе 100 мг или плацебо с началом лечения вечером перед некардиохирургической операцией [122].

Недавно были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования POISE. 8351 пациента рандомизировали для приема внутрь метопролола с контролируемым высвобождением или плацебо. Пациентов в возрасте старше 45 лет включали в исследование при наличии доказанных ССЗ, хотя бы трех из семи факторов риска или при условии предстоящей крупной сосудистой операции. В исследовании POISE начало рандомизированной терапии метопрололом с контролем высвобождения происходило непосредственно перед операцией, и максимальной рекомендованной терапевтической дозы (400 мг) можно было достичь в течение первых суток после операции (рис. 34.5). Частота достижения первичной конечной точки - сердечной смерти, ИМ или остановки сердца - была ниже в группе метопролола, чем в группе плацебо (5,8 против 6,9%; относительный риск 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99; $p=0,04$), но снижение частоты возникновения нефатального ИМ на 30% (3,6 против 5,1%; $p=0,0008$) сопровождалось увеличением общей смертности на 33% (3,1 против 2,3%; $p=0,03$) и двукратным увеличением риска инсульта (1,0 против 0,5%; $p=0,0005$). Инсульты были связаны с периоперационной брадикардией, гипотензией и кровотечениями у больных, рандомизированных для получения метопролола и имеющих поражение сосудов головного мозга. Последующий анализ также показал, что пациенты с гипотензией имели более высокий риск смерти и инсульта. Важно учитывать, что гипотензия может быть связана с назначением высоких доз метопролола без титрования.

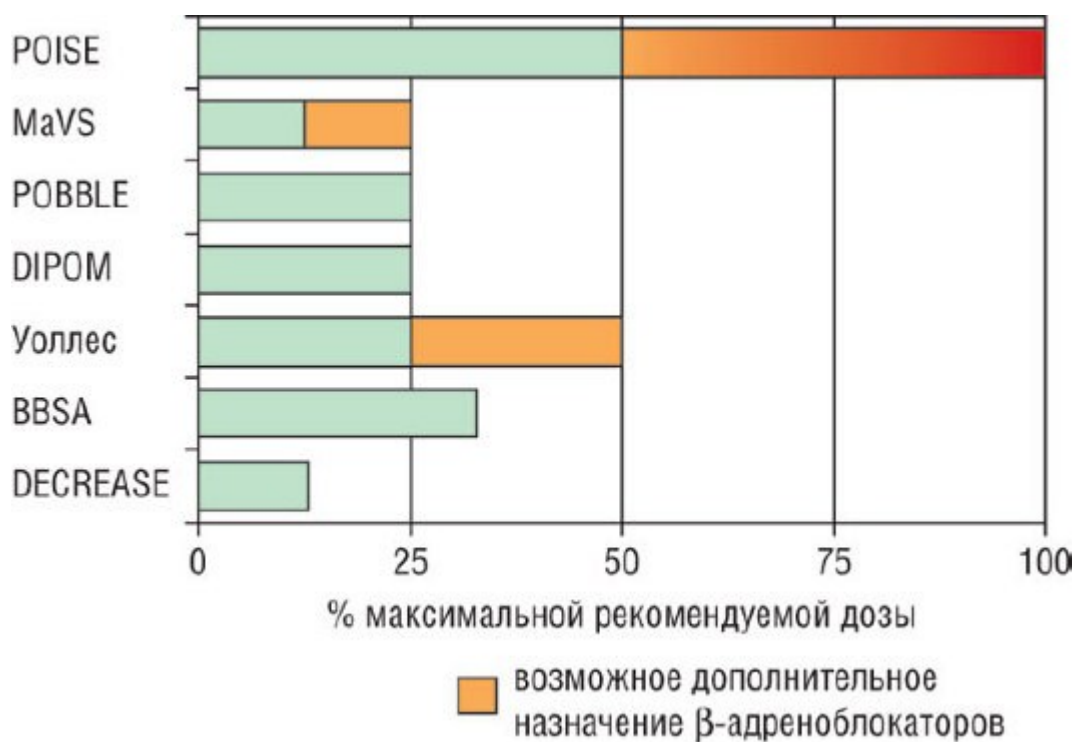


Рис. 34.5. Исследования, в которых оценивали эффекты β -адрено-блокаторов и применяемые дозы.

Важно, что результаты ранее упоминавшихся рандомизированных исследований, в которых оценивали эффект назначения β -адреноблокаторов в периоперационном периоде, различались в группах хирургических пациентов. Исследования MAVS и DIPOM включали множество больных с низким риском осложнений. В исследовании MAVS почти 60% из них имели индекс Ли всего один балл. Наоборот, в исследовании DECREASE были включены пациенты, направленные на сосудистые операции и имевшие положительные результаты стресс-ЭхоКГ с добутамином. В большом ретроспективном когортном исследовании была обнаружена взаимосвязь между назначением β -адреноблокатора и профилем риска у 782 969 пациентов, направленных на некардиохирургические операции [123]. Применение β -адреноблокаторов ассоциировалось со значительным положительным эффектом у пациентов высокого риска, но у больных с низким риском оно не только не продемонстрировало положительного действия, но могло иметь негативный эффект.

Различия результатов исследований, касающихся эффектов периоперационного назначения β -адрено-бло-каторов, связаны с характером проводимого лечения. Прежде всего, крайне важно учитывать, использовали ли фиксированную дозу препарата или проводили титрование в соответствии с ЧСС конкретного пациента. В исследовании Рейби (Raby) и соавт. проводилось изучение пороговой ЧСС до возникновения ишемии миокарда перед операцией с помощью ХМ у 150 пациентов [124]. Пациенты с ишемией миокарда ($n=26$) затем были рандомизированы для введения эсмолаола с целью достижения ЧСС на 20% меньше, чем ишемический порог, но более чем 60 в минуту, или плацебо. Из 15 пациентов, получавших эсмолол, у девяти регистрировали среднюю ЧСС ниже ишемического порога, и ни у одного из них в послеоперационном периоде не возникла ишемия. Четверо из 11 пациентов, получавших плацебо, имели среднюю ЧСС ниже ишемического порога, и у трех из четверых не было ишемии в послеоперационном периоде. У одного (7,7%) из 13 пациентов со средней ЧСС ниже ишемического порога в послеоперационном периоде по данным ЭКГ возникала ишемия, по сравнению с 12 из 13 больных (92%), у которых она превышала ишемический порог. Феринга и соавт. получили аналогичные результаты при обследовании 272 больных, направленных на сосудистые операции и получавших лечение β -адреноблокаторами [125]. В этом исследовании было показано, что более высокие дозы β -адреноблокаторов и более низкая ЧСС ассоциировались со снижением частоты развития ишемии миокарда в периоперационном периоде (рис. 34.6), обнаруживаемой по данным ХМ (относительный риск 2,49; 95% ДИ 1,79-3,48) и концентрации тропонина Т (относительный риск 1,53; 95% ДИ 1,16-2,03). Эти данные дают возможность предположить огромную значимость мониторинга ЧСС с последующей коррекцией дозы для достижения положительного эффекта β -адреноблокаторов. Другой важный фактор - различия во времени начала и продолжительности лечения. В противоположность немедленному влиянию на ЧСС, действие β -адреноблокаторов на

стабилизацию бляшки может быть достигнуто лишь в результате длительного лечения. Это можно подтвердить патофизиологическим механизмом развития периоперационного ИМ. Исследование DECREASE I продемонстрировало значимый эффект периоперационного лечения β -адреноблокаторами [7]. Среднее время между его началом и операцией составило 37 дней. В отличие от этого, в исследованиях DIPOM, POBBLE и POISE лечение β -адреноблокаторами начинали лишь за день до оперативного вмешательства. Как было упомянуто ранее, в исследовании Маньяно и соавт. положительный эффект атенолола был обнаружен в течение нескольких месяцев после операции [119]. Это предполагаемое долгосрочное положительное действие β -адреноблокаторов было недавно подтверждено при сочетании результатов четырех исследований с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования, показавших снижение прогрессии атеросклероза коронарных сосудов [126].

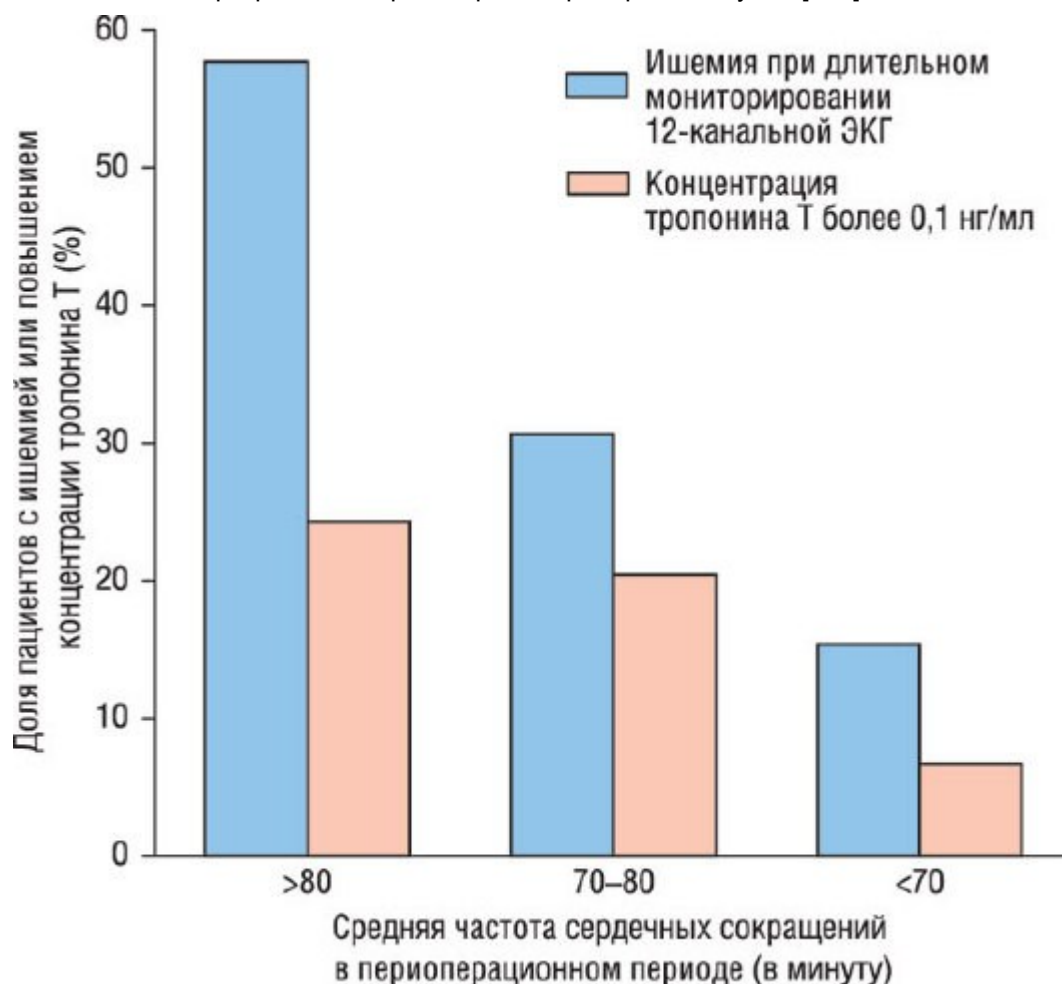


Рис. 34.6. Взаимосвязь средней ЧСС и ишемии миокарда, обнаруживаемой с помощью длительной электрокардиографии и определения концентрации сывороточного тропонина Т.

Более того, отмена β -адреноблокаторов до операции или сразу после нее может привести к противоположному действию на миокард вследствие эффекта рикошета, приводящего к увеличению АД, ЧСС и концентрации норадреналина в крови [127]. Редельмайер (Redelmeier) и соавт. недавно продемонстрировали, что при назначении в периоперационном периоде препарат длительного действия атенолол по сравнению со средством короткого действия метопрололом оказывал лучшее влияние, что, возможно, связано с эффектом внезапной отмены β -адреноблокаторов короткого действия при пропуске очередной дозы [128].

С другой стороны, к лечению следует относиться с осторожностью, чтобы не "перелечить" пациента. В исследовании POISE начальная доза длительно действующего β -адреноблокатора метопролола составляла 100 мг за 2-4 ч до операции. В дальнейшем препарат назначали в дозе 100 мг спустя 0-6 ч после операции и 200 мг через 12 ч после приема первой послеоперационной дозы. Далее суточная поддерживающая доза составляла 200 мг. От лечения воздерживались, если АД было менее 100 мм рт.ст. или ЧСС менее 50 в минуту. Так, в первый день после операции метопролол можно было назначить в дозе вплоть до 400 мг (100% максимальной суточной терапевтической дозы). В обычных случаях рекомендован прием значительно более низких

начальных доз. Например, для больных с ХСН класса II по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), они составляют 12,5-25 мг/сут в течение 2 нед, а для пациентов с гипертонией - 25-100 мг/сут, при этом дозу обычно увеличивают еженедельно.

СТАТИНЫ

Статины широко назначают больным ИБС или при риске ее развития. Это связано с их эффективностью в отношении снижения концентрации ХС в крови посредством угнетения ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение содержания ХС ЛПНП - одна из основных целей профилактики ССЗ. Помимо этого действия, существуют доказательства других непосредственных эффектов статинов, так называемых плейотропных. Считают, что они включают улучшение функции эндотелия, повышение стабильности атеросклеротических бляшек, ослабление оксидативного стресса и процессов воспаления в стенке сосудов [129]. Эти эффекты статинов могут способствовать предотвращению разрыва бляшки и последующего развития ИМ в условиях усиления воспалительных и протромботических реакций в периоперационном периоде.

К настоящему времени получены результаты двух рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых оценивали эффект статинов у пациентов, направленных на некардиохирургические, а именно, на сосудистые вмешательства. Дураццо (Durazzo) и соавт. провели первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в небольшой группе больных, [130]. 100 больных с запланированными сосудистыми операциями были рандомизированы для получения лечения аторвастатином в дозе 20 мг или плацебо. Пациенты получали лечение в течение 45 дней, в том числе, как минимум, на протяжении 2 нед до операции. В среднем статины назначали приблизительно за 1 мес до операции. Результаты этого исследования были оценены по комбинированной конечной точке, включавшей сердечную смерть, нефатальный ИМ, инсульт или нестабильную стенокардию. По прошествии 6 мес сердечно-сосудистые события возникали у 26% больных из группы плацебо и только у 8% пациентов, получавших статины ($p=0,03$). Несмотря на невозможность оценки послеоперационных исходов в течение 30 дней, имелось четкое свидетельство благоприятного эффекта статинов (относительный риск 0,23; 95% ДИ 0,09-1,30). Линденауэр (Lindenauer) провел большое ретроспективное когортное исследование, охватившее 780 591 пациента, которому были выполнены некардиохирургические операции в 329 больницах (рис. 34.7) [131]. Авторы сделали вывод, что у 70 159 больных, получавших статины, отмечено снижение риска внутрибольничной смертности в 1,4 раза (скорректированный относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,58-0,67). Метаанализ, выполненный Гиндлер (Hindler) и соавт., включал рандомизированное исследование Дураццо и соавт. и шесть других наблюдательных исследований ($n=5373$), и продемонстрировал значимое снижение риска краткосрочной смертности на 59% (1,7% против 6,1%; $p < 0,001$) в подгруппе пациентов с сосудистыми операциями, получавших статины [134]. Хотя эти данные подтвердили отмеченный ранее в крупных обзорах положительный эффект периоперационного назначения статинов [134, 135], авторы сделали вывод, что в настоящее время доказательств для рекомендации повседневного использования статинов недостаточно. Недавно опубликованное исследование DECREASE III - первое рандомизированное контролируемое исследование, обладающее достаточной доказательной силой, в котором оценена роль назначения статинов в периоперационном периоде. В нем 497 пациентов, направленных на сосудистые операции, были рандомизированы для получения флувастатина длительного высвобождения в дозе 80 мг/сут или плацебо [136]. Частота указаний на ИМ в анамнезе в группах больных, получавших флувастатин или плацебо (рис. 34.8), была, соответственно, 10,8% и 19,0% (относительный риск 0,55; 95% ДИ 0,34-0,88). Достижение вторичной комбинированной конечной точки - сердечной смерти или ишемии миокарда - составило, соответственно, 4,8% против 10,2% (относительный риск 0,47; 95% ДИ 0,24-0,94). В исследовании DECREASE IV особое внимание было уделено пациентам со средним хирургическим риском. В нем оценивали эффективность и безопасность назначения β -адреноблокаторов, статинов и их комбинации в отношении частоты периоперационной сердечной смерти и ИМ. У пациентов, получавших флувастатин, зарегистрировано более редкое достижение первичной конечной точки, чем в контрольной группе (3,2% против 4,9% событий; относительный риск 0,65; 95% ДИ 0,35-1,10), но статистическая значимость не была достигнута ($p=0,17$). Необходимо учитывать, что значение результатов этого исследования было ограничено недостатком доказательной силы.

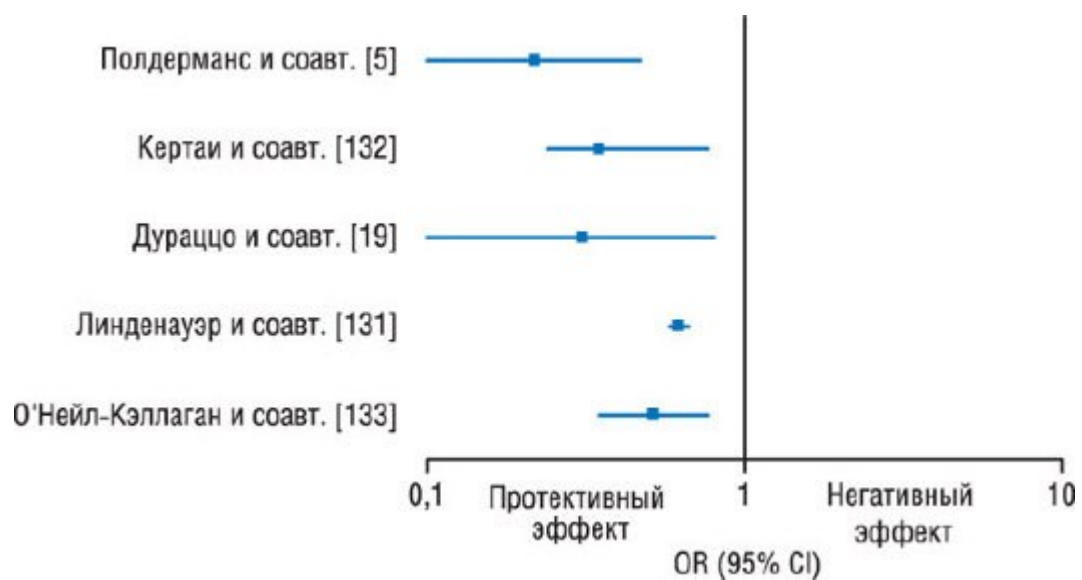


Рис. 34.7. Периоперационное лечение статинами: данные различных исследований об эффективности периоперационного назначения статинов.

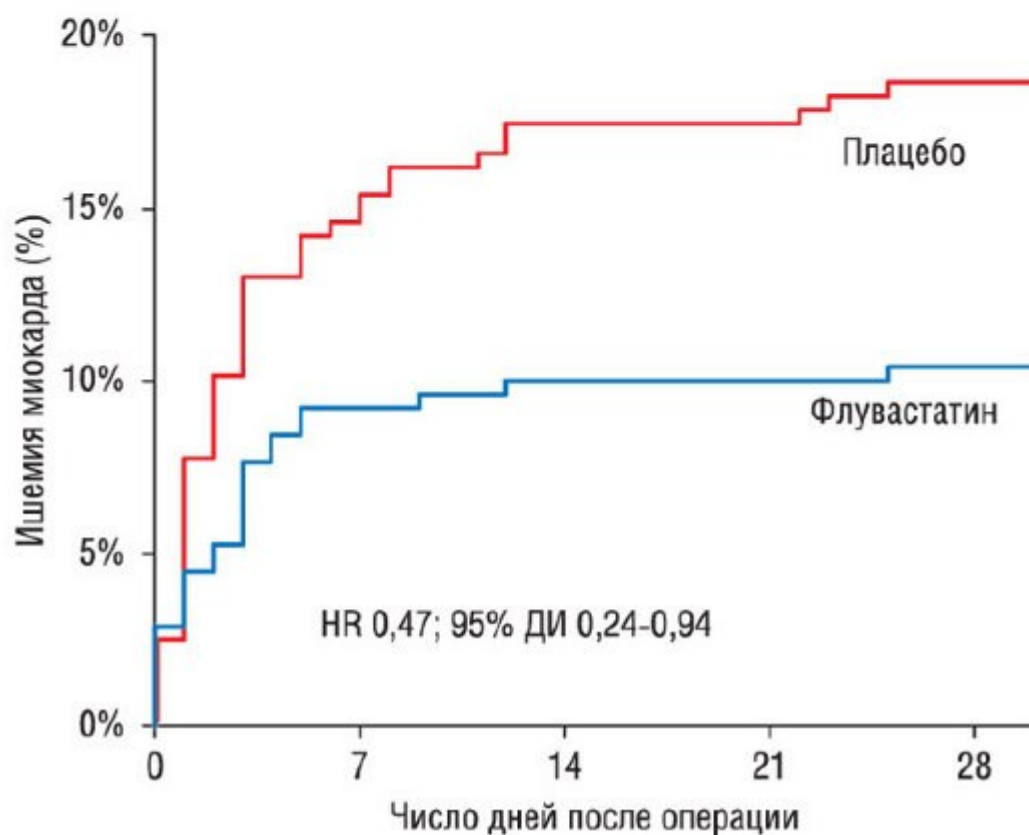
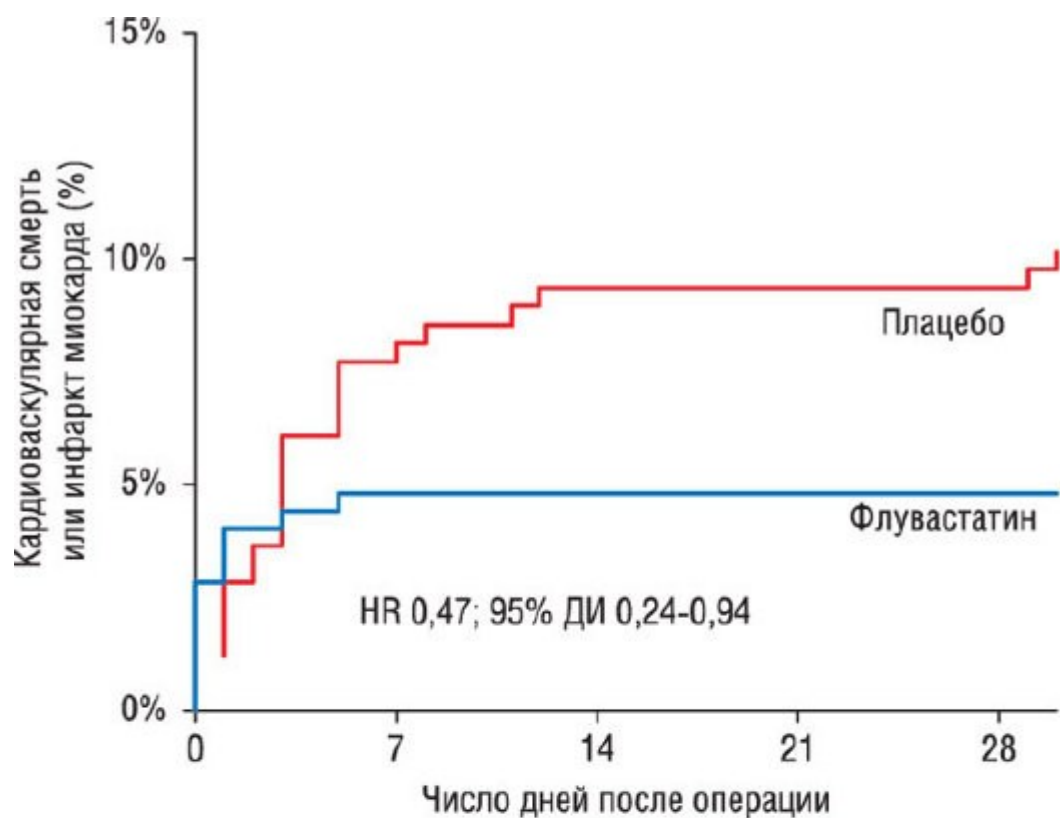


Рис. 34.8. Результаты исследования DECREASE III: кривые Каплана-Майера, отражающие кумулятивную вероятность сердечно-сосудистой смерти или ИМ (вверху) и периоперационной ишемии миокарда (внизу). Использование флувастатина связано с улучшением сердечно-сосудистых исходов после крупной сосудистой операции. Источник: Schouten O., Boersma E., Hoeks S. et al. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac

outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III // Eur Heart J. - 2008. - N. 2 (Abstract suppl.) (Hotline session ESC).

Важным фактором периоперационного ведения больных служит сопутствующее медикаментозное лечение. Риск развития миопатий может повышаться вследствие миотоксического действия некоторых препаратов или при повышенном содержании статинов в крови. Помимо использования сопутствующих препаратов, существует большое количество факторов, увеличивающих риск возникновения статининдуцированных миопатий (например, периоперационная дисфункция почек). В недавно опубликованном исследовании DECREASE III случаи возникновения миопатий или рабдомиолиза в течение 30 дней после операции не зарегистрированы (табл. 34.2) [136]. Поскольку риск развития кардиальных осложнений намного выше риска возникновения статининдуцированной миопатии и рабдомиолиза в периоперационном периоде, потенциальный положительный эффект лечения статинами превосходит возможные негативные последствия их назначения.

Таблица 34.2. Меры предосторожности при использовании статинов (исследование DECREASE III) [134]

	Плацебо, n=247	Флува-статин, n=250	p
Прекращение приема: число пациентов, %	18 (7,3)	16 (6,4)	0,73
Активность креатинкиназы более 10 Ед/л (верхняя граница нормы): число пациентов, %	8 (3,2)	10 (4,0)	0,81
Активность креатинкиназы (Ед/л): среднее число пациентов	113	141	0,24
Активность АЛТ более 3 Ед/л (верхняя граница нормы): число пациентов, %	13 (5,3)	8 (3,2)	0,27
Активность АЛТ (Ед/л): среднее число пациентов	23	24	0,43
Миопатии: число пациентов, %	-	-	-
Рабдомиолиз: число пациентов %	-	-	-

Другой важный вопрос - длительность лечения статинами у пациентов с некардиохирургическими операциями. Из-за невозможности в/в введения и недостаточно оцененных плеiotропных эффектов статины часто отменяют сразу после операции. По опыту ведения больных с ИБС известно, что внезапная отмена этих препаратов может привести к нежелательным последствиям [138, 139]. Недавно было доказано, что отмена статинов у пациентов, которым выполнены сосудистые операции, ассоциировалась с повышением концентрации тропонина в послеоперационном периоде (относительный риск 4,6; 95% ДИ 2,2-9,6), а также с риском развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти (относительный риск 7,5; 95% ДИ 2,8-0,1) [140]. Увеличение послеоперационного риска, обусловленного отменой статинов, также наблюдали Ле Мана (Le Manach) и соавт. [13]. Несмотря на то что у каждого из четырех пациентов, включенных в исследование DECREASE III, была необходимость в отмене статинов в среднем на два дня после операции, это не привело к увеличению числа нежелательных исходов (заданный относительный риск 1,1; 95% ДИ 0,48-2,52) [136]. Эти данные позволяют предположить, что предпочтение следует отдавать статинам с длительным периодом полувыведения или формам с медленным высвобождением, а прием препаратов в послеоперационном периоде следует возобновлять как можно быстрее.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) - краеугольный камень первичной и вторичной профилактики ССЗ. Более того, доказано, что двойная антиагрегантная терапия и комбинация АСК и клопидогрела эффективна при профилактике тромбоза стентов. Доказательств в пользу

применения АСК в периоперационном периоде у пациентов, которым выполняют некардиохирургические вмешательства, значительно меньше. Исследования, проведенные при участии пациентов после операций на сонных артериях, продемонстрировали ряд положительных эффектов АСК, хотя эти выводы касаются не всех конечных точек [141, 142]. Метаанализ, проведенный Роблесс (Robless) и соавт. в 2001 г., продемонстрировал снижение частоты возникновения тяжелых сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с заболеваниями периферических артерий [143]. Были проанализированы десять исследований, посвященных изучению антиагрегантной терапии при проведении реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. В шести из них осуществлялось лечение АСК. В выборке пациентов с сосудистыми операциями степень положительного эффекта лечения антиагрегантами не достигла статистической значимости в отношении комбинированной конечной точки сосудистых событий (относительный риск 0,76; 95% ДИ 0,54-1,05).

Важная задача - грамотное ведение больных, получающих антиагрегантную терапию, в периоперационном периоде. Возможность развития геморрагических осложнений часто способствует отмене АСК в периоперационном периоде. На основании результатов масштабного обзора, посвященного влиянию антиагрегантной терапии на возникновение кровотечений, Хардер (Harder) и соавт. пришли к выводу, что монотерапию АСК или клопидогрелом не следует прекращать в периоперационном периоде [144]. Это заключение было подтверждено метаанализом, выполненным Бюрже (Burger) и соавт. [145]. По данным 41 исследования, в которых участвовали 49 590 больных с различными некардиохирургическими операциями (14 981 пациент получал АСК в периоперационном периоде, 34 609 - не получали), продолжение лечения АСК привело к возрастанию риска геморрагических осложнений в полтора раза, но не способствовало увеличению выраженности кровотечений. На основании проведенного метаанализа был сделан вывод о том, что АСК в периоперационном периоде следует отменять, только если риск кровотечения, его последствий и возможного летального исхода сопоставим с сердечно-сосудистым риском, обусловленным отменой препарата.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

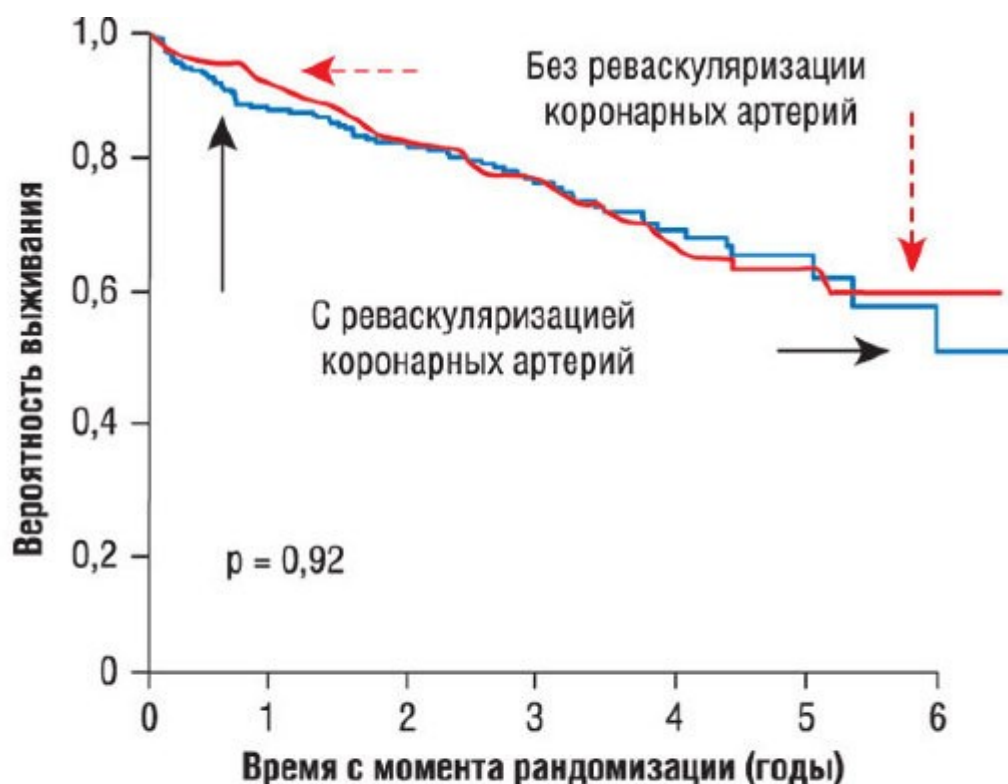
ПРЕВЕНТИВНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Предоперационная оценка кардиального риска посредством установления его факторов и неинвазивного обследования часто позволяет обнаружить пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Характерно постоянное увеличение числа больных ИБС, нуждающихся в некардиохирургических операциях. У них могут быть или отсутствовать характерные симптомы. Более того, у таких больных может иметь возможно развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленного некардиохирургического вмешательства. Кроме того, их могут направить на плановое вмешательство; в этом случае при наличии показаний возможно полное обследование сердечно-сосудистой системы. В экстренной ситуации, когда необходимо срочно выполнить оперативное вмешательство, оценку состояния сердечно-сосудистой системы откладывают. Если же ситуация не срочная, то необходимо поставить вопрос о проведении обследования и последующей реваскуляризации, особенно у пациентов, которым операция предстоит через несколько недель или месяцев. При обнаружении тяжелой ИБС, подтвержденной ангиографически, реваскуляризацию миокарда путем чрескожной ангиопластики или АКШ можно рассматривать как профилактическую меру, предшествующую некардиохирургическому вмешательству.

Основная цель предоперационной реваскуляризации миокарда - предотвращение периоперационного ИМ у пациентов с тяжелой ИБС, которым предстоит некардиохирургическое вмешательство. Необходимо оценить совокупный риск профилактической реваскуляризации миокарда, некардиохирургического вмешательства и хирургической процедуры без предоперационного вмешательства.

В последние годы были выполнены два последовательных рандомизированных контролируемых исследования, внесших некоторую ясность в значение выполнения превентивной реваскуляризации миокарда. Предшествующие данные основывались на небольших обзорных исследованиях и мнениях экспертов [146-148]. Исследование CARP (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis, Профилактическая реваскуляризация миокарда), проведенное МакФоллс (McFalls) и соавт., было первым рандомизированным испытанием, в котором изучали эффективность реваскуляризации миокарда, проводимой перед плановыми сосудистыми операциями [149]. Из 5859 пациентов, обследованных в 18 госпиталях ветеранов в США, 510 больных с выраженными артериальными стенозами были рандомизированы на группы, в которых проводилась или не проводилась реваскуляризация перед основной операцией. Основная находка этого исследования состояла в том, что отсутствовала разница в первичных исходах

долгосрочной смертности (средний показатель - до 2,7 года) у пациентов, прошедших предоперационную реваскуляризацию миокарда, и у больных, получавших оптимизированное медикаментозное лечение (22 против 23%; относительный риск 0,98; 95% ДИ 0,70-1,37). Отражающие это кривые Каплан-Майер приведены на рис. 34.9. Хотя в задачу исследования изучение краткосрочных эффектов превентивной реваскуляризации не входило, в течение 30 дней после сосудистых операций снижение частоты возникновения ИМ, смертей и длительности госпитализации отсутствовало. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что профилактическая реваскуляризация, по-видимому, не оказывает дополнительный положительный эффект на снижение периоперационной и долговременной заболеваемости и смертности от кардиальных причин у пациентов с плановыми сосудистыми операциями. Возможность распространения результатов этого исследования на пациентов с многососудистыми поражениями спорна, так как большинство из больных, включенных в исследование CARP, страдали поражением лишь одного или двух сосудов. Для решения этого вопроса авторы исследования CARP недавно проанализировали долговременные исходы для всех наблюдаемых больных (рандомизированных и зарегистрированных), прошедших коронарографию перед сосудистыми операциями [150]. Из 1048 пациентов, которым перед операцией была выполнена коронарография, многососудистое поражение без ранее проведенного АКШ было обнаружено у 382 больных (36,5%). Аналогично результатам рандомизированного исследования CARP, положительное влияние на выживаемость у пациентов с двух- и трехсосудистым поражением установлено не было. Напротив, в группе из 48 пациентов (4,6%) со стенозом главного ствола левой венечной артерии (рис. 34.10), которым в предоперационном периоде была выполнена реваскуляризация, отмечено улучшение показателей выживаемости в течение 2,5 лет (84% против 52%).



Номер группы риска

Реваскуляризация	226	175	113	65	18	7
Без реваскуляризации	229	172	108	55	17	12

Рис. 34.9. Результаты исследования CARP: долгосрочная выживаемость среди пациентов, направленных на реваскуляризацию миокарда или получавших медикаментозное лечение.

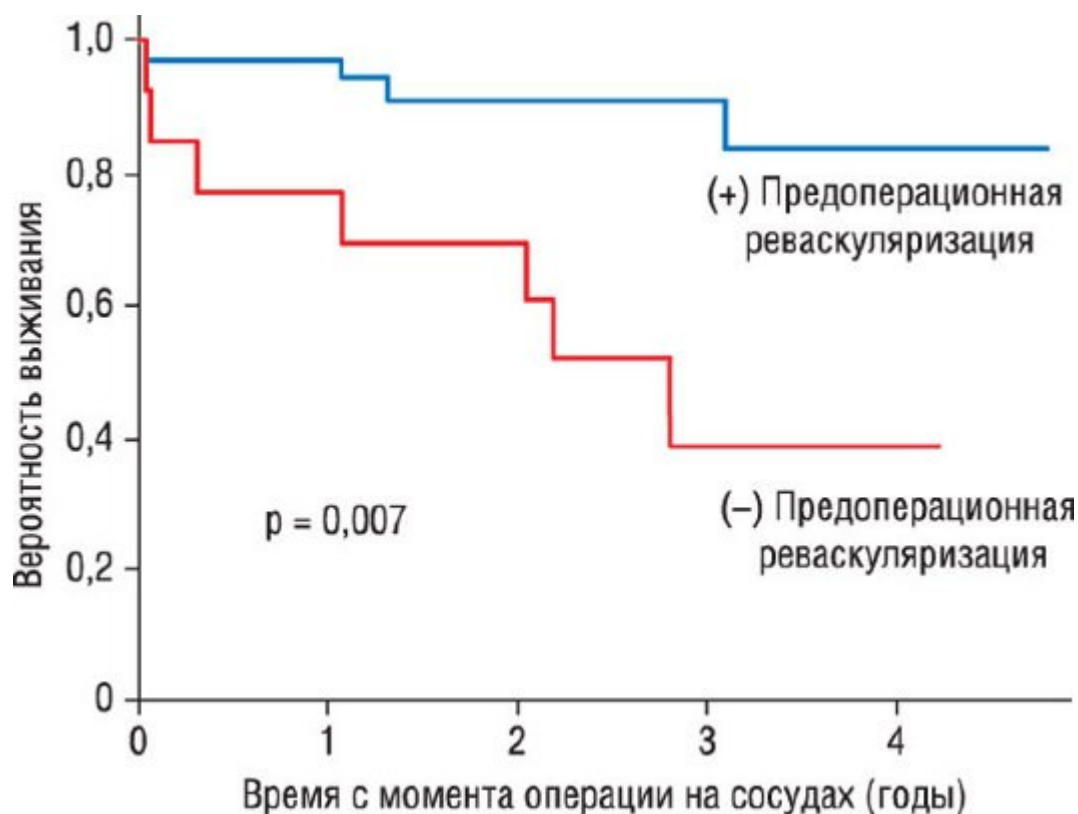


Рис. 34.10. Кривая выживания Каплана-Майера для предоперационной реваскуляризации миокарда у пациентов со значимым стенозом ствола левой венечной артерии. Источник (с разрешения): Garcia S., Moritz T.E., Ward H.B. et al. Usefulness of revascularization of patients with multivessel coronary artery disease before elective vascular surgery for abdominal aortic and peripheral occlusive disease // Am. J. Cardiol. - 2008. - N. 102. - P. 809-813.

Аналогичные результаты были получены в недавно проведенном исследовании DECREASE V (Dutch Echographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo V), в котором приняли участие пациенты, имевшие трехсосудистое поражение и направленные на сосудистые операции [151]. Пациенты без признаков ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии, нуждающиеся в плановых сосудистых операциях, были обследованы на наличие факторов риска. Больным, имевшим три фактора риска и более (возраст более 70 лет, ИМ, стенокардия, ХСН, сахарный диабет, почечная недостаточность и цереброваскулярные события), была выполнена проба с физической нагрузкой. Пациенты, у которых была обнаружена длительная стресс-индуцированная ишемия, были рандомизированы для дополнительной реваскуляризации. Все больные получали оптимизированное медикаментозное лечение (в том числе антиагрегантами), а доза β -адреноблокаторов была подобрана таким образом, чтобы поддерживать ЧСС около 60-65 в 1 мин. У 101 (23%) из 430 пациентов, составивших группу высокого риска, была обнаружена продолжительная ишемия, и они были рандомизированы для проведения реваскуляризации (n=49) или лечения без нее (n=52). На коронарографии было обнаружено двухсосудистое поражение у 12 (24%), трехсосудистое - у 33 (67%) пациентов, а поражение главного ствола левой венечной артерии - у 4 (8%) больных. Такие пациенты имеют наиболее высокий кардиальный риск в периоперационном периоде. Реваскуляризация не привела к улучшению периоперационных исходов: частота сердечной смерти и ИМ составила 43 против 33% (относительный риск 1,4; 95% ДИ 0,7-2,8; p=0,30). Также не было обнаружено значимое улучшение в течение одного года после реваскуляризации миокарда (рис. 34.11): 49 по сравнению с 44% (относительный риск 1,2; 95% ДИ 0,7-2,3; p=0,48).

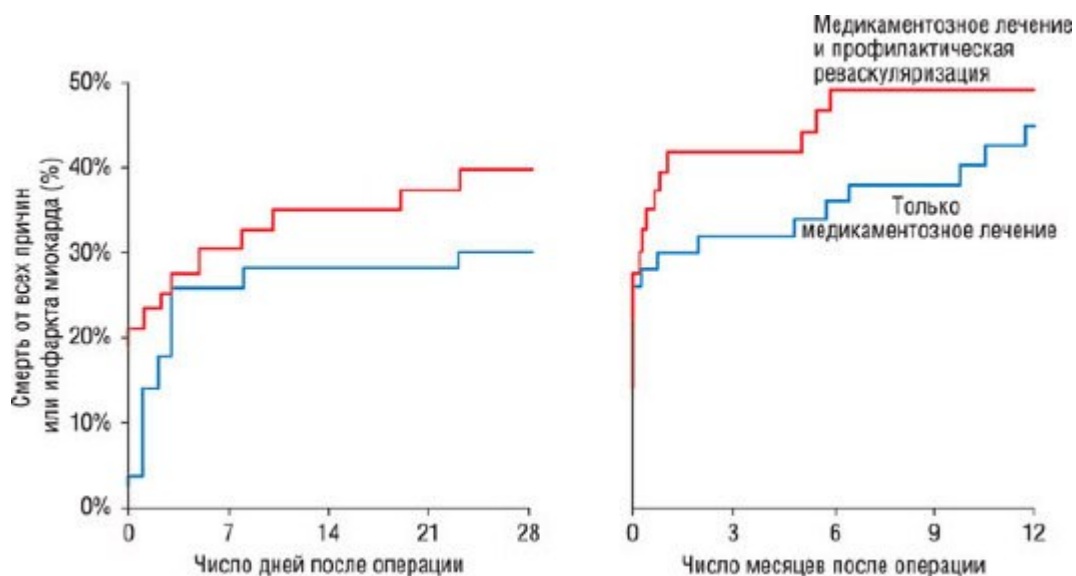


Рис. 34.11. Результаты исследования DECREASE V: кривые Каплана-Майера суммарной возможности смерти по любой причине и возникновения ИМ в течение одного года после операции при определенной стратегии ведения у пациентов с тремя и более кардиальными факторами риска и стресс-индуцированной ишемией. Источник (с разрешения): Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R. et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a non-invasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - N. 49. - P. 1763-1769.

Оба рандомизированных исследования показали, что профилактическая реваскуляризация миокарда у пациентов без признаков дестабилизации течения ССЗ не оказывает положительного влияния на послеоперационные исходы. Несмотря на то, что в исследовании CARP было включено небольшое число пациентов, и оно носило наблюдательный характер, его результаты свидетельствуют о том, что превентивная реваскуляризация миокарда эффективна, по-видимому, только у больных со стенозом главного ствола левой венечной артерии. Исследования, в которых оценивалась бы роль профилактической реваскуляризации у пациентов с нестабильной стенокардией, нуждающихся в некардиохирургических вмешательствах, не проводились. Если некардиохирургическую процедуру можно отложить без угрозы для пациента, то диагностику и лечение таких больных следует выполнять в соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов с нестабильной стенокардией [112].

Причины очевидного отсутствия положительного эффекта профилактической реваскуляризации до сих пор остаются неясными. Возможно, это объясняется тем фактом, что пациенты со стресс-индуцированной ишемией страдают не только от ограничивающего кровотоки поражения коронарных сосудов, но и от множественных незначительных повреждений, которые могут прогрессировать под влиянием хирургического стресса. Периоперационная стрессовая реакция включает высвобождение цитокинов и катехоламинов с последующей гемодинамической реакцией, сосудистым спазмом, снижением фибринолитической активности, активацией тромбоцитов с гиперкоагуляцией и последующим разрывом коронарной бляшки, ведущим к формированию тромба и окклюзии сосуда. Как упоминалось ранее, согласно данным аутопсий, в половине случаев периоперационного ИМ в качестве ведущего патофизиологического механизма выступает разрыв атеросклеротической бляшки. Это также объясняет недостаточную специфичность стресс-ЭхоКГ с добутамином или радионуклидных методов в обнаружении ведущих к инфаркту поражений венечных артерий [152, 153]. Инвазивное вмешательство на пораженной артерии, по-видимому, в полной мере не обеспечивает защиту от повреждения нестабильных бляшек.

ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Другая важная клиническая ситуация - ведение пациентов с некардиохирургическими операциями, которым ранее выполняли коронарное стентирование [154]. Риск развития периоперационного тромбоза стента увеличивается на фоне некардиохирургической процедуры, особенно если ее выполняют сразу после установки стента и, особенно, в случаях прекращения двойной антиагрегантной терапии. По возможности, операцию следует отложить на время, необходимое для проведения последней.

На заре использования ангиопластики казалось, что обычная чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика не оказывает негативное влияние на послеоперационные исходы, даже если операцию выполняли в течение 11 дней после нее [155]. Внедрение стентирования, часто сопровождающегося острым тромбозом стента, убедило врачей в необходимости отсрочки плановых вмешательств на срок до 3 мес после установки простого металлического стента [156]. Тромбоз ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью. Двойная антиагрегантная терапия в течение периода эндотелизации стента эффективно снижает риск тромбоза стента до 1% и менее, в связи с чем ее применение крайне необходимо. Важный фактор - время между выполнением ангиопластики и некардиохирургической операции. Недавнее крупное исследование, в котором приняли участие 899 пациентов, продемонстрировало четкую взаимосвязь между продолжительностью этого временного промежутка и частотой возникновения ишемических сердечно-сосудистых событий [157]. Частота основных сердечно-сосудистых событий была наиболее низкой (2,8%), если некардиохирургическая операция была выполнена спустя, по крайней мере, 90 дней после ангиопластики с установкой простого металлического стента. Частота кровотечений не была связана с продолжительностью интервала между процедурами.

В 2002 г. в Европе появились стенты с лекарственным покрытием, позволяющим снизить частоту рестенозов. Их использование за несколько последних лет значительно возросло, но основным недостатком считают необходимость проведения двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом длительностью от 3 до 12 мес. В настоящее время общепризнано, что плановые хирургические операции следует выполнять не ранее, чем через 12 мес после установки стента с лекарственным покрытием [158].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, которым проводят некардиохирургические операции, имеют повышенный риск периоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Цель предоперационного ведения пациента - оптимизация его состояния с помощью обнаружения и коррекции сопутствующих факторов риска и ССЗ. Медикаментозное лечение β -адреноблокаторами и статинами в настоящий момент считают краеугольным камнем индивидуального периоперационного ведения больных.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Цель предоперационной оценки кардиального риска - разделение пациентов на три основные категории.

Пациенты с низким риском, которым не требуется дополнительное обследование и медикаментозное лечение. Их без промедления направляют на операцию.

Больные, у которых риск оперативного вмешательства однозначно превосходит потенциальный положительный эффект процедуры.

Пациенты, у которых потенциальный риск вмешательства можно существенно уменьшить с помощью медикаментозного лечения и (или) реваскуляризации миокарда, после которой больного можно направлять на операцию.

Обычно в последней группе неинвазивные кардиологические тесты выполняют после рутинного клинического обследования с определением обычных и биологических маркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок или N-концевой про-В-тип натрийуретического пептида. Медикаментозное лечение, как было показано, улучшает послеоперационные исходы у больных с ИБС и ХСН, как и в ситуациях, не связанных с хирургическим вмешательством. Тем не менее следует уточнить, безопасно ли начинать медикаментозное лечение перед хирургическим вмешательством. Применение статинов, по-видимому, отвечает этому критерию. Его считают безопасным и эффективным. Потенциальной проблемой представляется отсутствие форм для в/в введения. Это обстоятельство может спровоцировать феномен отмены статинов у пациентов, которые после операций не могут принимать препараты внутрь. Альтернативой считают назначение пролонгированных ЛС и разработку форм для ректального применения. Вопрос о назначении β -адреноблокаторов по-прежнему не имеет однозначного решения. Хотя их эффективность при ИБС и ХСН доказана в ситуациях, не требующих хирургического вмешательства, развитие гипотензии и брадикардии, способных привести к инсульту, может оказаться серьезной проблемой. В настоящее время рекомендовано начинать лечение с назначения минимальных доз с тщательным титрованием, а также использовать во время операции β -адреноблокаторы ультракороткого действия. Для подтверждения безопасности и эффективности этих терапевтических режимов требуется проведение множества рандомизированных клинических исследований, включающих достаточное количество пациентов.

Более широкое использование в периоперационном периоде препаратов, обладающих кардиопротективным действием, позволит снизить необходимость в дополнительном предоперационном неинвазивном обследовании сердечно-сосудистой системы, поскольку улучшатся исходы, а реваскуляризация миокарда не способствует их дальнейшему улучшению. Например, у пациентов, у которых риск можно снизить до 2% и менее, реваскуляризация миокарда, с которой ассоциируется определенный показатель заболеваемости и смертности, скорее всего, не приведет к дополнительному положительному эффекту. Более того, установка коронарных стентов после чрескожной транскатетерной интервенции требует назначения антиагрегантной терапии сразу после стентирования, что связано с риском периоперационного кровотечения. Раннее прекращение лечения может привести к тромбозу стента.

Большинство видов медикаментозного и инвазивного лечения направлено на восстановление нормального соотношения между потребностью и доставкой кислорода, нарушенного у больных ИБС. Нестабильность бляшек в коронарных сосудах вследствие операционного стресса стала важной проблемой. В настоящее время таким больным назначают неспецифическое противовоспалительное лечение, например ацетилсалициловой кислотой и статинами. Потенциальный интерес представляет использование селективной иммуномодуляции у пациентов с операционным риском. Уроки, извлеченные из установленных в ходе исследований различий результатов периоперационного лечения β -адреноблокаторами, раскрывают всю важность тщательной оценки и понимания комплексных изменений, возникающих в ходе операции и связанных с изменениями гемодинамики вследствие выброса эндогенных катехоламинов и применения анестетиков. Хотя в настоящее время существует тенденция к меньшему использованию неинвазивных тестов, необходимо понимать, что обследование преследует и дополнительные цели, например консультация пациентов относительно послеоперационных исходов, влияние на выбор техники анестезии и обсуждение альтернативных хирургических процедур у пациентов высокого риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hertzner N.R., Beven E.G., Young J.R. et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management // *Ann. Surg.* - 1984. - N. 199. - P. 223-233.
2. Boersma E., Poldermans D., Bax J.J. et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy // *JAMA.* - 2001. - N. 285. - P. 1865-1873.
3. Welten G.M., Schouten O., Hoeks S.E. et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - N. 51. - P. 1588-1596.
4. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation.* - 1999. - N. 100. - P. 1043-1049.
5. Poldermans D., Bax J.J., Kertai M.D. et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery // *Circulation.* - 2003. - N. 107. - P. 1848-1851.
6. Poldermans D., Bax J.J., Schouten O. et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - N. 48. - P. 964-969.
7. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - N. 341. - P. 1789-1794.
8. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2008. - N. 371. - P. 1839-1847.
9. Carroll K., Majeed A., Firth C. et al. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register // *J. Public Health Med.* - 2003. - N. 25. - P. 29-35.
10. Ferguson T.B. Jr., Hammill B.G., Peterson E.D. et al. A decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National

- Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - N. 73. - P. 480-490.
- 11.Mangano D.T. Perioperative cardiac morbidity // *Anesthesiology.* - 1990. - N. 72. - P. 153-184.
- 12.Abraham N., Lemech L., Sandroussi C. et al. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms // *J. Vasc. Surg.* - 2005. - N. 41. - P. 377-381.
- 13.Le Manach Y., Godet G., Coriat P. et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery // *Anesth. Analg.* - 2007. - N. 104. - P. 1326-1333.
- 14.London M.J., Hollenberg M., Wong M.G. et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography // *Anesthesiology.* - 1988. - N. 69. - P. 232-241.
- 15.Cohen M.C., Aretz T.H. Histological Analysis of Coronary Artery Lesions in Fatal Postoperative Myocardial Infarction // *Cardiovasc. Pathol.* - 1999. - N. 8. - P. 133-139.
- 16.Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - N. 323. - P. 1781-1788.
- 17.Landesberg G., Luria M.H., Cotev S. et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery // *Lancet.* - 1993. - N. 341. - P. 715-719.
- 18.Fleisher L.A., Nelson A.H., Rosenbaum S.H. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? // *J. Clin. Anesth.* - 1995. - N. 7. - P. 97-102.
- 19.Landesberg G., Mosseri M., Shatz V. et al. Cardiac troponin after major vascular surgery: the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - N. 44. - P. 569-575.
- 20.Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures // *N. Engl. J. Med.* - 1977. - N. 297. - P. 845-850.
- 21.Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N. et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index // *Arch. Intern. Med.* - 1986. - N. 146. - P. 2131-2134.
- 22.Boersma E., Kertai M.D., Schouten O. et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index // *Am. J. Med.* - 2005. - N. 118. - P. 1134-1141.
- 23.Wirthlin D.J., Cambria R.P. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1998. - N. 40. - P. 453-468.
- 24.Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *Circulation.* - 2007. - N. 116. - P. 1971-1996.
- 25.Blankensteijn J.D., de Jong S.E., Prinssen M. et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - N. 352. - P. 2398-2405.
- 26.Lenzen M.J., Boersma E., Reimer W.J. et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure // *Eur. Heart J.* - 2005. - N. 26. - P. 2706-2713.
- 27.Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2005. - N. 26. - P. 1115-1140.
- 28.Kazmers A., Cerqueira M.D., Zierler R.E. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery // *J. Vasc. Surg.* - 1988. - N. 8. - P. 307-315.
- 29.Kertai M.D., Boersma E., Klein J. et al. Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - N. 165. - P. 898-904.
- 30.Hernandez A.F., Whellan D.J., Stroud S. et al. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - N. 44. - P. 1446-1453.

31. Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E. et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery // *Anesthesiology*. - 2008. - N. 108. - P. 559-567.
32. Feringa H.H., Bax J.J., Schouten O. et al. Protecting the heart with cardiac medication in patients with left ventricular dysfunction undergoing major noncardiac vascular surgery // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2006. - N. 10. - P. 25-31.
33. Feringa H.H., Bax J.J., Elhendy A. et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - N. 98. - P. 111-115.
34. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 230-268.
35. Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 1231-1243.
36. Kertai M.D., Bountiukos M., Boersma E. et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery // *Am. J. Med.* - 2004. - N. 116. - P. 8-13.
37. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron*. - 1976. - N. 16. - P. 31-41.
38. Kertai M.D., Boersma E., Bax J.J. et al. Comparison between serum creatinine and creatinine clearance for the prediction of postoperative mortality in patients undergoing major vascular surgery // *Clin. Nephrol.* - 2003. - N. 59. - P. 17-23.
39. Ellenberger C., Schweizer A., Diaper J. et al. Incidence, risk factors and prognosis of changes in serum creatinine early after aortic abdominal surgery // *Intensive Care Med.* - 2006. - N. 32. - P. 1808-1816.
40. Welten G.M., Schouten O., Chonchol M. et al. Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher long-term mortality // *Am. J. Kidney Dis.* - 2007. - N. 50. - P. 219-228.
41. Kheterpal S., Tremper K.K., Englesbe M.J. et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function // *Anesthesiology*. - 2007. - N. 107. - P. 892-902.
42. Murkin J.M. Neurologic complications in noncardiac surgery // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* - 2006. - N. 10. - P. 125-127.
43. Newman S., Stygall J., Hirani S. et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review // *Anesthesiology*. - 2007. - N. 106. - P. 572-590.
44. Selim M. Perioperative stroke // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - N. 356. - P. 706-713.
45. Forrest J.B., Cahalan M.K., Rehder K. et al. Multicenter study of general anesthesia. II. Results // *Anesthesiology*. - 1990. - N. 72. - P. 262-268.
46. Forrest J.B., Rehder K., Cahalan M.K. et al. Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes // *Anesthesiology*. - 1992. - N. 76. - P. 3-15.
47. Katz R.L., Bigger J.T. Jr. Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation // *Anesthesiology*. - 1970. - N. 33. - P. 193-213.
48. Bertrand C.A., Steiner N.V., Jameson A.G. et al. Disturbances of cardiac rhythm during anesthesia and surgery // *JAMA*. - 1971. - N. 216. - P. 1615-1617.
49. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - N. 48. - P. 247-346.
50. Amar D. Perioperative atrial tachyarrhythmias // *Anesthesiology*. - 2002. - N. 97. - P. 1618-1623.
51. Cox J.L. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* - 1993. - N. 56. - P. 405-409.
52. O'Kelly B., Browner W.S., Massie B. et al. Ventricular arrhythmias in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group // *JAMA*. - 1992. - N. 268. - P. 217-221.

53. Polanczyk C.A., Goldman L., Marcantonio E.R. et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - N. 129. - P. 279-285.
54. Amar D., Zhang H., Miodownik S. et al. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - N. 42. - P. 1262-1268.
55. Atlee J.L. Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management // *Anesthesiology.* - 1997. - N. 86. - P. 1397-1424.
56. Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery // *Ann. Intern. Med.* - 2001. - N. 135. - P. 1061-1073.
57. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* - 2001. - N. 22. - P. 1852-1923.
58. Balser J.R. Perioperative arrhythmias: incidence, risk assessment, evaluation, and management // *Card. Electrophysiol. Rev.* - 2002. - N. 6. - P. 96-99.
59. Balser J.R., Martinez E.A., Winters B.D. et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias // *Anesthesiology.* - 1998. - N. 89. - P. 1052-1059.
60. Bayliff C.D., Massel D.R., Inculet R.I. et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - N. 67. - P. 182-186.
61. Jakobsen C.J., Bille S., Ahlburg P. et al. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection // *J. Cardiothorac. Vasc Anesth.* - 1997. - N. 11. - P. 746-751.
62. Mahla E., Rotman B., Rehak P. et al. Perioperative ventricular dysrhythmias in patients with structural heart disease undergoing noncardiac surgery // *Anesth. Analg.* - 1998. - N. 86. - P. 16-21.
63. Pastore J.O., Yurchak P.M., Janis K.M. et al. The risk of advanced heart block in surgical patients with right bundle branch block and left axis deviation // *Circulation.* - 1978. - N. 57. - P. 677-680.
64. Eagle K.A., Berger P.B., Calkins H. et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - N. 39. - P. 542-553.
65. Gregoratos G., Cheitlin M.D., Conill A. et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation) // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - N. 31. - P. 1175-1209.
66. Madigan J.D., Choudhri A.F., Chen J. et al. Surgical management of the patient with an implanted cardiac device: implications of electromagnetic interference // *Ann. Surg.* - 1999. - N. 230. - P. 639-647.
67. Pinski S.L., Trohman R.G. Implantable cardioverter-defibrillators: implications for the nonelectrophysiologist // *Ann. Intern. Med.* - 1995. - N. 122. - P. 770-777.
68. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L. et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002. - N. 166. - P. 333-339.
69. Axelrod D.A., Upchurch G.R., DeMonner S. et al. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery // *J. Vasc. Surg.* - 2002. - N. 35. - P. 894-901.
70. Menard M.T., Chew D.K., Chan R.K. et al. Outcome in patients at high risk after open surgical repair of abdominal aortic aneurysm // *J. Vasc. Surg.* - 2003. - N. 37. - P. 285-292.
71. Pillet J.C., Chaillou P., Bizouarn P. et al. Influence of respiratory disease on perioperative cardiac risk in patients undergoing elective surgery for abdominal aortic aneurysm // *Ann. Vasc. Surg.* - 2000. - N. 14. - P. 490-495.

- 72.Camsari A., Arikan S., Avan C. et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Heart Vessels*. - 2003. - N. 18. - P. 188-192.
- 73.Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - N. 4: CD003566.
- 74.Van Gestel Y.R., Hoeks S.E., Sin D.D. et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2008. - N. 178. - P. 695-700.
- 75.Van Gestel Y.R., Hoeks S.E., Sin D.D. et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - N. 102. - P. 192-196.
- 76.Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - N. 47. - P. 2554-2560.
- 77.Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study // *Int. J. Clin. Pract.* - 2008. - N. 62. - P. 1373-1378.
- 78.Hoeks S.E., Scholte O.P., Reimer W.J. et al. Guidelines for cardiac management in noncardiac surgery are poorly implemented in clinical practice: results from a peripheral vascular survey in the Netherlands // *Anesthesiology*. - 2007. - N. 107. - P. 537-544.
- 79.Kertai M.D., Boersma E., Bax J.J. et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery // *Heart*. - 2003. - N. 89. - P. 1327-1334.
- 80.Pelikka P.A., Nagueh S.F., Elhendy A.A. et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2007. - N. 20. - P. 1021-1041.
- 81.Vlassak I., Rubin D.N., Odabashian J.A. et al. Contrast and harmonic imaging improves accuracy and efficiency of novice readers for dobutamine stress echocardiography // *Echocardiography*. - 2002. - N. 19. - P. 483-488.
- 82.Poldermans D., Arnesen M., Fioretti P.M. et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - N. 26. - P. 648-653.
- 83.Sicari R., Ripoli A., Picano E. et al. Perioperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery: A large-scale multicenter study in 509 patients. EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Study Group // *Circulation*. - 1999. - N. 100. - Vol. 19. - P. 269-274.
- 84.Eichelberger J.P., Schwarz K.Q., Black E.R. et al. Predictive value of dobutamine echocardiography just before noncardiac vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - N. 72. - P. 602-607.
- 85.Shaw L.J., Eagle K.A., Gersh B.J. et al. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - N. 27. - P. 787-798.
- 86.Beattie W.S., Abdelnaem E., Wijeyesundera D.N. et al. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging // *Anesth. Analg.* - 2006. - N. 102. - P. 8-16.
- 87.Van der Vaart M.G., Meerwaldt R., Slart R.H. et al. Application of PET/SPECT imaging in vascular disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2008. - N. 35. - P. 507-513.
- 88.Vesely M.R., Dilsizian V. Nuclear cardiac stress testing in the era of molecular medicine // *J. Nucl. Med.* - 2008. - N. 49. - P. 399-413.
- 89.Bleeker G.B., van der Wall E.E. Viability in ischemic cardiomyopathy. Cardiovascular Imaging: A Handbook for Clinical Practice. - Oxford: Wiley Blackwell, 2005. - P. 203-211.
- 90.Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation*. - 1982. - N. 66. - P. 1146-1149.
- 91.Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am. Heart J.* - 1989. - N. 117. - P. 211-221.
- 92.Hoeks S.E., Schouten O., van der Vlugt M.J. et al. Preoperative cardiac testing before major vascular surgery // *J. Nucl. Cardiol.* - 2007. - N. 14. - P. 885-891.

93. Afridi I., Kleiman N.S., Raizner A.E. et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty // *Circulation*. - 1995. - N. 91. - P. 663-670.
94. Hernandez-Pampaloni M., Peral V., Carreras J.L. et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of left ventricular dysfunction after revascularization: correlation with positron emission and rest-redistribution 201Tl tomographies // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. - 2003. - N. 19. - P. 519-528.
95. Beller G.A., Zaret B.L. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease // *Circulation*. - 2000. - N. 101. - P. 1465-1478.
96. Boucher C.A., Brewster D.C., Darling R.C. et al. Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - N. 312. - P. 389-394.
97. Husmann L., Wiegand M., Valenta I. et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging with single photon emission computed tomography and positron emission tomography: a comparison with coronary angiography // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. - 2008. - N. 24. - P. 511-518.
98. Eagle K.A., Berger P.B., Calkins H. et al. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery - Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) // *Anesth. Analg.* - 2002. - N. 94. - P. 1052-1064.
99. Picano E. Stress echocardiography // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2004. - N. 2. - P. 77-88.
100. Sandstede J.J. Assessment of myocardial viability by MR imaging // *Eur. Radiol.* - 2003. - N. 13. - P. 52-61.
101. Laddis T., Manning W.J., Danias P.G. Cardiac MRI for assessment of myocardial perfusion: current status and future perspectives // *J. Nucl. Cardiol.* - 2001. - N. 8. - P. 207-214.
102. Vogel-Claussen J., Fishman E.K., Bluemke D.A. Novel cardiovascular MRI and CT methods for evaluation of ischemic heart disease // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2007. - N. 5. - P. 791-802.
103. Nagel E., Klein C., Paetsch I. et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease // *Circulation*. - 2003. - N. 108. - P. 432-437.
104. Ishida N., Sakuma H., Motoyasu M. et al. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography // *Radiology*. - 2003. - N. 229. - P. 209-216.
105. Gutberlet M., Frohlich M., Mehl S. et al. Myocardial viability assessment in patients with highly impaired left ventricular function: comparison of delayed enhancement, dobutamine stress MRI, end-diastolic wall thickness, and Tl201-SPECT with functional recovery after revascularization // *Eur. Radiol.* - 2005. - N. 15. - P. 872-880.
106. Nagel E., Lehmkühl H.B., Bocksch W. et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography // *Circulation*. - 1999. - N. 99. - P. 763-770.
107. Etchells E., Meade M., Tomlinson G. et al. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: A metaanalysis // *J. Vasc. Surg.* - 2002. - N. 36. - P. 534-540.
108. Potter D.D., Araoz P.A., McGee K.P. et al. Low-dose dobutamine cardiac magnetic resonance imaging with myocardial strain analysis predicts myocardial recoverability after coronary artery bypass grafting // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - N. 135. - P. 1342-1347.
109. Kurata A., Mochizuki T., Koyama Y. et al. Myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate stress multi-slice spiral computed tomography: alternative to stress myocardial perfusion scintigraphy // *Circ. J.* - 2005. - N. 69. - P. 550-557.
110. Nishiyama T., Yamashita K., Yokoyama T. Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia // *J. Clin. Anesth.* - 2005. - N. 17. - P. 586-591.
111. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2003. - N. 24. - P. 28-66.

112. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 1598-1660.
113. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2006. - N. 27. - P. 1341-1381.
114. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 2005. - N. 26. - P. 804-847.
115. Hoeks S.E., Scholte Op Reimer W.J., Schouten O. et al. Statin use in the elderly; results from a peripheral vascular survey in the Netherlands // *J. Vasc. Surg.* - 2008. - N. 48. - P. 891-895.
116. Hoeks S.E., Scholte Op Reimer W.J., van Urk H. et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2007. - N. 33. - P. 13-19.
117. Siddiqui A.K., Ahmed S., Delbeau H. et al. Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - N. 164. - P. 664-667.
118. Poldermans D., Hoeks S.E., Feringa H.H. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - N. 51. - P. 1913-1924.
119. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A. et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - N. 335. - P. 1713-1720.
120. Yang H., Raymer K., Butler R. et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial // *Am. Heart. J.* - 2006. - N. 152. - P. 983-990.
121. Brady A.R., Gibbs J.S., Greenhalgh R.M. et al. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial // *J. Vasc. Surg.* - 2005. - N. 41. - P. 602-609.
122. Juul A.B., Wetterslev J., Gluud C. et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial // *BMJ.* - 2006. - N. 332. - Vol. 7556. - 1482 p.
123. Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K. et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - N. 353. - P. 349-361.
124. Raby K.E., Brull S.J., Timimi F. et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery // *Anesth. Analg.* - 1999. - N. 88. - P. 477-482.
125. Feringa H.H., Bax J.J., Boersma E. et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients // *Circulation.* - 2006. - N. 114. - Vol. 1. - P. 1344-1349.
126. Sipahi I., Tuzcu E.M., Wolski K.E. et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials // *Ann. Intern. Med.* - 2007. - N. 147. - P. 10-18.
127. Maling T.J., Dollery C.T. Changes in blood pressure, heart rate, and plasma noradrenaline concentration after sudden withdrawal of propranolol // *BMJ.* - 1979. - N. 2. - Vol. 6186. - P. 366-367.
128. Redelmeier D., Scales D., Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study // *BMJ.* - 2005. - N. 331. - Vol. 7522. - 932 p.
129. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // *Circulation.* - 2004. - N. 109. - Vol. 23. - P. 39-43.
130. Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T. et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial // *J. Vasc. Surg.* - 2004. - N. 39. - P. 967-976.
131. Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K. et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery // *JAMA.* - 2004. - N. 291. - P. 2092-2099.
132. Kertai M.D., Boersma E., Westerhout C.M. et al. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2004. - N. 28. - P. 343-352.

133. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R. et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - N. 45. - P. 336-342.
134. Hindler K., Shaw A.D., Samuels J. et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy // *Anesthesiology.* - 2006. - N. 105. - P. 1260-1272, 1289-1290.
135. Kapoor A.S., Kanji H., Buckingham J. et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies // *BMJ.* - 2006. - N. 333. - 1149 p.
136. Schouten O., Boersma E., Hoeks S. et al. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III // *Eur. Heart J.* - 2008. - N. 29.
137. Schouten O., Kertai M.D., Bax J.J. et al. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - N. 95. - P. 658-660.
138. Heeschen C., Hamm C.W., Laufs U. et al. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* - 2003. - N. 107. - 27 p.
139. Spencer F.A., Fonarow G.C., Frederick P.D. et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - N. 164. - 2162-2168.
140. Schouten O., Hoeks S.E., Welten G.M. et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - N. 100. - P. 316-320.
141. Lindblad B., Persson N.H., Takolander R. et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke.* - 1993. - N. 24. - P. 1125-1128.
142. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators // *Lancet.* - 1999. - N. 353. - Vol. 9171. - P. 2179-2184.
143. Robless P., Mikhailidis D.P., Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease // *Br. J. Surg.* - 2001. - N. 88. - P. 787-800.
144. Harder S., Klinkhardt U., Alvarez J.M. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations // *Clin. Pharmacokinet.* - 2004. - N. 43. - P. 963-981.
145. Burger W., Chemnitz J.M., Kneissl G.D. et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis // *J. Intern. Med.* - 2005. - N. 257. - P. 399-414.
146. Eagle K.A., Rihal C.S., Mickel M.C. et al. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study // *Circulation.* - 1997. - N. 96. - P. 1882-1887.
147. Hassan S.A., Hlatky M.A., Boothroyd D.B. et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) // *Am. J. Med.* - 2001. - N. 110. - P. 260-266.
148. Landesberg G., Mosseri M., Wolf Y.G. et al. Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after major vascular surgery // *Circulation.* - 2003. - N. 108. - P. 177-183.
149. McFalls E.O., Ward H.B., Moritz T.E. et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - N. 351. - P. 2795-2804.
150. Garcia S., Moritz T.E., Ward H.B. et al. Usefulness of revascularization of patients with multivessel coronary artery disease before elective vascular surgery for abdominal aortic and peripheral occlusive disease // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - N. 102. - P. 809-813.
151. Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R. et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - N. 49. - P. 1763-1769.
152. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. Correlation of location of acute myocardial infarct after noncardiac vascular surgery with preoperative dobutamine echocardiographic findings // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - N. 88. - P. 1413-1414.

153. Priebe H.J. Perioperative myocardial infarction - aetiology and prevention // Br. J. Anaesth. - 2005. - N. 95. - P. 3-19.
154. Brilakis E.S., Banerjee S., Berger P.B. Perioperative management of patients with coronary stents // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - N. 49. - P. 2145-2150.
155. Huber K.C., Evans M.A., Bresnahan J.F. et al. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty // Mayo Clin. Proc. - 1992. - N. 67. - P. 15-21.
156. Kaluza G.L., Joseph J., Lee J.R. et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - N. 35. - P. 1288-1294.
157. Nuttall G.A., Brown M.J., Stombaugh J.W. et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention // Anesthesiology. - 2008. - N. 109. - P. 588-595.
158. Rabbitts J.A., Nuttall G.A., Brown M.J. et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // Anesthesiology. - 2008. - N. 109. - P. 596-604.

ГЛАВА 35. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Susanne S. Pedersen, Nina Kupper и Johan Denollet

РЕЗЮМЕ

Пациенты с диагностированным заболеванием сердца часто испытывают эмоциональные переживания, так как патология сердца представляет угрозу для жизни, ограничивает физические возможности и, следовательно, влияет на качество жизни. В свою очередь, эти психологические проявления влияют на приверженность к лечению и увеличивают заболеваемость и смертность. Риск, обусловленный психологическими факторами, сопоставим со стандартными факторами риска, включая соматические индикаторы тяжести заболевания, такими как, например, дисфункция ЛЖ.

Эта глава посвящена психологическому статусу и его влиянию на прогноз у больных с патологией сердца. Особое внимание уделяется депрессии, тревоге, социальной изоляции, состоянию здоровья и типу личности D. Рассматриваются механизмы, ответственные за связь между психологическими факторами и прогнозом при ССЗ. Представлены результаты клинических исследований, в которых изучено влияние немедикаментозной и медикаментозной терапии на психологический статус.

Для повышения качества вторичной профилактики при заболеваниях сердца пациентов необходимо обследовать на наличие психологических факторов риска. При общении с пациентами кардиолог не должен торопиться. Следует внимательно выслушать больного, установить с ним открытые взаимоотношения и дать пациенту четкие и простые рекомендации. Необходимо также оценивать приверженность пациента к лечению и изменению образа жизни. Пациентов с психосоматической патологией следует направить к специалистам в этой области, поскольку таким больным может потребоваться более тщательное наблюдение и психотерапевтическое лечение.

ВВЕДЕНИЕ

В 2003 г. опубликованы европейские рекомендации по профилактике ССЗ, в которых впервые обозначены особенности поведения и психологические факторы [1, 2]. В 2004 г. опубликованы результаты исследования INTERHEART, в котором проведено сопоставление данных 15 152 больных ИМ и 14 820 обследованных из группы сравнения из 52 стран. Исследование подтвердило значимую роль психологических факторов в течение заболеваний сердца, так как их наличие вдвое увеличивало риск развития ИМ, вне зависимости от стандартных факторов риска [3]. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ (см. главу 12) были обновлены - психологические факторы стали рассматривать как потенциальные факторы риска [4].

В последние десятилетия значительно возросло число исследований, посвященных изучению влияния психологических факторов на заболевания сердца. Растет признание того факта, что психологический профиль пациента не только играет главную роль в адаптации к болезни, но и оказывает влияние на смертность, заболеваемость и качество жизни [4-6]. Психологические факторы могут быть помехой для изменения образа жизни, могут ухудшать приверженность к

лечению, влиять на реабилитацию (см. главу 25) и, тем самым, на исход болезни [4]. Следует подчеркнуть, что психологические факторы риска у индивидуума нередко сочетаются; и у пациентов с несколькими психологическими факторами риска, как правило, увеличивается риск негативных последствий [6, 7]. Следовательно, необходимо комплексное изучение психологических факторов, а не использование подхода "фактора риска данного месяца". В связи с этим особенности личности пациента служат надежными детерминантами, определяющими уязвимость в отношении психологических факторов риска.

Другая проблема, каким образом психологические факторы могут негативно влиять на состояние здоровья. Хотя накопленный опыт свидетельствует о наличии ряда физиологических и поведенческих реакций, объясняющих связь психологических факторов и ССЗ, многие вопросы остаются без ответа. В какой-то степени это можно объяснить сложным взаимодействием между психологическими факторами и патологией сердца, в этот процесс вовлечено большое количество различных органов и систем. Важно расширить наши представления о механизмах, которые могут смягчить влияние психологических факторов риска на состояние здоровья. Учет психологических факторов может улучшить вторичную профилактику при заболеваниях сердца.

Принципы коррекции психологических факторов риска основаны на результатах клинических исследований, оценивавших особенности поведения, реакцию на стресс и воздействие фармакологических препаратов. Однако остаются нерешенными следующие проблемы: как и когда проводить скрининговое обследование, направленное на выявление психологических факторов, какие методы коррекции выбрать и когда начать лечение для уменьшения неблагоприятного влияния психологических факторов на исходы заболевания, какие методы терапии предпочтительны для данного пациента.

Эта глава посвящена особенностям психологического статуса при заболеваниях сердца, а также последствиям влияний психологических состояний на сердечно-сосудистую систему. Особое внимание уделено депрессии, тревоге, социальной изоляции, состоянию здоровья и D типу личности. В главе обсуждаются биологические и поведенческие механизмы, которые могут влиять на взаимодействие между психологическими факторами и заболеваниями сердца. Кроме того, в главе приведены данные клинических исследований, в которых проанализировано влияние фармакологических и немедикаментозных методов на психологические факторы риска. Будут рассмотрены методы диагностики и терапии пациентов, чей психологический профиль может увеличить риск неблагоприятного течения ССЗ.

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика и лечение ССЗ может иметь серьезные психологические последствия. Это документально подтверждено у пациентов с ИБС (см. главы 16 и 17), ХСН (см. главу 23) и некоронарным атеросклерозом (см. главу 36), а также в контексте инвазивного лечения заболеваний сердца, в том числе коронаропластики (см. главу 16), АКШ (см. главу 17), трансплантации сердца, ИКД (см. главу 30). Важно отметить, что имеются большие индивидуальные различия в реакции на стрессовую ситуацию и состоянии здоровья.

ДЕПРЕССИЯ

Депрессия - одно из наиболее изученных психических нарушений при ССЗ [5, 8, 9]. Клиническая депрессия характеризуется подавленным настроением или снижением интереса к повседневной деятельности (сохраняющихся в течение 2 нед), в сочетании по меньшей мере с четырьмя следующими дополнительными симптомами: потеря веса, проблемы со сном, усталость, психомоторная заторможенность или беспокойство, чувство вины или никчемности, проблемы с концентрацией внимания, и суицидальными мыслями [10]. Помимо клинической депрессии как психического расстройства, пациенты могут также испытывать симптомы депрессии, не переступая порог депрессивного расстройства. Однако типичные симптомы депрессии, такие как печаль и чувство вины, обычно не характерны для кардиологических больных, скорее, они могут жаловаться на атипичные симптомы, такие как тревога и чувство недоумения [11].

Распространенность депрессии у больных стенокардией выше, чем среди населения в целом, и составляет 15-25% [12] и, по оценкам, несколько выше (т.е. 30%) для депрессивных симптомов [13]. Депрессия - также общая проблема у больных ХСН [14]. Депрессия может быть реактивной у одних пациентов и более устойчивой у других. Соответственно, могут быть использованы стандартизированные опросники и анкетирование для оценки депрессивных расстройств и симптомов депрессии [15]. Однако в двух последних докладах сформулированы противоречивые рекомендации в отношении диагностики депрессии: в материалах одного предлагается обычное

наблюдение депрессии у больных ИБС [5], в то время как другой заключает, что существует незначительное влияние мониторинга депрессии на улучшение течения ССЗ [8].

Помимо депрессии одним из нарушений психологического функционирования бывает астения, которая характеризуется чувством усталости, раздражительности и деморализации, что, в свою очередь, может неблагоприятно влиять на клинический исход [16]. Помимо широкого спектра депрессивных симптомов, врачи должны осознавать роль таких специфических симптомов депрессии, как чувство безнадежности [17] и ангедония, или относительно сниженное настроение [18]. Все эти специфические симптомы могут негативно сказаться на течении ССЗ [17, 18].

Последние данные свидетельствуют, что депрессия не гомогенная диагностическая категория у сердечно-сосудистых пациентов, она может включать отчетливо различные подтипы. Предложено считать, что некоторые проявления депрессии могут фактически отражать тяжесть заболевания сердца [19]. Кроме того, в последних исследованиях не удалось найти связь между депрессией и прогнозами последующих ИМ [20], или было установлено, что эта связь может быть ограничена первичной депрессией [21] и соматическими симптомами [19], но не повторяющейся депрессией или аффективными симптомами. При депрессии, как и при ХСН, присутствуют признаки усталости и недомогания, и это совпадение симптомов представляет дополнительную интересную область для изучения (диагностики). Наконец, есть некоторые основания полагать, что депрессия у постинфарктных больных не сопровождается негативным восприятием окружающей действительности, которое является типичным для психиатрического депрессивного расстройства [22]. Мы увидим далее, что депрессия имеет биологические и поведенческие проявления, такие как агрегация тромбоцитов, нарушение сердечного ритма, низкая приверженность лечению, что может оказать неблагоприятное влияние на прогноз.

ТРЕВОГА

В отличие от депрессии, тревогу у пациентов медицинские работники часто недооценивают и игнорируют [23-26]. Тревога - отрицательная эмоция, которая появляется в связи с предполагаемой опасностью и характеризуется невозможностью предсказать или контролировать угрожающую ситуацию [23]. Тревожным пациентам будущее чаще всего представляется угрожающим, и они могут опасаться, что будут не в состоянии контролировать его. Хотя тревога является нормальной реакцией на острую сердечную боль и подталкивает человека искать соответствующую медицинскую помощь, стойкая тревога имеет негативные последствия, в том числе трудности в соблюдении режима лечения [23] и усиление сердечной симптоматики [24]. Тревога и депрессия, как правило, сочетаются у постинфарктных больных [11, 15, 24, 27, 28], и скрининг тревожных пациентов может помочь выявить людей с риском постинфарктной депрессии [11].

Тревога - частое явление среди людей с ССЗ, ее распространенность составляет 70-80% у пациентов, которые перенесли острый сердечный приступ, и 20-25% у больных с сердечной патологией со стойкими проявлениями тревоги в долгосрочной перспективе [23]. Более 30% пациентов испытывают тревогу после ИМ [24], и она часто бывает общим негативным эмоциональным состоянием у больных с ХСН [14].

Существуют данные, позволяющие предположить, что тревожные состояния у некоторых кардиологических больных могут привести к психомоторному возбуждению и связанному с этим увеличению сердечно-сосудистого риска. У пациентов, которые выживают после ОКС (см. главу 16), тревога ассоциирована с увеличением числа осложнений в стационаре, таких как аритмия и ишемия миокарда [29], и с повторной госпитализацией при амбулаторных посещениях кардиолога после выписки из больницы [25].

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Паническое расстройство - более специфическое проявление тревоги; квалифицируется как форма психического расстройства, которое связано с периодами интенсивной тревоги. В одном из исследований паническое расстройство выявлено у 9% амбулаторных больных ХСН [30], в то время как другое исследование показало, что около 38% пациентов жалуются на боль в груди, перенесенную во время панической атаки [31]. Женщины, а также пациенты с низким уровнем образования могут относиться к категории лиц с повышенным риском коморбидного панического расстройства [30, 31]. Паническое расстройство оказывает значительное негативное влияние на качество жизни больных ХСН, особенно с учетом деления по возрастным группам, полу и функциональному классу по классификации ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

(NYHA) [30, 31]. При длительном проспективном наблюдении показана также ассоциация паники с большей интенсивностью боли в груди и психологическим стрессом [31].

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

Больные ССЗ могут быть склонны к развитию посттравматического стрессового расстройства. Сердечный приступ потенциально опасен для жизни и, вероятно, вызывает психологическую реакцию, характеризующуюся гипервозбуждением, страхом и беспомощностью, которая, наряду с симптомами навязчивых идей и избегания, служит достаточным критерием, чтобы рассматриваться как диагноз [32]. Неудивительно, что посттравматическое стрессовое расстройство может развиваться в период после острого сердечного приступа, как ИМ или остановка сердца [33, 34]. Однако хронические сердечные расстройства, такие как ХСН, также можно квалифицировать как травматические, поскольку они влекут за собой *непрерывный* риск внезапной смерти, что можно квалифицировать как *хронический* стресс. Кроме того, установка ИКД может также быть психологически травмирующей [35]. Показатель распространенности посттравматических стрессовых расстройств колеблется в диапазоне от 8 до 32% у пациентов с ИМ, от 5 до 38% у переживших внезапную остановку сердца и от 8 до 18% у кардиохирургических пациентов [32].

Часто эти пациенты испытывают навязчивости и симптомы избегания, так же как и гипервозбудимость. В самом деле, гиперактивность симпатического и снижение парасимпатического сердечного контроля служат признаками посттравматического стрессового расстройства, тем самым обнаруживается связь посттравматических стрессовых расстройств с прогрессированием атеросклероза [32]. Избегающее поведение - общая особенность посттравматических стрессовых расстройств - также может вызывать несоблюдение режима приема лекарств, так как употребление лекарств может напомнить о травмирующем сердечном событии [36]. А несоблюдение режима приема лекарств, в свою очередь, может увеличить риск возникновения неблагоприятных клинических проявлений у больных с сопутствующим посттравматическим стрессовым расстройством. Поэтому вызывает сожаление, что посттравматическое стрессовое расстройство, как правило, игнорируют у таких больных [35].

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ

Социальные факторы, которые могут повлиять на психологическое состояние пациента, включают количество и частоту повседневных контактов (социальные связи), наличие и тип отношений (социальные отношения) и качество поддержки, оказываемой другими людьми (социальная поддержка) [37]. Отсутствие благоприятных социальных связей и отношений может привести к социальной изоляции. Несколько лет назад Руберман (Ruberman) и его коллеги отметили потенциальную важность социальной изоляции для клинического течения заболевания у постинфарктных больных [38].

Социальное торможение (тенденция препятствовать самовыражению в социальном взаимодействии) и социальное расторжение (тенденция избегать социальных контактов) относятся к личным качествам, которые могут predispose к социальной изоляции. Обе эти черты связаны с повышенным риском ССЗ [39, 40]. Мнение о том, что социальная изоляция может иметь отрицательные последствия у больных ИБС, подтверждено исследованиями с животными [41] и людьми [42], в которых показано, что изоляция связана с повышенной физиологической реактивностью при стрессе. Примечательно, что кардиологическая реабилитация может предоставить возможность социального взаимодействия и взаимной поддержки у социально изолированных больных [37].

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

Состояние здоровья относится к последствиям заболевания на функционирование пациента [43]. Учитывая, что понятие "состояние здоровья" включает целый ряд проявлений заболевания, в том числе симптомы и ограничения физических возможностей, понятие качества жизни (расхождение между фактическим и желаемым), статус здоровья часто используют в качестве главного показателя [44, 45]. Поскольку существует большое расхождение между оценкой врача и оценкой пациента симптомов нагрузки и физического состояния, врачи вынуждены полагаться на стандартизованные показатели состояния здоровья с тем, чтобы точно оценить статус здоровья пациента [43, 46]. Примером часто используемого способа неспецифической оценки качества жизни является методика SF-36, оценивающая общее физическое и психическое здоровье [47]. The Seattle Angina Questionnaire (SAQ, Сиэттлский опросник по стенокардии), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ, Канзасский опросник кардиомиопатий) и Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ, Миннесотский опросник качества жизни при СН) служат

примерами часто используемых специфических методов оценки состояния здоровья при ИБС (SAQ) и XCH (KCCQ, MLHFQ) [44, 48].

Стандартизированная оценка состояния здоровья предложена в качестве дополнения к текущей оценке кардиологического статуса как средство повышения качества ухода за пациентами [43, 49]. Важно отметить, что показатели состояния здоровья не только являются суррогатными маркерами для стандартных диагностических оценок сердечного статуса, но и составляют важный инструмент для мониторинга пациентов в обычной клинической практике, для изучения результатов в ходе клинических исследований и, в конечном счете, повышения эффективности принятия решений по поводу лечения [44, 50].

Рассказ пациента о субъективных физических и психических ощущениях - показатель ограничений, обусловленных тяжестью сердечной патологии, который тесно связан с психологическим статусом больного. Неудивительно поэтому, что депрессия коморбидна плохому состоянию здоровья у сердечных больных [51, 52]. В 2005 г. рабочая группа по результатам исследований в области ССЗ Национального института сердца, легких и крови в США констатировала, что основная цель в "пациент-центрированном" подходе к лечению заключается в выявлении детерминант состояния здоровья [45]. Что касается этого вопроса, тип личности пациента служит определяющим фактором для больших индивидуальных различий в состоянии здоровья и психологических расстройствах. Этот вопрос будет обсуждаться более подробно в следующих разделах.

ТИП D ЛИЧНОСТИ

Пациенты, перенесшие ССЗ, значительно различаются в личностных особенностях и уязвимости к психологическим стрессам, большая часть этих индивидуальных различий может влиять на физическое и психическое состояние здоровья. За многие годы были изучены различные черты личности в связи с риском соматического заболевания [53]. Что касается ССЗ, первоначально исследователи сосредоточились на поведенческой модели типа А (характеризующейся агрессивностью), но в связи со смешанными выводами в исследовании личности типа А стало бессмысленным изучение остальных типов [54]. После исследования типа А изучение роли личности сконцентрировалось главным образом на специфических чертах, таких как агрессивность [55]. Однако в последние годы, с введением в клиническую практику понятия проблемных черт характера или личности типа D [56], возобновился интерес к роли личности [54, 57].

СТРУКТУРА ЛИЧНОСТИ ТИПА D

Тип D личности определяется сочетанием двух нормальных и стабильных черт; пациенты типа D имеют повышенную оценку по двум пунктам: отрицательная возбудимость (тенденция испытывать негативные эмоции) и в то же время социальное торможение (тенденция сдерживать самовыражение) (табл. 35.1). Этот тип личности может быть оценен по стандартизированной и валидизированной шкале типа D (DS14), которая состоит из семи пунктов измерения отрицательной возбудимости (например: "Я часто чувствую себя несчастным") и семи пунктов измерения социального торможения (например: "Я закрытый человек") [58]. Шкала DS14 представлена в разделе о клинических проявлениях (см. табл. 35.9). Пациенты типа D, имеющие значения ≥ 10 по обеим чертам, как правило, испытывают прилив негативных эмоций, таких как тревога, снижение настроения, раздражительность, и в то же время не делятся этими чувствами с другими людьми из-за боязни их отрицательной реакции.

Таблица 35.1. Определение типа личности

	Индивидуальности	
	Отрицательная возбудимость	Социальное торможение
Определение	Тенденция испытывать негативные эмоции во времени / ситуации	Тенденция к подавлению эмоций и поведения в социальном взаимодействии
Профиль	Часто чувствует себя несчастным, пессимистичным; беспокоен, склонен к раздражению; присутствуют симптомы депрессии и тревоги	Чувствует себя небезопасно в социальном взаимодействии; стремится к закрытости и защищенности; избегает критики со стороны других
Оценка	Оценка ≥ 10 в подразделе отрицательной	Оценка ≥ 10 в подразделе социальной

	возбудимости по DS14	замкнутости по DS14
Критерии	Пациентов, имеющих повышенные оценки по обеим шкалам, классифицируют как тип личности D	

Распространенность типа D колеблется от 25 до 33% при различных ССЗ, включая ИБС, ХСН, заболевания периферических артерий, реципиентов трансплантации сердца, а также у пациентов с угрожающей жизни аритмией, получающих ИКД-терапию [59].

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ТИПОМ D И ДЕПРЕССИЕЙ

Тип личности D принципиально отличается от депрессии и других показателей отрицательных воздействий, несмотря на некоторое дублирование [59, 60]. Главной отличительной особенностью типа D, наряду с другими отрицательными чертами, является хронизация, а также социальное подавление как основа типа D. Иначе говоря, структура обуславливает, каким образом пациенты справляются с негативными эмоциями, так как больные не раскрывают своих эмоций, а это не характерно для депрессии [58, 59]. В подысследовании Myocardial INfarction and Depression - Intervention Trial (MIND-IT, ИМ и депрессия - интервенционное исследование) 206 из 1205 пациентов с перенесенным ИМ (17%) соответствовали критериям депрессивного расстройства, а у 224 (19%) обнаруживали тип личности D. Примечательно, что только у одного из четырех проблемных пациентов были и депрессия, и тип личности D, в то время как у 74% выявлена одна из форм расстройства адаптации, депрессия или тип D (рис. 35.1).

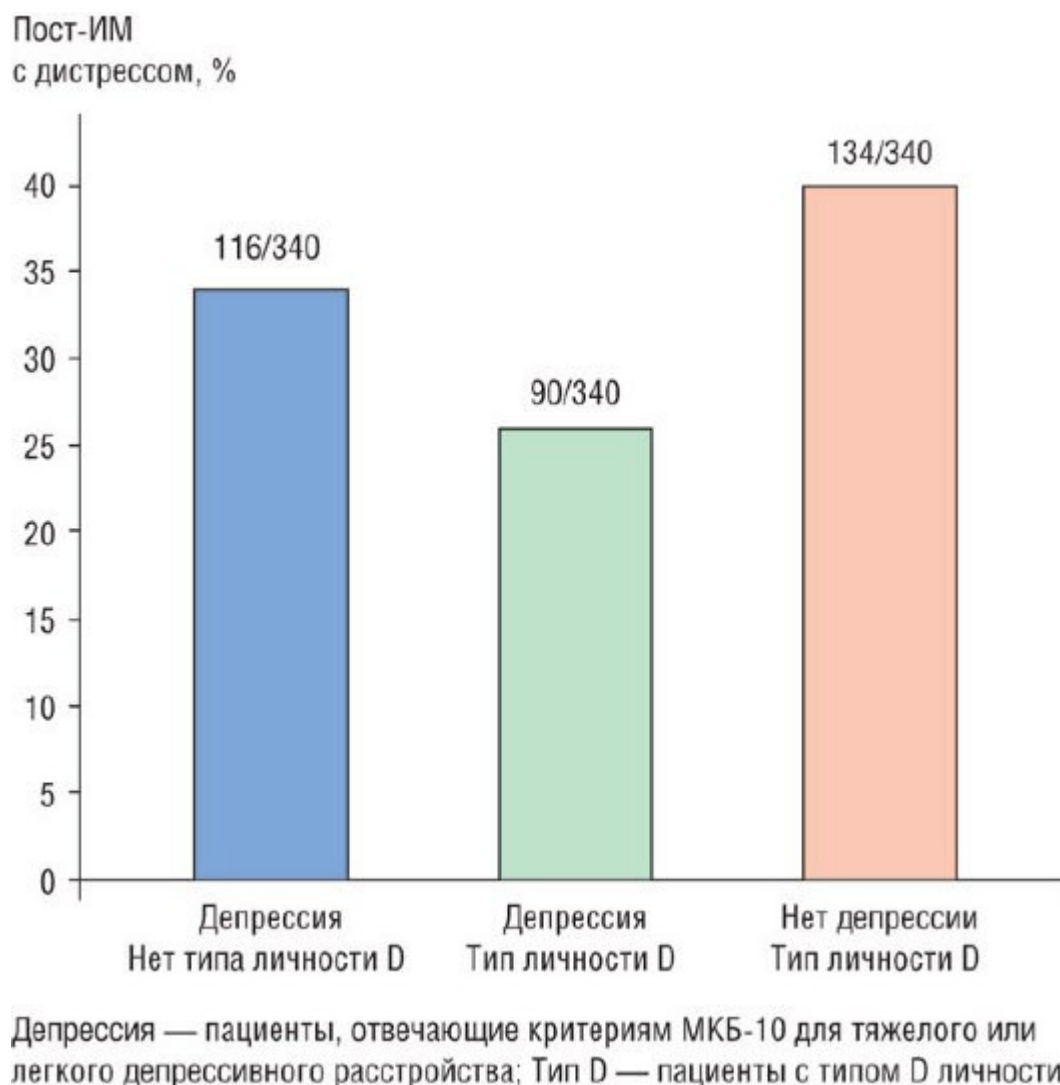


Рис. 35.1. Процентное соотношение пациентов с ИМ (n = 340), распределенное между депрессивным расстройством и типом D личности. Источник (с разрешения): Denollet J., de Jonge P., Kuypers A. et al. Depression and Type D personality represent different forms of

ВЛИЯНИЕ ТИПА D НА ДЕПРЕССИЮ, ТРЕВОГУ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

Психологические факторы риска часто сочетаются в рамках одной личности [6], и конструкция типа D специально разработана для выявления пациентов с риском сочетания таких факторов. Таким образом, пациенты с типом личности D имеют повышенную уязвимость к негативным последствиям, включая повышение уровня депрессии и тревоги. Они также чаще жалуются на плохое самочувствие и низкое качество жизни, которое не может быть объяснено тяжестью заболеваний, таких, например, как дисфункция ЛЖ, мультисосудистое заболевание и функциональный класс по NYHA [59]. Результаты совпадают при различных исследованиях и диагнозах болезней сердечно-сосудистой системы (включая ИБС, ХСН и некоронарный атеросклероз) и не зависят от применения таких современных видов лечения, как ангиопластика со стентированием или ИКД [59]. Обзор исследований [61-70] о влиянии типа D на состояние здоровья и качество жизни приведен в табл. 35.2, где показано, что независимые диапазоны риска колеблются в пределах от 2 до 7.

Таблица 35.2. Тип D личности и увеличение риска соматических нарушений

Авторы	Пациенты	Дизайн исследования	Скорректированный риск
Ишемическая болезнь сердца			
Al-Ruzzeh et al. [62]	437 АКШ	Перекрестное	ОШ 2,3-5,5
Denollet et al. [63]	319 ИБС	Проспективное	ОШ 2,2
Pedersen et al. [70]	692 ЧТА (стент, покрытый сиролимусом)	Проспективное	ОШ 1,60-3,99; физическая боль (SF-36): недостоверно
Pelle et al. [101]	368 ИБС (реабилитация)	Проспективное	Независимый предиктор ($p=0,001$)
Хроническая сердечная недостаточность			
Schiffer et al. [64]	84	Перекрестное	ОШ 3,3
Schiffer et al. [61]	166	Проспективное	ОШ 3,4-6,0; физические размеры: недостоверно
Трансплантация сердца			
Pedersen et al. [65]	186	Перекрестное	ОШ 3,5-6,1; физическая боль и общее состояние здоровья (SF-36): недостоверно
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор			
Pedersen et al. [66]	154	Проспективное	Независимый предиктор ($p < 0,001$)

Заболевание периферических артерий			
Aquarius et al. [67]	150 (+150 контроль)	Случай-контроль	ОШ 7,4 (общее качество жизни)
Aquarius et al. [68]	150	Проспективное	ОШ 3,9-8,6
Aquarius et al. [69]	203	Проспективное	ОШ 3,7-6,0

Примечание: ОШ - отношение шансов.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Психологические факторы влияют на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии, по меньшей мере, так же, как демографические и клинические факторы [9, 59]. Таким образом, добавление психологических факторов к традиционным биомедицинским факторам риска может способствовать увеличению риска у пациентов с сердечной патологией. Тем не менее все еще существуют некоторые пробелы в нашем понимании и концептуализации психологических факторов риска, в том числе, следует ли их рассматривать как *истинные* факторы риска или как маркеры риска - наиболее благоприятное время для наблюдения и выяснения, какие мероприятия могли бы способствовать уменьшению воздействия психологических особенностей на состояние здоровья [9]. Наиболее существенные психологические факторы, влияющие на состояние здоровья у пациентов с сердечной патологией, рассматриваются в следующих разделах.

ДЕПРЕССИЯ

Депрессия - частое сопутствующее расстройство при ИБС [71], сопровождаемое повышением смертности, заболеваемости, частоты повторных госпитализаций, расходов на лечение, а также низким качеством жизни и приверженности к лечению [9, 72-77]. Не только большое депрессивное расстройство, но и субклинический уровень депрессии может увеличить риск нежелательных клинических событий [9, 19, 77], с двукратным увеличением ассоциированного риска [9, 72-77]. Помимо этого существует множество свидетельств того, что конкретные симптомы депрессии могут оказывать разное воздействие на прогноз [17, 19], в то же время поиск наиболее опасных для сердца симптомов продолжается. Относительная важность вновь появившегося приступа по сравнению со стойкой депрессией как прогностического маркера также пока не установлена, так как результаты исследований на сегодняшний день противоречивы [21, 78-80]. Хотя принято считать, что депрессия у кардиологических пациентов имеет ту же форму, что и у психиатрических больных, предварительные данные показывают, что депрессия у сосудистых пациентов количественно и качественно отличается [22]. Постинфарктные больные с клинической депрессией имеют меньше когнитивных и эмоциональных нарушений, но больше соматических симптомов депрессии в отличие от психиатрических больных [22].

Депрессия, как прогностический маркер ССЗ, прежде всего изучена у пациентов с ИМ, но известно, что существует связь с неблагоприятными клиническими исходами у больных различными заболеваниями сердца, в том числе нестабильной стенокардией [77], пациентов после стентирования стентами с лекарственным покрытием [17], АКШ [78], больным с некоронарным атеросклерозом [81] и ХСН [14, 82]. Депрессия также обнаружена у пациентов с желудочковыми аритмиями и у больных с имплантированным ИКД [83]. Примеры последних обзоров и метаанализов о воздействии депрессии на прогноз приведены в табл. 35.3 [9, 14, 50, 73, 84-86].

Таблица 35.3. Примеры недавних обзоров и метаанализов, изучающих воздействие депрессии, тревоги и статуса здоровья на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний

Авторы	Год	Группа пациентов	Конечные точки
--------	-----	------------------	----------------

Депрессия			
Barth et al. [84]	2004	ИБС	Смертность
van Melle et al. [73]	2004	ИМ	Смертность, сердечно-сосудистые события
Rutledge et al. [85]	2006	ХСН	Смертность, госпитализация, клинические события; медицинские расходы; медицинское лечение
Nicholson et al. [9]	2006	ИБС	Смертность
Pelle et al. [14]	2008	ХСН	Смертность
Тревога			
Januzzi et al. [86]	2000	ИБС	Смертность, клинические события
Pelle et al. [14]	2008	ХСН	Смертность
Статус здоровья			
Mommersteeg et al. (50)	2009	ИБС и ХСН	Смертность, повторная госпитализация

ТРЕВОГА

Тревоге уделяют гораздо меньше внимания, чем депрессии, что отражается в малом количестве обзоров и метаанализов, исследующих данные о связи тревоги с прогнозом (см. табл. 35.3). Данные о роли тревоги как прогностического фактора противоречивы, но большинство исследований все-таки подтверждают связь между тревогой и неблагоприятными клиническими исходами [14, 24, 25, 28, 86, 87], а также удвоение ассоциированного риска в положительных исследованиях [86]. В недавнем исследовании [88] тревога оказалась независимым предиктором смертности после АКШ. Существует также доказательство того, что тревога связана с аритмическими осложнениями в условиях стационара [29], ростом затрат на лечение [25], плохим самочувствием и качеством жизни [87]; тревога может также способствовать росту воздействия депрессии на состояние здоровья [89]. Эти исследования проведены главным образом у больных с ОКС (см. главу 16) или ХСН (см. главу 23), в то время как исследований по поводу прогностической роли тревоги у больных с ИКД (см. главу 30) и некоронарным атеросклерозом (см. главу 36) немного.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Известно, что паническое расстройство также может быть связано с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с ССЗ, но результаты о влиянии на качество жизни более убедительны [30, 31], чем о влиянии на смертность [31]. Это продемонстрировано в двух недавно проведенных исследованиях на больных стенокардией [31] и ХСН [30].

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

Влиянию симптомов посттравматического стресса на состояние сердечно-сосудистой системы также уделено мало внимания, хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что посттравматическое стрессовое расстройство связано с повышенной заболеваемостью, ухудшением состояния здоровья и качества жизни и, вероятно, также с большим риском смертности [33, 34]. Недавнее исследование пациентов с ИКД дает более определенные

доказательства того, что симптомы посттравматических стрессовых расстройств значительно увеличивают риск смерти в отдаленном периоде вне зависимости от тяжести заболевания [35].

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ

Несколько лет назад Ruberman et al. отметили, что социально-изолированные пациенты после ИМ имели худшее течение восстановительного периода, чем больные с низким уровнем изоляции [38]. В последующие годы социальную изоляцию связывали с плохим прогнозом у кардиологических пациентов лишь в некоторых, но не во всех исследованиях [37, 90]. В целом, социальная изоляция увеличивает риск смертности в 2-3 раза, и исход хуже наиболее изолированных пациентов [37]. Недавний метаанализ показывает, что наличие партнера увеличивает шансы на участие в реабилитации [91], и это служит одним из механизмов, по которым социальная изоляция влияет на ССЗ.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

Собственная оценка состояния здоровья пациентом становится все более важным показателем конечного результата в сердечно-сосудистых исследованиях и критерием качества работы в клинической практике [45]. Накопленные данные также свидетельствуют, что низкая оценка пациентом состояния здоровья предсказывает неблагоприятный исход как при ИБС, так и при ХСН [50], а также у больных с ИКД [92]. Этот риск не зависит от традиционных биомедицинских факторов риска [50, 92]. Доказано воздействие состояния здоровья в большей степени на физический статус, чем на психический, как при ИБС, так и при ХСН [50]. Состояние здоровья, оцениваемое по специфической для определенных болезней анкете, имеет большее прогностическое значение по сравнению с состоянием здоровья, оцененным общими показателями. Учитывая это обстоятельство и факт частого несоответствия между оценкой состояния здоровья пациентов врачом в сопоставлении с их собственным ощущением [46], оценка пациентом здоровья приобретает возрастающее значение в клинической практике.

ТИП ЛИЧНОСТИ D

Показано, что личностные характеристики объясняют индивидуальные различия в состоянии здоровья больных соматическими заболеваниями, в том числе в начале и при дальнейшем течении заболевания сердца [53, 59]. Хотя ассоциаций между общими чертами поведения личности типа А со смертностью нет, есть некоторые доказательства того, что составляющие поведения личности типа А (в частности, агрессивность) оказывают неблагоприятное воздействие на течение ССЗ и способствуют ускорению атеросклеротического процесса [53]. С введением конструкции типа D в последние годы наблюдается повышенный интерес к роли личности при ССЗ [57].

Тип D связан с увеличением заболеваемости и смертности [27, 39, 56, 63, 93-97], при этом риск смертности увеличен в четыре раза (табл. 35.4). По данным исследования Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH, Исследование пациентов со стентированием с рапамицином в Роттердамской кардиологической больнице), несмотря на оптимальное лечение и современное состояние оперативной кардиологии, смертность и частота нефатального ИМ уже на 9-м месяце (т.е. 15 мес после стентирования) ассоциирована с типом D (рис. 35.2) [94]. Более поздние исследования показали, что воздействие типа D на прогноз может быть в большей степени связано с комбинацией двух составляющих типа D - отрицательной возбудимостью и социальной отчужденностью, чем с типичными чертами [39]. Риск, который определяет тип D, не зависит от стандартных факторов, в том числе дисфункции ЛЖ и мультисосудистого заболевания, что свидетельствует о следующем: более высокий риск смертности у пациентов с этими персональными склонностями не может быть связан только с тяжелой соматической патологией [56, 59].

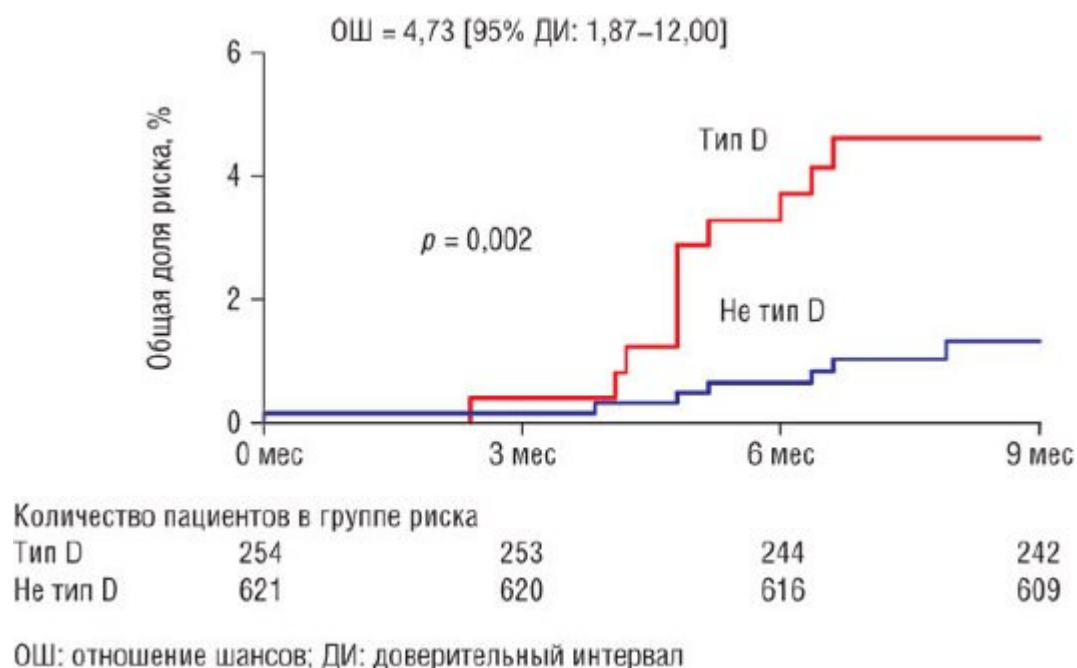


Рис. 35.2. Тип D личности и 9-месячный кумулятивный риск смерти или ИМ после ЧТА.
Источник (с разрешения): Pedersen S.S., Lemos P.A., van Vooren P.R. et al. Type D personality predicts death or myocardial infarction after bare metal stent or sirolimus-eluting stent implantation: a Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry substudy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 997-1001.

Таблица 35.4. Тип личности D и неблагоприятные клинические исходы

Авторы	Год	Заболевание	Длительность наблюдения	Конечная точка	Скорригированное ОШ/ОР
Denollet et al. [56]	1996	ИБС	6-10 лет	Сердечная смертность	3,8
Denollet et al. [63]	2000	ИБС	5 лет	Сердечная смертность, ИМ	8,9
Denollet et al. [147]	2006	ИБС	9 мес	Смертность от всех причин, ИМ, ЧТА или АКШ	2,9
Denollet et al. [93]	2008	ИБС	5-10 лет	Смертность от всех причин, ИМ	4,6
Pedersen et al. [94]	2004	ИБС	9 мес	Смертность от всех причин, ИМ	5,3
Pedersen et al. [95]	2007	ИБС	2 года	Смертность от всех причин, ИМ	2,5
Denollet et al. [27]	1998	ХСН	6-10 лет	Сердечная смертность, ИМ	8,2
Denollet et al. [96]	2007	ТС	5,4 года (в среднем)	Смертность от всех причин, ранняя или более серьезная реакция отторжения	6,8

Aquarius et al. [97]	2008	АНК	4 года	Смертность от всех причин	3,5
----------------------	------	-----	--------	---------------------------	-----

Примечания: ОШ - отношение шансов; ОР - относительный риск; АНК - атеросклероз сосудов нижних конечностей; ТС - трансплантация сердца.

Недавно было показано, что помимо отдельных черт личности, типа нейротизма, тип D в целом имеет дополнительную предсказательную значимость в отношении смертности: "Это повышает вероятность того, что, возможно, этот тип [т.е. тип D] воплощает в себе уникальную информацию, относящуюся к здоровью, которая не охвачена множественными номинальными чертами"[98]. Важно отметить, что тип личности D, по некоторым данным, превосходит депрессию как предвестник неблагоприятного прогноза [99].

НЕЗАВИСИМЫЙ РИСК ИЛИ СМЕШАННЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ?

Несмотря на взаимосвязь между психологическими факторами с одной стороны и смертностью и заболеваемостью при ИБС с другой, ведутся споры о том, оказывают ли психологические факторы независимый эффект, или их влияние может быть смешано с имеющимися соматическими, такими как дисфункции ЛЖ. Если это верно, то вывод следующий: психологические факторы предсказывают прогнозы (диагнозы) в большей степени из-за их пересечения с основными болезнями сердца, и некоторые из этих психологических проявлений (например, депрессии) могут возникать вторично по отношению к ИБС, так как данные пациенты более тяжело переносят болезнь.

Результаты на сегодняшний день неоднозначные, в особенности в том, что депрессия может быть связана с соматическими симптомами [19, 100-102], а личностные факторы, такие как тип D, кажутся менее относящимися к такому смешиванию [100, 102, 103]. Вызывает недоумение, однако, что психологические факторы предсказывают сердечно-сосудистый прогноз, несмотря на изменение методов оценки тяжести заболевания. Единственным правдоподобным объяснением является то, что существует один психологический фактор, который увеличивает риск неблагоприятных исходов и не зависит от соматических симптомов и серьезности заболевания [19].

Другой вопрос связан с тем, могут ли психологические факторы быть непосредственными критериями риска прогрессирования ИБС в истинном смысле слова, или же они только маркеры риска, которые отражают причинно-следственную связь между третьей переменной и сердечным прогнозом. Для того чтобы быть фактором риска, психологический фактор должен соответствовать как минимум следующим критериям [59, 104]:

1. Давать независимый риск прогноза при условии возрастания риска смертности, пропорционального возрастанию величины фактора риска, наподобие зависимости типа "доза-ответ".
2. Зависимость "доза-ответ" должна быть подтверждена различными исследованиями, проведенными или в одной стране, или в нескольких.
3. Фундаментальные и клинические исследования должны установить, по какому механизму действует фактор риска.
4. Должно быть показано с применением рандомизированного контролируемого клинического исследования, что уменьшение фактора риска приводит к соответствующему увеличению выживаемости.

Принимая во внимание эти критерии, даже депрессии - психологическому фактору, который наиболее значим при сердечно-сосудистых исследованиях, не гарантировано статуса фактора риска, особенно учитывая, что рандомизированные контролируемые поведенческие и фармакологические исследования, такие как ENRICH (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial, Улучшение восстановления при ИБС) и SADHART (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial, Сердечный приступ и антидепрессант сертралин), были не в состоянии изменить воздействие депрессии на выживаемость, несмотря на некоторое сокращение депрессивной симптоматики [105, 106].

МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

Механизмы, связывающие психологические факторы, такие как стресс, депрессия, тревога и тип D личности, с сердечно-сосудистыми заболеваниями до конца не изучены. Тем не менее установлен целый ряд возможных механизмов как биологических, так и поведенческих, объясняющих связь между психологическими факторами и прогнозом.

Многочисленные биологические и поведенческие механизмы, которые могут рассматриваться как посредники между психологическими факторами и прогрессированием сердечного заболевания, по большей части разделены психологическими факторами, хотя большинство исследований посвящено изучению депрессии. Таким образом, в каждом из нижеследующих разделов будут обсуждены отдельные вероятные механизмы в совокупности, вместо того чтобы рассматривать каждый психологический фактор отдельно. Обзор всех предлагаемых механизмов приведен на рис. 35.3.

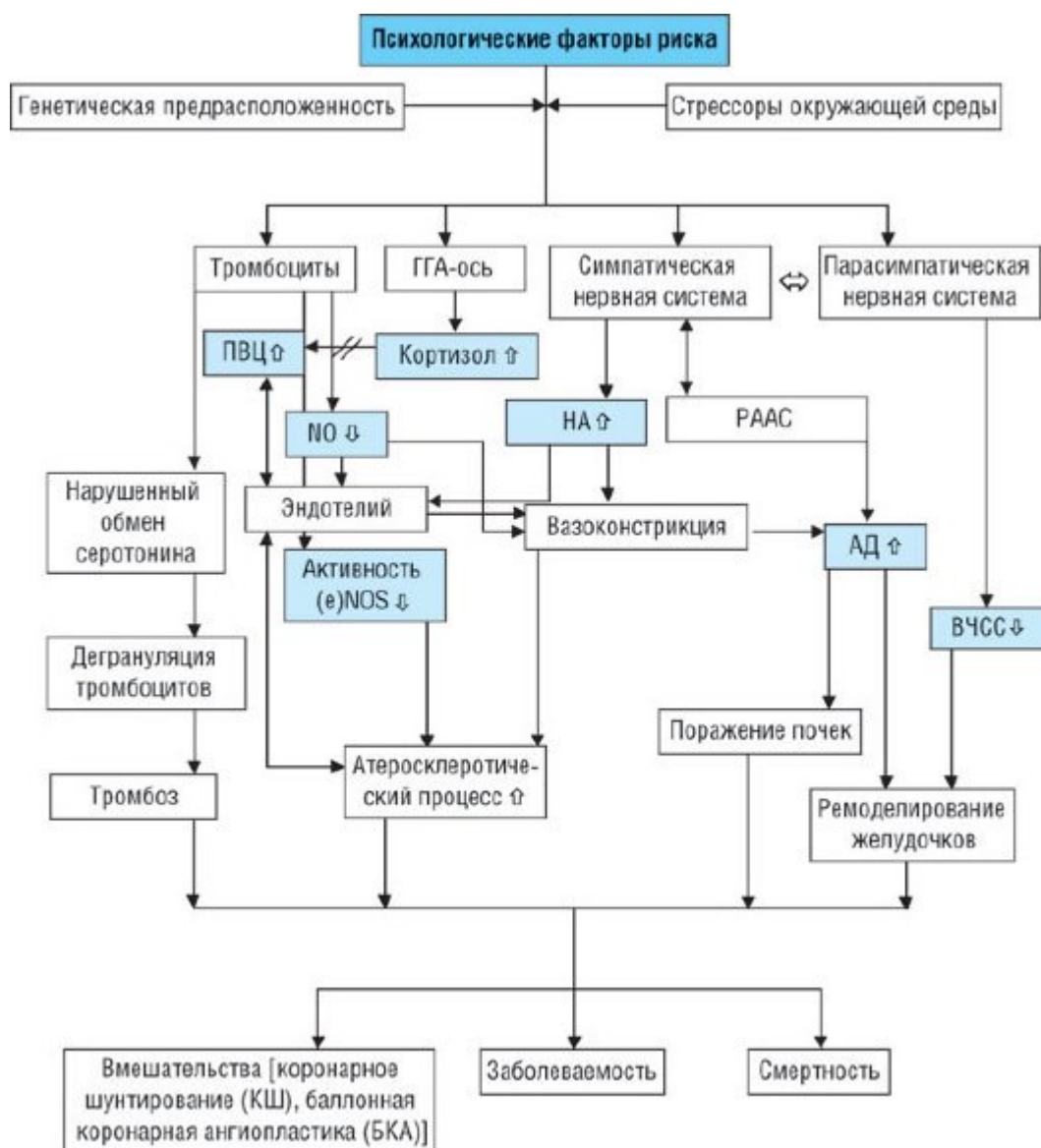


Рис. 35.3. Возможные механизмы, объясняющие взаимосвязь между психологическими факторами риска и прогрессированием ССЗ. (e)NOS (эндотелиальная) NO-синтаза; NO - оксид азота; НА - норадреналин; ПВЦ - провоспалительные цитокины; ВЧСС - вариабельность частоты сердечных сокращений; ГГА-ось - гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось; РААС - ренин- ангиотензин-альдостероновая система.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

КОРТИЗОЛ

Кортизол - конечный продукт гипоталамо-гипо-физарно-адреналовой оси, глюкокортикоид, играет важную роль в регуляции нормальных физиологических процессов и ключевую роль - в стрессовой реакции организма. При депрессии или вследствие продолжающегося воздействия стресса гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось может дать сбой, приводящий к хронически чрезмерной секреции кортизола. В ряде исследований гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему рассматривали в качестве механизма для объяснения взаимосвязи между депрессией и плохим прогнозом при ИБС, так как нарушения регуляции этой системы связаны с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как стеноз венечной артерии, висцеральное ожирение, высокое АД, повышение ЧСС, гиперхолестеринемия [107]. Исследования при стенокардии показали, что у пациентов с депрессией выявляется ослабленная обратная реакция и последовательная гиперактивность гипо-таламо-гипо-физарно-адреналовой оси [108]. Аналогичные выводы гиперактивности гипоталамо-гипо-физарно-адреналовой оси обнаружены и у кардиологических больных с типом личности D [109, 110].

АВТОНОМНЫЙ БАЛАНС

Современная литература свидетельствует о важности дисбаланса вегетативной нервной системы в пользу симпатической активации как фактора риска негативного сердечного прогноза и смерти [например, 111]. Одной из причин того, что депрессия увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, может быть снижение ВРС из-за уменьшения влияния блуждающего нерва, который, в свою очередь, может увеличить риск желудочковых аритмий. Аналогичным образом симпатическая гиперактивность может быть причиной повышения АД и возникновения ишемии миокарда в связи с вазоконстрикцией венечных артерий [112]. Депрессия у постинфарктных больных характеризуется снижением ВРС [113, 114], и, согласно одному из исследований, именно ВРС является одним из механизмов связи между депрессией и смертностью [115]. Необходимы дополнительные исследования для более полного понимания проблемы, так как недавние работы показывают, что ВРС связана только с соматическими, но не с когнитивными симптомами депрессии [114]. Другой показатель вагусного контроля - чувствительность барорецепторов, - как выяснилось в одном из исследований у постинфарктных больных [116], связана с высоким уровнем тревоги, но не депрессии.

Как тревога, так и депрессия связаны с отклонениями в продолжительности желудочковой реполяризации (например, удлинением интервала $Q-T$) и вариабельностью интервала $Q-T$ (V_{Q-T}), которые также связаны с увеличением риска внезапной смерти у кардиологических больных (см. также главу 30). Показано, что у больных гипертонической болезнью с тревогой присутствуют большие скорректированные интервалы $Q-T$ (с поправкой на ЧСС) по сравнению с пациентами без тревоги [117]. Кроме того, существуют убедительные доказательства, что депрессия влияет на увеличение интервалов $Q-T$ и V_{Q-T} у постинфарктных больных [118] и у психиатрических пациентов [119]. Люди с высоким уровнем невротизации также, вероятно, имеют большие интервалы $Q-T$ [120], что относит их к группе повышенного риска развития угрожающих жизни аритмий. Усиление аритмической активности, т.е. 24-часовые ЖЭС, связано с повышенным уровнем тревоги у постинфарктных больных в повседневной деятельности [121].

ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Другое объяснение повышенной заболеваемости и смертности у пациентов с коморбидными ИБС и депрессией касается нарушений функции тромбоцитов, таких как увеличение активности тромбоцитов или нарушение метаболизма серотонина в тромбоцитах, что приводит к повышению их агрегационной способности и способствует тромбозу [122]. Экспериментальные исследования показали, что депрессивные и тревожные симптомы связаны с повышением выработки Р-селектина тромбоцитов в ответ на острый стресс и с задержкой восстановления [123]. Снижение активности синтеза оксида азота (NOS) и уровня оксида азота (NO) в плазме - другие нарушения, найденные у депрессивных кардиологических больных. Эти нарушения могут способствовать повышению агрегации тромбоцитов и коронарной вазоконстрикции, увеличивая тем самым риск стенокардии и ишемии [124]. Существуют также доклинические данные, которые позволяют предположить, что мозговой NO заметно увеличивается при стрессе, тревоге и связанных с беспокойством расстройствах [125]. На сегодняшний день нет информации о плазменных уровнях NO у больных с сопутствующими тревогой и ИБС.

ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Дисфункция эндотелия, выражающаяся в вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, тромбозе и клеточной пролиферации сосудистой стенки, - признак раннего развития атеросклероза [126] (см. главу 16). Депрессия, как предстает, связана с эндотелиальной дисфункцией, и несколько исследований выявили нарушение поток-зависимой вазодилатации у депрессивных психиатрических пациентов [127], равно как и у больных ИБС с сопутствующей депрессивной симптоматикой [128]. Более того, повышенные уровни биомаркеров эндотелиальной дисфункции, таких как растворимый тканевой фактор, фактор Виллебранда и межклеточные растворимые молекулы адгезии-1, ассоциированы с посттравматическими стрессовыми расстройствами [129].

ИММУННАЯ ФУНКЦИЯ

Атеросклероз идентифицирован как воспалительный процесс [130], и у кардиологических больных с повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, повышен риск неблагоприятных клинических исходов [131]. Увеличение уровней провоспалительных цитокинов найдено также у больных ХСН, что предположительно связано с ремоделированием сердца. Больные ИБС и ХСН с диагностированной депрессией [108], типом личности D [132] или посттравматическим стрессовым расстройством [34] характеризуются повышением уровня провоспалительных цитокинов. Хотя усиление воспалительного процесса связано с неблагоприятным исходом, пока не доказано, что это подтверждает связь между психологическими факторами и прогнозом.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА ПРИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Существенный процент больных ИБС испытывает миокардиальную ишемию в ответ на психологический стресс, и у небольшой части пациентов ишемия, индуцированная этой нагрузкой, может возникать при отсутствии ишемии в ответ на физическую нагрузку или аденозиновый стресс-тест. Индуцированная ментальным стрессом ишемия служит независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода у больных ИБС, связанного с ИМ и смертностью [133]. Тревога выступает причиной увеличения случаев осложнений в стационаре после острого ИМ, в том числе ишемии миокарда [29]. В будущем исследователи должны выяснить, связаны ли обусловленные стрессом состояния, такие как депрессия и тип личности D, также с ишемией, вызванной умственным напряжением.

Эмоциональный стресс может привести к специфическому типу кардиомиопатии - кардиомиопатии Такотсубо (см. главу 18), также называемой синдромом "апикального раздувания". Кардиомиопатия Такотсубо - обратимая кардиомиопатия, вызываемая острым эмоциональным стрессом, таким как смерть члена семьи, конфликтная ситуация или стихийное бедствие, и характеризуемая симптомами ОКС и преходящими нарушениями движения верхушки сердца и МЖП при отсутствии обструктивного поражения венечных артерий. Данная кардиомиопатия наиболее распространена среди пожилых женщин в постменопаузе [134]. Результаты исследований выявляют несколько возможных патофизиологических механизмов, таких как коронарный мультисосудистый вазоспазм, повышенный уровень катехоламинов плазмы, повышение симпатического тонуса и нарушения коронарной микроциркуляции, хотя точная этиология и патофизиология остаются неизвестными [135].

ОБЩАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ УЯЗВИМОСТЬ

С точки зрения генетики такие заболевания, как ИБС, и такие факторы, как депрессия или особенности личности, рассматриваются как комплекс, подверженный влиянию многочисленных генов, оказывающих небольшие эффекты, влиянию их взаимодействия между собой и с окружающей средой. Исследования по генетике поведения показали предрасположенность к наследованию личностного типа D [136], депрессии и тревоги [137]. Общие генетические механизмы, лежащие в основе совместного возникновения болезней сердца и психологических факторов, исследованы только при депрессии, и, как показало большое исследование на близнецах, общие генетические факторы вносят существенный вклад в ковариации депрессии и ИБС [138].

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В дополнение к биологическим механизмам, рассмотренным в предыдущих разделах, есть и несколько поведенческих механизмов, связывающих психологические факторы с заболеваемостью и смертностью у кардиологических больных. К ним относятся низкий самоконтроль, плохая приверженность к лечению и реабилитации, а также образ жизни - курение,

неправильное питание и отсутствие физических нагрузок. Наиболее важные выводы представлены в следующих разделах, а также на рис. 35.4.



Рис. 35.4. Потенциальные поведенческие механизмы, объясняющие взаимосвязь между психосоциальными маркерами риска и прогнозом ССЗ.

НИЗКАЯ КОМПЛАЕНТНОСТЬ

Статистические данные ВОЗ показывают, что среди больных хроническими заболеваниями около 50% не следуют рекомендациям по профилактике или лечению. Это происходит по различным причинам, в том числе из-за побочных эффектов лекарств, но психологические факторы, такие как депрессия, тревога, фобии или торможение, могут также снижать комплаентность. Важным условием поддержания высокой комплаентности пациентов является ожидание положительного результата и эффекта от лечения. Депрессия может оказать неблагоприятное воздействие на эти ожидания и веру больного. Имеются данные о том, что депрессия связана с трехкратным увеличением риска несоблюдения режима лечения и с низким уровнем участия в реабилитации [139]. Посттравматические стрессовые расстройства также связаны с низкой приверженностью к лечению у больных ИМ, в результате чего увеличивается количество повторных госпитализаций [36]. У лиц с синдромом обструктивного ночного апноэ (фактор риска развития ССЗ) соблюдение режима лечения значительно ниже у пациентов с типом личности D по сравнению с остальными [140]. Таким образом, некомплаентность - важный поведенческий механизм у кардиологических больных, который служит одним из таких психологических факторов.

ОТКАЗ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Изменение поведения как средство вторичной профилактики при ИБС включает не только изменение образа жизни (см. главу 17), например прекращение курения и соблюдение диеты, но и коррекцию психологических факторов риска. Часто бывает трудно осуществить необходимые изменения в образе жизни после сердечного приступа. Причины отказа от такого изменения могут включать отсутствие социальной и образовательной поддержки [141]. Изменения в психическом здоровье в связи с заболеванием, т.е. усиление симптомов тревоги и депрессии, могут усилить нежелание или неспособность изменить образ жизни [139] (табл. 35.5).

Таблица 35.5. Почему больным и лицам с высоким риском сложно изменить образ жизни

Факторы, которые затрудняют изменения в образе жизни
Низкий социально-экономический статус
Кампании и программы по изменению образа жизни менее эффективны у людей с низким социально-экономическим статусом
Социальная изоляция
Люди, которые живут одни, более склонны вести нездоровый образ жизни. Кроме того, поддержка социальной сети имеет большое значение для изменения стиля жизни

Стресс
Хронический стресс (например, стресс на работе, семейный стресс, посттравматический стресс) приводит к тому, что люди пренебрегают здоровьем, не могут бросить курить, употреблять алкогольные напитки и изменить диету
Отрицательные эмоции
Депрессия, тревога, враждебность, посттравматический стресс и тип личности D оказывают негативное влияние на изменения в образе жизни, но соответствующее лечение может способствовать модификации образа жизни

Изменено (с разрешения): 2007 European guidelines on CVD prevention (Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14. - Suppl. 2. - P. 1-40.

НЕДОСТАТОЧНОЕ КОНСУЛЬТАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Пациенты типа D испытывают негативные эмоции, которыми они не делятся с окружающими. Недавнее исследование показало, что это отрицательно сказывается на поведении при лечении больных ХСН. Хотя эти пациенты испытывали больше сердечных симптомов и оценивали их как более беспокоящие по сравнению с пациентами не типа D, они с меньшей долей вероятности обращались за консультацией кардиолога или медицинской сестры при появлении симптомов [142]. Отказ от консультации был рассмотрен только у пациентов типа D, но не при беспокойстве или депрессии.

НЕДОСТАТОЧНОЕ УЧАСТИЕ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Преимущества реабилитации бесспорны, хотя лишь небольшое количество пациентов участвуют в ней. Тому есть множество причин, в том числе: социально-демографические факторы, низкий уровень дохода, одиночество, проживание вдали от объектов реабилитации, отсутствие привычки регулярного наблюдения и клинических факторов, таких как наличие более тяжелого заболевания и отсутствие активной поддержки врача [143, 144]. Как показывают исследования, психологические факторы также играют важную роль, т.е. пациенты, которые испытывают симптомы депрессии и тревоги, менее склонны к участию в реабилитации [143]. Следовательно, в клинической практике было бы целесообразно обсуждать барьеры пациента для участия в реабилитации, так как они могут включать психологические мотивы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ И ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Фармакологические меры направлены на лечение психических расстройств, таких как депрессия, а воздействия на поведение охватывают различные формы психотерапии для лечения, например, подавленного настроения, стресса или тревоги. Мероприятия часто проводят в контексте кардиологической реабилитации и включают диеты, отказ от курения и употребления алкогольных напитков, занятие физическими тренировками (см. главу 25). Ниже приведен краткий обзор влияния этих мероприятий на психологическое и сердечно-сосудистое здоровье. В табл. 35.6 суммированы все клинические исследования, обсуждаемые в этом разделе.

Таблица 35.6. Клинические исследования с целью оценки коррекции психосоциальных факторов сердечно-сосудистых заболеваний

Название исследования	Пациенты / критерии включения	Вмешательство	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки/основные результаты
Фармакологические (или смешанные)				

SADHART [106]	N = 369 ОКС пациентов с подтвержденным диагнозом БДР	Сертралин (СИОЗС) в гибких дозах (50-200 мг/сут) (n = 186) или плацебо (n = 183) за 24 нед	ФВ ЛЖ Никаких существенных изменений в ФВ ЛЖ	Кардиологические показатели (интервал Q-T, предвозбуждение желудочков), депрессия. Никаких различий между сертралином и плацебо
CREATE [145]	N = 284 больных ИБС с диагнозом текущего БДР	Интерперсональная терапия, направленная на лечение депрессии и социальной поддержки против клинической терапии и циталопрама (СИОЗС) по сравнению с плацебо	Сокращение депрессии, серьезных нежелательных явлений. Лечение циталопрамом значительно сократило депрессию (величина эффекта = 0,33). Недостаточное число побочных эффектов для анализа	Сокращение социальной поддержки. Лечение циталопрамом значительно расширило воспринимаемую социальную поддержку
MIND-IT [146]	N = 190 больных после ИМ против 130 пациентов после ИМ с подтвержденным БДР диагнозом (по Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)	Миртазапин по сравнению с плацебо + обычное лечение в течение 24 нед. В случае отказа или непредставления ответов - открытое назначение циталопрама	Сердечно-сосудистые осложнения, функциональный статус. Никакого достоверного воздействия лечения на частоту сердечно-сосудистых событий	Симптомы депрессии, жалобы на здоровье, качество жизни. Никаких существенных различий между пациентами в отношении депрессивных симптомов, жалоб на здоровье, инвалидность и качество жизни
Поведенческие				
EXIT [148]	N = 710 больных после ЧТА с астенией (M≥7)	Еженедельные групповые занятия (первые 10 нед), затем 4 ежемесячных сессии с упором на снижение стресса и враждебности	Истощение жизненной энергии, количество новых сердечных событий и новых поражений коронарного русла. Астения (отношение шансов = 0,44) и возникновение новых поражений коронарного русла (относительный риск = 0,34) уменьшилась у	—

			пациентов без ИБС в анамнезе. Без влияния на частоту новых коронарных событий	
CREATE [145]	N = 284 больных ИБС с диагнозом текущего БДР	Интерперсональная терапия, направленная на лечение депрессии и увеличение социальной поддержки против фармакотерапии циталопрамом (СИОЗС) по сравнению с плацебо	Сокращение депрессии, серьезных нежелательных явлений. Интерперсональная терапия не лучше обычной терапии для снижения депрессии. Недостаточное число побочных эффектов для анализа	Сокращение социальной поддержки. Никаких различий между лечением и контролем в отношении социальной поддержки
ENRICHD [105]	N = 2481 пациент, перенесший острый ИМ, диагноз БДР, легкая депрессия, БДР на протяжении жизни или дистимия, и / или ENRICHD критерии низкого восприятия социальной поддержки	Компьютерный тренинг, направленный на коррекцию депрессии и низкое восприятие социальной поддержки против обычного лечения	Композитная конечная точка смерти или рецидива несмертельного ИМ. Никаких различий в отношении выживаемости без сердечно-сосудистых событий между лечением и контролем	Изменения в депрессии или в социальной поддержке. Улучшение депрессии и улучшение социальной поддержки по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), хотя этот эффект уменьшается со временем и по состоянию на 30 мес преимущество в пользу вмешательства исчезает

Примечания. Показаны исследования только после 2000 г., для полного обзора этих исследований см. метаанализ [151]. БДР - большое депрессивное расстройство; СИОЗС - селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Среди имеющихся антидепрессантов чаще всего используют трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако пациенты с сердечной патологией плохо переносят лечение трициклическими антидепрессантами, поэтому их назначения следует избегать. С другой стороны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не оказывают нежелательных сердечно-сосудистых эффектов при ИМ, нестабильной стенокардии и ХСН и использовались в нескольких клинических исследованиях для оценки их влияния на депрессию в данных группах пациентов. Основные результаты приведены в табл. 35.6. В целом два исследования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SADHART и CREATE) показали, что, хотя лечение ими безопасно, оно не очень эффективно в лечении депрессии у кардиологических больных [106, 145]. MIND-IT - другое клиническое исследование, оценивающее действие миртазапина, являющегося нетрициклическим антидепрессантом, на неблагоприятные

клинические исходы и долгосрочные депрессии у больных, перенесших ИМ. Выводы этого исследования по существу аналогичны результатам SADHART и CREATE. Показано, что хотя миртазапин безопасен для кардиологических больных, тем не менее он не оказывает влияния на частоту повторных сердечно-сосудистых событий, при этом не было выявлено достоверных различий между пациентами, получавшими миртазапин и обычное лечение в отношении депрессивных и соматических симптомов или качества жизни [146].

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

За последние десятилетия стало очевидным, что психологические факторы могут оказать негативное воздействие на кардиологический прогноз. Совсем недавно в нескольких клинических исследованиях было изучено, приведет ли к улучшению сердечного прогноза вмешательство в области поведенческих компонентов.

ДЕПРЕССИЯ И АСТЕНИЯ

Два поведенческих исследования изучали воздействие когнитивно-поведенческой терапии и интерперсональной психотерапии (interpersonal psychotherapy, IPT) на депрессивные и неблагоприятные сердечные симптомы или смерть у кардиопациентов [105, 145]. Результаты этих исследований как минимум противоречивы. В ходе исследования ENRICHD [105] вмешательство достоверно снизило уровень депрессии, в то время как в исследовании CREATE [145] межличностная терапия не была эффективнее обычного клинического ведения больных с точки зрения уменьшения депрессии. Оба исследования не смогли положительно повлиять на частоту основных сердечно-сосудистых событий или летальность (см. табл. 35.6).

Астения, которая характеризуется триадой симптомов, а именно: чувством чрезмерной усталости, раздражительности и деморализации, - стала целью изучения в исследовании EXIT (Exhaustion Intervention Trial, Исследование воздействия на астению), сосредоточившегося на сокращении стресса и коррекции враждебности. Результаты показали, что астения и возникновение новых симптомов уменьшились у пациентов, перенесших ЧТА без предшествующего анамнеза ИБС, но не у больных с предшествующим анамнезом. Не было обнаружено никакого эффекта лечения в отношении новых коронарных событий.

ТРЕВОГА

Исследования, сосредоточенные на лечении тревоги, прежде всего проведены у больных с ИКД, используя компьютерные тренинги, реабилитацию или поддержку по телефону в качестве основы для лечения или в комплексе мероприятий. Эти исследования произведены в небольших масштабах и основаны только на результатах, полученных со слов пациентов, и нет доступных данных, способных убедительно показать, отразилось ли вмешательство на результатах лечения. Все вмешательства у больных с ИКД, похоже, увенчались успехом в снижении уровня тревоги, хотя компьютерные тренинги и реабилитация показали самый существенный и стабильный эффект.

Таким образом, поведенческие вмешательства представляют некоторую эффективность в снижении уровня психологических симптомов, таких как депрессия и астения. Хотя мероприятия, похоже, не влияют на прогноз в целом, последние данные выявляют некоторые существенные связи, например, между более серьезными, стойкими депрессиями и смертностью [150]. Поэтому важно обратить внимание на эти исследования, а не умалять их значение из-за неожиданных результатов.

ПОДХОД К УСТРАНЕНИЮ СТРЕССОВ

Управление стрессом использует специфические поведенческие когнитивные стратегии, чтобы помочь пациентам сократить уровень стресса. Стратегии включают тренировку релаксации, когнитивные методы и техники и/или применение "обучающих копинг-стратегий", которые будут использоваться в периоды стресса. Эти упражнения могут быть использованы отдельно или в контексте реабилитации и направлены на улучшение уровня морального состояния и функционирования, а также облегчения страданий пациента.

В многочисленных исследованиях изучалась эффективность релаксационной терапии, и их результаты всесторонне рассмотрены в ряде обзоров и метаанализов [151, 152]. Результаты метаанализов показали, что если вмешательство было успешным в уменьшении психологического стресса, то риск смертности в период до 2 лет сокращался на 28%. Однако, при учете половых различий, достоверный результат обнаружен только у мужчины, но не у женщин. Все чаще программы управления стрессом отслеживают маркеры сердечно-сосудистого риска, которые

показывают, что контроль стресса снижает сердечно-сосудистый риск за счет уменьшения ЧСС и стресс-индуцированных нарушений региональной сократимости миокарда, а также путем увеличения ВРС и поток-зависимой вазодилатации [например, 153]. Снижение стресса, по-видимому, не влияет на уровень АД [151].

В дополнение к программам управления стрессом в реабилитации все чаще применяют биологическую обратную связь. По существу, биологическая обратная связь пытается регулировать влияние вегетативной нервной системы на сердце. До сих пор не проведено рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность биологической обратной связи на уменьшение психологического напряжения и сердечно-сосудистого риска [154].

Показано, что многофакторная программа реабилитации, в которую также включено психологическое вмешательство, успешна в улучшении как эмоционального функционирования, так и долгосрочного прогноза в течение 9 лет проспективного наблюдения [155]. Эта программа сфокусирована на уменьшении стресса, умении с ним справляться, обучении отстаивания своего мнения, и, в зависимости от потребностей пациента, отдельной психологической терапии, использующей компьютерные обучающие методики, чтобы справляться с хроническим стрессом и напряженностью, депрессией, беспокойством, невыражением эмоций, враждебностью и раздражительностью, проблемами с партнером.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Психологические факторы у больных ИБС играют важную роль в клинической практике и лечении пациентов. Мы можем иметь дело с целым рядом неизвестных факторов, двумя наиболее важными обстоятельствами, в отношении которых являются: 1) психологические факторы могут не быть факторами риска в истинном смысле этого слова, но при этом быть маркерами риска основных сердечно-сосудистых осложнений, поскольку лежат на пересечении причинно-следственных связей, обусловленных другими переменными; и 2) психологические факторы трудно модифицировать, по крайней мере, настолько, чтобы повлиять на выживаемость, как это было показано в клинических исследованиях, ориентированных на депрессию [105, 106, 145].

Кроме того, свидетельства целесообразности проведения рутинного скрининга с целью выявления депрессии у больных ИБС противоречивы, по крайней мере, если речь идет об улучшении сердечно-сосудистого прогноза [5, 8]. Независимо от этого, существуют достаточные и убедительные данные, доказывающие, что психологические факторы связаны с множеством неблагоприятных последствий у больных ИБС (табл. 35.7). Кроме того, такие расстройства, как депрессия и тревога, являются серьезными и отягчающими состояниями, оказывающими существенное влияние на качество жизни, и это служит достаточным основанием для того, чтобы принимать психологические факторы всерьез и корректировать их в клинической практике.

Таблица 35.7. Основания для проведения оценки и коррекции психологических факторов в клинической практике

Широко распространены у кардиологических больных
Связаны с поведенческими и сердечно-сосудистыми факторами риска
Могут вызывать острые симптомы
Несут повышенный риск заболеваемости и смертности, не зависящий от традиционных биомедицинских факторов риска
Связаны с прогнозом, по крайней мере, в той же степени, что и традиционные биомедицинские факторы риска
Оказывают отрицательное воздействие на качество жизни
Ослабляют воздействие медицинских вмешательств
Препятствуют принятию решений об изменении образа жизни

Оценки врачом и пациентом психологического статуса и статуса здоровья не совпадают

Психологические факторы, как правило, совмещены у одного больного, что повышает риск неблагоприятных последствий для здоровья по сравнению с одним фактором

Несмотря на то что тревога распространена среди сердечно-сосудистых пациентов и, если ее не лечить, может иметь неблагоприятные последствия, ее нечасто диагностируют или соответствующим образом лечат [23]. Обнаружено, что среди постинфарктных больных только одного из трех тревожных опрашивают о соответствующих симптомах [24]. Важно также отметить, что лечение анксиолитиками может предотвращать аритмии [156]. Следовательно, имеется настоятельная необходимость выявлять тревогу у этих больных и улучшать их прогноз, вынося тревожные состояния на передовую линию клинической кардиологической практики [23].

Мониторинг психологических факторов может легко стать неотъемлемой частью медицинской помощи пациенту с использованием кратких, стандартизированных и валидизированных методик. Недавно принято решение консорциума советов Американской ассоциации кардиологов, которое внедряет рутинный скрининг депрессии у всех кардиопациентов, наблюдающихся в клинической практике, с первичным использованием двухпунктовой анкеты PHQ (Patient Health Questionnaire, опросник здоровья пациента) и последующим применением PHQ с девятью пунктами, если один или два пункта PHQ-2 дадут положительные скрининг-результаты [5]. В зависимости от результатов PHQ-9, пациенты впоследствии могут быть направлены к психиатру для более тщательного обследования [5]. Однако этот двухступенчатый подход не имеет большего значения с точки зрения выявления депрессии при основных ССЗ по сравнению с использованием PHQ-2 или PHQ-9 по отдельности [157]. Следовательно, учитывая его краткость, PHQ-2 может быть предпочтительным инструментом для использования в клинической практике (табл. 35.8).

Таблица 35.8. Опросник здоровья пациента The Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2)

За последние 2 недели как часто вас беспокоили следующие проблемы?				
0 - совсем не беспокоили; 1 - несколько дней; 2 - более половины дней; 3 - почти ежедневно				
Интерпретация результатов				
1. Слабый интерес или удовольствие от занятий чем-либо	0	1	2	3
2. Пониженное настроение, угнетенность или безнадежность	0	1	2	3

Примечание. Суммарное количество баллов варьирует от 0 до 6; опросник можно также использовать, применяя ответы "да" и "нет". В соответствии с рекомендациями American Heart Association, если на любой из вопросов PHQ-2 следует ответ "да", пациенту показано углубленное обследование.

Изменено (с разрешения): PRIME MD today, Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke and colleagues, Pfizer Inc. - <http://www.pfizer.com>, 1999.

Есть и другие приемлемые альтернативы PHQ-2 и PHQ-9, используемые в качестве инструментов мониторинга депрессии в клинической практике, в том числе Анкета депрессии Бека (Beck Depression Inventory) из 21 пункта [158] и 14-пунктовая Больничная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) [159]. Больничная шкала тревоги и депрессии дает возможность определить не только симптомы депрессии, но и тревоги. Пациенты с типом личности D могут быть идентифицированы при помощи шкалы DS14, направленной на выявление типа D: краткой, состоящей из 14 пунктов, стандартизированной и легко подсчитываемой (табл. 35.9) [58]. После обновления европейских пособий по профилактике ССЗ в клинической практике Третьей объединенной целевой группой Европейских и других обществ по предотвращению ССЗ [1] международный комитет представил рекомендации по оценке социально-психологических факторов риска, включая шкалу депрессии Бека, Больничную шкалу тревоги и депрессии и шкалу типа D (DS14), для выявления больных с повышенным риском [160]. Личностные опросники могут

быть особенно хорошими кандидатами на роль скринирующих инструментов в клинической кардиологической практике, так как они оценивают предрасположенность к широкому набору эмоциональных реакций, развернутых во времени и различных ситуациях. Благодаря стабильности личностных характеристик, такие данные могут быть менее подвержены влиянию острых ситуаций, как например, ИМ, а также тяжести основного заболевания [100].

Таблица 35.9. 14-пунктовая шкала выявления личностного типа D - The 14-item Type D Scale (DS14)

Ф.И.О: ----- Дата: -----					
<p>Ниже приведен ряд заявлений, которые люди часто используют для характеристики самих себя. Пожалуйста, прочтите каждое заявление и обведите кругом соответствующий Вашему ответу номер. Здесь нет правильных или неправильных ответов: значение имеет лишь Ваше мнение.</p>					
0 - неверно; 1 - скорее неверно; 2 - затрудняюсь ответить; 3 - скорее верно; 4 - верно					
Интерпретация результатов					
1 Я легко контактирую с людьми при встрече	0	1	2	3	4
2 Я часто беспокоюсь по пустякам	0	1	2	3	4
3 Я часто разговариваю с незнакомцами	0	1	2	3	4
4 Я часто чувствую себя несчастным	0	1	2	3	4
5 Я часто раздражен	0	1	2	3	4
6 Я часто чувствую себя скованным в социальных контактах	0	1	2	3	4
7 Я мрачно смотрю на вещи	0	1	2	3	4
8 Мне трудно начать разговор	0	1	2	3	4
9 Я часто в плохом настроении	0	1	2	3	4
10 Я закрытый человек	0	1	2	3	4
11 Я предпочитаю держать с людьми дистанцию	0	1	2	3	4
12 Я часто беспокоюсь о чем-либо	0	1	2	3	4
13 Я часто хандрю	0	1	2	3	4
14 При общении с людьми я с трудом нахожу тему для разговора	0	1	2	3	4

Примечания

Сумма баллов по обеим шкалам отрицательной аффективности и социального ингибирования варьирует от 0 до 28 и рассчитывается следующим образом:

- отрицательная аффективность = сумма баллов при ответах на вопросы 2 + 4 + 5 + 7 + 9 + 12 + 13;

• социальное ингибирование = сумма баллов при ответах на вопросы 1 [наоборот] + 3 [наоборот] + 6 + 8 + 10 + 11 + 14.

Определение типа личности D: испытуемый относится к типу личности D, если показатель отрицательной аффективности равен или более 10 и показатель социального ингибирования равен или более 10.

Источник (с разрешения): Denollet J. (2005). DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality // *Psychosom Med.* - 2005. - Vol. 67. - P. 89-97.

В настоящее время не существует единого мнения об оптимальном моменте для скрининга психологических факторов. Данные литературы о депрессии указывают на то, что обследование, проводимое в остром состоянии, может с большей вероятностью отразить плохое физическое состояние, связанное с острым заболеванием, чем с фактической депрессией [9, 161]. Факты, свидетельствующие о преимуществе вновь возникшей депрессии в качестве прогностического маркера, по сравнению с устойчивой депрессией, также противоречивы [21, 78-80]. Таким образом, до получения данных дальнейших исследований представляется целесообразным скринировать больных периодически, при контрольных визитах к врачу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на неразрешенные вопросы о роли психологических факторов у больных с заболеваниями сердца, эти факторы должны быть приняты во внимание в ходе клинического ведения пациентов. Когда кардиолог наблюдает пациента, важно внимательно выслушивать больного, использовать четкие и краткие высказывания и давать конкретные рекомендации. Иногда бывает необходимо потратить некоторое время на изучение приверженности пациента к лечению, его целей для изменения образа жизни, при этом вовлечение и опрос партнера может дать дополнительную информацию. При определении мотивов коррекции образа жизни шанс на успех, вероятно, будет выше, если пациент сам участвует в их определении [6]. Врач-кардиолог может помочь пациенту сформировать личные и желательные эмоциональные основания для изменения поведения, поставить цели специфичные и достаточно скромные, чтобы быть реалистичными, а также может вместе с пациентом исследовать, какой из барьеров (например, стресс) может препятствовать достижению поставленных целей и как бороться с этими барьерами (например, заниматься физическими упражнениями или тренировкой релаксации с целью справиться со стрессом) [6]. Если результаты скрининга на психологические факторы свидетельствуют о том, что такие индикаторы риска существуют, может оказаться необходимым направление пациента к более узким специалистам, таким как психолог и психиатр, поскольку пациенту может потребоваться более тщательное наблюдение и лечение в поведенческой и психологической сферах [160].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Определение психологических факторов риска у больных заболеваниями сердца имеет большое значение для вторичной профилактики, так как они связаны с целым рядом неблагоприятных последствий для здоровья, включая смертность, заболеваемость и низкое качество жизни, а также служат препятствием для приверженности к лечению и изменения образа жизни. Учитывая, что психологические факторы оказывают воздействие на ССЗ вне зависимости от стандартных факторов риска и не могут быть выведены из комплекса мероприятий, имеющих в клинической практике, существует необходимость оценки этих факторов отдельно.

Соответственно, пациентов необходимо скринировать на предмет выявления психологических факторов риска при повторных визитах в рамках стандартной клинической практики с использованием обоснованных и стандартизированных методик в целях контроля и предупреждения хронизации психологических симптомов. Следует также проводить повторную оценку статуса, так как ухудшение психологического здоровья может указывать на обострение основного заболевания, что поможет врачу скорректировать лечение.

Кардиолог играет ключевую роль в процессе выявления, мониторинга и, при необходимости, направления пациентов к другим специалистам здравоохранения, если психологический профиль больных представляет опасность для прогноза основного заболевания. Контроль состояния пациента лучше всего достигается с помощью междисциплинарного подхода, значение многопрофильной команды специалистов в области здравоохранения может быть больше, чем сумма отдельных специалистов. Мероприятия следует адаптировать к конкретному пациенту с предложением ему многофакторной реабилитации, обеспечивающей несколько возможностей для обучения. К ним относятся: опыт физических тренировок, которые возможны и безопасны для больного, несмотря на болезнь сердца; коррекция стандартных факторов риска, таких как

гиперхолестеринемия и курение, путем повышения мотивации для ведения более здорового образа жизни; реабилитация, также оказывающая благоприятное воздействие на уровень дистресса, тем самым повышая качество жизни и, возможно, состояние сердечно-сосудистого здоровья.

Кардиопсихология сталкивается с рядом нерешенных проблем, которые могут стать предметом исследования в течение ближайших 5-10 лет. К ним относятся следующие.

Психологические факторы - это *действительно* факторы риска или *только* маркеры риска неблагоприятного прогноза?

Являются ли некоторые психологические факторы более опасными для сердца, чем другие?

Каким путем психологические факторы оказывают патологическое влияние на прогноз?

Существуют ли различия во влиянии психологических факторов на состояние сердечно-сосудистой системы: например, имеют ли пациенты типа D, живущие с партнером, лучший прогноз, чем живущие без партнера?

Можем ли мы снизить влияние психологического фактора на заболевание сердца таким образом, чтобы это привело к положительному влиянию на выживание?

Какие вмешательства подходят для какого пациента?

Когда, как часто и с помощью каких инструментов мы должны скринировать пациента в клинической практике?

Независимо от того, как эти вопросы будут урегулированы, заболевание сердца имеет психологическое влияние на жизнь пациентов в целом и их качество жизни и состояние здоровья в частности, а также служит препятствием для приверженности к лечению и ведению здорового образа жизни. Кроме того, существуют значительные индивидуальные различия между пациентами в проявлениях психологического стресса, состояния здоровья и прогноза, что делает затраты на выявление больных высокого риска эффективными, поскольку это будет способствовать оптимизации лечения у тех пациентов, которые нуждаются в нем больше всего. По этой причине психологические факторы нужно включить как в рекомендации по вторичной профилактике ССЗ, так и в планы исследований сердечно-сосудистой системы как важные переменные. В частности, непрерывный прогресс в области кардиологии и медицины в целом влечет за собой рассмотрение психологических факторов для оптимизации лечения больных с заболеваниями сердца.

Дистанционное наблюдение за пациентами с помощью техники служит примером технического прогресса, который все чаще используют в качестве альтернативы или в сочетании с последующими клиническими посещениями. Большинство пациентов могут одобрить этот метод, поскольку он сокращает время нахождения в больнице в течение последующих посещений и может дать пациентам возможность просто жить, а не постоянно быть в роли больного. Однако в определенной подгруппе пациентов это может привести к возникновению чувства опасности. Эти пациенты могут предпочесть прийти в больницу, так как это предоставляет возможность для обсуждения проблем с медсестрой и врачом. Другими словами, достижения в области кардиологии и медицины следует проверить с точки зрения их психологического воздействия и выяснить их взаимовлияние на сердечно-сосудистое здоровье.

С клинической точки зрения рутинная оценка состояния здоровья может быть включена в качестве дополнительного мероприятия к высококачественной медицинской помощи в будущем, что в настоящее время поддерживается в некоторых районах США. С рутинной оценкой состояния здоровья могут быть выявлены пациенты, чье состояние ухудшилось, и может быть произведена коррекция лечения, так как ухудшение самочувствия может свидетельствовать об обострении заболевания. Показатели статуса здоровья можно также использовать для определения направления лечения, как это было показано в исследовании Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), в рамках которого у больных ИБС сопоставляли режимы медикаментозной терапии в сочетании с ЧТА и только медикаментозной терапии [162].

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Во время Ежегодного конгресса Европейского общества кардиологов, проходившего в Вене с 1 по 5 сентября 2007 года, Сюзанна Педерсон, младший профессор и координатор исследовательской программы сердечно-сосудистых нарушений (Associate Professor and Research Program Coordinator Cardiovascular Disorders), выступила с докладом на тему "Личность типа D как новый фактор

риска - факт или вымысел?" Этот доклад был включен Американским колледжем кардиологов в Международный аудиожурнал современной сердечно-сосудистой медицины и хирургии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Molinari E., Compare A., Parati G. (eds.) Clinical psychology and heart disease, 2006. Milan: Springer-Verlag.

Sher E. (ed.) Psychological factors and cardiovascular disorders: The role of psychiatric pathology and maladaptive personality features, 2008. New York: nova Science Publishers Inc.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2003. - Vol. 10: S1-S10.

De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. - 2003. -

Vol. 24. - P. 1601-1610.

Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52. countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. - 2004. - Vol. 364. - P. 937-952.

Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2007. - Vol. 14(Suppl.2): E1-E40.

Lichtman J.H., Bigger J.T., Jr., Blumenthal J.A. et al. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes Research // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 1768-1775.

Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W. et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 637-651.

Pedersen S.S., Theuns D.A., Erdman R.A. et al. Clustering of device-related concerns and Type D personality predicts increased distress in ICD patients independent of shocks // Pacing Clin. Electrophysiol. -

2008. - Vol. 31. - P. 20-27.

Thombs B.D., De Jonge P., Coyne J.C. et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care // JAMA. - 2008. - Vol. 300. - P. 2161-2171.

Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362. events among 146. 538. participants in 54. observational studies // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 2763-2774.

APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision (DSM IV-TR), 2000. American Psychiatric Society.

Denollet J., Strik J.J., Lousberg R. et al. Recognizing increased risk of depressive comorbidity after myocardial infarction: looking for 4. symptoms of anxiety-depression // Psychother. Psychosom. - 2006. - Vol. 75. - P. 346-352.

Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment // Arch. Gen. Psychiatry. - 1998. - Vol. 55. - P. 580-592.

Lane D., Carroll D., Ring C. et al. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction // Br. J. Health Psychol. - 2002. - Vol. 7. - P. 11-21.

Pelle A.J., Gidron Y.Y., Szabo B.M. et al. Psychological predictors of prognosis in chronic heart failure // J. Card. Fail. - 2008. - Vol. 14. -

P. 341-350.

Strik J.J., Honig A., Lousberg R. et al. Sensitivity and specificity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction // *Psychosomatics*. - 2001. - Vol. 42. - P. 423-428.

Kop W.J., Appels A.P., Mendes de Leon C.F. et al. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty // *Psychosom. Med.* - 1994. - Vol. 56. - P. 281-287.

Pedersen S.S., Denollet J., Daemen J. et al. Fatigue, depressive symptoms, and hopelessness as predictors of adverse clinical events following percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents // *J. Psychosom. Res.* - 2007. - Vol. 62. - P. 455-461.

Denollet J., Pedersen S.S., Daemen J. et al. Reduced positive affect (anhedonia) predicts major clinical events following implantation of coronary-artery stents // *J. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 263. - P. 203-211.

de Jonge P., Ormel J., van den Brink R.H. et al. Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis // *Am. J. Psychiatry*. - 2006. - Vol. 163. - P. 138-144.

Dickens C., McGowan L., Percival C. et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1834-1840.

de Jonge P., van den Brink R.H., Spijkerman T.A. et al. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. -

P. 2204-2208.

Martens E.J., Denollet J., Pedersen S.S. et al. Relative lack of depressive cognitions in post-myocardial infarction depression // *J. Affect. Disord.* - 2006. - Vol. 94. - P. 231-237.

Moser DK. "The rust of life": impact of anxiety on cardiac patients // *Am. J. Crit. Care*. - 2007. - Vol. 16. - P. 361-369.

Grace S.L., Abbey S.E., Irvine J. et al. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events // *Psychother. Psychosom.* - 2004. - Vol. 73. -

P. 344-352.

Strik J.J., Denollet J., Lousberg R. et al. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1801-1807.

Van den Broek K.C., Nyklicek I., Van der Voort P.H. et al. Shocks, personality, and anxiety in patients with an implantable defibrillator // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 850-857.

Denollet J., Brutsaert D.L. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 167-173.

Frasure-Smith N., Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease // *Arch. Gen. Psychiatry*. - 2008. - Vol. 65. - P. 62-71.

Moser D.K., Riegel B., McKinley S. et al. Impact of anxiety and perceived control on in-hospital complications after acute myocardial infarction // *Psychosom. Med.* - 2007. - Vol. 69. - P. 10-16.

Muller-Tasch T., Frankenstein L., Holzapfel N. et al. Panic disorder in patients with chronic heart failure // *J. Psychosom. Res.* - 2008. - Vol. 64. - P. 299-303.

Bull Bringager C., Arnesen H., Friis S. et al. A long-term follow-up study of chest pain patients: effect of panic disorder on mortality, morbidity, and quality of life // *Cardiology*. - 2008. - Vol. 110. - P. 8-14.

Spindler H., Pedersen S.S., Elklit A. The role of posttraumatic stress disorder in coronary artery disease.: Epidemiology, risk factors, and potential mechanisms. In Sher L (ed.) *Psychological factors and cardiovascular disorders: The role of psychiatric pathology and maladaptive personality features*, 2008. Hauppauge, NY: nova Science Publishers, Inc.

Spindler H., Pedersen S.S. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions // *Psychosom. Med.* - 2005. - Vol. 67. - P. 715-723.

Gander M.L., von Känel R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2006. - Vol. 13. - P. 165-172.

- Ladwig K.H., Baumert J., Marten-Mittag B. et al. Posttraumatic stress symptoms and predicted mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective living with an implanted cardioverter-defibrillator study // Arch. Gen. Psychiatry. - 2008. - Vol. 65. - P. 1324-1330.
- Shemesh E., Yehuda R., Milo O. et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction // Psychosom. Med. - 2004. - Vol. 66. - P. 521-526.
- Mookadam F., Arthur H.M. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview // Arch. Intern. Med. - 2004. - Vol. 164. - P. 1514-1518.
- Ruberman W., Weinblatt E., Goldberg J.D. et al. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 311. - P. 552-559.
- Denollet J., Pedersen S.S., Ong A.T. et al. Social inhibition modulates the effect of negative emotions on cardiac prognosis following percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 171-177.
- Berry J.D., Lloyd-Jones D.M., Garside D.B. et al. Social avoidance and long-term risk for cardiovascular disease death in healthy men: the Western Electric study // Ann. Epidemiol. - 2007. - Vol. 17. - P. 591-596.
- Sapolsky R.M., Alberts S.C., Altmann J. Hypercortisolism associated with social subordination or social isolation among wild baboons // Arch. Gen. Psychiatry. - 1997. - Vol. 54. - P. 1137-1143.
- Seeman T.E., Berkman L.F., Blazer D. et al. Social ties and support and neuroendocrine functions: the MacArthur studies of successful aging // Ann. Behav. Med. - 1994. - Vol. 16. - P. 95-106.
- Rumsfeld J.S. Health status and clinical practice: when will they meet? // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 5-7.
- Spertus J.A. Evolving applications for patient-centered health status measures // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - P. 2103-2110.
- Krumholz H.M., Peterson E.D., Ayanian J.Z. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute working group on outcomes research in cardiovascular disease // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 3158-3166.
- O'Brien J.L., Moser D.K., Riegel B. et al. Comparison of anxiety assessments between clinicians and patients with acute myocardial infarction in cardiac critical care units // Am. J. Crit. Care. - 2001. - Vol. 10. - P. 97-103.
- Ware J., Kosinski M., Keller S. SF-36. Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual, 2nd edn., 1994. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center.
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 333-341.
- Spertus J.A., Jones P., McDonell M. et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 43-49.
- Mommersteeg P.M.C., Denollet J., Spertus J.A. et al. Health status as a risk factor in cardiovascular disease: A systematic review of current evidence // Am. Heart J. - 2009. - Vol. 157. - P. 208-218.
- Vaccarino V., Kasl S.V., Abramson J. et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 199-205.
- Rumsfeld J.S., Magid D.J., Plomondon M.E. et al. Health-related quality of life after percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in high-risk patients with medically refractory ischemia // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 1732-1738.
- Smith T.W., MacKenzie J. Personality and risk of physical illness // Annu. Rev. Clin. Psychol. - 2006. - Vol. 2. - P. 435-467.
- Razzini C., Bianchi F., Leo R. et al. Correlations between personality factors and coronary artery disease: from type A behaviour pattern to Type D personality // J. Cardiovasc. Med. - 2008. - Vol. 9. - P. 761-768.
- Chida Y., Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease.: A meta-analytic review of prospective evidence // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol. 53. - P. 936-946.

Denollet J., Sys S.U., Stroobant N. et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease // *Lancet*. - 1996. - Vol. 347. - P. 417-421.

Steptoe A., Molloy G.J. Personality and heart disease // *Heart*. - 2007. - Vol. 93. - P. 783-784.

Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality // *Psychosom. Med.* - 2005. - Vol. 67. - P. 89-97.

Pedersen S.S., Denollet J. Is Type D personality here to stay? Emerging evidence across cardiovascular disease patient groups // *Curr. Cardiol. Rev.* - 2006. - Vol. 2. - P. 205-213.

Denollet J., de Jonge P., Kuyper A. et al. Depression and Type D personality represent different forms of distress in the Myocardial Infarction and Depression - Intervention Trial (MIND-IT) // *Psychol. Med.* - 2009. - Vol. 39. - P. 749-756.

Schiffer A.A., Pedersen S.S., Widdershoven J.W. et al. Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status in chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. - Vol. 10. - P. 802-810.

Al-Ruzzeh S., Athanasiou T., Mangoush O. et al. Predictors of poor mid-term health related quality of life after primary isolated coronary artery bypass grafting surgery // *Heart*. - 2005. - Vol. 91. - P. 1557-1562.

Denollet J., Vaes J., Brutsaert D.L. Inadequate response to treatment in coronary heart disease: adverse effects of Type D personality and younger age on 5-year prognosis and quality of life // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 630-635.

Schiffer A.A., Pedersen S.S., Widdershoven J.W. et al. The distressed (Type D) personality is independently associated with impaired health status and increased depressive symptoms in chronic heart failure // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2005. - Vol. 12. - P. 341-346.

Pedersen S.S., Holkamp P.G., Caliskan K. et al. Type D personality is associated with impaired health-related quality of life 7 years following heart transplantation // *J. Psychosom. Res.* - 2006. - Vol. 61. - P. 791-795.

Pedersen S.S., Theuns D.A.M.J., Muskens-Heemskerk A. et al. Type D personality but not implantable cardioverter-defibrillator indication is associated with impaired health-related quality of life 3 months post-implantation // *Euro PACE*. - 2007. - Vol. 9. - P. 675-680.

Aquarius A.E., Denollet J., Hamming J.F. et al. Role of disease status and Type D personality in outcomes in patients with peripheral arterial disease // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 996-1001.

Aquarius A.E., Denollet J., Hamming J.F. et al. Type D personality and ankle brachial index as predictors of impaired quality of life and depressive symptoms in peripheral arterial disease // *Arch. Surg.* - 2007. - Vol. 142. - P. 662-667.

Aquarius A.E., Denollet J., de Vries J. et al. Poor health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease: Type D personality and severity of peripheral arterial disease as independent predictors // *J. Vasc. Surg.* - 2007. - Vol. 46. - P. 507-512.

Pedersen S.S., Denollet J., Ong A.T. et al. Impaired health status in Type D patients following PCI in the drug-eluting stent era // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 114. - P. 358-365.

Thombs B.D., Bass E.B., Ford D.E. et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction // *J. Gen. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 21. - P. 30-38.

Jiang W., Alexander J., Christopher E. et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 161. - P. 1849-1856.

van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A. et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis // *Psychosom. Med.* - 2004. - Vol. 66. - P. 814-822.

Rumsfeld J.S., Havranek E., Masoudi F.A. et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1811-1817.

Muller-Tasch T., Peters-Klimm F., Schellberg D. et al. Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice // *J. Card. Fail.* - 2007. - Vol. 13. - P. 818-824.

- DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 2101-2117.
- Lespérance F., Frasure-Smith N., Juneau M. et al. Depression and 1-year prognosis in unstable angina // *Arch Intern Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 1354-1360.
- Blumenthal J.A., Lett H.S., Babyak M.A. et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 604-609.
- Parashar S., Rumsfeld J.S., Spertus J.A. et al. Time course of depression and outcome of myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 2035-2043.
- Dickens C., McGowan L., Percival C. et al. New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality // *Psychosom. Med.* - 2008. - Vol. 70. - P. 450-455.
- Cherr G., Zimmerman P., Wang J. et al. Patients with depression are at increased risk for secondary cardiovascular events after lower extremity revascularization // *J. Gen. Int. Med.* - 2008. - Vol. 23. - P. 629-634.
- Parissis J.T., Nikolaou M., Farmakis D. et al. Clinical and prognostic implications of self-rating depression scales and plasma B-type natriuretic peptide in hospitalised patients with chronic heart failure // *Heart.* - 2008. - Vol. 94. - P. 585-589.
- Whang W., Albert C.M., Sears S.F., Jr. et al. Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1090-1095.
- Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis // *Psychosom. Med.* - 2004. - Vol. 66. - P. 802-813.
- Rutledge T., Reis V.A., Linke S.E. et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1527-1537.
- Januzzi J.L., Jr., Stern T.A., Pasternak R.C. et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 1913-1921.
- Lane D., Carroll D., Ring C. et al. Mortality and quality of life 12. months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety // *Psychosom. Med.* - 2001. - Vol. 63. - P. 221-230.
- Tully P.J., Baker R.A., Knight J.L. Anxiety and depression as risk factors for mortality after coronary artery bypass surgery // *J. Psychosom. Res.* - 2008. - Vol. 64. - P. 285-290.
- Pedersen S.S., Denollet J., Spindler H. et al. Anxiety enhances the detrimental effect of depressive symptoms on health status following percutaneous coronary intervention // *J. Psychosom. Res.* - 2006. - Vol. 61. - P. 783-789.
- Empana J.P., Jouven X., Lemaitre R. et al. Marital status and risk of out-of-hospital sudden cardiac arrest in the population // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2008. - Vol. 15. - P. 577-582.
- Molloy G.J., Hamer M., Randall G. et al. Marital status and cardiac rehabilitation attendance: a meta-analysis // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2008. - Vol. 15. - P. 557-561.
- Steinberg J.S., Joshi S., Schron E.B. et al. Psychosocial status predicts mortality in patients with life-threatening ventricular arrhythmias // *Heart Rhythm.* - 2008. - Vol. 5. - P. 361-365.
- Denollet J., Martens E.J., Nyklicek I. et al. Clinical events in coronary patients who report low distress: adverse effect of repressive coping // *Health Psychol.* - 2008. - Vol. 27. - P. 302-308.
- Pedersen S.S., Lemos P.A., van Vooren P.R. et al. Type D personality predicts death or myocardial infarction after bare metal stent or sirolimus-eluting stent implantation: a Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 997-1001.
- Pedersen S.S., Denollet J., Ong A.T. et al. Adverse clinical events in patients treated with sirolimus-eluting stents: the impact of Type D personality // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2007. - Vol. 14. - P. 135-140.
- Denollet J., Holmes R.V., Vrints C.J. et al. Unfavorable outcome of heart transplantation in recipients with Type D personality // *J. Heart Lung Transplant.* - 2007. - Vol. 26. - P. 152-158.
- Aquarius A.E., Smolderen K.G., Hamming J.F. et al. Type D personality predicts mortality in peripheral arterial disease: a pilot study // *Arch. Surg.*, in press.

Chapman B.P., Duberstein P.R., Lyness J.M. The Distressed personality type: replicability and general health associations // *Eur. J. Pers.* - 2007. - Vol. 21. - P. 911-929.

Denollet J., Pedersen S.S. Prognostic value of Type D personality compared with depressive symptoms // *Arch. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 168. - P. 431-432.

de Jonge P., Denollet J., van Melle J.P. et al. Associations of Type D personality and depression with somatic health in myocardial infarction patients // *J. Psychosom. Res.* - 2007. - Vol. 63. - P. 477-482.

Pelle A.J., Erdman R.A., van Domburg R.T. et al. Type D patients report poorer health status prior to and after cardiac rehabilitation compared to non-Type D patients // *Ann. Behav. Med.* - 2008. - Vol. 36. - P. 167-175.

Scherer M., Stanske B., Wetzel D. et al. [Psychosocial co-symptoms in primary care patients with heart failure] // *Herz.* - 2006. - Vol. 31. - P. 347-354.

Martens E.J., Kupper N., Pedersen S.S. et al. Type D personality is a stable taxonomy in post-MI patients over an 18-month period // *J. Psychosom. Res.* - 2007. - Vol. 63. - P. 545-550.

Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 87-92.

Berkman L.F., Blumenthal J., Burg M. et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial // *JAMA.* - 2003. - Vol. 289. - P. 3106-3116.

Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M. et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina // *JAMA.* - 2002. - Vol. 288. - P. 701-709.

Rosmond R., Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, Type 2. diabetes and // *Stroke. J. Int. Med.* - 2000. - Vol. 247. - P. 188-197.

Lett H.S., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment // *Psychosom. Med.* - 2004. - Vol. 66. - P. 305-315.

Molloy G.J., Perkins-Porras L., Strike P.C. et al. Type D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome // *Psychosom. Med.* - 2008. - Vol. 70. - P. 863-868.

Whitehead D.L., Perkins-Porras L., Strike P.C. et al. Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with Type D personality // *J. Psychosom. Res.* - 2007. - Vol. 62. - P. 419-425.

Sandercock G.R.H., Brodie D.A. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2006. - Vol. 29. - P. 892-904.

Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 2192-2217.

Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 2024-2028.

de Jonge P., Mangano D., Whooley M.A. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul study // *Psychosom. Med.* - 2007. - Vol. 69. - P. 735-739.

Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E. et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 165. - P. 1486-1491.

Watkins L.L., Blumenthal J.A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* - 2002. - Vol. 143. - P. 460-466.

117. Piccirillo G., Viola E., Nocco M. et al. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 34. - P. 242-246.

Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K. et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction // *Psychosom. Med.* - 2003. - Vol. 65. - P. 177-180.

- Nahshoni E., Gur S., Marom S. et al. QT dispersion in patients with social phobia // *J. Affect. Disord.* - 2004. - Vol. 78. - P. 21-6.
- Minoretti P., Politi P., Martinelli V. et al. QT interval duration in apparently healthy men is associated with depression-related personality trait neuroticism // *J. Psychosom. Res.* - 2006. - Vol. 61. - P. 19-23.
- Smith P.J., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al. Ventricular ectopy: impact of self-reported stress after myocardial infarction // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153. - P. 133-139.
- von Känel R. Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence? // *Acta. Psychiatr. Scand.* - 2004. - Vol. 110. - P. 163-177.
- Aschbacher K., Mills P.J., von Känel R. et al. Effects of depressive and anxious symptoms on norepinephrine and platelet P-selectin responses to acute psychological stress among elderly caregivers // *Brain. Behav. Immun.* - 2008. - Vol. 22. - P. 493-502.
- Somberg T.C., Arora R.R. Depression and heart disease: therapeutic implications // *Cardiology.* - 2008. - Vol. 111. - P. 75-81.
- Oosthuizen F., Wegener G., Harvey B.H. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* - 2005. - Vol. 1. - P. 109-123.
- Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 2054-2059.
- Broadley A.J., Korszun A., Jones C.J. et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression // *Heart.* - 2002. - Vol. 88. - P. 521-523.
- Sherwood A., Hinderliter A.L., Watkins L.L. et al. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 656-659.
- von Känel R., Hepp U., Traber R. et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder // *Psychiatry Res.* - 2008. - Vol. 158. - P. 363-373.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - P. 1135-1143.
- Sukhija R., Fahdi I., Garza L. et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome // *Am. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 99. - P. 879-884.
- Denollet J., Schiffer A.A., Kwaijtaal M. et al. Usefulness of Type D personality and kidney dysfunction as predictors of interpatient variability in inflammatory activation in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* - 2009. - Vol. 103. - P. 399-404.
- Strike P.C., Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 690-703.
- Bybee K.A., Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. - P. 397-409.
- Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. et al. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1523-1529.
- Kupper N., Denollet J., de Geus E.J.C. et al. Heritability of Type D personality // *Psychosom. Med.* - 2007. - Vol. 69. - P. 675-681.
- Middeldorp C.M., Birley A.J., Cath D.C. et al. Familial clustering of major depression and anxiety disorders in Australian and Dutch twins and siblings // *Twin. Res. Hum. Genet.* - 2005. - Vol. 8. - P. 609-615.
- McCaffery J.M., Frasere-Smith N., Dube M.-P. et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin // *Psychosom. Med.* - 2006. - Vol. 68. - P. 187-200.
- DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 2101-2107.

- Broström A., Strömberg A., Mårtensson J.A.N. et al. Association of Type D personality to perceived side effects and adherence in CPAP-treated patients with OSAS // *J. Sleep. Res.* - 2007. - Vol. 16. - P. 439-447.
- Marcuccio E., Loving N., Bennett S.K. et al. A survey of attitudes and experiences of women with heart disease // *Women's Health Issues.* - 2003. - Vol. 13. - P. 23-31.
- Schiffer A.A., Denollet J., Widdershoven J.W. et al. Failure to consult for symptoms of heart failure in patients with a Type D personality // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 814-818.
- Lane D., Carroll D., Ring C. et al. Predictors of attendance at cardiac rehabilitation after myocardial infarction // *J. Psychosom. Res.* - 2001. - Vol. 51. - P. 497-501.
- Grace S.L., Gravely-Witte S., Bruhal J. et al. Contribution of patient and physician factors to cardiac rehabilitation enrollment: a prospective multilevel study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2008. - Vol. 15. - P. 548-556.
- Lespérance F., Frasure-Smith N., Koszycki D. et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P. 367-379.
- van Melle J.P., de Jonge P., Honig A. et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction // *Br. J. Psychiatry.* - 2007. - Vol. 190. - P. 460-466.
- Denollet J., Pedersen S.S., Vrints C.J. et al. Usefulness of Type D personality in predicting five-year cardiac events above and beyond concurrent symptoms of stress in patients with coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 970-973.
- Appels A., Bar F., van der Pol G. et al. Effects of treating exhaustion in angioplasty patients on new coronary events: results of the randomized Exhaustion Intervention Trial (EXIT) // *Psychosom. Med.* - 2005. - Vol. 67. - P. 217-223.
- Pedersen S.S., Van den Broek K.C., Sears J. et al. Psychological intervention following implantation of an implantable defibrillator: a review and future recommendations // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 30. - P. 1546-1554.
- Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E. et al. Depression and Late Mortality After Myocardial Infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) Study // *Psychosom. Med.* - 2004. - Vol. 66. - P. 466-474.
- van Dixhoorn J., White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2005. - Vol. 12. - P. 193-202.
- Linden W., Phillips M.J., Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2972-2984.
- Blumenthal J.A., Sherwood A., Babyak M.A. et al. Effects of Exercise and Stress Management Training on Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Ischemic Heart Disease: a Randomized Controlled Trial // *JAMA.* - 2005. - Vol. 293. - P. 1626-1634.
- Moravec C.S. Biofeedback therapy in cardiovascular disease: rationale and research overview. *Cleve Clin. J. Med.* - 2008. - Vol. 75(Suppl.2): S35-S38.
- Denollet J., Brutsaert D.L. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. - P. 9-year mortality in a clinical trial of rehabilitation // *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. - P. 2018-2023.
- Culic V., Eterovic D., Miric D. et al. Triggering of ventricular tachycardia by meteorologic and emotional stress: protective effect of beta-blockers and anxiolytics in men and elderly // *Am. J. Epidemiol.* - 2004. - Vol. 160. - P. 1047-1058.
- Thombs B.D., Ziegelstein R.C., Whooley M.A. Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the Patient Health Questionnaire: data from the Heart and Soul study // *J. Gen. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 23. - P. 2014-2017.
- Beck A.T., Steer R.A., Garbin M.C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation // *Clin. Psychol. Rev.* - 1998. - Vol. 8. - P. 77-100.

Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta. Psychiatr. Scand. - 1983. - Vol. 67. - P. 361-370.

Albus C., Jordan J., Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease-recommendations for clinical practice // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2004. - Vol. 11. - P. 75-79.

Poston W.S., Haddock C.K., Conard M.W. et al. Assessing depression in the cardiac patient. When is the appropriate time to assess depression in the patient undergoing coronary revascularization? Behav. Modif. - 2003. - Vol. 27. - P. 26-36.

Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 677-687.

ГЛАВА 36. НЕКОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Alberto Cremonesi, Nicolas Diehm, Andrea Stella,

Mauro Gargiulo, Gianluca Faggioli,

Estêvão Carvalho de Campos Martins и Fausto Castriota

РЕЗЮМЕ

К хроническим облитерирующим заболеваниям относят поражение различных артериальных бассейнов, за исключением коронарного русла, преимущественно атеросклеротического генеза. Интерес к диагностике и методам лечения некоронарного атеросклероза в последние годы существенно возрос. Показатели заболеваемости и особенности их распределения в популяции приобретают особое значение, если принять во внимание тот факт, что генерализованный атеросклероз, независимо от клинических симптомов, сопряжен с повышенным риском развития ИМ и инсульта, а также с шестикратным увеличением риска смерти.

Лечение пациентов с атеросклерозом, независимо от локализации поражения, следует планировать с учетом клинического течения заболевания, его эпидемиологии, факторов, способствующих прогрессированию болезни, а также ее клинической картины. Правильное определение показаний к различным видам лечения (консервативное, эндоваскулярное, хирургическое, гибридное) у больных с некоронарным атеросклерозом - та ситуация, в которой находит свое применение принцип взаимодействия между врачами различных специальностей, работающими в этой области.

Объективная оценка эффективности и осложнений использования различных стратегий лечения остается трудной и, иногда, противоречивой задачей. Достоверных данных о клинических исходах и эффективности лечения недостаточно. Кроме того, очевидно существенное расхождение между результатами, публикуемыми ведущими медицинскими центрами, и состоянием больных, получающих лечение в различных уголках мира. В то же время происходит очевидное смещение акцента от хирургической реваскуляризации в сторону менее инвазивных эндоваскулярных процедур. Широкое распространение внутрисосудистых вмешательств значительно расширило арсенал методов лечения указанных заболеваний и сегодня рассматривается в качестве одного из стандартных подходов к лечению многих заболеваний периферических сосудов, включая поражение почечных артерий, артерий подвздошного и бедренно-подколенного сегмента. Остается нерешенным вопрос о том, можно ли считать стентирование сонной артерии при ее стенозе приемлемой альтернативой хирургическому лечению.

АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Измерение лодыжечно-плечевого индекса - наиболее эффективный, широкодоступный и точный метод определения стадии некоронарного атеросклероза, а также степени поражения сердечно-сосудистой системы в целом.

Выбор между реконструктивной операцией и эндоваскулярным вмешательством осуществляют на основании данных клинической картины и результатов применения специальных методов исследования. Залог правильного выбора метода лечения - тщательный отбор пациентов.

Бурное развитие эндоваскулярного подхода началось в 1977 г. с выполнения первой баллонной ангиопластики. Чрескожные методы реваскуляризации все чаще используют вместо традиционных хирургических операций в качестве одного из предпочтительных методов лечения атеросклероза артерий нижних конечностей.

Несмотря на заметное улучшение конструкции стентов и создание баллонов с лекарственным покрытием, рестеноз остается одним из основных ограничений при ангиопластике бедренно-подколенного сегмента и артерий голени. Дальнейший технический прогресс, вероятно, приведет к увеличению роли эндоваскулярных вмешательств у пациентов с атеросклерозом.

ВВЕДЕНИЕ

Термин "хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей" объединяет поражения сосудов различного генеза, но чаще всего под этим понятием подразумевают атеросклеротическое поражение. Интерес к диагностике и методам лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей в последние годы существенно возрос. В то же время происходит смещение акцента от хирургической реваскуляризации в сторону применения менее инвазивных эндоваскулярных процедур [1, 2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Атеросклероз - прогрессирующее заболевание и, помимо ишемии нижних конечностей, приводит к одновременному поражению других сосудистых бассейнов. Его основные клинические формы - ИБС (см. главы 16, 17), ишемическая болезнь головного мозга и атеросклероз сосудов нижних конечностей, которые в течение долгого времени остаются ведущими причинами смерти взрослого населения [3].

За последние годы отношение к атеросклерозу артерий нижних конечностей коренным образом изменилось. Помимо непосредственных клинических симптомов этого заболевания, связанных с ишемией нижних конечностей, его воспринимают еще и как показатель распространенного атеросклероза. Это обусловлено тем, что в ряде проспективных исследований была продемонстрирована высокая корреляция между поражением сосудов нижних конечностей и атеросклерозом другой локализации [1].

В зависимости от особенностей больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, участвующих в исследованиях, частота обнаружения сопутствующей ИБС достигала 90%, а ишемической болезни головного мозга - около 50% [4]. Интересно, что лишь у 5% больных ранее возникали какие-либо симптомы ССЗ. Перемежающаяся хромота и критическая ишемия конечности различаются как по клиническим признакам, так по прогностическим показателям (табл. 36.1).

Таблица 36.1. Классификация хронической ишемии нижних конечностей

Классификация Фонтэна (Fontaine)		Классификация Рутерфорда (Rutherford)		
Стадия	Клинические признаки	Степень	Стадия	Объективные признаки
Стадия I	Симптомы отсутствуют	Степень 0	-	Отсутствие симптомов, нормальный результат тредмил-теста
Стадия IIa	Перемежающаяся хромота, дистанция безболевого ходьбы более 200 м	Степень I	Стадия 1	Легкая перемежающаяся хромота, время ходьбы на тредмиле не более 5 мин; лодыжечное давление после нагрузки более 50 мм рт.ст., падение давления после нагрузки не менее 2 мм рт.ст.
Стадия IIb	Перемежающаяся хромота, дистанция безболевого ходьбы менее 200 м	-	Стадия 2	Умеренная перемежающаяся хромота (между 2 и 3 стадиями по классификации Рутерфорда)
Стадия II	Трофические язвы при	-	Стадия 3	Тяжелая перемежающаяся хромота,

(осложнен- ная)	наличии перемежающейся хромоты, но без критической ишемии			время ходьбы на тредмиле менее 5 мин; лодыжечное давление после нагрузки менее 50 мм рт.ст.
Стадия III	Боли в покое (критическая ишемия)	Степень II	Стадия 4	Боли в покое, лодыжечное давление менее 40 мм рт.ст. и (или) давление, измеренное на большом пальце стопы менее 30 мм рт.ст.; сглаженная или плоская пульсовая кривая
Стадия IV	Ишемические изменения при критической ишемии (язва, гангрена, некроз)	Степень III	Стадия 5	Локальные ишемические изменения, лодыжечное давление менее 30 мм рт.ст.; сглаженная или плоская пульсовая кривая
			Стадия 6	Распространенные ишемические изменения (изменения, распространяющиеся выше метатарзального сустава)

По данным первых эпидемиологических исследований, общая частота этого заболевания в популяции, рассчитанная на основании объективных показателей, составляет 3-10% и возрастает до 15-20% у людей в возрасте старше 70 лет [5, 6]. В крупном немецком популяционном перекрестном исследовании частота атеросклероза сосудов нижних конечностей, критерием которой было значение лодыжечно-плечевого индекса ниже 0,9, составила 19,8% у мужчин и 16,8% у женщин (по данным первичного обследования) [7]. В этой работе атеросклероз сосудов нижних конечностей оказался независимым предиктором повышенной смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений в течение трех лет [8].

Несмотря на то что с патофизиологической точки зрения атеросклероз - прогрессирующее состояние, перемежающаяся хромота характеризуется сравнительно доброкачественным клиническим течением: в крупном популяционном исследовании Basle по данным ангиографии у 63% пациентов через пять лет отмечен прогресс заболевания. В то же время в 66% наблюдений перемежающаяся хромота не носила выраженный характер и не ограничивала активность больных [9]. Лишь у одной четверти пациентов зарегистрировано усиление интенсивности перемежающейся хромоты, что в конечном итоге потребовало реваскуляризации, но лишь у 5% больных развилась критическая ишемия [1]. В течение пяти лет "большие" ампутации выполняют лишь у 1-3% пациентов с перемежающейся хромотой [1]. Независимыми предикторами прогрессирования заболевания считают многоуровневое поражение периферических артерий, низкий лодыжечно-плечевой индекс, ХПН (см. главу 15), сахарный диабет и курение большого числа сигарет в день (см. главу 14).

Напротив, существование критической ишемии сопряжено со множеством осложнений и высокой летальностью. По данным Лепантало (Lepantalo), смертность и частота ампутаций у пациентов с критической ишемией при отсутствии условий для реваскуляризации составляет 54% и 46% соответственно, в течение одного года после установления диагноза. Собственные результаты авторов свидетельствуют о том, что общая смертность у больных с критической ишемией в течение одного года при наличии условий для эндоваскулярной или открытой реконструкции составляет 30,4% [10]. В этом исследовании возраст пациентов и ХПН оказались независимыми предикторами более высокой смертности, а реконструктивные вмешательства приводили к достоверному снижению этого показателя [10].

Атеросклероз сосудов нижних конечностей чаще всего развиваются у людей пожилого возраста [1]. Среди модифицируемых факторов риска, способствующих его развитию и прогрессированию, самым важным считают курение [1, 11]. У курильщиков болезнь развивается на десять лет раньше, чем у некурящих пациентов. Кроме того, частота ампутаций выше у заядлых курильщиков. При сахарном диабете риск развития атеросклероза сосудов нижних конечностей увеличивается в 1,5-6 раз. Кроме того, у диабетиков по сравнению с больными, не страдающими им, перемежающуюся хромоту обнаруживают в 2-4 раза чаще, а частота ампутаций в десять раз выше [1]. При

увеличении концентрации гемоглобина A_{1c} на 1% риск возрастает на 26% [12]. Артериальная гипертензия (см. главу 13) повышает риск в 2,5 раза у мужчин и в 3,9 раза у женщин [1]. Дислипидемия - еще один фактор, способствующий развитию и прогрессированию атеросклероза сосудов нижних конечностей [1]. По данным Фрамингэмского исследования, при концентрации общего ХС натощак более 7 ммоль/л (270 мг/дл) отмечено двукратное увеличение частоты развития перемежающейся хромоты [13].

У больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей частота обнаружения гипергомоцистеинемии выше, чем в общей популяции, где этот показатель составляет 1%. Таким образом, гипергомоцистеинемия, возможно, служит независимым фактором риска развития атеросклероза и, вероятно, в большей степени способствует поражению сосудов нижних конечностей, чем венечных артерий [1]. При атеросклерозе сосудов нижних конечностей отмечена явная связь между факторами риска и локализацией изменений в артериях нижних конечностей [14]. Поражение подвздошного сегмента чаще обнаруживают у молодых пациентов, мужчин, а также у курильщиков, в то время как артерии голени чаще изменены у больных более старшего возраста, мужчин и больных сахарным диабетом [14].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

При физикальном обследовании у больных с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей (в том числе неатеросклеротическими) следует проводить осмотр всей системы кровообращения, включая измерение АД на обеих руках, оценку сердечных шумов, тонов и аритмий, аускультацию аорты, сонных и бедренных артерий, а также пальпацию живота с целью диагностики аневризмы аорты (см. главу 31) [1]. Кроме того, на нижних конечностях необходимо оценивать изменения цвета и температуры кожи, наличие атрофии мышц, выпадения волос и гипертрофии, а также замедление роста ногтевых пластин. К специфическим методам исследования относят пальпацию пульса на бедренных, подколенных артериях, артериях тыла стопы и заднетибиальных артериях с обеих сторон. Изменения пульса следует соотносить с жалобами больного. Наконец, всем пациентам с анамнестическими или клиническими указаниями на стеноз артерий нижних конечностей необходимо проводить объективные исследования (например, измерение лодыечно-плечевого индекса, плетизмографию, а также дуплексное УЗИ).

Поскольку частота возникновения аневризм аорты (см. главу 31) при атеросклерозе сосудов нижних конечностей достоверно выше, чем в общей популяции [15], таким пациентам рекомендовано выполнять скрининговое УЗИ брюшной полости [16]. Определение отношения АД на плечевой артерии и артериях голени остается наиболее эффективным, точным и практически неинвазивным методом диагностики заболевания и оценки эффективности реваскуляризации [1, 17-19]. Значение лодыечно-плечевого индекса в покое менее 0,9 позволяет диагностировать стеноз сосудов нижних конечностей с чувствительностью 95% и специфичностью 99% [20] (рис. 36.1).

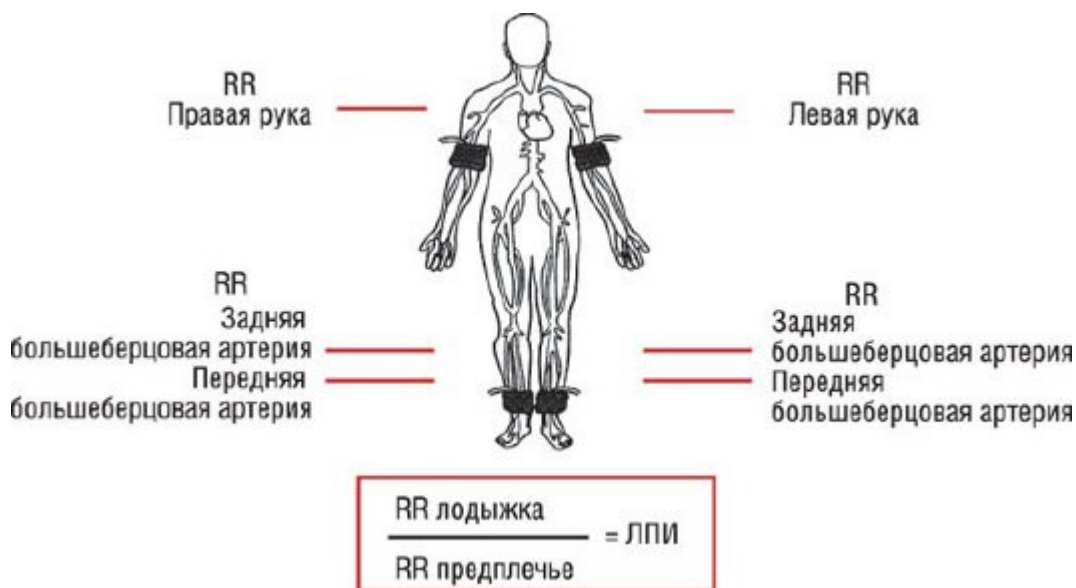


Рис. 36.1. Измерение лодыечно-плечевого индекса.

У больных с перемежающейся хромотой при обнаружении пульса на артериях стоп и нормальным лодыечно-плечевым индексом в покое следует проводить пробу с ходьбой. Если перемежающаяся хромота сочетается с нарушением проходимости артерий, то лодыечное

давление после нагрузки, как правило, снижается не менее чем на 20 мм рт.ст. При изолированном поражении внутренней подвздошной артерии, которое может приводить к высокой перемежающейся хромоте (боли в ягодичных мышцах) и импотенции у мужчин, пульсация артерий стоп и лодыжечно-плечевой индекс остаются нормальными. Кальциноз среднего слоя стенки артерий, который часто возникает у больных сахарным диабетом, а также заболевания почек могут приводить к ложному повышению лодыжечно-плечевого индекса, что считают неблагоприятным прогностическим признаком [21]. В подобных случаях для диагностики атеросклероза сосудов нижних конечностей необходимо выполнить плетизмографию или фотоплетизмографию.

При получении патологических результатов измерения лодыжечно-плечевого индекса, лодыжечного давления или плетизмографии целесообразно выполнить дуплексное УЗИ с цветным доплеровским УЗИ для определения возможности хирургической или эндоваскулярной реконструкции, при этом удастся визуализировать всю артериальную систему нижних конечностей, определить протяженность и степень атеросклеротических изменений и измерить скорость кровотока. Кроме того, перед выполнением эндоваскулярных вмешательств рекомендовано провести УЗИ общих бедренных артерий. При планировании внутрисосудистых процедур у больных с ХПН использование дуплексного УЗИ позволяет уменьшить дозу контрастного вещества.

МРТ-ангиография во многих медицинских центрах приобрела статус основного метода визуализации (см. главу 5) при диагностике и планировании лечения у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей [1, 22]. Ее преимущества - безопасность и возможность получения в течение одного исследования 3D-изображений с высоким разрешением всей сосудистой системы брюшной полости и нижних конечностей. Более того, использование этого метода при подготовке к операции позволяет уменьшить дозу йодсодержащего контрастного вещества и лучевую нагрузку на пациента.

МСКТ с ангиографией широко используют при диагностике и лечении сосудистых заболеваний нижних конечностей (см. главу 6) [22]. Этот метод за время, пока пациент задерживает дыхание, позволяет получить изображение с высоким разрешением всей нижней конечности и брюшной полости. Основные недостатки МСКТ с ангиографией - необходимость использования йодсодержащего контрастного вещества, а также облучение больного.

Субтракционную цифровую ангиографию с внутриартериальным введением йодсодержащего контрастного вещества в настоящее время считают "золотым стандартом" в морфологической оценке сосудистых заболеваний нижних конечностей, несмотря на определенный риск, связанный с инвазивным характером этой процедуры [23]. Внутрисосудистое УЗИ используют в исследовательских целях для оценки распространенности стенотического поражения артерий [23].

Таким образом, при планировании эндоваскулярного или хирургического вмешательства большинству больных требуется ангиографическая оценка изменений в артериях. Несмотря на то что цифровая субтракционная ангиография по своим техническим возможностям по-прежнему превосходит другие неинвазивные методы, ее больше не считают незаменимой в процессе предоперационного обследования больных с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей. У каждого пациента следует тщательно оценивать риск и преимущества применения других методов визуализации. Выбор неинвазивного метода диагностики (КТ-ангиография, МРТ-ангиография и пр.) определяется главным образом его доступностью.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Первый клинический симптом атеросклероза артерий нижних конечностей - перемежающаяся хромота: дискомфорт в нижних конечностях (усталость мышц или судороги), возникающий при ходьбе и исчезающий в покое. Во время ходьбы мышцам ног требуется большее количество крови, но пораженные артерии не способны обеспечить ее приток. Вследствие этого развивается гипоксия мышц, манифестирующая перемежающаяся хромота. Дискомфорт обычно возникает дистальнее уровня закупорки сосуда. При нарушении проходимости брюшной аорты и (или) общих и внутренних подвздошных артерий он может развиваться в ягодичных мышцах, при нарушении проходимости наружной подвздошной и (или) общей бедренной артерий - в мышцах бедра, при поражении поверхностной бедренной, подколенной артерий и артерий голени - в икрах. Развитие перемежающейся хромоты соответствует I стадии заболевания по классификации Фонтена и 1-3 стадиям по классификации Рутерфорда (см. табл. 36.1). Стадию также можно оценивать по расстоянию, которое больной проходит во время тредмил-теста со ступенчатым возрастанием нагрузки. У пожилых пациентов, а также у лиц, страдающих сахарным диабетом и периферической нейропатией, болезнь на этой стадии может протекать бессимптомно, без развития перемежающейся хромоты. Диагностика последней должна включать сбор анамнеза и

физикальное обследование. Дифференциальную диагностику проводят с сужением спинномозгового канала, артритом тазобедренного, голеностопного сустава и суставов стопы, кистой Бейкера, венозной перемежающейся хромоты и корешковым синдромом.

Несмотря на то что атеросклероз с патофизиологической точки зрения - прогрессирующее состояние, лишь у 25% пациентов с перемежающейся хромотой наблюдают клиническое ухудшение, сопровождающееся возникновением ишемических болей в покое и (или) изменений кожи (язвы или гангрена), частота которых составляет 7-9% в течение первого года после установления диагноза [1]. Критическая ишемия манифестирует ишемическими болями в покое и (или) трофическими изменениями, продолжающимися 2 нед и более. Принимая во внимание важность объективных методов исследования у пациентов с указанной стадией ишемии, диагноз критической ишемии следует подтверждать гемодинамическими критериями. Критическая ишемия развивается при лодыжечном давлении ниже 50 мм рт.ст., давлении на первом пальце стопы ниже 30 мм рт.ст. и чрескожном напряжении кислорода менее 20-30 мм рт.ст. Без реваскуляризирующей операции вероятность выполнения "большой" ампутации конечности у больных с критической ишемией превышает 35% [1].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА

Сахарный диабет (см. главу 14) способствует повышению риска развития облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей в сочетании с перемежающейся хромотой в три раза у мужчин и в восемь раз у женщин [24]. Исследование, выполненное в Италии [25], показало, что частота возникновения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом составляет 21,1%, а клинически значимого атеросклероза (на стадии перемежающейся хромоты) - 7,3%. У больных в возрасте 65-74 года существование сахарного диабета увеличивает риск ампутации в 20 раз [24].

Ранее существовало представление о том, что причиной развития диабетической стопы служит закупорка сосудов микроциркуляторного русла, но, как показали морфологические исследования, у таких пациентов отсутствуют признаки стеноокклюзирующего поражения мелких артерий и артериол. В то же время у них отмечают утолщение базальной мембраны капилляров [26].

Наиболее характерные черты атеросклероза у больных сахарным диабетом - более быстрое прогрессирование, высокая частота кальциноза среднего слоя артериальной стенки, а также особенности распределения атеросклеротических изменений в артериях нижних конечностей (стеноокклюзирующее поражение чаще развивается в артериях голени при относительно сохранных артериях стопы) [27-29].

Одно из частых осложнений сахарного диабета - периферическая нейропатия, приводящая к потере чувствительности, атрофии мышц с развитием деформации стопы и увеличением нагрузки на нее в определенных точках. Это способствует образованию язв на стопе даже при небольшой ишемии, которая не привела бы к трофическим изменениям у пациента без сахарного диабета, а также при нормальном артериальном кровоснабжении конечности. Таким образом, язвы при диабетической стопе можно разделить на три большие категории: ишемические, нейроишемические и нейропатические. У больных сахарным диабетом, сопровождающимся периферической нейропатией, трофические язвы классифицируют по этиологии и развитию инфекционных осложнений [30] (табл. 36.2). У пациентов, страдающих периферической нейропатией и сахарным диабетом, атеросклероз обычно протекает бессимптомно, поэтому трофические язвы зачастую служат первым клиническим признаком заболевания.

Таблица 36.2. Классификация ран, разработанная Техасским университетом

Стадия	0 степень	I степень	II степень	III степень
Стадия А	Начинающаяся или зажившая язва	Отсутствие инфекционного поражения и ишемии, поверхностный дефект	Отсутствие инфекционного поражения и ишемии, некроз тканей распространяется до суставной капсулы или поверхности кости	Отсутствие инфекционного поражения и ишемии, некроз распространяется вглубь кости
Стадия В	Инфекционное поражение	Инфекционное поражение	Инфекционное поражение	Инфекционное поражение

Стадия С	Отсутствие инфекционного поражения; ишемия	Отсутствие инфекционного поражения; ишемия	Отсутствие инфекционного поражения; ишемия	Отсутствие инфекционного поражения; ишемия
Стадия D	Инфекционное поражение и ишемия	Инфекционное поражение и ишемия	Инфекционное поражение и ишемия	Инфекционное поражение и ишемия

У больных сахарным диабетом с атеросклерозом и кальцинозом артерий голени значение лодыжечно-плечевого индекса часто оказывается завышенным в связи с несжимаемостью просвета этих сосудов. В этой ситуации необходимо оценивать давление на большом пальце стопы или чрескожное напряжение кислорода. У больных с гангреной или инфекцией плюсневой части стопы эти исследования зачастую невыполнимы. Таким образом, на основании гемодинамических показателей подтвердить критическую ишемию у больных сахарным диабетом невозможно; это удастся сделать только клинически.

ТЯЖЕЛЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Поражение артерий нижних конечностей очень часто возникает у больных ХПН (см. главу 15). По данным исследования, выполненного Государственным институтом здравоохранения и питания в 1999-2000 гг. [12], частота всех облитерирующих болезней артерий нижних конечностей у больных в возрасте старше 40 лет с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин составляет 24%, а у людей с нормальной почечной функцией - 3,7%. Кроме того, ХПН у женщин в постменопаузе чаще сопровождается развитием болезни [31]. С гистологической точки зрения облитерирующий атеросклероз артерий у таких пациентов характеризуется выраженным кальцинозом, а стеноокклюзирующие изменения чаще возникают в артериях голени и стопы [32].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Цель лечения перемежающейся хромоты - устранение клинических симптомов заболевания, увеличение дистанции ходьбы, а также замедление клинического и морфологического прогрессирования атеросклероза. В то же время у больных с критической ишемией лечение направлено на купирование болевого синдрома, заживление трофических язв и сохранение конечности, что улучшает качество жизни и приводит к снижению смертности. Таким образом, лечение включает контроль факторов риска, лечебную физкультуру, медикаментозную терапию, а также эндоваскулярные и (или) хирургические реваскуляризирующие операции.

МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

У курильщиков риск развития атеросклероза в 2-3 раза выше, чем у некурящих людей [33]. Отказ от курения - самое важное достижение подобных больных [34]. Пациенты, продолжающие курить, подвержены значительно большему риску прогрессирования атеросклероза, которое приводит к ампутации, развитию ИМ, инсульта и смерти [33, 34].

Сахарный диабет способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза [35]. Необходимыми мероприятиями считают поддержание концентрации глюкозы в крови в интервале 80-120 мг/дл натощак и не более 180 мг/дл после приема пищи. Содержание гликозилированного гемоглобина A_{1c} не должно превышать 7% [36].

По данным различных исследований, нормализация концентрации липидов в крови способствует стабилизации или регрессу атеросклеротических изменений в бедренных артериях, а также снижению риска развития и прогрессирования перемежающейся хромоты [37-39] (правда, в более поздних работах эти данные не нашли подтверждения [40, 41]). В связи с этим пациентам с атеросклерозом при содержании ХС ЛПНП >125 мг/дл рекомендовано назначать гиполипидемические препараты. Целевая концентрация ЛПНП не должна превышать 100 мг/дл. С целью снижения риска возникновения инсульта ИМ и сердечно-сосудистой смерти необходимо контролировать АД.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Фундаментальное значение для пациентов с перемежающейся хромотой имеет физическая реабилитация (см. главу 38), но этот метод лечения обеспечивает достижение оптимальных результатов лишь в том случае, если процедуры проводят под наблюдением врача три раза в неделю [42-44].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (СМ. ГЛАВУ 11)

В различных исследованиях для снижения риска возникновения ИМ, инсульта и смерти от ССЗ была доказана эффективность использования ацетилсалициловой кислоты и тиклопидина (на 25% - для ацетилсалициловой кислотой, на 29% - для тиклопидина) [46, 47]. Способность антиагрегантов снижать частоту развития осложнений атеросклероза хорошо известна, но отсутствуют доказательства того, что их применение приводит к уменьшению симптомов при поражении сосудов нижних конечностей. Всем пациентам с признаками заболевания (независимо от присутствия у них клинических симптомов заболевания) с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и частоты возникновения осложнений следует назначать антиагреганты (при отсутствии противопоказаний).

Антикоагулянтная терапия эффективна лишь у больных с ФП, склонностью к гиперкоагуляции, а также после протезирования клапанов сердца. В то же время отсутствуют достаточные доказательства того, что рутинное использование таких препаратов, как пентоксифиллин, вазодилататоры (α -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов), буфломедил^Р, дефибротид^Р и простагландины, эффективно у пациентов с перемежающейся хромотой [1]. На поздних стадиях атеросклероза сосудов нижних конечностей применяют в/в и внутриартериальное введение простагландинов, обладающих антиагрегантным и сосудорасширяющим действием. Лечение простаноидами рекомендовано только пациентам с критической ишемией при невозможности реваскуляризации, а также при тромбозах артериальных реконструкций, когда альтернативой считают "большую" ампутацию.

Купирование болевого синдрома при поражениях сосудов нижних конечностей - необходимое условие улучшения качества жизни пациентов. Использование наркотических анальгетиков возможно лишь в течение непродолжительного интервала времени, даже в послеоперационном периоде. Эпидуральное введение анестетиков (однократно или длительно с помощью катетера) - хороший способ уменьшения болевого синдрома до и после реваскуляризации. При критической ишемии необходимо полноценное купирование болей, вызванных ишемией. В то же время недопустимо откладывать радикальное лечение артериальной недостаточности за счет использования анальгезии.

Новое направление лечения ССЗ - терапевтический ангиогенез, получивший популярность в последнее время. В исследовании группы Иснера (Isner) применяли в/м введение фактора роста эндотелия сосудов, синтезированного с помощью чистых плазмид, с целью стимуляции роста коллатералей при выраженном стенозе сосудов нижних конечностей [49]. В первых исследованиях подобных препаратов у больных с критической ишемией отмечено уменьшение болей и заживление трофических язв [49].

ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

У больных со стенозом артерий нижних конечностей IV стадии по классификации Фонтена (рис. 36.2; см. табл. 36.1) обязательно проводят лечение трофических язв, которое следует начинать до или непосредственно после реваскуляризации конечности. При язвах плюсовой области предпочтительным методом считают "малую" ампутацию. Если язва расположена на тыльной или подошвенной поверхности стопы, а также в пяточной области, то необходимо удалить мертвые и (или) инфицированные ткани, а затем назначить местное лечение. При развитии инфекции (рис. 36.3) применяют антибиотики широкого спектра. Бактериологическое исследование раневого отделяемого позволяет определить возбудителя инфекции и подобрать специфическую антибактериальную терапию.



Рис. 36.2. Критическая ишемия конечности: гангрена плюсневой области и подошвенной поверхности стопы.



Рис. 36.3. Инфицированная язва стопы у больного сахарным диабетом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Гипербарическую оксигенацию используют исключительно в качестве дополнения к реваскуляризации у пациентов с критической ишемией и инфицированными трофическими язвами. Она особенно эффективна у больных сахарным диабетом [50]. В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности гипербарической оксигенации у пациентов с критической ишемией

при невозможности реваскуляризации. При критической ишемии, сопровождающейся болями в покое (III стадия по классификации Фонтена, 4-я стадия по классификации Рутерфорда) или трофическими изменениями (5 стадия по классификации Рутерфорда), можно применять стимуляцию спинного мозга [51].

ПОДХОДЫ К РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

При лечении больных с перемежающейся хромотой реваскуляризацию выполняют только при отсутствии эффекта от регулярных физических упражнений и других неинвазивных методов, а также при выраженном характере функциональных нарушений. У пациента с критической ишемией реконструктивное вмешательство следует рассматривать как первоочередной метод лечения в сочетании с обезболиванием, лечением инфицированных язв, профилактикой дальнейшего тромбоза артерий, коррекцией функций сердца и легких.

Реваскуляризацию конечности можно осуществить эндоваскулярным способом или с помощью открытой операции. Выбор между внутрисосудистым и открытым вмешательством во многом определяется уровнем (аорто-подвздошный, бедренно-подколенный сегмент, артерии голени) и степенью (стеноз, окклюзия, длина бляшки) атеросклеротического поражения. Если использование обоих методик представляется в равной степени оправданным, характеризуется одинаковой эффективностью и среднеотдаленными результатами, то следует отдать предпочтение тому подходу, который сопряжен с меньшей смертностью и частотой осложнений, т.е. эндоваскулярному вмешательству. К эндоваскулярным методикам относят баллонную ангиопластику, стентирование, имплантацию стент-графтов и различные способы удаления бляшки, к хирургическим методикам - шунтирование (с использованием аутологических, синтетических или криосохраненных кондуитов), эндартерэктомия и гибридные процедуры.

В 2000 г. Трансатлантическим консенсусом (TASC) была разработана морфологическая классификация, предназначенная для определения оптимального метода лечения у пациентов с поражением аорто-подвздошного, бедренно-подколенного сегментов, а также артерий голени [52]. Недавно была опубликована новая версия этих рекомендаций, в которой изменены принципы лечения атеросклероза аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов [1]. Классификация поражений аорто-подвздошного, бедренно-подколенного сегментов и артерий голени представлена в табл. 36.3-36.5 [1, 52].

Таблица 36.3. Классификация поражений аорто-подвздошного сегмента, разработанная Трансатлантическим консенсусом

Поражения типа А	Односторонний или двусторонний стеноз ОПА; односторонний или двусторонний короткий (≤ 3 см) стеноз НПА
Поражения типа В	Короткий (≤ 3 см) стеноз инфраренальной аорты; односторонняя окклюзия ОПА; один или несколько стенозов НПА общей протяженностью 3-10 см, не распространяющиеся на ОБА; односторонняя окклюзия НПА, не распространяющаяся на устье внутренней подвздошной артерии и ОПА
Поражения типа С	Двусторонняя окклюзия ОПА; двусторонний стеноз НПА протяженностью 3-10 см, не распространяющийся на ОБА; односторонний стеноз НПА, распространяющийся на ОБА; односторонняя окклюзия НПА с вовлечением устья внутренней подвздошной артерии и (или) ОБА; односторонняя окклюзия НПА с выраженным кальцинозом и вовлечением (без вовлечения) устья внутренней подвздошной артерии и (или) ОБА
Поражения типа D	Окклюзия инфраренальной аорты с вовлечением подвздошного сегмента; диффузные изменения аорты и обеих подвздошных артерий, требующие реваскуляризации;

	<p>диффузные множественные стенозы ОПА, НПА и ОБА с одной стороны;</p> <p>односторонние окклюзии ОПА и НПА;</p> <p>двусторонние окклюзии НПА;</p> <p>стенозы подвздошных артерий у пациентов с аневризмой брюшной аорты, требующие реваскуляризации, при отсутствии условий для эндопротезирования, либо другие изменения, требующие проведения операции на аорте или подвздошной артерии</p>
--	---

Примечание. ОБА - общая бедренная артерия; ОПА - общая подвздошная артерия; НПА - наружная подвздошная артерия.

Таблица 36.4. Классификация поражений бедренно-подколенного сегмента, разработанная Трансатлантическим консенсусом

Поражения типа А	<p>Одиночный стеноз протяженностью ≤ 10 см;</p> <p>одиночная окклюзия протяженностью ≤ 5 см</p>
Поражения типа В	<p>Множественные изменения (стенозы или окклюзии) протяженностью ≤ 5 см (для каждого отдельного поражения);</p> <p>одиночный стеноз или окклюзия протяженностью ≤ 15 см без вовлечения артерий голени;</p> <p>одиночные или множественные поражения при отсутствии проходимых сосудов на голени, способствующих хорошему оттоку крови после дистального шунтирования;</p> <p>окклюзии с выраженным кальцинозом протяженностью ≤ 5 см;</p> <p>одиночный стеноз подколенной артерии</p>
Поражения типа С	<p>Множественная стенозы или окклюзии общей протяженностью более 15 см (кальцинированные и не кальцинированные);</p> <p>повторные стенозы или окклюзии, развившиеся после двукратного эндоваскулярного лечения и требующие реконструкции</p>
Поражения типа D	<p>Хронические окклюзии общей и поверхностной бедренной артерии протяженностью более 20 см с вовлечением подколенной артерии;</p> <p>хроническая окклюзия подколенной артерии и проксимальных отделов магистральных артерий голени</p>

Таблица 36.5. Классификация поражений артерий голени

Поражения типа А	Одиночный стеноз большеберцовых или малоберцовой артерий протяженностью менее 1 см
Поражения типа В	<p>Множественные локальные стенозы большеберцовых или малоберцовой артерий, протяженность каждого из которых менее 1 см;</p> <p>один или два локальных стеноза, расположенных в области трифуркации подколенной артерии, протяженность каждого из которых менее 1 см;</p> <p>короткие стенозы большеберцовых или малоберцовой артерий после ЧТА в бедренно-подколенном сегменте</p>
Поражения типа С	<p>Стенозы протяженностью 1-4 см;</p> <p>окклюзии большеберцовых или малоберцовой артерий протяженностью 1-2 см;</p> <p>распространенные стенозы в области трифуркации подколенной артерии</p>

Поражения типа D	Окклюзии большеберцовых или малоберцовой артерий протяженностью более 2 см; диффузные изменения большеберцовых или малоберцовой артерий
------------------	--

Анализ результатов хирургического и эндоваскулярного лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей за последние 15 лет [53-83] свидетельствует о том, что при поражениях типа А предпочтительный метод - внутрисосудистое вмешательство, а при поражениях типа D - операция. У больных с изменениями типа В эндоваскулярное лечение обеспечивает достаточно хороший результат. При изменениях типа С предпочтительным методом считают операцию, а внутрисосудистые процедуры применяют только у пациентов высокого риска.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ НА УРОВНЕ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА

Традиционный метод лечения при закупорке подвздошных артерий - открытое вмешательство, т.е. линейное или бифуркационное аорто-бедренное шунтирование. Такой подход весьма эффективен и обеспечивает высокие показатели проходимости реконструкций: у больных со II стадией заболевания по классификации Фонтена пятилетняя проходимость составляет 91% (90-94%), а десятилетняя - 86,8% (85-92%). У пациентов с критической ишемией конечностей через пять лет после операции проходимыми остаются 87,5% шунтов (80-88%), а через десять лет - 81,8% (70-85%), при этом смертность составляет 3,3%, а частота осложнений - 8,3% [84]. Чаще всего операцию выполняют чрезбрюшинно. Альтернативой считают забрюшинный доступ и лапароскопическое вмешательство (последний метод был предложен относительно недавно) [85-87].

В свете отличных результатов шунтирующих вмешательств интерес к такой операции, как эндартерэктомия из аорты, постепенно угасает, и в настоящее время этот подход используют главным образом у молодых пациентов с непротяженными поражениями при невозможности эндоваскулярной коррекции, а также у больных с высоким риском инфекционных осложнений. Пятилетняя проходимость при этом составляет 60-94% [88-90]. У пациентов с высоким хирургическим риском, а также в случае если доступ к брюшной аорте технически затруднен, можно выполнить экстраанатомическое шунтирование. В качестве донорского сосуда при этом можно использовать подключичную артерию, нисходящую аорту, контралатеральную подвздошную или бедренную артерию. Проходимость через пять лет составляет 30-79% после линейного подключично-бедренного шунтирования, 33-85% - после бифуркационного подключично-бедренного шунтирования, около 80% - после аорто-бедренного шунтирования от грудной аорты и 55-92% - после перекрестного бедренно-бедренного шунтирования [91-103].

Чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) - менее инвазивная альтернатива открытому вмешательству (рис. 36.4). В течение последних лет была доказана эффективность этой методики при лечении локальных поражений подвздошного сегмента (типы А и В). Опыт авторов свидетельствует о том, что в большинстве случаев эндоваскулярную реконструкцию в подвздошном сегменте можно выполнить из ипсилатерального ретроградного доступа, но при окклюзии сосуда рекомендовано использовать антероградную реканализацию через контралатеральную бедренную или плечевую артерию. Частота успешных реконструкций при этом составляет 85-99% (в среднем - 95%). При имплантации стента этот показатель возрастает до 95-100% (в среднем - 99%) [82]. В настоящее время показаниями к стентированию подвздошных артерий считают эластическое спадение стенки артерии, диссекцию или тромбоз после ЧТА, длительно существующие окклюзии, рестеноз или сложные поражения. При непротяженных поражениях общих подвздошных артерий следует использовать стенты, расправляемые с помощью баллона. Саморасправляющиеся стенты применяют при протяженных менее кальцинированных бляшках, не распространяющихся на приустьевой отдел сосуда. Пятилетняя проходимость после эндоваскулярной коррекции стенозов подвздошных артерий составляет 80-90%. Отдаленная проходимость после ЧТА, выполненной по поводу окклюзии подвздошной артерии [69, 82], на 20% ниже, чем после коррекции стеноза (рис. 36.5).

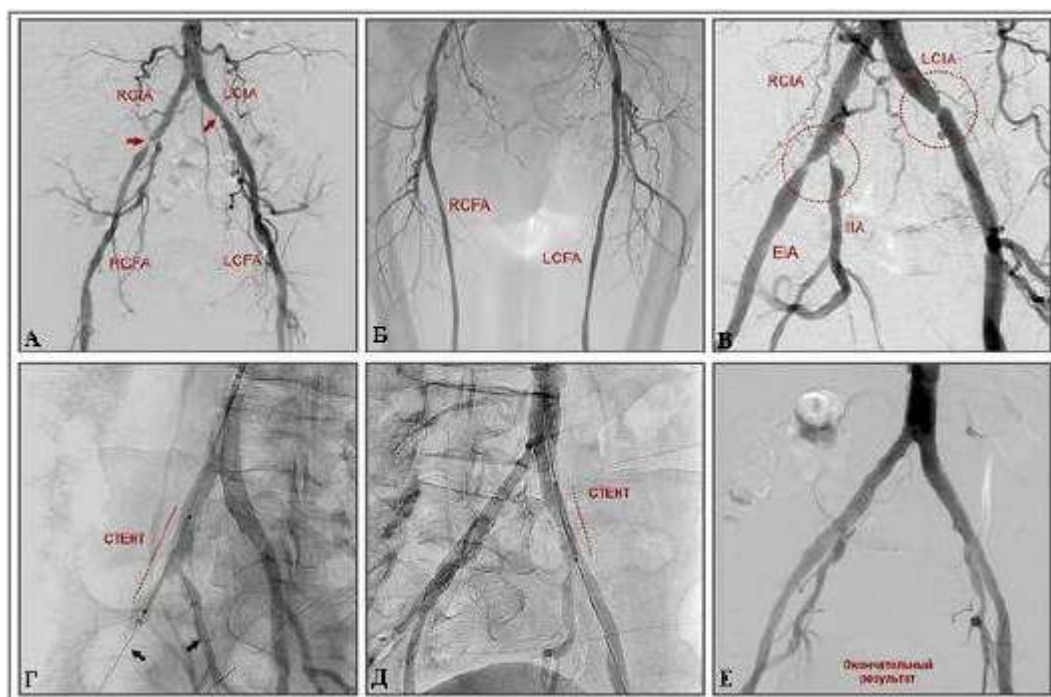


Рис. 36.4. Эндоваскулярная коррекция при локальном поражении подвздошной артерии. Ангиопластика и стентирование обеих подвздошных артерий: А - ангиограмма, демонстрирующая двусторонний стеноз подвздошных артерий (отмечен стрелками); Б - бедренные артерии не изменены; В - ангиография подвздошных артерий, демонстрирующая бифуркационный стеноз правой и локальный стеноз левой общей подвздошной артерии; Г - стент установлен в области бифуркации с помощью методики "целующихся катетеров" (отмечены стрелками; стент отмечен пунктирной линией); Д - ангиограмма, демонстрирующая хорошие результаты ангиопластики бифуркационного стеноза, второй стент установлен в области стеноза левой общей подвздошной артерии (отмечен пунктирной линией); Е - контрольная ангиография (окончательный результат). EIA - наружная подвздошная артерия; IIA - внутренняя подвздошная артерия; LCFA - левая общая бедренная артерия; LCIA - левая общая подвздошная артерия; RCFA - правая общая бедренная артерия; RCIA - правая общая подвздошная артерия.

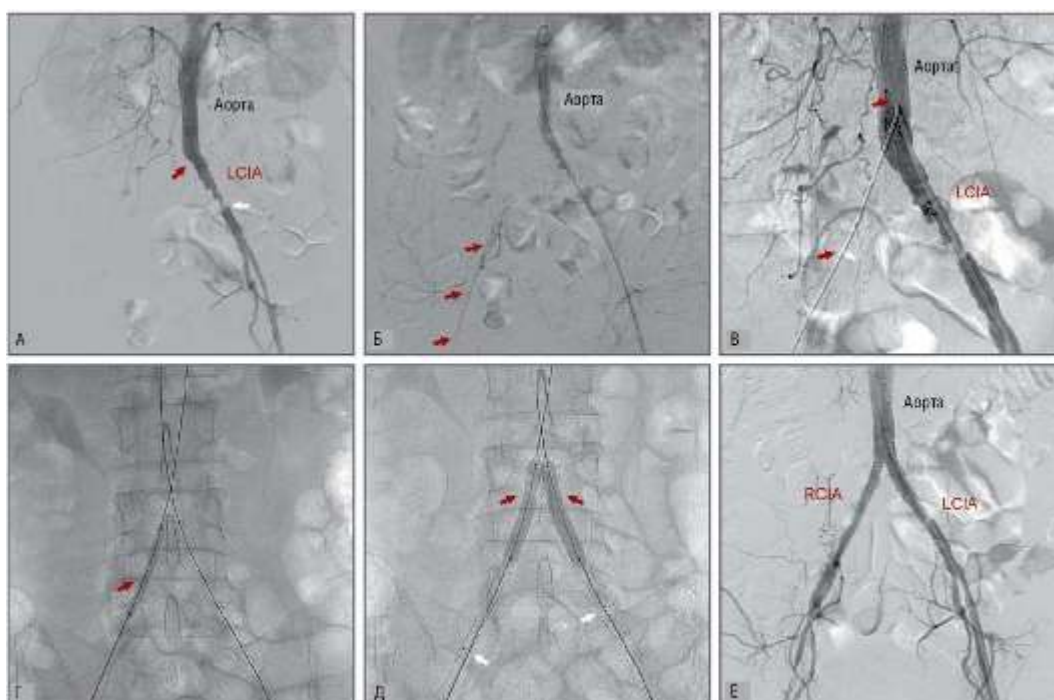


Рис. 36.5. Пример полностью эндоваскулярной реконструкции при поражении подвздошных артерий. Реканализация хронической окклюзии подвздошной артерии: А - ангиограмма

дистального отдела аорты (катетер "pigtail" проведен через левую бедренную артерию). На снимке видна окклюзия правой общей подвздошной артерии от устья (отмечена стрелкой) и выраженный стеноз левой общей подвздошной артерии; Б - ангиограмма, демонстрирующая коллатеральное заполнение дистальной части подвздошной артерии (отмечена стрелками); В - проведение инструментов через окклюзию (отмечена стрелками) из правого бедренного доступа; Г - преддилатация бляшки с помощью баллона (отмечен стрелкой); Д - завершающий этап ангиопластики по методу "целующихся баллонов" (отмечены красными стрелками) после двустороннего стентирования (белыми стрелками отмечены дистальные края обоих стентов); Е - контрольная ангиография (окончательный результат). LCIA - левая общая подвздошная артерия; RCIA - правая общая подвздошная артерия.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ НА УРОВНЕ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО СЕГМЕНТА

Низкие показатели летальности и частоты осложнений после эндоваскулярных вмешательств (например, после ЧТА) делают этот метод лечения предпочтительным при непротяженных поражениях бедренно-подколенного сегмента (типы А и В). Ключом к успешной эндоваскулярной коррекции служит правильный выбор доступа. При вмешательствах на бедренной, подколенной и артериях голени применяют два стандартных доступа: перекрестный и антероградный. Также можно использовать ретроградные доступы через подколенную артерию и артерии стопы.

Перекрестный доступ через контралатеральную бедренную артерию во многих центрах является стандартным при лечении поражений бедренно-подколенного сегмента. Некоторые эндоваскулярные хирурги предпочитают ему антероградную пункцию, поскольку она обеспечивает прямой доступ к средней и дистальной части бедренно-подколенного сегмента, а также к артериям голени. Такой подход более удобен при лечении кальцинированных поражений. Антероградную пункцию труднее выполнить у больных с ожирением.

Частота успешной реваскуляризации при ЧТА, выполненной по поводу стенозов или окклюзий в бедренно-подколенном сегменте, составляет 95% и 85% соответственно. По общему убеждению, показаниями к имплантации стента в бедренную артерию служат острые осложнения ЧТА (тромбоз, гемодинамически значимая диссекция, остаточный стеноз более 30%), а также рестеноз. Как показало исследование Шиллингера (Schillinger) и соавт. [104], первичное стентирование поверхностной бедренной артерии обеспечивает лучшие результаты, чем ЧТА и стентирование по показаниям. В этой позиции следует использовать только саморасправляющиеся стенты, поскольку поверхностная бедренная артерия в процессе ходьбы подвергается внешней компрессии, растяжению и сжатию по оси, а также скручиванию. Стент всегда должен закрывать бляшку целиком, выступая на несколько миллиметров проксимальнее и дистальнее (рис. 36.6). Имплантация стента редко приводит к окклюзии боковых ветвей артерии. Диаметр саморасширяющегося нитинолового стента должен на 1-2 мм превышать таковой сосуда. В большинстве случаев для лучшей адаптации стента к артериальной стенке необходима постдилатация. После имплантации в поверхностной бедренной артерии саморасправляющегося нитинолового стента может произойти его поломка. В этом случае существенно снижается первичная проходимость через 12 мес [105].

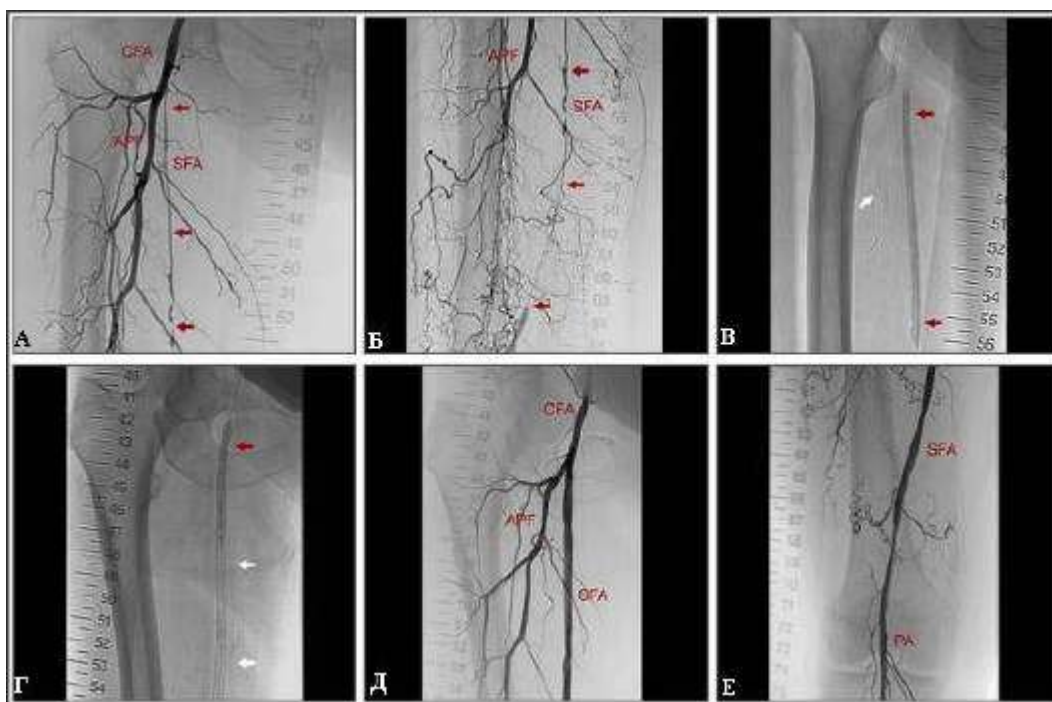


Рис. 36.6. Ангиопластика и стентирование при окклюзии бедренной артерии, вызванной диффузным поражением. Окклюзированная правая бедренная артерия с диффузными атеросклеротическими изменениями: А - выраженные диффузные изменения в проксимальном отделе правой бедренной артерии (отмечена стрелками); Б - окклюзия правой бедренной артерии в средней трети; В - преддилатация бляшки с помощью баллона (баллон отмечен красными стрелками; в левой глубокой бедренной артерии установлен защитный проводник диаметром 0,35 мм, отмечен белой стрелкой); Г - постдилатация стента (стент отмечен красной стрелкой; в области окклюзии установлены два длинных, частично перекрывающих друг друга стента, отмечены белыми стрелками); Д - контрольная ангиография (окончательный результат); проксимальный сегмент; Е - дистальный сегмент правой бедренной артерии. APF - глубокая артерия бедра; CFA - общая бедренная артерия; PA - подколенная артерия; SFA - поверхностная бедренная артерия.

У пациентов с протяженными окклюзиями бедренно-подколенного сегмента (тип С по классификации Трансатлантического консенсуса) при показаниях к эндоваскулярному лечению можно использовать стент-графты [106, 107]. При поражениях типа D предпочтительным методом считают открытую реконструкцию в бедренно-под-коленном сегменте (в большинстве случаев - шунтирование).

При аутовенозном шунтировании выше коленного сустава у пациентов с перемежающейся хромотой пятилетняя проходимость составляет 80%, при использовании протеза из политетрафторэтилена этот показатель составляет 75% [108]. У больных с критической ишемией первичная пятилетняя проходимость составляет 66% при использовании аутовены и 47% при использовании политетрафторэтилена [108]. По данным недавно опубликованного метаанализа результатов бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава с использованием аутовены и политетрафторэтилена у больных с критической ишемией и перемежающейся хромотой [109], в качестве кондуита предпочтительнее использовать аутовену. Согласно результатам последних работ, эти два вида пластического материала по показателю проходимости при бедренно-подколенном шунтировании выше щели коленного сустава достоверно не различаются. Таким образом, с целью сохранения аутовены для последующей реконструкции ниже щели коленного сустава и при шунтировании выше колена желательно использовать политетрафторэтилен. Большая подкожная вена обладает лучшей проходимостью по сравнению с синтетическим материалом при реконструкциях ниже щели коленного сустава (рис. 36.7). При ее отсутствии используют другой венозный сосуд (контралатеральную большую подкожную вену, малую подкожную вену, вены верхней конечности) или синтетический шунт (с использованием дополнительных процедур, например, наложением артериовенозной фистулы, венозной манжеты).



Рис. 36.7. Пример хирургического лечения критической ишемии: А - гангрена плюневой области; Б - ангиограмма правой бедренной артерии (проксимальный сегмент); В - окклюзия правой бедренной артерии (отмечена кружком); Г - проходимая передняя большеберцовая артерия; Д - окклюзия задней большеберцовой и малоберцовой артерий со снижением кровотока в их дистальных отделах (на отдельном рисунке показано заполнение дистального русла); Е - состояние после имплантации бедренно-подколенного шунта к передней большеберцовой артерии (отмечен стрелками); Ж - дистальный анастомоз шунта с артерией; аутовенозный шунт (красная стрелка) и передняя большеберцовая артерия (пунктирная красная стрелка); З - клинический результат через 12 мес. SFA - правая бедренная артерия.

У больных с перемежающейся хромотой, которая вызвана стенозом или непротяженной окклюзией в устье глубокой артерии бедра, протяженной окклюзией поверхностной бедренной артерии и хорошим коллатеральным заполнением артерий голени, целесообразно выполнять только феморопрофундопластику. Вопрос об использовании этой методики у пациентов с критической ишемией неоднозначен.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ НА УРОВНЕ АРТЕРИЙ ГОЛЕНИ

Согласно рекомендациям Трансатлантического консенсуса, в этом сегменте целесообразно использовать эндоваскулярный метод при поражениях типа А и хирургическое вмешательство при поражениях типа D. Тем не менее во многих работах, опубликованных в последнее время, представлены перспективные клинические результаты эндоваскулярной коррекции поражений типа D у пациентов с критической ишемией [110-113].

Эндоваскулярное лечение поражений артерий голени, как правило, используют при критической ишемии (рис. 36.8). Для достижения клинического эффекта необходимо восстановить прямое кровоснабжение артериальной дуги стопы посредством ангиопластики одной или нескольких

артерий голени. В большинстве случаев для лечения стенозов и окклюзий этих артерий используют ипсилатеральный антероградный доступ. Альтернативой ему служит доступ с контралатеральной стороны. Для дилатации артерий голени применяют исключительно баллоны низкого профиля. При протяженных окклюзиях или поражении нескольких сосудов оптимальным считают использование длинных баллонов (≥ 10 см). Частота успешной реваскуляризации при ЧТА артерий голени превышает 90%, при этом доля сохраненных конечностей через два года составляет $\geq 80\%$ [25, 110, 114]. Отрицательными прогностическими факторами в отношении технического успеха процедуры, ее непосредственных и отдаленных результатов, считают протяженные окклюзии, кальцинированные бляшки, плохое состояние периферического русла, хронические заболевания почек и выполнение ангиопластики задней большеберцовой артерии [1, 112, 115-117].

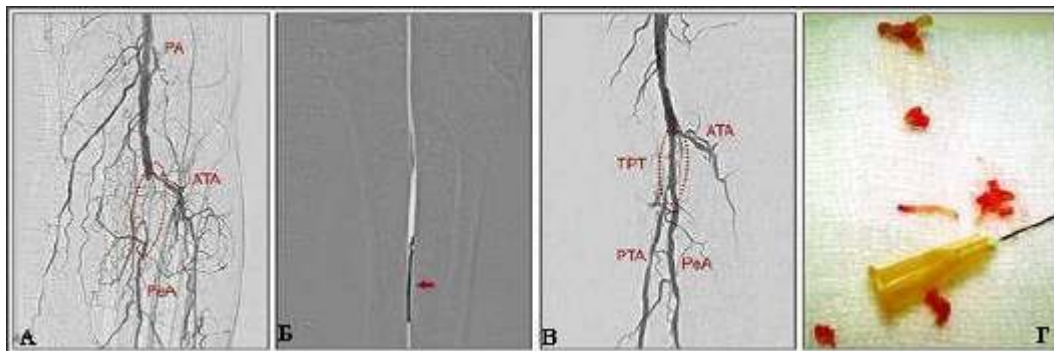


Рис. 36.8. Критическая ишемия. Использование направленной атерэктомии при лечении окклюзии тибиоперонеального ствола. Окклюзия тибиоперонеального ствола: А - окклюзия тибиоперонеального ствола (отмечен кружком); Б - направленная атерэктомия (отмечена стрелками) после преддилатации бляшки; В - контрольная ангиография (окончательный результат); Г - фрагменты бляшки из катетера для атерэктомии. АТА - передняя большеберцовая артерия; РА - подколенная артерия; ТРТ - тибиоперонеальный ствол; РеА - малоберцовая артерия; РТА - задняя большеберцовая артерия.

Имплантацию стентов в артерии голени следует выполнять только при эластическом спадении сосуда, а также при острых осложнениях ангиопластики (тромбоз, гемодинамически значимая диссекция). Один из факторов, препятствующих реканализации артерии, - невозможность проведения проводника через окклюзированный участок сосуда. Для этого можно использовать методику ступенчатой лазерной абляции, при которой проводник и лазерный катетер поочередно продвигают вперед, пока окклюзированный участок не будет преодолен.

Шунтирование артерий стопы с использованием аутовены применяют у пациентов с критической ишемией, при протяженных окклюзиях артерий голени или невозможности их ангиопластики (рис. 36.9). Эта методика безопасна, эффективна и обеспечивает стойкий результат. Доля сохраненных конечностей через два года после такой процедуры составляет $\geq 80\%$ [118].



Рис. 36.9. Имплантация шунта к передней большеберцовой артерии при критической ишемии конечности у больного сахарным диабетом: А - гангрена стопы; Б - ангиограмма правой бедренной артерии; В - ангиограмма артерий на уровне щели коленного сустава; Г - ангиограмма артерий голени (стрелкой отмечена протяженная окклюзия трех артерий голени); Д, Е - больному выполнено бедренно-тибиальное шунтирование с использованием составного аутовенозного шунта от поверхностной бедренной артерии (Ж) к передней большеберцовой артерии в области лодыжки; З - клинический результат через 6 мес.

ЛЕЧЕНИЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Обязательное дополнение к хирургической или эндоваскулярной реконструкции - медикаментозное лечение. Антиагреганты следует назначать всем больным, которым выполняют реваскуляризацию конечности. При высоком риске тромбоза шунта (плохое состояние периферического русла, низкое качество вены и др.) одновременно с антиагрегантами рекомендовано использовать антикоагулянты. У больных после эндоваскулярных вмешательств, выполненных по поводу окклюзии артерии, а также после имплантации стента (в связи с высоким риском повторной закупорки сосуда) антиагрегантное лечение сочетают с применением в течение 4 нед низкомолекулярного гепарина.

ПЕРВИЧНАЯ АМПУТАЦИЯ

Первичной называют "большую" ампутацию (выше голеностопного сустава) без попытки реваскуляризации. Первичную ампутацию нижней конечности у больных с атеросклерозом выполняют только при критической ишемии и отсутствии перспектив реваскуляризации или медикаментозного лечения, а также у пациентов с анталгической контрактурой конечности. Сохранение коленного сустава и достаточно длинной части голени позволяет в дальнейшем использовать более легкие протезы. Таким образом, идеальным уровнем ампутации конечности можно считать тот, на котором возможно ее заживление.

ОСТРАЯ ИШЕМИЯ КОНЕЧНОСТИ

Под острой ишемией конечности понимают внезапное снижение ее перфузии, угрожающее развитием повреждения тканей. Самые частые причины этого состояния: артериальная эмболия, вызванная заболеваниями сердца, бляшками в артериях, артериальными аневризмами, и тромбоз, вызванный аневризмой периферической артерии, диссекции артериальной стенки или атеросклеротической бляшки. Причину острой ишемии зачастую можно достаточно точно определить на основании анамнестических данных и результатов осмотра пациента.

Клинически острая ишемия конечности манифестирует внезапной болью, нарушением чувствительности и движений в конечности. Признаки острой ишемии, которые можно обнаружить при осмотре пациента, включают: боль, отсутствие пульса, бледность кожного покрова, парестезии (нарушения чувствительности) и паралич конечности (англ. "5P" - *pain, pulselessness, pallor, paresthesia, paralysis*). Обнаружение нарушений чувствительности и движений в конечности имеет важное прогностическое значение. Существуют три категории жизнеспособности конечности при острой ишемии.

- Категория I - конечность жизнеспособна: отсутствуют нарушения чувствительности и мышечная слабость.
- Категория II - существует риск потери конечности: умеренное снижение чувствительности, сопровождающееся болями в покое, легкой или умеренной мышечной слабостью.
- Категория III - необратимое повреждение нервов (мышечной ткани): обширный некроз тканей или необратимое повреждение нервов, сопровождающееся потерей глубокой чувствительности и развитием паралича конечности.

Диагностика острой ишемии основана на клинических критериях. В дополнении к ним проводят ряд исследований, например доплерографию в непрерывно-волновом режиме (для оценки лодыжечно-плечевого индекса), дуплексное УЗИ (с целью обнаружения артериальной окклюзии) и ангиографию (позволяет определить уровень закупорки, состояние путей оттока, а также провести фибринолитическую терапию).

Самый эффективный способ сохранения жизнеспособности конечности - своевременное восстановление ее перфузии. Первая цель лечения - предотвращение дальнейшего развития тромбоза путем в/в введения гепарина. Определение причин развития острой ишемии конечности позволяет выбрать оптимальный способ лечения (тромболизис или операция). Хирургическое лечение рекомендовано при ишемии I и II категории. Пациентам с ишемией III категории необходима "большая" ампутация. Тромболизис применяют при острой ишемии, вызванной тромбозом артерии. Эндоваскулярные методики включают тромболизис, чрескожную аспирацию тромба и чрескожную механическую тромбэкстракцию. Спектр хирургических вмешательств включает тромбэктомию с помощью баллонного катетера Фогарти, которая обеспечивает наилучший результат при артериальной эмболии. С целью контроля результатов вмешательства проводят интраоперационную ангиографию. При острой, тяжелой и длительной ишемии конечности выполняют фасциотомию всех групп ее мышц.

АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (СМ. ГЛАВУ 15)

- В структуре смертности в западных странах заболевания сосудов головного мозга занимают второе место.
- К факторам риска развития окклюзирующих поражений ветвей дуги аорты относят артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, а также атеросклероз венечных артерий и сосудов нижних конечностей.
- Большое значение для профилактики инсульта имеет распознавание клинических признаков выраженного стеноза сонной артерии, его быстрая и своевременная коррекция.
- В настоящее время отсутствуют систематические данные в пользу предпочтительного выполнения каротидной эндартерэктомии или стентирования сонной артерии.
- Если каротидная эндартерэктомия сопряжена с высоким риском, то стентирование сонной артерии с защитой от эмболии, выполненное опытным специалистом, следует рассматривать как надежную альтернативу этой хирургической операции.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стенооокклюзирующее поражение ветвей дуги аорты развивается достаточно часто, но относительно редко приводит к развитию клинических симптомов. Самая частая причина возникновения клинически значимых изменений этих артерий - атеросклероз, фибромускулярная гиперплазия, болезнь Такаюсу, посттравматические изменения и синдромы внешней компрессии сосуда.

Подробный сбор анамнеза имеет большое значение и является ключевым в диагностике этого заболевания. Кроме того, анамнестические данные помогают отличить бессимптомные изменения от сопровождающихся клиническими признаками, что, в большинстве случаев, определяет выбор метода лечения. Также необходимо установить механизм развития симптомов (эмболический или ишемический). Жалобы больного определяются локализацией изменений в артериях: поражение сонных артерий приводит к развитию мозговых нарушений (головокружение, головные боли, изменение походки, обмороки, транзиторные ишемические атаки, малые или большие инсульты). Менее специфические симптомы (например, постепенное снижение памяти, тремор верхних конечностей или головы у пациентов в возрасте старше 60 лет при отсутствии каких-либо других причин, объясняющих его возникновение) также должны заставить врача провести обследование для исключения поражения сонной артерии.

От 5 до 10% всех инсультов вызваны существованием значимого стеноза (более 50% случаев) внутренней сонной артерии [119]. Частота поражения сонных артерий увеличивается с возрастом. У половины мужчин в возрасте старше 70 лет есть признаки атеросклероза сонных артерий, но лишь у 5% из них обнаруживают стеноз, превышающий 50% [120]. Максимальную частоту стенозов сонных артерий (12,5-28%) регистрируют у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, в то же время у больных с поражением коронарного русла это заболевание отмечают относительно редко (менее 5%) [121]. Как следствие, у пациентов с изменениями в сонных артериях даже при отсутствии кардиальных симптомов часто обнаруживают ИБС (25-60% наблюдений) [122]. У больных с поражением сонных артерий риск инсульта выше, если в недавнем прошлом у них присутствовали неврологические симптомы. При бессимптомном течении заболевания риск инсульта составляет менее 2% в год, но может повышаться до 5,5%, если степень стеноза превышает 75% [123]. При выраженном стенозе сонной артерии, сопровождающемся развитием транзиторных ишемических атак, риск возникновения инсульта в течение одного года составляет около 10%, а в течение пяти лет - 30-35% [124].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Предпочтительный метод оценки степени стеноза сонной артерии - дуплексное УЗИ. Систематический обзор литературных данных об эффективности использования дуплексного УЗИ по сравнению с цифровой субтракционной ангиографией для диагностики выраженных (70-99%) и умеренных (менее 70%) стенозов показал, что чувствительность и специфичность УЗИ составляет 87% и 86% соответственно [125]. Согласно результатам того же исследования, чувствительность и специфичность МРТ-ангиографии составляет 95 и 90% соответственно. КТ-ангиографию, несмотря на меньшую достоверность получаемых результатов, можно использовать в качестве альтернативного неинвазивного метода визуализации в дополнении к дуплексному УЗИ [126]. Развитие неинвазивных методов исследования сонных артерий привело к снижению потребности в цифровой субтракционной ангиографии, которая остается "золотым стандартом" диагностики стенозов сонных артерий. Поскольку процедура, даже выполняемая опытным специалистом, несет определенный риск инсульта (менее 1% случаев), диагностическую ангиографию следует выполнять только по показаниям [127].

Как сказано выше, дуплексное УЗИ - наиболее удобный неинвазивный тест среди всех методов диагностики заболевания. УЗИ позволяет оценить как анатомические, так и физиологические параметры стеноза и служит наилучшим среди первичных методов оценки его гемодинамической и функциональной значимости.

Показания к дуплексному УЗИ с цветным доплеровским картированием:

- транзиторные ишемические атаки или инсульт в анамнезе;
- симптомы поражения других сосудистых бассейнов;
- поражение коронарных артерий;
- множественные факторы риска развития сосудистых заболеваний.

Количественная оценка

Толщина комплекса интима-медиа (в норме менее 0,8 мм, патологическое значение - более 1,5 мм).

Небольшой стеноз (до 40% площади поперечного сечения сосуда).

Умеренный стеноз (50-70% площади поперечного сечения сосуда).

Критический стеноз (более 70% площади поперечного сечения сосуда).

Нормальная скорость кровотока в систолу или диастолу (до $1,3 \pm 0,5$ м/с).

Скорость кровотока при стенозе (более $1,3 \pm 0,5$ м/с).

Скорость кровотока при критическом стенозе (более $2,0 \pm 0,7$ м/с).

Качественная оценка

Стабильная бляшка в сонной артерии (рис. 36.10):

- ♦ фиброзная;
- ♦ фиброзная бляшка с липидным ядром;
- ♦ фиброзная бляшка с кальцием.



Рис. 36.10. Стабильная фиброзная бляшка.

Нестабильная бляшка в сонной артерии (рис. 36.11):

- ♦ включения липидов;
- ♦ белковые включения;
- ♦ включения мукополисахаридов;
- ♦ участки субинтимальных кровоизлияний;
- ♦ бляшки с тромбами.

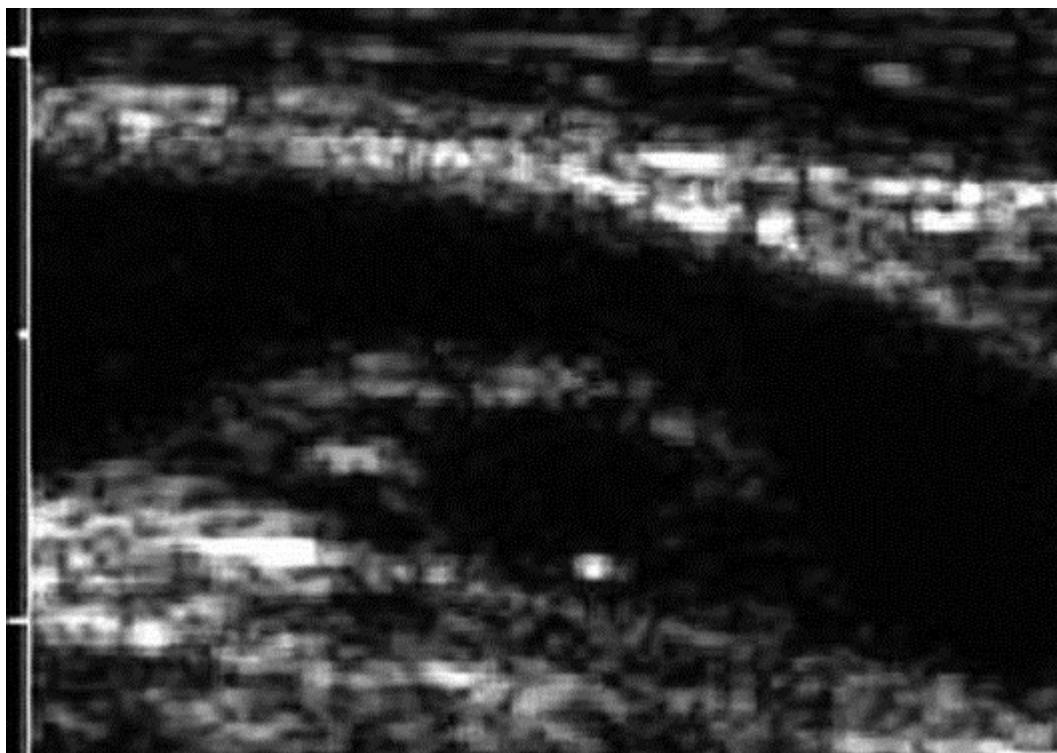


Рис. 36.11. Нестабильная бляшка с некротическим ядром.

Обновленные и подробные сведения о клинической значимости новых методик визуализации сосудов с помощью КТ и МРТ, а также показаниях к их применению приведены в недавно опубликованных совместных рекомендациях Фонда Американского кардиологического колледжа (American College of Cardiology Foundation, ACCF) и Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) [128].

ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И ВРЕДА У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИШЕМИИ И БЕЗ НИХ

Роль хирургического лечения стенозов сонных артерий в профилактике инсульта многие годы служит одним из основных предметов спора в научной литературе. В начале 1990-х годов были разработаны практические рекомендации, основанные на результатах двух крупных рандомизированных исследований, в ходе которых проводили сопоставление каротидной эндартерэктомии с медикаментозным лечением. Эти рекомендации по сей день остаются действительными [129, 130].

Оценка риска и эффективности должна быть объективной, основанной на наиболее достоверных научных данных, ориентированной на определение оптимального метода лечения у различных категорий пациентов с поражением сонных артерий в соответствии со степенью стеноза, неврологическими симптомами и клиническими условиями. В связи с этим критическое значение приобретает способ оценки степени стеноза сонной артерии. В этой главе в качестве такового использован метод исследования NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Северо-Американское исследование эффективности каротидной эндартерэктомии), суть которого состоит в определении степени стеноза по данным ангиографии: уменьшение диаметра сосуда в точке максимального сужения (в процентах) по отношению к ширине просвета внутренней сонной артерии дистальнее стеноза в точке, где стенки сосуда начинают идти параллельно друг другу [129].

Симптомными называют пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, малые инсульты, эпизоды транзиторной монокулярной слепоты или инфаркт сетчатки за последние 6 мес [129, 130].

СТЕНОЗ СОННОЙ АРТЕРИИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ (МЕНЕЕ 50% ДЛЯ СИМПТОМНЫХ И МЕНЕЕ 60% ДЛЯ АСИМПТОМНЫХ БОЛЬНЫХ)

Анализ результатов всех опубликованных рандомизированных испытаний [131], а также двух крупных рандомизированных контролируемых исследований - NASCET и ECST (European Carotid

Surgery Trial, Европейское исследование эффективности операций на сонных артериях) [129, 130] - показал, что у пациентов со стенозом низкой степени консервативное лечение обеспечивает лучший результат, чем операция. Это связано с тем, что у больных этой группы риск инсульта или смерти при выполнении каротидной эндартерэктомии оказался на 20% выше, чем при консервативном лечении. Принципы оптимальной консервативной терапии изложены в рекомендациях Американского кардиологического общества, опубликованных в 2006 г. Они включают снижение АД менее 120/80 мм рт.ст., уменьшение концентрации глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом до значений, близких к нормальным (целевое содержание гемоглобина A_{1c} - менее 7%), а также изменение образа жизни с целью снижения концентрации ХС ЛПНП у больных, страдающих ИБС, клинически значимым атеросклерозом периферических артерий и имеющих множественные факторы риска. Необходимое условие - отказ от курения. Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, следует назначать антикоагулянты (ацетилсалициловая кислота в дозе 50-325 мг/сут или клопидогрел) [132].

УМЕРЕННЫЙ ИЛИ ВЫРАЖЕННЫЙ СТЕНОЗ СОННОЙ АРТЕРИИ (БОЛЕЕ 50%) У СИМПТОМНЫХ БОЛЬНЫХ

У симптомных больных со стенозом сонной артерии, превышающим 50%, хирургическое лечение по своим результатам существенно превосходит медикаментозное. В связи с этим таким пациентам рекомендовано выполнять каротидную эндартерэктомию. Совокупные данные основных исследований, посвященных каротидной эндартерэктомии, свидетельствуют о том, что даже при условии максимально полной коррекции факторов риска пятилетний риск возникновения ипсилатерального ишемического инсульта в группе консервативного лечения составил 21,2% [133, 134]. Напротив, несмотря на то, что риск инсульта и смерти в течение 30 дней после операции составил 5,8% в исследовании NASCET и 7,5% в исследовании ECST, в отдаленном периоде после каротидной эндартерэктомии этот показатель у пациентов со стенозом высокой степени составлял лишь 1-2% в год [133, 134]. Таким образом, каротидная эндартерэктомия, выполненная 15 пациентам, предотвращает один инсульт. У больных с более выраженным стенозом (70-99%) преимущество хирургического лечения становится еще более значимым (частота возникновения ипсилатерального инсульта в течение двух лет составила 9% по сравнению с 26% в группе консервативного лечения), т.е. для предотвращения одного инсульта достаточно прооперировать девять больных [129].

Аналогичные результаты были получены в исследовании ECST, где трехлетний риск инсульта в группе хирургического лечения составлял 2,8% по сравнению с 16,8% в группе медикаментозного лечения. Частота возникновения тяжелого инсульта или смерти при хирургическом лечении составляла 6,0%, а при медикаментозном - 11,0%. Таким образом, был предотвращен один инсульт на каждые семь операций [130].

Отсутствуют четкие доказательства эффективности каротидной эндартерэктомии у больных с симптомами нарушений мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне, а также у пациентов с острым инсультом и окклюзией внутренней сонной артерии. Кроме того, из исследования NASCET были исключены другие подгруппы пациентов (например, больные в возрасте старше 80 лет, ожидаемая продолжительность жизни которых составляла менее пяти лет). Как следствие, в отношении них отсутствуют какие-либо определенные рекомендации, несмотря на то что результаты многих исследований подтверждают эффективность каротидной эндартерэктомии у таких больных [135].

АСИМПТОМНЫЕ БОЛЬНЫЕ СО СТЕНОЗОМ СОННОЙ АРТЕРИИ УМЕРЕННОЙ И ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ (БОЛЕЕ 60%)

Эффективность хирургического вмешательства на сонных артериях у асимптомных больных - предмет более горячих дискуссий, но существуют очевидные свидетельства того, что хирургическое лечение по своей эффективности значительно превосходит медикаментозное у асимптомных больных со стенозом сонной артерии, превышающим 60% по критериям NASCET. По данным трех рандомизированных клинических исследований, у пациентов в группе хирургического лечения отмечено снижение частоты развития периоперационного инсульта, смерти, а также инсульта в отдаленном периоде по сравнению с медикаментозной терапией [135-137].

Необходимо подчеркнуть, что, учитывая небольшие, но статистически достоверные различия в пользу хирургического лечения у асимптомных больных, операцию следует выполнять, только если частота осложнений (инсульта и смерти), регистрируемых в клинических учреждениях, не

выше, чем в упомянутых публикациях (3%). Это условие выполняют в большинстве мировых центров сосудистой хирургии [138].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основная составляющая консервативного лечения у пациентов со стенозами сонных артерий - антиагреганты, гиполипидемические средства и антигипертензивные препараты. Эффективность антиагрегантной терапии в обсуждаемой группе больных специально не исследовалась. Тем не менее, учитывая результативность использования этих препаратов для профилактики инсульта и осложнений ИБС, их следует назначать всем пациентам с поражением сонных артерий [122]. Клиническая эффективность статинов при стенозах сонной артерии также не изучена. По данным гистологического исследования материала, удаленного в ходе каротидной эндартерэктомии, лечение статинами, возможно, способствует стабилизации бляшек в сонных артериях [139]. Показание к агрессивной гиполипидемической терапии - высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у таких больных [122].

СРАВНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

В ряде крупных рандомизированных исследований проводилось сравнение каротидной эндартерэктомии и медикаментозного лечения у пациентов со стенозами сонных артерий. В целом, хирургическое лечение было более эффективным в отношении профилактики инсульта у симптомных больных по сравнению с асимптомными. При заболевании, сопровождающемся симптомами, эндартерэктомия была эффективнее консервативного лечения, если стеноз сонной артерии превышал 50%. Это различие возрастало при стенозах более 70% [140]. По данным клинических исследований, при бессимптомном течении отмечено небольшое, но достоверное различие в пользу операции при стенозах, превышающих 60% [141]. Недавно опубликованные результаты исследования ACST однозначно свидетельствуют о том, что у асимптомных больных в возрасте младше 75 лет при стенозе внутренней сонной артерии (70%) каротидная эндартерэктомия, выполненная в ближайшее время после установления диагноза (с учетом частоты развития периоперационного инсульта и смерти 3%), приводила к снижению пятилетнего риска возникновения ипсилатерального инсульта в два раза - с 12 до 6% [136].

ТАКТИКА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Технические аспекты операций на сонных артериях хорошо известны и стандартны во всех мировых центрах. Вмешательство выполняют под общей или местной анестезией [142, 143] в соответствии с предпочтениями хирурга и степенью риска операции для пациента. Общую анестезию чаще применяют у пациентов с трудным доступом к сонной артерии (ожирение, высокое расположение бляшки). Местное обезболивание обеспечивает простой и надежный контроль неврологического статуса больного. Классическую эндартерэктомию выполняют через продольную артериотомию в области бифуркации сонной артерии. Проксимальный конец бляшки, расположенный в общей сонной артерии, выделяют субадвентициально. Затем освобождают устье наружной сонной артерии, после чего продолжают отслаивать бляшку во внутренней сонной артерии в дистальном направлении до достижения неизменной интимы сосуда. Внутренний шунт используют по показаниям, если пациент находится в сознании. При использовании общей анестезии решение об установке шунта принимают на основании результатов мониторинга перфузии мозга (электроэнцефалография, инфракрасная спектроскопия, регистрация вызванных потенциалов, транскраниальная доплерография). Иногда шунт используют рутинно (достоверные литературные данные в пользу того или иного подхода отсутствуют) [143]. Дефект в артерии закрывают обвивным швом (нить 6-0 или 7-0) или, чаще, с использованием синтетической (дакрон, политетрафторэтилен) или аутовенозной заплаты.

При обнаружении избыточной длины внутренней сонной артерии (извитость или петлеобразование), а также в качестве альтернативы выполнению пластики сосуда проводят эверсионную эндартерэктомию, отсекая внутреннюю сонную артерию у бифуркации и отслаивая бляшку субадвентициально до ее дистального конца. После этого внутреннюю сонную артерию вновь подшивают к бифуркации; при необходимости устраняют избыток ее длины [144].

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Эндоваскулярные вмешательства (рис. 36.12) все чаще применяют в качестве альтернативного метода лечения при поражении сонных артерий (особенно у пациентов с высоким риском проведения открытой операции). За последние несколько лет отмечено снижение частоты

неврологических осложнений ангиопластики и стентирования сонных артерий. Большим достижением в этой области стало создание устройств для защиты мозга, таких как фильтры, баллоны для дистальной или проксимальной окклюзии сосуда [145, 146]. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, в которых проводилось бы сравнение результатов стентирования с защитой мозга и без нее, существует достаточное количество данных, которые свидетельствуют о снижении частоты неврологических осложнений при чрескожных вмешательствах на сонной артерии, выполненных с использованием средств защиты мозга от эмболии [147].

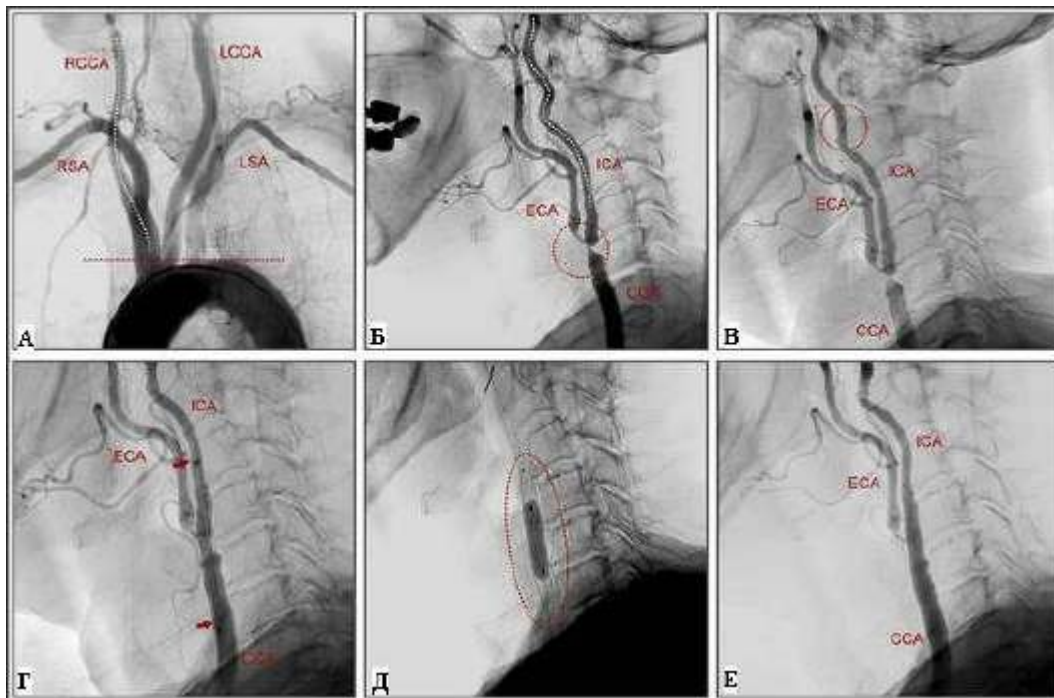


Рис. 36.12. Стентирование сонной артерии с защитой от эмболии. Простой пример ангиопластики сонной артерии: А - неизменная дуга аорты (отмечена красной линией), небольшая извитость проксимальной части правой общей сонной артерии (отмечена белой линией); Б - выраженный стеноз в области бифуркации общей сонной артерии (отмечен кружком) и легкая извитость дистального отдела внутренней сонной артерии (отмечена белой линией); В - фильтр установлен в дистальный отдел внутренней сонной артерии (отмечен кружком); Г - установка стента (стрелками отмечен проксимальный и дистальный край стента); Д - постдилатация стента (кругом отмечены границы стента); Е - контрольная ангиограмма (окончательный результат). ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ИСА - внутренняя сонная артерия; ЛССА - левая общая сонная артерия; ЛСА - левая подключичная артерия; РССА - правая общая сонная артерия; RSA - правая подключичная артерия.

СТЕНТИРОВАНИЕ СОННОЙ АРТЕРИИ: ТЕХНИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТА

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Необходимое условие достижения высоких результатов при стентировании сонных артерий - индивидуальный подход к использованию эндоваскулярного метода с учетом особенностей больного, атеросклеротической бляшки и анатомических характеристик сосуда. Это требует детальной оценки неврологического статуса, параметров бляшки и анатомии сонной артерии (рис. 36.13), а также технических особенностей эндоваскулярных устройств - проводниковых катетеров и интродьюсеров, проводников, средств защиты мозга, баллонов и стентов (рис. 36.14 и 36.15).

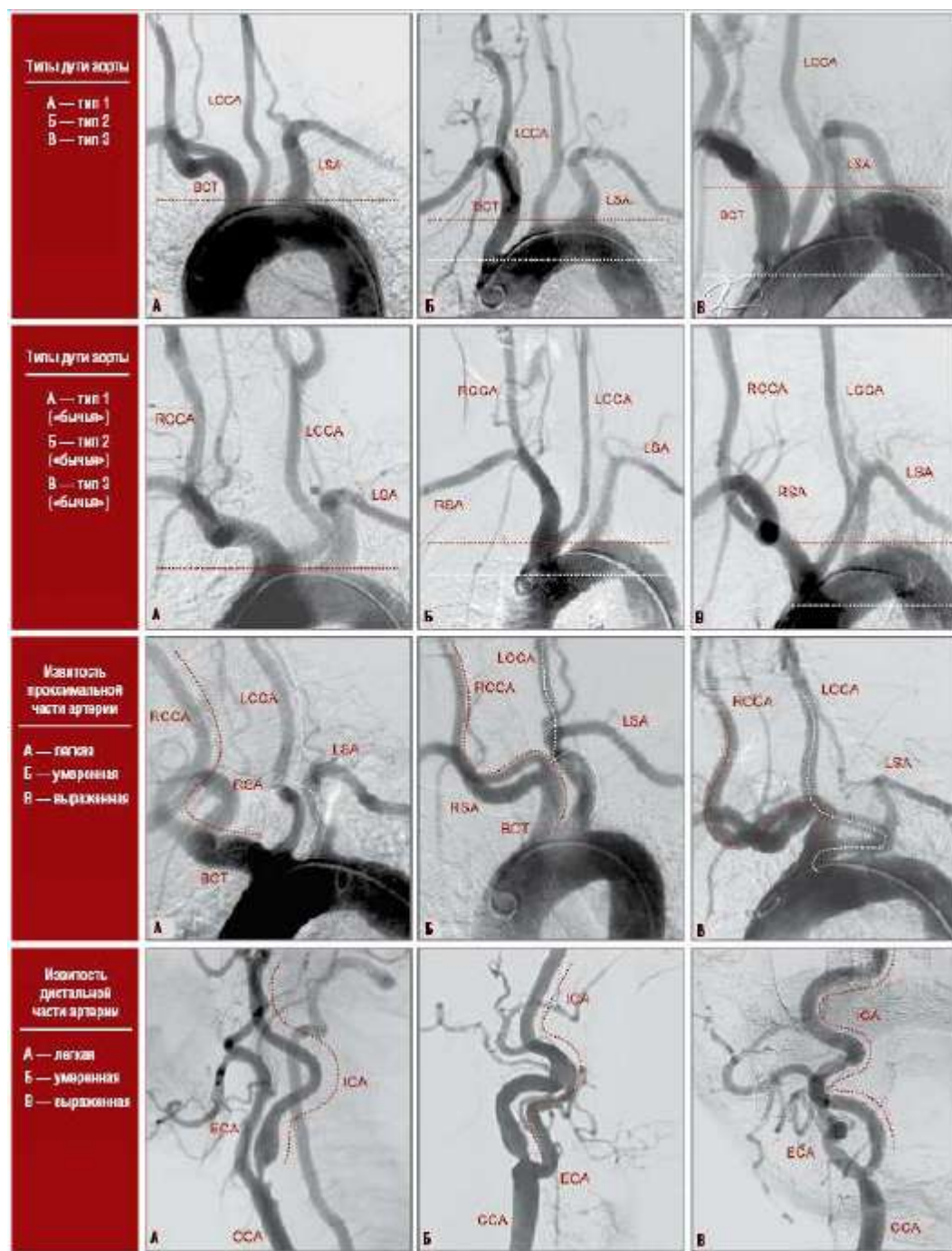


Рис. 36.13. Анатомия ветвей дуги аорты: тип дуги аорты определяют по расстоянию от линии, проведенной через верхнюю точку дуги аорты (красная линия), до линии, проходящей через устье брахиоцефального ствола (белая линия). "Бычья" дуга - левая общая сонная артерия отходит от брахиоцефального ствола. Извитость проксимальной части общей сонной артерии справа (отмечена красной линией) и слева (отмечена белой линией). Извитость дистальной части внутренней сонной артерии (отмечена красной линией). ВСТ - брахиоцефальный ствол; ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ИСА - внутренняя сонная артерия; LCCA - левая общая сонная артерия; LSA - левая подключичная артерия; ROCA - правая общая сонная артерия; RSA - правая подключичная артерия.

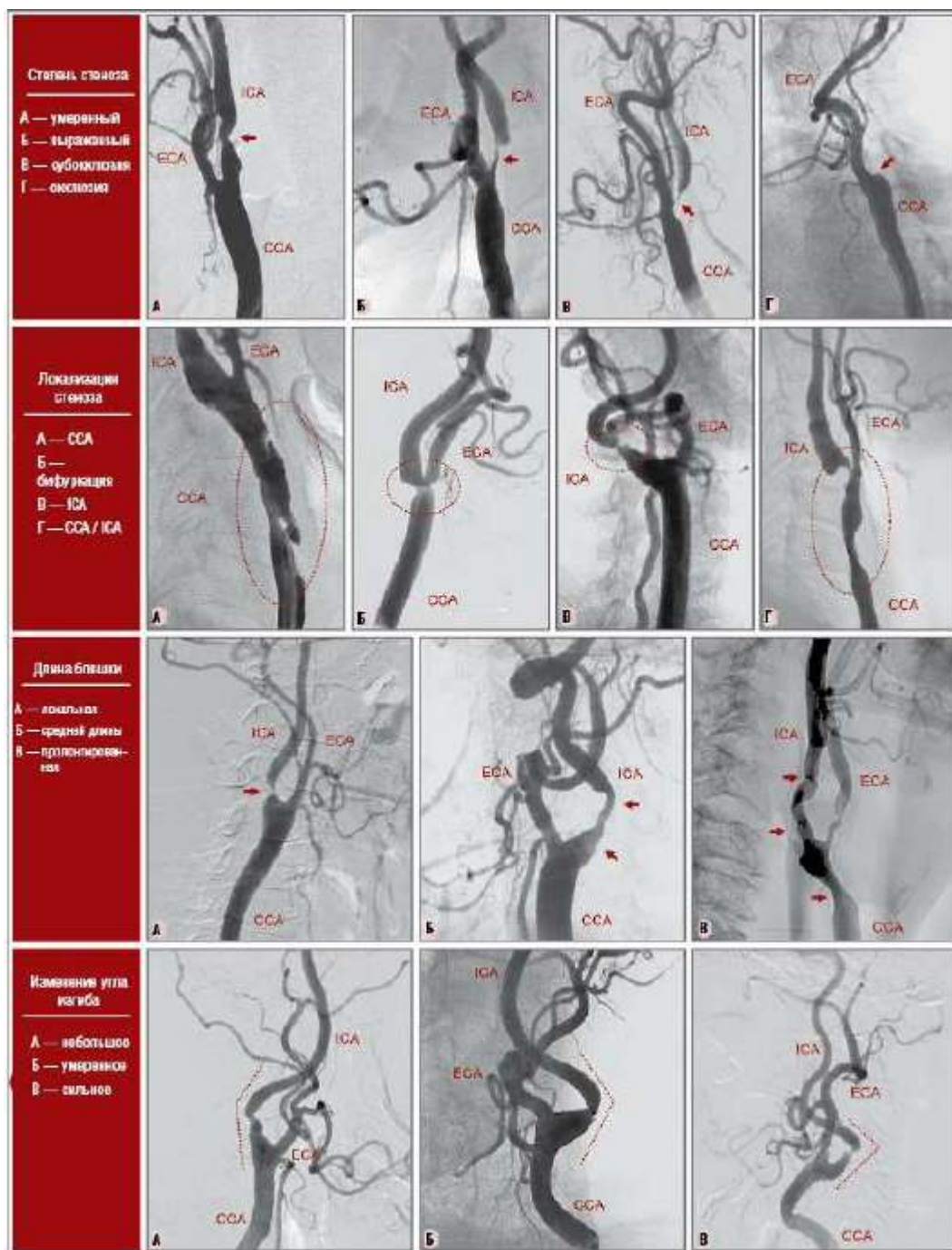


Рис. 36.14. Морфология бляшки в сонной артерии: степень стеноза - бляшки отмечены стрелками; локализация бляшки - бляшки отмечены кружками; протяженность стеноза - бляшки отмечены стрелками; угол изгиба - угол изгиба просвета отмечен пунктирными линиями; ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ИСА - внутренняя сонная артерия.

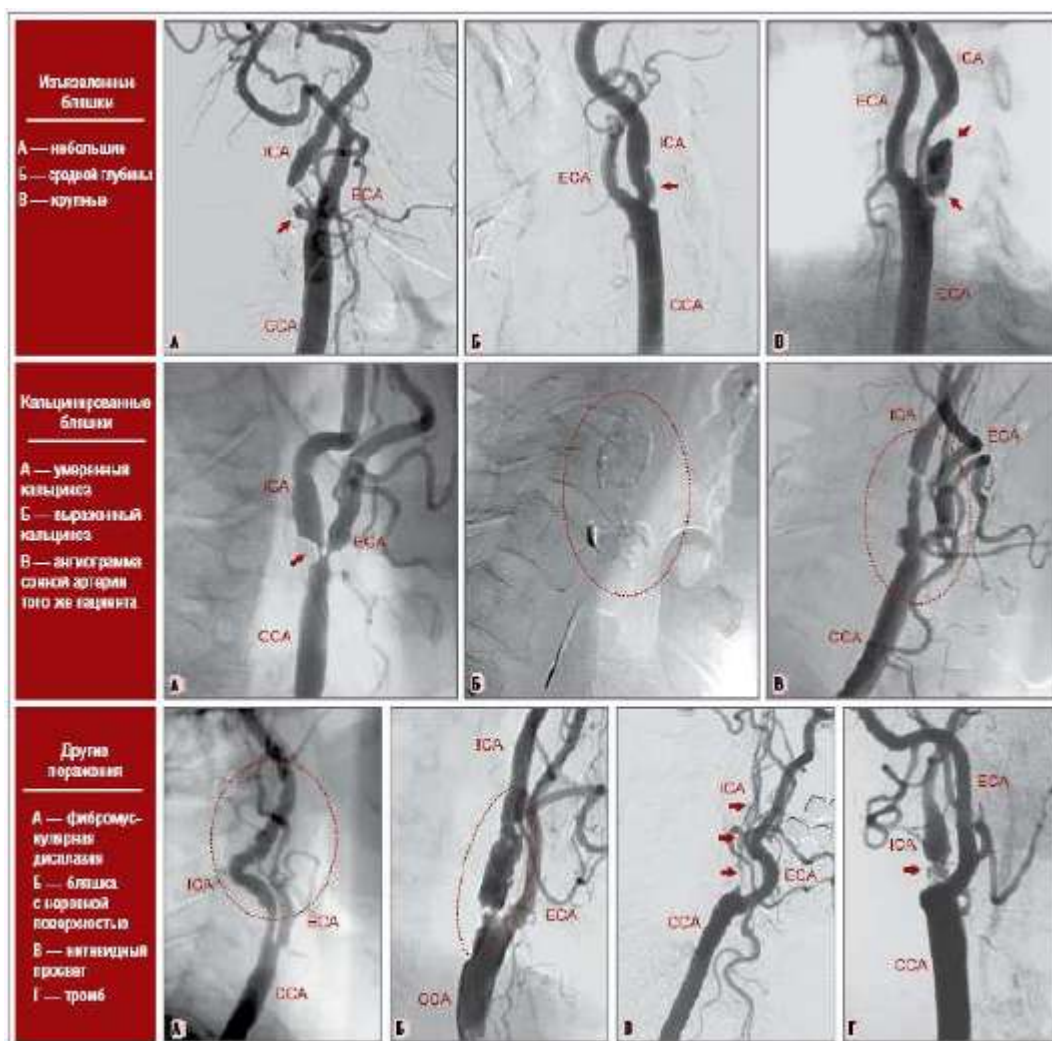


Рис. 36.15. Примеры сложных поражений сонной артерии: изъязвленная бляшка отмечена стрелками; А - кальцинированные бляшки отмечены стрелками; Б, В - кальцинированные бляшки обведены пунктирной линией. Другие виды поражений: А - ангиограмма больного с фибромускулярной дисплазией сонной артерии (отмечена кругом); Б - бляшка с неровной поверхностью (отмечена кругом); В - бляшка во внутренней сонной артерии с нитевидным просветом (отмечен стрелками); Г - бляшка с тромбом (отмечен стрелкой). ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ІСА - внутренняя сонная артерия.

ВЫБОР СТЕНТА С УЧЕТОМ ЕГО АНТИЭМБОЛИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Основной источник осложнений при стентировании сонных артерий - эмболия дистального русла, возникающая как во время, так и после вмешательства. Для эффективного снижения риска возникновения этого осложнения во время операции большое значение имеет использование средств защиты мозга. Необходимо понимать, что при этом тип стента существенно не влияет на риск развития интраоперационных осложнений, но впоследствии этот показатель может быть жизненно важным для профилактики нарушений мозгового кровообращения, вызванных "продавливанием" бляшки через структуру стента. В ходе открытого вмешательства бляшку и тромб удаляют из артерии, а при ангиопластике со стентированием они прижимаются к стенке сосуда за счет поддерживающих и изолирующих свойств стента. Таким образом, структура ячеек стента обладает собственными антиэмболическими свойствами, влияющими на риск "продавливания" бляшки и эмболизации дистального русла в течение 24 ч после вмешательства и на более поздних сроках до завершения рездотелизации зоны реконструкции (рис. 36.16).

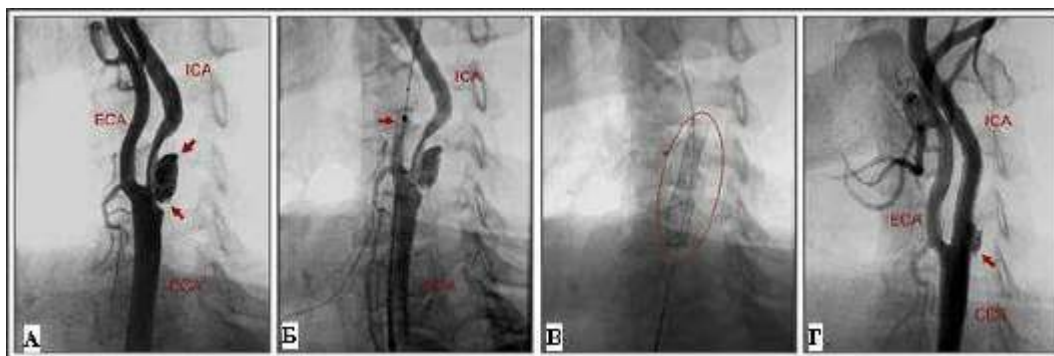


Рис. 36.16. Эндоваскулярное вмешательство при изъязвленной бляшке в сонной артерии. Антиэмболические свойства стента: А - выраженный стеноз сонной артерии с глубоким дефектом в бляшке (отмечен стрелками); Б - проксимальное устройство защиты мозга; в наружной сонной артерии установлен баллон (отмечен стрелкой); В - стент закрытоячеистой структуры для сонной артерии (отмечен кружком); Г - контрольная ангиограмма (окончательный результат); сохраняется небольшое изъязвление (отмечено стрелками). ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ІСА - внутренняя сонная артерия.

БЕЗОПАСНОСТЬ СТЕНТИРОВАНИЯ СОННОЙ АРТЕРИИ И ЗАЩИЩЕННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Концепция безопасного стентирования и защищенного вмешательства подразумевает одновременное применение двух способов защиты мозга. Помимо использования высокотехнологичных устройств, позволяющих изолировать бляшку (стенты), а также задерживать и удалять из просвета артерии эмболический материал, необходимым условием считают индивидуальный подход к лечению с учетом особенностей пациента (бляшки), тщательный выбор стента и техники вмешательства. Важная особенность обсуждаемой концепции состоит в том, что обнаружение пациентов с высоким риском операции зависит главным образом от опыта эндоваскулярного хирурга. В свете обсуждаемой проблемы по сравнению с другими видами чрескожных вмешательств этот факт играет особенно важную роль (рис. 36.17 и 36.18).

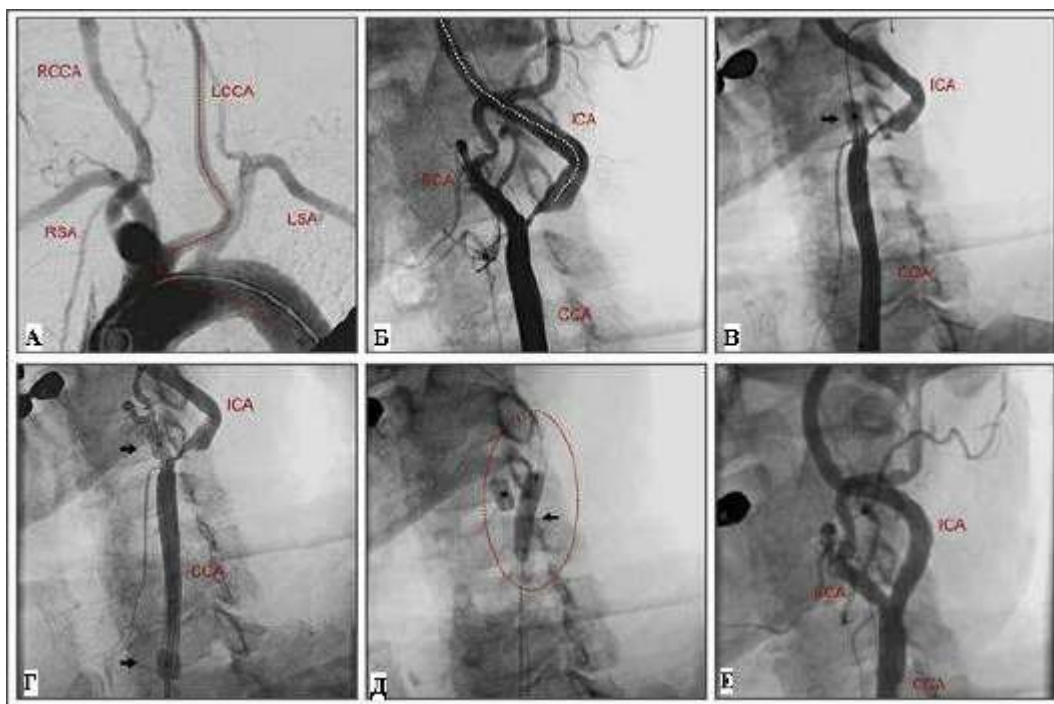


Рис. 36.17. Эндоваскулярное вмешательство при наличии рыхлой бляшки в сонной артерии. Сложный случай ангиопластики сонной артерии: А - "бычья" дуга аорты с умеренной извитостью проксимальной части левой общей сонной артерии (отмечена красной линией); Б - выраженный стеноз, вызванный крупной бляшкой и извитостью внутренней сонной артерии (отмечена белой пунктирной линией); В - проксимальное устройство защиты мозга,

в наружной сонной артерии установлен дистальный баллон (отмечен стрелкой); Г - проксимальный приток крови полностью прекращен, раздуты дистальный и проксимальный баллоны (отмечены стрелками), инъекция контрастного вещества через просвет в защитном устройстве; Д - постдилатация стента с помощью баллона 5,5×20 мм (отмечен стрелками); Е - окончательный результат. ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ИСА - внутренняя сонная артерия; РССА - правая общая сонная артерия; RSA - правая подключичная артерия; ЛССА - левая общая сонная артерия; LSA - левая подключичная артерия.

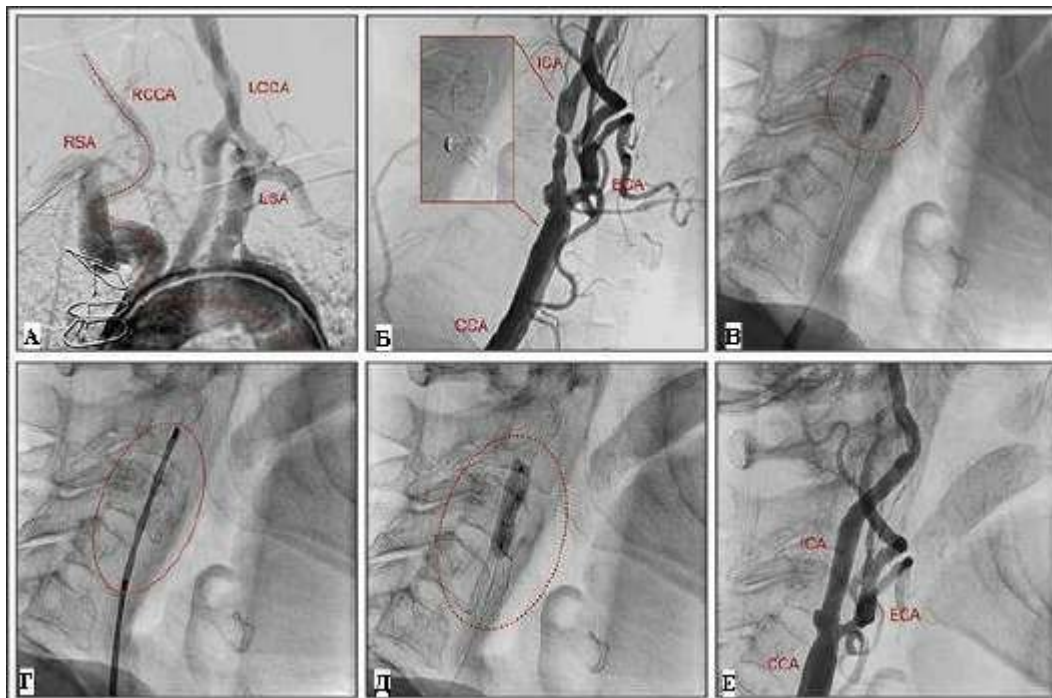


Рис. 36.18. Эндоваскулярное вмешательство при наличии кальцинированной бляшки в сонной артерии. Сложный случай ангиопластики сонной артерии: А - выраженная извитость проксимальной части артерии (отмечена красной линией); Б - выраженный стеноз сонной артерии, отдельно представлено более крупное изображение бляшки с выраженным кальцинозом; В - преддилатация стеноза с помощью "режущего" баллона для коронарных артерий (отмечен кружком); Г - установка стента (отмечен кружком); Д - постдилатация стента (отмечен кружком); Е - контрольная ангиограмма (окончательный результат). ССА - общая сонная артерия; ЕСА - наружная сонная артерия; ИСА - внутренняя сонная артерия; РССА - правая общая сонная артерия; RSA - правая подключичная артерия; ЛССА - левая общая сонная артерия; LSA - левая подключичная артерия.

СТЕНТИРОВАНИЕ СОННОЙ АРТЕРИИ И КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЯ: ЧТО ЛУЧШЕ?

Стентирование сонной артерии считают альтернативой каротидной эндартерэктомии, но по-прежнему не ясно, столь же безопасна ли эта методика и обеспечивает ли она защиту от инсульта в отдаленном периоде в той же степени, что и операция.

В обзорной статье, опубликованной в 2005 г. [148], было проведено сравнение двух обсуждаемых методов на основании результатов рандомизированных клинических исследований по показателям риска смерти, инсульта (с выраженным или легким неврологическим дефектом), а также несмертельного ИМ. Обзор включал пять исследований, в которых участвовали 1269 больных (Cavatas, Kentucky, Leicester, SAPPHERE, Wallstents). Авторы не обнаружили достоверных различий между двумя видами лечения по основным показателям риска, но в связи с существенной неоднородностью изученных работ эти различия могли остаться незамеченными. Впоследствии были опубликованы результаты еще двух испытаний - EVA 3-S (Endarterectomy Versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis / Эндартерэктомия в сравнении со стентированием при симптомном тяжелом стенозе сонной артерии) и SPACE (Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy / Сравнительное исследование ангиопластики со стентированием с каротидной эндартерэктомией), которые также не внесли ясность в этот вопрос. В исследовании EVA 3-S [149] основной показатель (риск инсульта или смерти в течение 30 дней

после операции) составил 3,9% в группе эндартерэктомии и 9,6% - в группе стентирования (анализ "по намерению лечить", "*intention-to-treat*"). К сожалению, разница в опыте эндоваскулярных хирургов, участвовавших в исследовании EVA 3-S, а также тот факт, что средний уровень их технических навыков был явно недостаточным, привели к тому, что многие представители научного сообщества не считают возможным объективно оценивать безопасность стентирования сонных артерий на основании результатов этой работы. Споры не прекратились и после публикации исследования SPACE [150]. Несмотря на отсутствие существенных различий по летальности и частоте ипсилатерального ишемического инсульта от момента рандомизации до истечения 30-дневного срока после вмешательства (6,8% в группе стентирования и 6,3% в группе эндартерэктомии), исследование SPACE не подтвердило эквивалентность этих двух методов.

Более достоверными представляются результаты анализа среднеотдаленных результатов стентирования сонной артерии по сравнению с эндартерэктомией: как в исследовании SPACE (срок наблюдения два года) [151], так и в EVA 3-S (срок наблюдения четыре года) [152], стентирование не уступало каротидной эндартерэктомии по эффективности профилактики ипсилатерального инсульта в среднеотдаленном периоде. В этой неясной и противоречивой ситуации, в условиях, когда имеющиеся данные иногда оказываются бесполезными или искажают истинное положение вещей, а дизайн исследований подвергается бурной критике, трудно прийти к консенсусу. Учитывая отсутствие объективных доказательств, а также понимая необходимость индивидуального подхода к лечению пациента, роль эндартерэктомии и стентирования сонных артерий можно охарактеризовать следующим образом.

- Единственная цель лечения стеноза сонной артерии - профилактика инсульта.
- Как при симптомном, так и при бессимптомном течении заболевания риск инсульта, связанный с выполнением какого-либо профилактического вмешательства, не должен превышать этот же показатель при естественном течении атеросклероза сонных артерий.
- В настоящее время отсутствуют данные, на основании которых можно было бы отказаться от использования каротидной эндартерэктомии в клинической практике в качестве предпочтительного метода лечения при стенозе сонной артерии определенной степени.
- Стентирование сонной артерии с защитой от эмболии, выполненное опытным специалистом, следует рассматривать как надежную альтернативу каротидной эндартерэктомии у пациентов с высоким риском открытого вмешательства.
- До публикации результатов рандомизированных исследований, которые проводятся в настоящее время, следует воздержаться от расширения показаний к стентированию сонной артерии и не выполнять это вмешательство у пациентов с небольшим риском открытой операции.

АТЕРОСКЛЕРОЗ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (СМ. ГЛАВУ 13)

- Частота реноваскулярной гипертензии (см. главу 13) в общей популяции составляет около 4%. В отдельных подгруппах пациентов (например, при подтвержденной ИБС) этот показатель может достигать 15-30%.
- У пациентов с реноваскулярной гипертензией клинические признаки заболевания и эффективность лечения зависят от степени сужения почечной артерии.
- В последнее время отмечен существенный прогресс в технике транскатетерной ангиопластики (пластика почечной артерии со стентированием), который во многом обусловлен созданием инструментов и стентов низкого профиля.
- Гипертензия, вызванная значимым стенозом почечной артерии, хорошо поддается лечению у двух третей больных с атеросклеротическим поражением сосуда и 80% пациентов с фибромускулярной дисплазией.
- Реваскуляризацию почек можно использовать с целью коррекции ХПН. Положительный прогностический фактор - быстрое прогрессирование заболевания при скорости клубочковой фильтрации более 10 мл/мин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Стеноз почечной артерии - причина артериальной гипертензии у 1-5% пациентов (реноваскулярная гипертензия). В большинстве наблюдений причиной заболевания служат атеросклеротические изменения в стенке аорты, распространяющиеся на почечные артерии и приводящие к развитию приустьевого эксцентрического сужения, характерного для этого

заболевания. Менее 10% всех случаев стенозирования почечной артерии вызваны другими причинами, чаще всего фибромускулярной гиперплазией или васкулитом, которые обычно возникают у пациентов молодого возраста (менее 40 лет) [153] и поражают преимущественно средний отдел почечной артерии.

У пациентов старшей возрастной группы среди причин стеноза почечной артерии преобладает атеросклероз, часто в сочетании со множественными факторами риска (курение, сахарный диабет, дислипидемия) и изменениями в других сосудистых бассейнах. По данным одного из исследований, ИБС была обнаружена у 71% больных с атеросклеротическим стенозом почечной артерии, поражение периферических артерий - у 41%, сонных артерий - у 38%, аневризма брюшной аорты - у 13%, стеноз второй почечной артерии - у 16% пациентов [154].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Существование функционально значимого стеноза почечной артерии активирует ряд патофизиологических механизмов, которые, в свою очередь, приводят к развитию клинически выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыводящей системы. Ишемия почки вызывает нейроэндокринный ответ, который сопровождается усиленной продукцией ренина, ангиотензина II и активацией симпатической нервной системы. В сочетании с задержкой солей в организме это способствует поддержанию повышенного АД и поражению сердца (гипертрофия ЛЖ), мозга (инсульт), кровеносных сосудов (прогрессирование атеросклероза) и почек (нефросклероз). В зависимости от патофизиологических механизмов можно выделить три стадии развития клинических признаков этого заболевания.

- Фаза I:
 - ◆ повышение концентрации ренина и ангиотензина II;
 - ◆ прием иАПФ приводит к снижению АД.
- Фаза II:
 - ◆ возвращение концентрации ренина и ангиотензина II к нормальным значениям;
 - ◆ увеличение объема внеклеточной жидкости в организме;
 - ◆ прием иАПФ приводит к менее значимому снижению АД.
- Фаза III:
 - ◆ коррекция стеноза почечной артерии не приводит к регрессу артериальной гипертензии.

С позиции тактики лечения крайне важно определить, в какой стадии реноваскулярной гипертензии находится пациент. В I и II фазе болезни лечение эффективно, а назначение антигипертензивных препаратов и (или) коррекция стеноза почечной артерии позволяет снизить АД и предотвратить дальнейшее ухудшение почечной функции. При необратимом повреждении почек, которое развивается на поздних стадиях (фаза III), реноваскулярная гипертензия может быть рефрактерной к лечению. В этой ситуации коррекция стеноза почечной артерии не приведет к излечению или уменьшению гипертензии, поскольку, в отличие от начальных стадий заболевания, повышенное АД у таких больных поддерживается другими механизмами, аналогичными тем, которые действуют при гипертензии у пациентов с ХПН различной этиологии. В другой почке (без стеноза артерии) также развиваются изменения, вызванные хроническим повышением АД.

Рассуждая о клинической стороне вопроса, необходимо подчеркнуть, что гипертрофия ЛЖ, инсульт, прогрессирование атеросклероза и нефросклероз не только способствуют развитию гипертензии, но и, в свою очередь, служат результатом действия ангиотензина II, эндотелина, трансформирующего фактора роста β , тромбоцитарного фактора роста β , а также активных форм кислорода (пролиферация гладкомышечных клеток, разрыв покрышки атеросклеротической бляшки, эндотелиальная дисфункция, подавление фибринолиза, гипертрофия кардиомиоцитов) [155, 156]. Действительно, гипертрофия миокарда развивается даже при нормальных показателях АД, если при этом сохраняется повышенное содержание ангиотензина II [157]. Неудивительно, что поражение почечных артерий имеет неблагоприятное прогностическое значение как для общей выживаемости, так и для выживаемости, связанной с заболеваниями почек. При этом риск развития сердечно-сосудистых осложнений и летальность существенно возрастают, а шестилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений составляет лишь 53%. Более того, частота развития ХПН в течение шести лет достигает 27%, а в 18% артерий стеноз в течение пяти лет приводит к окклюзии [158, 159]. В связи с этим лечение стеноза почечной артерии должно быть направлено на то, чтобы разорвать порочный круг почечной ишемии и обеспечить достижение трех основных результатов:

- лучший контроль АД, позволяющий отказаться от использования нескольких гипотензивных препаратов и предотвратить гипертрофию ЛЖ;
- сохранение функций почек;
- профилактика обострений ХСН, в том числе отека легких.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически стеноз почечной артерии может манифестировать артериальной гипертензией, ХПН или острым отеком легких. При обследовании пациента часто выслушивают шум над крупными артериями (в том числе над брюшной аортой). В то же время он редко определяется над пораженной почечной артерией. Стеноз почечной артерии можно заподозрить на основании следующих клинических признаков:

- пожилой возраст;
- недавний дебют артериальной гипертензии;
- женский пол;
- признаки атеросклероза артерий;
- курение;
- систолический шум при аускультации брюшной полости;
- повышенная концентрация креатинина крови;
- гиперхолестеринемия.

В клинической практике о возможном существовании стеноза почечной артерии следует думать, если у пациента присутствуют признаки поражения сосудистой системы в сочетании с выраженной артериальной гипертензией.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для серологической оценки стеноза почечной артерии предложены следующие тесты:

- определение концентрации креатинина в крови (повышение на фоне лечения иАПФ);
- определение концентрации ренина в крови (особенно после приема каптоприла);
- определение концентрации ренина в крови, полученной из почечной вены на стороне поражения (чаще применяют в исследовательских целях).

Следует подчеркнуть, что рутинное использование вышеупомянутых тестов ограничено в связи с их недостаточной чувствительностью и специфичностью.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

К методам визуализации относят дуплексное УЗИ, ренографию с каптоприлом, магнитно-резонансную ангиографию, спиральную КТ-ангиографию и селективную ангиографию почек. По сравнению с селективной ангиографией, которая остается "золотым стандартом" диагностики этого заболевания, достаточной диагностической точностью также обладает КТ-ангиография и магнитно-резонансная ангиография с гадолинием. УЗИ - простой, надежный и сравнительно недорогой метод, но характеризуется крайне вариабельными показателями чувствительности и специфичности, которые зависят от специалиста, выполняющего исследование, и конкретного центра, в котором его проводят.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Правильно подобранная медикаментозная терапия - важный элемент лечения стеноза почечной артерии. Она включает эффективное снижение АД с помощью иАПФ или БРА, поскольку препараты этих групп не вызывают значимой азотемии. Ограничение употребления соли и использование диуретиков может способствовать снижению давления на фоне приема антагонистов ангиотензина. При тяжелых поражениях почечных артерий (выраженный двусторонний стеноз, критический стеноз у пациента с единственной почкой) лечение следует назначать с осторожностью, поскольку иАПФ могут усиливать гиперазотемию, т.е. существование подобных состояний считают относительным противопоказанием к назначению иАПФ и БРА. Обязательна агрессивная коррекция факторов риска (ограничение употребления жирной пищи и

отказ от курения), что связано с высоким риском развития других ССЗ, включая ИБС и ИМ. Для исключения поражения коронарных и периферических сосудов необходимо детально обследовать пациентов.

ТАКТИКА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Реканализацию почечных артерий можно выполнять открытым способом (эндартерэктомия, аорто-почечное шунтирование) или с помощью ЧТА с имплантацией стента по показаниям (рис. 36.19). Первоначально единственным методом реваскуляризации было открытое вмешательство. В настоящее время вместо него все чаще используют эндоваскулярные методики - ЧТА почечных артерий со стентированием и, с недавнего времени, с использованием защитных фильтров для профилактики эмболии почки атероматозными массами [160, 161]. Тем не менее в настоящее время отсутствуют четкие данные, подтверждающие клиническую эффективность стентирования почечных артерий. Необходимые доказательства, возможно, будут получены после завершения исследования CORAL, в котором участвуют более 1000 пациентов. Оно позволит определить эффективность стентирования в сочетании с оптимальным медикаментозным лечением [162]. Учитывая вышеописанные аспекты патофизиологии заболевания, оценка реального эффекта эндоваскулярного лечения должна включать два важных элемента:

- влияние стентирования почечных артерий на полноценный контроль АД, дозу гипотензивных препаратов и функцию почек;
- частота рестеноза после процедуры.

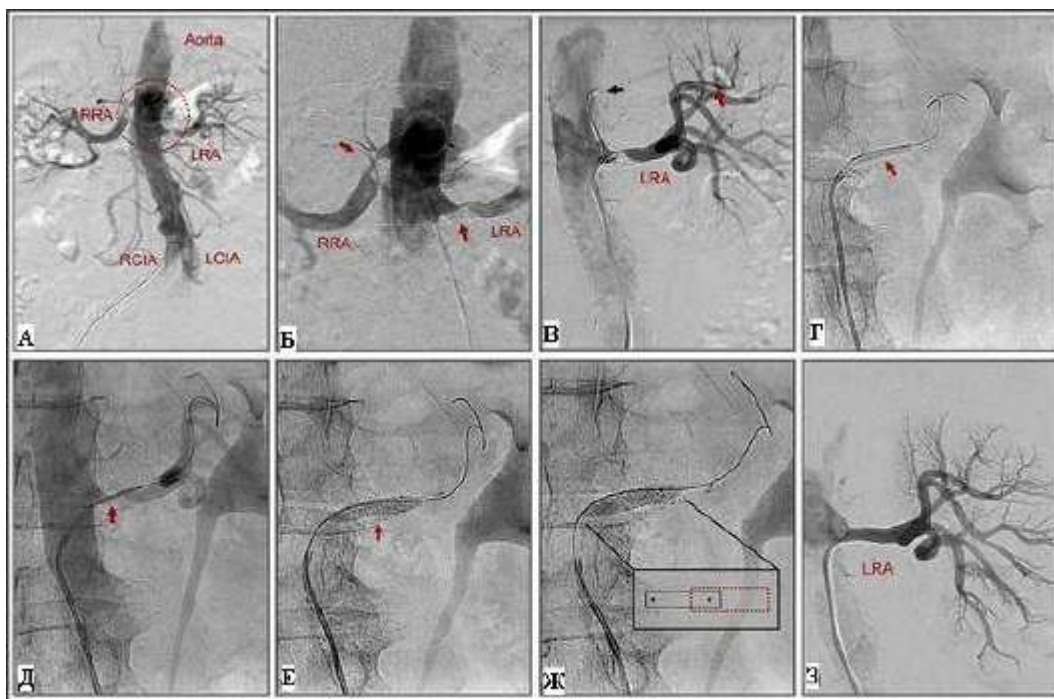


Рис. 36.19. Эндоваскулярное вмешательство при стенозе почечной артерии. Пример ангиопластики и стентирования почечной артерии: А - ангиограмма брюшной аорты, демонстрирующая двусторонний стеноз почечных артерий (отмечен кружком); Б - более крупное изображение стеноза (отмечен стрелками); В - проводник диаметром 0,35 мм (отмечен красной стрелкой) проведен через стеноз по методике "no-touch" (черной стрелкой отмечен проводник диаметром 0,89 мм, установленный в просвете аорты); Г - преддилатация с помощью обычного баллона для ангиопластики (отмечен стрелкой); Д - установка стента (отмечен стрелкой); Е - стентирование (отмечено стрелками); Ж - постдилатация стента; на иллюстрации показана дилатация стента в устье артерии, при этом проксимальная часть баллона выступает в просвет аорты; З - контрольная ангиография (окончательный результат). LCIA - левая общая подвздошная артерия; LRA - левая почечная артерия; RCIA - правая общая подвздошная артерия; RRA - правая почечная артерия.

СТЕНТИРОВАНИЕ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Блокада РААС - высокоэффективный метод контроля АД. Степень активации этой системы при реноваскулярной гипертензии можно уменьшить посредством стентирования, которое приводит к восстановлению нормального кровотока в почке. Согласно результатам метаанализа трех рандомизированных исследований, в ходе которых проводилось сравнение баллонной ангиопластики и медикаментозного лечения, операция приводила к умеренному снижению АД, а также уменьшала потребность в антигипертензивных препаратах [163]. В то же время в этих исследованиях участвовало небольшое число пациентов и в них использован не вполне адекватный протокол медикаментозного лечения, поскольку некоторые классы препаратов (например, БРА) на момент их проведения отсутствовали. Отсутствие существенного гипотензивного эффекта после стентирования почечной артерии можно объяснить развитием вторичных изменений (например, длительной ишемией почки и гипертоническими изменениями в другой почке), поддерживающих повышенное АД.

Влияние стентирования почечной артерии на гипертрофию ЛЖ - другой важный вопрос, на который необходимо ответить при прогнозировании результата реваскуляризации почки. Индекс массы ЛЖ (показатель его гипертрофии), который, в свою очередь, является известным фактором риска развития сердечно-сосудистых нарушений, после реконструкции почечной артерии снижается [164].

СТЕНТИРОВАНИЕ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

С недавнего времени основным клиническим показанием к реваскуляризации при стенозе почечной артерии считали ХПН, а не артериальную гипертензию, как это было ранее. Тем не менее эффективность стентирования почечной артерии с целью замедления ухудшения функций почек и развития последней стадии заболевания по-прежнему остается спорной. Несмотря на то что в ряде обсервационных исследований была продемонстрирована стабилизация или улучшение почечных функций у некоторых пациентов, такой эффект может отсутствовать, если в паренхиме почки уже наступили изменения. Более того, эндоваскулярная процедура может способствовать прогрессированию заболевания вследствие развития контрастной нефропатии или эмболии почки атероматозными массами.

Существуют данные, свидетельствующие о значительном улучшении состояния после выполнения ЧТА почечных артерий и (или) стентирования почечной артерии у больных с единственной или трансплантированной почкой. Ситуация с развитием ХПН у больного с двумя почками и стенозом одной из почечных артерий представляется более сложной. Как показали некоторые исследования, у пациентов с умеренным повышением концентрации креатинина в крови стабилизации течения или регресса ХПН достигают более чем в 70% наблюдений [165-168]. Даже в группе больных с выраженным снижением функций почек транскатетерная ангиопластика приводила к улучшению почечной функции или предотвращала ее дальнейшее снижение в 50% случаев [167] (рис. 36.20). Даже если перед вмешательством у больного регистрировали прогрессирующее снижение функции почек, но при этом скорость клубочковой фильтрации превышала 10 мл/мин, реваскуляризация приводила к положительному результату [167, 168]. При значимом повреждении паренхимы почек (скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин), а также при индексе резистентности более 0,80 (по данным доплерографии) [169], ангиопластика почечной артерии не приводит к улучшению функций органа.

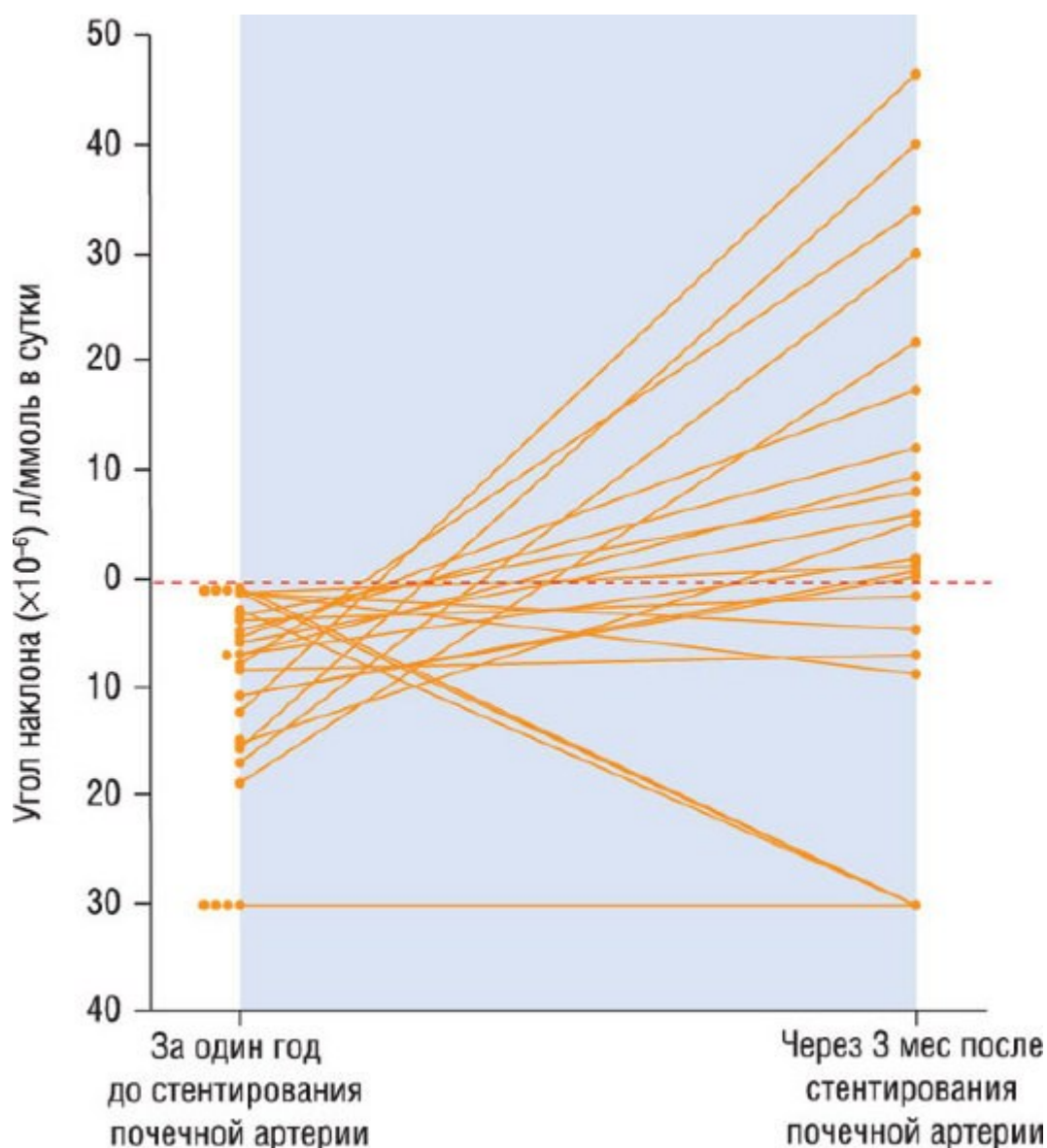


Рис. 36.20. Изменение угла наклона кривой средней концентрации реципрокного креатинина крови (показатель, аналогичный клиренсу креатинина) за один год до и через 3 мес после стентирования почечной артерии у 22 пациентов с ХПН (содержание креатинина в крови более 300 мкмоль/л): отрицательный угол наклона свидетельствует о снижении концентрации реципрокного креатинина в течение двух лет, предшествовавших вмешательству; угол становится нулевым при стабилизации обсуждаемого показателя и приобретает положительное значение после процедуры, что обусловлено увеличением содержания реципрокного креатинина.

Отдельного упоминания заслуживают недавно опубликованные результаты исследования ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions / Ангиопластика и стентирование при стенозах почечных артерий) [170]. Целью этой работы было определение эффективности реваскуляризации почек с помощью баллонной ангиопластики и (или) эндоваскулярного стентирования, направленной на профилактику развития прогрессирующей ХПН у широкого круга больных с атеросклеротическим поражением почечных артерий. На этапе рандомизации пациентов случайным образом распределяли между двумя группами: чрескожная реваскуляризация (ангиопластика или стентирование) + медикаментозное лечение (n=403) и только медикаментозное лечение (n=403). Основные результаты этой работы можно охарактеризовать следующим образом.

- Смертность от ССЗ в группе реваскуляризации составила 7,4%, а в группе медикаментозного лечения - 8,2% (различия не достоверны).
- Частота госпитализаций в связи с развитием отеков составила 12% в группе реваскуляризации и 14% в группе медикаментозного лечения (различия не достоверны).

- Исследованные группы больных не различались по концентрации креатинина в крови, систолическому АД, времени возникновения первых клинических симптомов, связанных с поражением почек, а также общей частоте сосудистых осложнений в период наблюдения (различия недостоверны для всех конечных точек).

Согласно авторской интерпретации, результаты исследования ASTRAL не подтвердили эффективность реваскуляризации почек. Стоит ли говорить о том, что эти данные стали поводом для многочисленных споров, главным образом связанных с тем, что они противоречат выводам подавляющего большинства опубликованных работ, посвященных анализу клинических результатов реваскуляризации почек. Более того, некоторые специалисты негативно оценивают дизайн исследования. С методологической точки зрения ASTRAL нельзя считать целостным исследованием. Фактически оно представлено группой отдельных работ, проведенных среди пациентов с различными клиническими симптомами и разным спектром сопутствующих заболеваний. Эта методологическая проблема снижает достоверность результатов исследования в связи с невозможностью проведения полноценного анализа различных сценариев.

РЕСТЕНОЗ СТЕНТИРОВАННОЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Частота повторного сужения сосуда после стентирования почечной артерии с использованием некоторых моделей металлических стентов составляет 6-23%. По данным исследования GREAT (Low-profile Stent System for Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis / Низкопрофильные стенты при лечении атеросклеротического стеноза почечной артерии), в котором проводили сравнение металлических стентов без покрытия и стентов, выделяющих сиролимус (Genesis), частота рестеноза после имплантации последних составила 6,7%, а при использовании непокрытых металлических стентов - 14,6% [171]. Предикторами рестеноза были диаметр сосуда (рестеноз редко возникал в артериях диаметром ≥ 6 мм), индекс массы тела и курение в анамнезе. Рестеноз внутри стента трудно диагностировать на основании клинических признаков, поскольку его единственным признаком может быть повышение АД через 6-8 мес после вмешательства.

Для диагностики рестеноза внутри стента в почечной артерии применяют ряд методов визуализации. Ангиографию, которую считают "золотым стандартом" в этой области, нельзя применять в качестве скринингового метода в связи с инвазивным характером этой процедуры. За последние десять лет широкое распространение получила магнитно-резонансная ангиография с гадолинием, поскольку эта методика неинвазивна, а используемое контрастное вещество не влияет на функцию почек. Кроме того, она позволяет измерить градиент давления в области стеноза [172]. Тем не менее, согласно недавно опубликованным исследованиям, у пациентов с тяжелым поражением почек гадолиний может способствовать развитию нефрогенного системного фиброза [173]. Мультиспиральная КТ-ангиография позволяет получить трехмерное изображение сосуда с высоким разрешением и меньшим числом артефактов, вызванных присутствием стента (по сравнению с магнитно-резонансной ангиографией), но серийное использование этого метода с целью контроля результатов в послеоперационном периоде ограничено в связи с необходимостью введения йодсодержащего контрастного вещества [174]. Дуплексное УЗИ, как неинвазивный и более дешевый метод исследования, вероятно, служит наилучшим способом скрининга пациентов для диагностики рестеноза после коррекции стеноза почечной артерии.

Среди различных показателей, определяемых в процессе дуплексного УЗИ, пиковая систолическая скорость кровотока, превышающая 200 см/с, а также отношение скорости кровотока в почечной артерии к таковой в аорте, превышающее 3,5, свидетельствуют о существовании стеноза, достигающего 50-60% (по ангиографической шкале). В то же время была обнаружена высокоспецифичная корреляция между разницей индекса резистивности ($[(\text{пиковая систолическая скорость} - \text{конечная диастолическая скорость}) / \text{пиковая систолическая скорость} \times 100]$) между почечными артериями, достигающей $\geq 0,05$, и существованием стеноза, превышающего 70% по ангиографической шкале [175].

ПОКАЗАНИЯ К СТЕНТИРОВАНИЮ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Проблема эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии неоднозначна. Если допустить, что проходимость почечная артерия лучше, чем окклюзированная, то все научные споры должны сводиться к вопросу о том, приведет ли реканализация к достоверному существенному клиническому улучшению. Существующие литературные данные не освещают некоторые неизученные аспекты, касающиеся определения показаний к реваскуляризации почек у больных с поражением почечных артерий. Несмотря на это, методику стентирования почечных артерий активно применяют в западных странах, часто без каких-либо четких показаний и вопреки высокой опасности развития тяжелых осложнений и, иногда, смерти пациента.

Таким образом, существующий сегодня подход к реваскуляризации почек можно представить следующим образом.

- Гипертензия, вызванная значимым стенозом почечной артерии, хорошо поддается лечению у двух третей больных с атеросклеротическим поражением сосуда и у 80% пациентов с фибромускулярной дисплазией.
- Реваскуляризацию почек можно использовать с целью коррекции ХПН. Положительным прогностическим фактором считают быстрое прогрессирование заболевания при скорости клубочковой фильтрации более 10 мл/мин.
- При обнаружении гемодинамически значимого стеноза необходимо как можно скорее выполнить его коррекцию для предотвращения окклюзии сосуда.

Основываясь на представленных выше литературных данных, показанием к стентированию почечной артерии при стенозе ее устья или проксимального отдела служит обнаружение у пациента следующих патологических состояний.

- Односторонний или двусторонний стеноз почечной артерии (более 70%) в сочетании с:
 - ♦ мягкой, умеренной или тяжелой гипертензией или поражением нескольких сосудистых бассейнов (особенно у пациентов с ИБС);
 - ♦ легкой, умеренной или тяжелой ХПН, острой (подострой) почечной недостаточностью или анурией;
 - ♦ повторными эпизодами отека легких.
- Стеноз почечной артерии (более 70%) у пациентов с окклюзией второй почечной артерии (в том числе протекающей бессимптомно).

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Проблемы лечения некоронарного атеросклероза - предмет многочисленных споров среди специалистов по заболеваниям сердца и сосудов. В этой главе авторы не только представили имеющиеся научные данные по обсуждаемой проблеме, но и продемонстрировали, насколько трудно порой применить эти результаты в различных клинических ситуациях вследствие методологических особенностей каждого из исследований.

Что касается различных методов лечения некоронарного атеросклероза, то, несмотря на недостаточное количество достоверных научных данных по этому вопросу, бурное развитие медицинских технологий в течение последних лет существенно изменило подход к лечению этих заболеваний, их восприятие обществом и социально-политическое значение. Например, несколько лет назад критическую ишемию нижних конечностей считали почти неизлечимой болезнью с сомнительными перспективами медикаментозного лечения, единственной альтернативой которому у некоторых пациентов, а также на поздних стадиях заболевания было открытое вмешательство на сосудах. Сегодня, благодаря внедрению сложных неинвазивных методик, можно оценить степень и распространенность поражения без какого-либо серьезного риска для здоровья пациента. Более того, эндоваскулярные технологии открыли дорогу к созданию менее инвазивных методик, что привело к переоценке риска и эффективности лечения у пациентов пожилого возраста, которые тоже имеют право на полноценную медицинскую помощь не только с целью продления жизни, но и для улучшения ее качества.

Рассуждая об особенностях лечения различных форм облитерирующих поражений сосудов, следует признать, что настоящий консенсус между специалистами разного профиля пока не достигнут. В настоящее время сохраняются разногласия в отношении того, следует ли считать стентирование сонной артерии альтернативой каротидной эндартерэктомии при лечении атеросклероза сонных артерий. У пациентов с высоким риском открытой операции эндоваскулярное вмешательство, выполненное с защитой мозга, по своим результатам не уступает эндартерэктомии, но у асимптомных больных со стенозом высокой степени окончательные представления о показаниях к эндоваскулярному лечению не сформированы. Что касается стентирования сонной артерии, то недавно полученные результаты рандомизированных исследований подтверждают большое значение квалификации врача, выполняющего ангиопластику и имплантацию стента, в том числе уровня его подготовки, частоты развития осложнений и порядка аттестации. В ближайшем будущем необходимо разработать интенсивную программу обучения и строгие критерии сертификации таких специалистов.

Ангиопластику и стентирование сегодня рассматривают в качестве предпочтительного метода лечения атеросклеротического поражения почечных артерий. Тем не менее врачам следует настороженно относиться к существующим литературным данным, касающимся стентирования

почечных артерий, и вновь обратиться к вопросу нетехнического характера - клиническим показаниям к выполнению этой процедуры. Поскольку клиническая эффективность обсуждаемого вмешательства по-прежнему не ясна, экспертное сообщество должно признать необходимость получения достоверных научных доказательств.

При лечении поражений артерий аорто-подвздошного сегмента новые методики реканализации в сочетании с имплантацией стентов высокого качества (саморасправляющихся и расправляемых с помощью баллона) и тромболитической терапией обеспечивают очень высокую частоту положительных результатов, а отдаленные результаты таких процедур сопоставимы с таковыми хирургических операций. Доля поражений, которые не удается корректировать эндоваскулярно, не превышает 10%. Именно по этой причине внутрисосудистые вмешательства при поражениях аорто-подвздошного сегмента выходят на первое место в клинической практике.

Совсем другая ситуация складывается при лечении поражений артерий, расположенных ниже паховой связки. Методы реканализации таких изменений оказались высокоэффективными: частота успешных реконструкций превышает 90%, в том числе при наличии протяженных и кальцинированных бляшек. Отдаленные результаты таких вмешательств остаются неудовлетворительными в виду особенностей анатомии пораженного сегмента, который постоянно подвергается сжатию, скручиванию и растяжению. Успехи, связанные с использованием нитиноловых стентов, которые поддерживают проходимость сосуда, могут нивелироваться поломкой стента. Абсолютно необходимым представляется создание стентов с улучшенными механическими свойствами, что особенно актуально при протяженных поражениях. Расширение показаний к применению стентов с лекарственным покрытием для коррекции изменений бедренно-подколенного сегмента требует дополнительных исследований. Одним из наиболее перспективных направлений становятся эндоваскулярные вмешательства на артериях голени. Использование материалов низкого профиля в сочетании с другими методиками (разрушение бляшки, стенты с лекарственным покрытием) полностью изменило существующее положение и позволило добиться неожиданно высоких результатов лечения при поражении артерий голени, а также у пациентов с диабетической стопой.

В заключении следует подчеркнуть важность "командного" подхода: при выборе того или иного метода лечения всегда необходимо соблюдать оптимальное соотношение его преимуществ и опасностей для пациента, которые определяются в ходе коллективного обсуждения с участием различных специалистов. Таким образом, залог успешной стратегии лечения состоит в активном сотрудничестве между представителями различных дисциплин (эндокринологами, неврологами, сосудистыми и эндоваскулярными хирургами). Кроме того, необходимо оказывать интенсивную поддержку центрам, в которых проводят лечение сосудистых заболеваний.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы выражаем особую благодарность Барбаре Спанголо за ее труд по проверке текста этого руководства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Abela G.S. Peripheral vascular Disease-Basic Diagnostic and Therapeutic Approach. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. Bates E.R., Babb J.D., Casey D.E. Jr. et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - N. 49. - Vol. 1. - P. 126-170.
3. Brancher A., Jacobs M. Open surgery versus endovascular procedures. - Oxford: Paris Consultants Ltd., 2007.
4. Cremonesi A., Setacci C., Bignamini A. et al. Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee // Stroke. - 2006. - N. 37. - Vol. 9. - P. 2400-2409.
5. Greenhalgh R.M. Vascular and endovascular consensus update, 2008. London: Biba Publishing. Management of peripheral arterial disease TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2000. - N. 19. - P. 1-250.
6. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J. Vasc. Surg. - 2007. - N. 45. - P. 5-67.

7.Sangiorgi G., Holmes Jr.D.R., Rosenfield K. et al. Carotid Atherosclerotic Disease - Pathologic Basic for Treatment. - UK: Informa Healthcare, 2008.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J. Vasc. Surg. - 2007. - N. 45. - P. 5-67.

2.Rogers J.H., Laird J.R. Overview of new technologies for lower extremity revascularization // Circulation. - 2007. - N. 116. - P. 2072-2085.

3.Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. - 2008. - N. 117. - P. 25-146.

4.Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - N. 47. - P. 1239-1312.

5.Criqui M.H., Fronek A., Barret-Connor E.K. et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population // Circulation. - 1985. - N. 71. - P. 510-515.

6.Hiatt W.R., Hoag S., Hamman R.F. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease // Circulation. - 1995. - N. 91. - P. 1472-1479.

7.Diehm C., Schuster A., Allenberg J.R. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study // Atherosclerosis. - 2004. - N. 172. - P. 95-105.

8.Diehm C., Lange S., Darius H. et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care // Eur. Heart J. - 2006. - N. 27. - P. 1743-1749.

9.Da Silva A., Widmer L.K., Ziegler H.W. et al. The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality // J. Chronic. Dis. - 1979. - N. 32. - P. 797-803.

10.Dick F., Diehm N., Galimanis A. et al. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome // J. Vasc. Surg. - 2007. - N. 45. - P. 751-761.

11.Fowkes F.G., Housley E., Riemersma R.A. et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factor for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study // Am. J. Epidemiol. - 1992. - N. 135. - P. 331-340.

12.Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. - 2004. - N. 141. - P. 421-431.

13.Kannel W.B., Skinner J.J. Jr., Schwartz M.J. et al. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study // Circulation. - 1970. - N. 41. - P. 875-883.

14.Diehm N., Shang A., Silvestro A. et al. Association of Cardiovascular Risk Factors with Pattern of Lower Limb Atherosclerosis in 2659 Patients Undergoing Angioplasty // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2006. - N. 31. - P. 59-63.

15.Barba A., Estallo L., Rodriguez L. et al. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2005. - N. 30. - P. 504-508.

16.Fleming C., Whitlock E.P., Beil T.L. et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. - 2005. - N. 142. - P. 203-211.

17.Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version // J. Vasc. Surg. - 1997. - N. 26. - P. 517-538.

- 18.Diehm N., Baumgartner I., Jaff M. et al. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 798-805.
- 19.Diehm N., Pattynama P.M., Jaff M.R. et al. Clinical Endpoints in Peripheral Endovascular Revascularization Trials: a Case for Standardized Definitions // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2008. - N. 36. - P. 409-419.
- 20.Criqui M.H., Fronek A., Klauber M.R. et al. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population // *Circulation.* - 1985. - N. 71. - P. 516-522.
- 21.Silvestro A., Diehm N., Savolainen H. et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia // *Vasc. Med.* - 2006. - N. 11. - P. 69-74.
- 22.Fleischmann D., Lammer J. Peripheral CT angiography for interventional treatment planning // *Eur. Radiol.* - 2006. - N. 16. - Vol. 7. - P. 58-64.
- 23.Diehm N., Pattynama P.M., Jaff M. et al. Clinical endpoints in peripheral endovascular revascularization trials: A case for standardized definitions // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2008. - N. 36. - P. 409-419.
- 24.Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population - Minnesota, 1993-1995 // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* - 1998. - N. 47. - P. 649-652.
- 25.Faglia E., Dalla Paola L., Clerici G. et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003 // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2005. - N. 29. - P. 620-627.
- 26.Conrad M.C. Large and small artery occlusion in diabetics and nondiabetics with severe vascular disease // *Circulation.* - 1967. - N. 36. - P. 83-91.
- 27.LoGerfo F.W., Coffman J.D. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - N. 311. - P. 1615-1619.
- 28.Menzoian J.O., LaMorte W.W., Paniszyn C.C. et al. Symptomatology and anatomic patterns of peripheral vascular disease: differing impact of smoking and diabetes // *Ann. Vasc. Surg.* - 1989. - N. 3. - P. 224-228.
- 29.Ciavarella A., Silletti A., Mustacchio A. et al. Angiographic evaluation of the anatomic pattern of arterial obstructions in diabetic patients with critical limb ischaemia // *Diabetes Metab.* - 1993. - N. 19. - P. 586-589.
- 30.Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L.B. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation // *Diabetes Care.* - 1998. - N. 21. - P. 855-859.
- 31.O'Hare A.M., Vittinghoff E., Hsia J. et al. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - N. 15. - P. 1046-1051.
- 32.Diehm N., Rohrer S., Baumgartner I. et al. Distribution pattern of infrageniculate arterial obstructions in patients with diabetes mellitus and renal insufficiency - implications for revascularization // *Vasa.* - 2008. - N. 37. - P. 265-273.
- 33.Birkenstock W.E., Louw J.H., Terblanche J. et al. Smoking and other factors affecting the conservative management of peripheral vascular disease // *S. Afr. Med. J.* - 1975. - N. 49. - P. 1129-1132.
- 34.Smith I., Franks P.J., Greenhalgh R.M. et al. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 1996. - N. 11. - P. 402-408.
- 35.Brand F.N., Abbott R.D., Kannel W.B. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study // *Diabetes.* - 1989. - N. 38. - P. 504-509.
- 36.Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* - 1998. - N. 352. - P. 837-853.
- 37.Olsson A.G., Ruhn G., Erikson U. The effect of serum lipid regulation on the development of femoral atherosclerosis in hyperlipidaemia: a non-randomized controlled study // *J. Intern. Med.* - 1990. - N. 227. - P. 381-390.

38. Duffield R.G., Lewis B., Miller N. et al. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. A randomised controlled trial // *Lancet*. - 1983. - N. 2. - P. 639-642.
39. Feringa H.H., Karagiannis S.E., van Waning V.H. et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease // *J. Vasc. Surg.* - 2007. - N. 45. - P. 936-943.
40. Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E. et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries // *Circulation*. - 1995. - N. 92. - P. 1758-1764.
41. Walldius G., Erikson U., Olsson A.G. et al. The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST) // *Am. J. Cardiol.* - 1994. - N. 74. - P. 875-883.
42. Clifford P.C., Davies P.W., Hayne J.A. et al. Intermittent claudication: is a supervised exercise class worth while? // *Br. Med. J.* - 1980. - N. 280. - P. 1503-1505.
43. Patterson R.B., Pinto B., Marcus B. et al. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication // *J. Vasc. Surg.* - 1997. - N. 25. - P. 312-319.
44. Regensteiner J.G., Meyer T.J., Krupski W.C. et al. Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease // *Angiology*. - 1997. - N. 48. - P. 291-300.
45. Spronk S., Bosch J.L., den Hoed P.T. et al. Cost-effectiveness of endovascular revascularization compared to supervised hospital-based exercise training in patients with intermittent claudication: A randomized controlled trial // *J. Vasc. Surg.* - 2008. - N. 48. - P. 1472-1480.
46. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J. et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study // *J. Intern. Med.* - 1990. - N. 227. - P. 301-308.
47. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. - 1988. - N. 296. - P. 320-331.
48. Baumgartner I., Pieczek A., Manor O. et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia // *Circulation*. - 1998. - N. 97. - P. 1114-1123.
49. Baumgartner I., Isner J.M. Somatic gene therapy in the cardiovascular system // *Annu. Rev. Physiol.* - 2001. - N. 63. - P. 427-450.
50. Kranke P., Bennett M., Roeckl-Wiedmann I. et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2004. - N. 2. CD004123.
51. Ubbink D.T., Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2003. - N. 3. CD004001.
52. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section B: intermittent claudication // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2000. - N. 19. - P. 47-114.
53. Tegtmeier C.J., Hartwell G.D., Selby J.B. et al. Results and complications of angioplasty in aortoiliac disease // *Circulation*. - 1991. - N. 83. - Vol. 2. - P. 53-60.
54. Jeans W.D., Armstrong S., Cole S.E. et al. Fate of patients undergoing transluminal angioplasty for lower-limb ischemia // *Radiology*. - 1990. - N. 177. - P. 559-564.
55. Jorgensen B., Skovgaard N., Norgard J. et al. Percutaneous transluminal angioplasty in 226 iliac artery stenoses: role of the superficial femoral artery for clinical success // *Vasa*. - 1992. - N. 21. - P. 382-386.
56. Johnston K.W. Iliac arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty // *Radiology*. - 1993. - N. 186. - P. 207-212.
57. Colapinto R.F., Stronell R.D., Johnston W.K. Transluminal angioplasty of complete iliac obstructions // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 1986. - N. 146. - P. 859-862.
58. Hausegger K.A., Lammer J., Klein G.E. et al. Percutaneous recanalization of pelvic artery occlusions - fibrinolysis, PTA, stents // *Rofo*. - 1991. - N. 155. - P. 550-555.
59. Blum U., Gabelmann A., Redecker M. et al. Percutaneous recanalization of iliac artery occlusions: results of a prospective study // *Radiology*. - 1993. - N. 189. - P. 536-540.
60. Gupta A.K., Ravimandalam K., Rao V.R. et al. Total occlusion of iliac arteries: results of balloon angioplast // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1993. - N. 16. - P. 165-177.

61. Palmaz J.C., Laborde J.C., Rivera F.J. et al. Stenting of the iliac arteries with the Palmaz stent: experience from a multicenter trial // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1992. - N. 15. - P. 291-297.
62. Strecker E.P., Hagen B., Liermann D. et al. Iliac and femoropopliteal vascular occlusive disease treated with flexible tantalum stents // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1993. - N. 16. - P. 158-164.
63. Wolf Y.G., Schatz R.A., Knowles H.J. et al. Initial experience with the Palmaz stent for aortoiliac stenoses // *Ann. Vasc. Surg.* - 1993. - N. 7. - P. 254-261.
64. Long A.L., Sapoval M.R., Beyssen B.M. et al. Strecker stent implantation in iliac arteries: patency and predictive factors for long-term success // *Radiology.* - 1995. - N. 19. - P. 739-744.
65. Henry M., Amor M., Ethevenot G. et al. Palmaz stent placement in iliac and femoropopliteal arteries: primary and secondary patency in 310 patients with 2-4-year follow-up // *Radiology.* - 1995. - N. 197. - P. 167-174.
66. Martin E.C., Katzen B.T., Benenati J.F. et al. Multicenter trial of the wallstent in the iliac and femoral arteries // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 1995. - N. 6. - P. 843-849.
67. Vorwerk D., Gunther R.W., Schurmann K. et al. Aortic and iliac stenoses: follow-up results of stent placement after insufficient balloon angioplasty in 118 cases // *Radiology.* - 1996. - N. 198. - P. 45-48.
68. Murphy T.P., Webb M.S., Lambiase R.E. et al. Percutaneous revascularization of complex iliac artery stenoses and occlusions with use of Wallstents: three-year experience // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 1996. - N. 7. - P. 21-27.
69. Tetteroo E., Haaring C., van der Graaf Y. et al. Intraarterial pressure gradients after randomized angioplasty or stenting of iliac artery lesions. Dutch Iliac Stent Trial Study Group // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1996. - N. 19. - P. 411-417.
70. Motarjeme A., Gordon G.I., Bodenhagen K. Thrombolysis and angioplasty of chronic iliac artery occlusions // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 1995. - N. 6. - P. 66-72.
71. Gallino A., Mahler F., Probst P. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5 year follow-up // *Circulation.* - 1984. - N. 70. - P. 619-623.
72. Krepel V.M., van Andel G.J., van Erp W.F. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: initial and long-term results // *Radiology.* - 1985. - N. 156. - P. 325-328.
73. Hunink M.G., Donaldson M.C., Meyerovitz M.F. et al. Risks and benefits of femoropopliteal percutaneous balloon angioplasty // *J. Vasc. Surg.* - 1993. - N. 17. - P. 183-194.
74. Capek P., McLean G.K., Berkowitz H.D. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success // *Circulation.* - 1991. - N. 83. - P. 70-80.
75. Johnston K.W. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty // *Radiology.* - 1992. - N. 183. - P. 767-771.
76. Rousseau H.P., Raillat C.R., Joffre F.G. et al. Treatment of femoropopliteal stenoses by means of self-expandable endoprostheses: midterm results // *Radiology.* - 1989. - N. 172. - P. 961-964.
77. Zollikofer C.L., Antonucci F., Pfyffer M. et al. Arterial stent placement with use of the Wallstent: midterm results of clinical experience // *Radiology.* - 1991. - N. 17. - P. 449-456.
78. Sapoval M.R., Long A.L., Raynaud A.C. et al. Femoropopliteal stent placement: long-term results // *Radiology.* - 1992. - N. 184. - P. 833-839.
79. Liermann D., Strecker E.P., Peters J. The Strecker stent: indications and results in iliac and femoropopliteal arteries // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1992. - N. 15. - P. 298-305.
80. Strecker E.P., Boos I.B., Gottmann D. Femoropopliteal artery stent placement: evaluation of long-term success // *Radiology.* - 1997. - N. 205. - P. 375-383.
81. White G.H., Liew S.C., Waugh R.C. et al. Early outcome and intermediate follow-up of vascular stents in the femoral and popliteal arteries without long-term anticoagulation // *J. Vasc. Surg.* - 1995. - N. 21. - P. 270-281.
82. Mouanoutoua M., Maddikunta R., Allaqaband S. et al. Endovascular intervention of aortoiliac occlusive disease in high-risk patients using the kissing stents technique: long-term results // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2003. - N. 60. - P. 320-326.

- 83.Laxdal E., Wirsching J., Jenssen G.L. et al. Endovascular treatment of isolated atherosclerotic lesions of the infrarenal aorta is technically feasible with acceptable long-term results // Eur. J. Radiol. - 2007. - N. 61. - P. 541-544.
- 84.De Vries S.O., Hunink M.G. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis // J. Vasc. Surg. - 1997. - N. 26. - P. 558-569.
- 85.Lord R.S., Crozier J.A., Snell J. et al. Transverse abdominal incisions compared with midline incisions for elective infrarenal aortic reconstruction: predisposition to incisional hernia in patients with increased intraoperative blood loss // J. Vasc. Surg. - 1994. - N. 20. - P. 27-33.
- 86.Dion Y.M., Gracia C.R. A new technique for laparoscopic aortobifemoral grafting in occlusive aortoiliac disease // J. Vasc. Surg. - 1997. - N. 26. - P. 685-692.
- 87.Sicard G.A., Reilly J.M., Rubin B.G. et al. Transabdominal versus retroperitoneal incision for abdominal aortic surgery: report of a prospective randomized trial // J. Vasc. Surg. - 1995. - N. 21. - P. 174-183.
- 88.Roder O.C., Eickhoff J., Jorgensen S.J. Thromboendarterectomy vs. aortic bifurcation graft for unilateral iliac artery atherosclerosis // Acta Chir. Scand. - 1985. - N. 151. - P. 345-348.
- 89.Vitale GF, Inahara T. Extraperitoneal endarterectomy for iliofemoral occlusive disease // J. Vasc. Surg. - 1990. - N. 12. - P. 409-415.
- 90.Oskam J., van den Dungen J.J., Boontje A.H. Thromboendarterectomy for obstructive disease of the common iliac artery // Cardiovasc. Surg. - 1996. - N. 4. - P. 356-359.
- 91.Asker E., Veith F.J., Gupta S.K. et al. Comparison of axillofemoral and axillobifemoral bypass operations // Surgery. - 1985. - N. 97. - P. 169-175.
- 92.Rutherford R.B., Patt A., Pearce W.H. Extra-anatomic bypass: a closer view // J. Vasc. Surg. - 1987. - N. 6. - P. 437-446.
- 93.El-Massry S., Saad E., Sauvage L.R. et al. Axillofemoral bypass with externally supported, knitted Dacron grafts: a follow-up through twelve years // J. Vasc. Surg. - 1993. - N. 17. - P. 107-115.
- 94.Passman M.A., Farber M.A., Criado E. et al. Descending thoracic aorta to iliofemoral artery bypass grafting: a role for primary revascularization for aortoiliac occlusive disease? // J. Vasc. Surg. - 1999. - N. 29. - P. 249-258.
- 95.Hepp W., de Jonge K., Pallua N. Late results following extra-anatomic bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). - 1988. - N. 29. - P. 181-185.
- 96.Chang J.B. Current state of extraanatomic bypasses // Am. J. Surg. - 1986. - N. 152. - P. 202-205.
- 97.Harrington M.E., Harrington E.B., Haimov M. et al. Axillofemoral bypass: compromised bypass for compromised patients // J. Vasc. Surg. - 1994. - N. 20. - P. 195-201.
- 98.McCarthy W.J., Mesh C.L., McMillan W.D. et al. Descending thoracic aorta-to-femoral artery bypass: ten years' experience with a durable procedure // J. Vasc. Surg. - 1993. - N. 17. - P. 336-348.
- 99.Kalman P.G., Johnston K.W., Walker P.M. Descending thoracic aortofemoral bypass as an alternative for aortoiliac revascularization // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). - 1991. - N. 32. - P. 443-446.
- 100.Passman M.A., Taylor L.M., Moneta G.L. et al. Comparison of axillofemoral and aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease // J. Vasc. Surg. - 1996. - N. 23. - P. 263-271.
- 101.Lorenzi G., Domanin M., Costantini A. et al. Role of bypass, endarterectomy, extra-anatomic bypass and endovascular surgery in unilateral iliac occlusive disease: a review of 1257 cases // Cardiovasc. Surg. - 1994. - N. 2. - P. 370-373.
- 102.Perler B.A., Williams G.M. Does donor iliac artery percutaneous transluminal angioplasty or stent placement influence the results of femorofemoral bypass? Analysis of 70 consecutive cases with long-term follow-up // J. Vasc. Surg. - 1996. - N. 24. - P. 363-370.
- 103.Ng R.L., Gillies T.E., Davies A.H. et al. Iliofemoral versus femorofemoral bypass: a 6-year audit // Br. J. Surg. - 1992. - N. 79. - P. 1011-1013.
- 104.Schillinger M., Sabeti S., Loewe C. et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery // N. Engl. J. Med. - 2006. - N. 354. - P. 1879-1888.
- 105.Scheinert D., Scheinert S., Sax J. et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - N. 45. - P. 312-315.

- 106.Lenti M., Cieri E., De Rango P. et al. Endovascular treatment of long lesions of the superficial femoral artery: results from a multicenter registry of a spiral, covered polytetrafluoroethylene stent // J. Vasc. Surg. - 2007. - N. 45. - P. 32-39.
- 107.Kedora J., Hohmann S., Garrett W. et al. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease // J. Vasc. Surg. - 2007. - N. 45. - P. 10-16.
- 108.Hunink M.G., Wong J.B., Donaldson M.C. et al. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease // Med. Decis. Making. - 1994. - N. 14. - P. 71-81.
- 109.Pereira C.E., Albers M., Romiti M. et al. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency // J. Vasc. Surg. - 2006. - N. 44. - P. 510-517.
- 110.Soder H.K., Manninen H.I., Jaakkola P. et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results // J. Vasc. Interv. Radiol. - 2000. - N. 11. - P. 1021-1031.
- 111.Dorros G., Jaff M.R., Dorros A.M. et al. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up // Circulation. - 2001. - N. 104. - P. 2057-2062.
- 112.Danielsson G., Albrechtsson U., Norgren L. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of crural arteries: diabetes and other factors influencing outcome // Eur. J. Vasc. Endovasc Surg. - 2001. - N. 21. - P. 432-436.
- 113.Brillu C., Picquet J., Villapadierna F. et al. Percutaneous transluminal angioplasty for management of critical ischemia in arteries below the knee // Ann. Vasc. Surg. - 2001. - N. 15. - P. 175-181.
- 114.Atar E., Siegel Y., Avrahami R. et al. Balloon angioplasty of popliteal and crural arteries in elderly with critical chronic limb ischemia // Eur. J. Radiol. - 2005. - N. 53. - P. 287-292.
- 115.Gargiulo M.C.T., Faggioli G.I. Outcome and prognostic factors of peroneal artery transluminal angioplasty in critical limb ischemia // J. Endovasc. Ther. - 2007. - N. 14. - P. 10-11.
- 116.Aulivola B., Gargiulo M., Bessoni M. et al. Infrapopliteal angioplasty for limb salvage in the setting of renal failure: do results justify its use? // Ann. Vasc. Surg. - 2005. - N. 19. - P. 762-768.
- 117.Gargiulo M., Maioli F., Ceccacci T. et al. What's next after optimal infrapopliteal angioplasty? Clinical and ultrasonographic results of a prospective single-center study // J. Endovasc. Ther. - 2008. - N. 15. - P. 363-369.
- 118.Kalra M., Gloviczki P., Bower T.C. et al. Limb salvage after successful pedal bypass grafting is associated with improved long-term survival // J. Vasc. Surg. - 2001. - N. 33. - P. 6-16.
- 119.Tsiskaridze A., Devuyt G., de Freitas G.R. et al. Stroke with internal carotid artery stenosis // Arch. Neurol. - 2001. - N. 58. - P. 605-609.
- 120.Cogan M.P., Strode G.R., Sommer J.D. et al. Prevalence of asymptomatic carotid disease: results of duplex scanning in 348 unselected volunteers // J. Vasc. Surg. - 1988. - N. 8. - P. 674-678.
- 121.Kurvers H.A., van der Graaf Y., Blankensteijn J.D. et al. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: comparing the yield between patients with manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only // J. Vasc. Surg. - 2003. - N. 37. - P. 1226-1233.
- 122.Adams R.J., Chimowitz M.I., Alpert J.S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association // Circulation. - 2003. - N. 108. - P. 1278-1290.
- 123.Chambers B.R., Norris J.W. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits // N. Engl. J. Med. - 1986. - N. 315. - P. 860-865.
- 124.Fisher E.S., Malenka D.J., Solomon N.A. et al. Risk of carotid endarterectomy in the elderly // Am. J. Public Health. - 1989. - N. 79. - P. 1617-1620.
- 125.Nederkoorn P.J., van der Graaf Y., Hunink M.G. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review // Stroke. - 2003. - N. 34. - P. 1324-1332.

126. Nonent M., Serfaty J.M., Nighoghossian N. et al. Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study // *Stroke*. - 2004. - N. 35. - P. 682-686.
127. Rothwell P.M. For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation prior to carotid endarterectomy is unnecessary: the argument against // *Stroke*. - 2003. - N. 34. - P. 1817-1819.
128. Kramer C.M., Budoff M.J., Fayad Z.A. et al. ACCF/AHA 2007 clinical competence statement on vascular imaging with computed tomography and magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training: developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society for Vascular Medicine and Biology // *Circulation*. - 2007. - N. 116. - P. 1318-1335.
129. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - N. 325. - P. 445-453.
130. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group // *Lancet*. - 1991. - N. 337. - P. 1235-1243.
131. Chambers B.R., Donnan G.A. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - N. 4. CD001923.
132. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // *Stroke*. - 2006. - N. 37. - P. 577-617.
133. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis // *Lancet*. - 2003. - N. 361. - P. 107-116.
134. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // *Lancet*. - 2004. - N. 363. - P. 915-924.
135. Hobson R.W., Mackey W.C., Ascher E. et al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery // *J. Vasc. Surg.* - 2008. - N. 48. - P. 480-486.
136. Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial // *Lancet*. - 2004. - N. 363. - P. 1491-1502.
137. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *JAMA*. - 1995. - N. 273. - P. 1421-1428.
138. McPhee J.T., Hill J.S., Ciocca R.G. et al. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the United States in 2003 and 2004 // *J. Vasc. Surg.* - 2007. - N. 46. - P. 1112-1118.
139. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K. et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization // *Circulation*. - 2001. - N. 103. - P. 926-933.
140. Naylor A.R., Rothwell P.M., Bell P.R. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2003. - N. 26. - P. 115-129.
141. Rothwell P.M., Goldstein L.B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial // *Stroke*. - 2004. - N. 35. - P. 2425-2427.
142. Bond R., Warlow C.P., Naylor A.R. et al. Variation in surgical and anaesthetic technique and associations with operative risk in the European carotid surgery trial: implications for trials of ancillary techniques // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2002. - N. 23. - P. 117-126.

143. Girn H.R., Dellagrammaticas D., Laughlan K. et al. Carotid endarterectomy: technical practices of surgeons participating in the GALA trial // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2008. - N. 36. - P. 385-389.
144. Byrne J., Feustel P., Darling R.C. Primary closure, routine patching, and eversion endarterectomy: what is the current state of the literature supporting use of these techniques? // *Semin. Vasc. Surg.* - 2007. - N. 20. - P. 226-235.
145. Schmidt A., Diederich K.W., Scheinert S. et al. Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - N. 44. - P. 1966-1969.
146. Reimers B., Sievert H., Schuler G.C. et al. Proximal endovascular flow blockage for cerebral protection during carotid artery stenting: results from a prospective multicenter registry // *J. Endovasc. Ther.* - 2005. - N. 12. - P. 156-165.
147. Kastrup A., Groschel K., Krapf H. et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature // *Stroke.* - 2003. - N. 34. - P. 813-819.
148. Coward L.J., Featherstone R.L., Brown M.M. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence // *Stroke.* - 2005. - N. 36. - P. 905-911.
149. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - N. 355. - P. 1660-1671.
150. Ringleb P.A., Alkenberg J., Bruckmann H. et al. 30-day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial // *Lancet.* - 2006. - N. 368. - P. 1239-1247.
151. Eckstein H.H., Ringleb P., Alkenberg J.R. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial // *Lancet Neurol.* - 2008. - N. 7. - P. 893-902.
152. Mas J.L., Trinquart L., Leys D. et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial // *Lancet Neurol.* - 2008. - N. 7. - P. 885-892.
153. Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - N. 344. - P. 431-442.
154. Bates M.C., Campbell J.E., Stone et al. Factors affecting long-term survival following renal artery stenting // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2007. - N. 69. - P. 1037-1043.
155. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // *Circulation.* - 1994. - N. 90. - P. 2056-2069.
156. Korner P.I. Cardiovascular hypertrophy and hypertension: causes and consequences // *Blood Press. Suppl.* - 1995. - N. 2. - P. 6-16.
157. Phillips P.A. Interaction between endothelin and angiotensin II // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 1999. - N. 26. - P. 517-518.
158. Wollenweber J., Sheps S.G., Davis G.D. Clinical course of atherosclerotic renovascular disease // *Am. J. Cardiol.* - 1968. - N. 21. - P. 60-71.
159. Zierler R.E., Bergelin R.O., Davidson R.C. et al. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis // *Am. J. Hypertens.* - 1996. - N. 9. - P. 1055-1061.
160. Cooper C.J., Murphy T.P. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis // *Circulation.* - 2007. - N. 115. - P. 263-270.
161. Dworkin L.D., Jamerson K.A. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis // *Circulation.* - 2007. - N. 115. - P. 271-276.
162. Cooper C.J., Murphy T.P., Matsumoto A. et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial // *Am. Heart J.* - 2006. - N. 152. - P. 59-66.
163. Ives N.J., Wheatley K., Stowe R.L. et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2003. - N. 18. - P. 298-304.

164. Symonides B., Chodakowska J., Januszewicz A. et al. Effects of the correction of renal artery stenosis on blood pressure, renal function and left ventricular morphology // *Blood Press.* - 1999. - N. 8. - P. 141-150.
165. Harden P.N., MacLeod M.J., Rodger R.S. et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure // *Lancet.* - 1997. - N. 349. - P. 1133-1136.
166. Watson P.S., Hadjipetrou P., Cox S.V. et al. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease // *Circulation.* - 2000. - N. 102. - P. 1671-1677.
167. Korsakas S., Mohaupt M.G., Dinkel H.P. et al. Delay of dialysis in end-stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions // *Kidney Int.* - 2004. - N. 65. - P. 251-258.
168. Zeller T., Frank U., Muller C. et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis // *Circulation.* - 2003. - N. 108. - P. 2244-2249.
169. Radermacher J., Chavan A., Bleck J. et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - N. 344. - P. 410-417.
170. Bavry A.A. Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL). Presented at SCAI-ACC i2 Summit/ACC 2008. - Chicago, USA, 2008.
171. Sapoval M., Zahringer M., Pattynama P. et al. Low-profile stent system for treatment of atherosclerotic renal artery stenosis: the GREAT trial // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 2005. - N. 16. - P. 1195-1202.
172. Grist T.M. Magnetic resonance angiography of renal arterial stenosis // *Coron. Artery Dis.* - 1999. - N. 10. - P. 151-156.
173. Van der Molen A.J. Nephrogenic systemic fibrosis and the role of gadolinium contrast media // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* - 2008. - N. 52. - P. 339-350.
174. Wittenberg G., Kenn W., Tschammler A. et al. Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography // *Eur. Radiol.* - 1999. - N. 9. - P. 546-551.
175. Zeller T., Rastan A., Rothenpieler U. et al. Restenosis after stenting of atherosclerotic renal artery stenosis: is there a rationale for the use of drug-eluting stents? // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2006. - N. 68. - P. 125-130.

ГЛАВА 37. ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Sebastian M. Schellong, Henri Bounameaux

и Harry R. Büller

РЕЗЮМЕ

В этой главе тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА рассматриваются как проявления одного патологического процесса. Несмотря на растущее использование препаратов для профилактики тромбообразования, ТЭЛА занимает третье место среди наиболее частых причин смерти при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Согласно современным представлениям, венозная тромбоэмболия (ВТЭ) - многофакторное заболевание. Помимо возраста, существует несколько временных и постоянных факторов риска. Наиболее значимые в прежней группе - хирургические операции и травмы, тогда как в нынешней - онкологические заболевания и тромбофилия. Однако существенная часть случаев ВТЭ протекает без идентифицируемого фактора риска и потому классифицируется как "идиопатические" или "неспровоцированные" эпизоды. У таких пациентов, а также при наличии постоянных факторов риска ВТЭ носит характер хронического рецидивирующего заболевания.

Диагноз каждого конкретного эпизода заболевания необходимо устанавливать на основании визуализирующих методов исследования. За последние 10 лет компрессионное УЗИ и МСКТ показали себя как наиболее мощные диагностические инструменты. Однако на этапе до инструментальных исследований, основываясь только на клинической вероятности и

изолированном определении уровня D-димеров, можно достоверно исключить диагноз в одной трети всех подозреваемых случаев.

Для большинства пациентов в острый период возможна только антикоагулянтная терапия. П/к введение низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса - в настоящее время стандарт лечения. Посттромбоэмболический синдром как отдаленное осложнение ТГВ можно эффективно предотвратить баротерапией. В случае гемодинамической нестабильности при ТЭЛА необходим системный тромболизис из-за риска смерти вследствие правожелудочковой СН.

Стандартным средством поддерживающей терапии служат антагонисты витамина К (антикоагулянты для приема внутрь), длительность применения которых определяется риском рецидива, с одной стороны, и обширного кровотечения, с другой.

ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Венозный тромбоз возникает вследствие формирования сгустка крови (тромба) в венозной системе. Признаки и симптомы заболевания вызываются тромбозом соответствующей вены и/или эмболизацией частями тромба сосудов легких. Это определение относится только к венам нижних и верхних конечностей. Тромбоз церебральных и висцеральных вен не рассматривается в этой главе.

ТЭЛА - нередкое осложнение, обычно встречаемое у пациентов с ТГВ. При детальном исследовании признаки бессимптомной ТЭЛА могут быть найдены приблизительно у 70% пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен. По этой причине ТГВ и ТЭЛА рассматривают как две манифестации одного заболевания: венозной тромбоэмболической болезни или ВТЭ. Поскольку течение болезни, диагноз и лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА сходны во многих аспектах, эти заболевания будут обсуждаться вместе.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина образования тромбов - дисбаланс между местными и системными про- и антикоагулянтами, а также профибринолитической и антифибринолитической активностью. Согласно теории Вирхова, все патогенные факторы, отвечающие за этот дисбаланс, можно разделить на три категории: нарушения венозного кровотока, изменения сосудистой стенки и нарушения состава крови. В табл. 37.1 представлены примеры патогенных факторов каждой категории.

Таблица 37.1. Патофизиологические механизмы венозных тромбоэмболий в соответствии с триадой Вирхова

Нарушение кровотока (венозный стаз)	Нарушение венозной стенки	Нарушение состава крови
Наружная компрессия проксимальных вен Солидные опухоли Артериальные аневризмы Турникет Лимфоцеле Кисты Бейкера Беременность Внутренняя обструкция Остаточный тромбоз после ТГВ Катетер	Злокачественная инфильтрация Воспалительная инфильтрация Хирургия Пункция вен Другие травмы Гипергомоцистеинемия Антифосфолипидные антитела/волчаночноподобные антикоагулянты Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Остаточный тромбоз после предыдущего ТГВ	Дегидратация Полиглобулинемия Полицитоз Гиперфибриногенемия Наследственная тромбофилия Антифосфолипидные антитела / волчаночноподобные антикоагулянты Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Опухолевые прокоагулянты Беременность, послеродовой период ЛС Гипофибринолиз

Иммобилизация Нарушение дыхательных движений Ожирение ХСН Варикозно расширенные вены		Инородные тела (катетер, провод от кардиостимулятора, полый фильтр)
---	--	---

Существуют отдельные группы факторов, связанные с собственно больным или с внешними условиями и создающие угрозу возникновения ВТЭ. Почти все они включают более одного патогенного фактора. Самые существенные - это возраст, наличие онкологических заболеваний и хирургические операции. В табл. 37.2 приведены наиболее распространенные группы факторов с указанием механизма их действия и степени риска [1]. Учитывая прогностические и терапевтические аспекты, факторы риска подразделяют на временные и постоянные. В большинстве случаев при ВТЭ удастся идентифицировать более одного фактора риска. Недавно выявлено сходство факторов риска атеротромбоза и ВТЭ [2], что указывает на связь между обеими группами сосудистых заболеваний [3]. В зависимости от наличия или отсутствия определяемого временного транзитного фактора риска текущий эпизод ВТЭ относят к спровоцированным или неспровоцированным (идиопатическим).

Таблица 37.2. Клинические факторы риска венозных тромбозов

Клинический фактор риска	Категория риска
<i>Хирургия</i>	
Переломы (бедро или голень)	Сильный
Протезирование бедренного или коленного сустава	Сильный
Объемные хирургические вмешательства	Сильный
Артроскопия коленного сустава	Умеренный
Лапароскопическое вмешательство	Слабый
<i>Травматология</i>	
Обширная травма	Сильный
Повреждение позвоночника	Сильный
<i>Клинические состояния и болезни</i>	
Злокачественные новообразования	Умеренный
ХСН и легочная недостаточность	Умеренный
Инсульт с параличом	Умеренный
Предшествующие эпизоды ВТЭ	Умеренный

Пребывание в постели > 3 сут	Слабый
<i>Ятрогенные факторы, помимо хирургического вмешательства</i>	
Центральный венозный катетер	Умеренный
Химиотерапия	Умеренный
Оральные контрацептивы	Умеренный
Гормональная заместительная терапия	Умеренный
<i>Состояния, не связанные с болезнями</i>	
Беременность / послеродовой период	Умеренный
Беременность / предродовой период	Умеренный
Пожилой возраст / старость	Слабый
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	Слабый
Длительное сидение (путешествие в самолете или на машине)	Слабый
Ожирение	Слабый
<i>Тромбофилия</i>	
Антифосфолипидный синдром	Сильный
Значительный дефицит антитромбина	Сильный
Значительный дефицит протеина С с семейным анамнезом	Сильный
Значительный дефицит протеина S с семейным анамнезом	Сильный
Лейденовская мутация V фактора в гомозиготном состоянии	Сильный
Лейденовская мутация V фактора в гетерозиготном состоянии	Умеренный
Мутация протромбина 20210	Умеренный
Повышенный уровень факторов VIII и IX	Умеренный
Гипергомоцистеинемия	Умеренный

Примечание. Категории риска: сильный - отношение шансов >10 ; умеренный - 2-9; слабый - <2 . Факторы риска взвешены внутри каждой секции и внутри каждой категории.

Источник: Anderson F.A., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 19-116.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Объединяя результаты исследований по заболеваемости ВТЭ, полученных различными методами, показано, что в США ежегодно происходит 71-117 случаев на 100 000 населения, в зависимости от возраста и пола [4]. Соотношение между ТЭЛА и ТГВ по клиническим данным составляет от 1:3 до 2:3; а при исследовании в основном аутопсийного материала это соотношение составляет 0,5:0,5. Один из наиболее значимых факторов, влияющих на заболеваемость ВТЭ, - возраст (рис. 37.1), так как заболеваемость колеблется от <5 на 100 000 в детстве до >500 у лиц в возрасте старше 80 лет. Нет четкой связи между заболеваемостью и полом. Этиологически среди факторов риска около 20% занимает рак, а около 50% хирургические операции, травмы и иммобилизация. Оставшиеся 30% (в разных исследованиях 26-47%) следует классифицировать как идиопатические или неспровоцированные. При систематическом тестировании на тромбофилию у большей части пациентов (25-30%) с ВТЭ обнаруживают один или более предрасполагающих факторов, таких как Лейденовская мутация V фактора, мутации протромбина 20210, дефицит антитромбина, протеина C и S или антифосфолипидный синдром [5, 6].

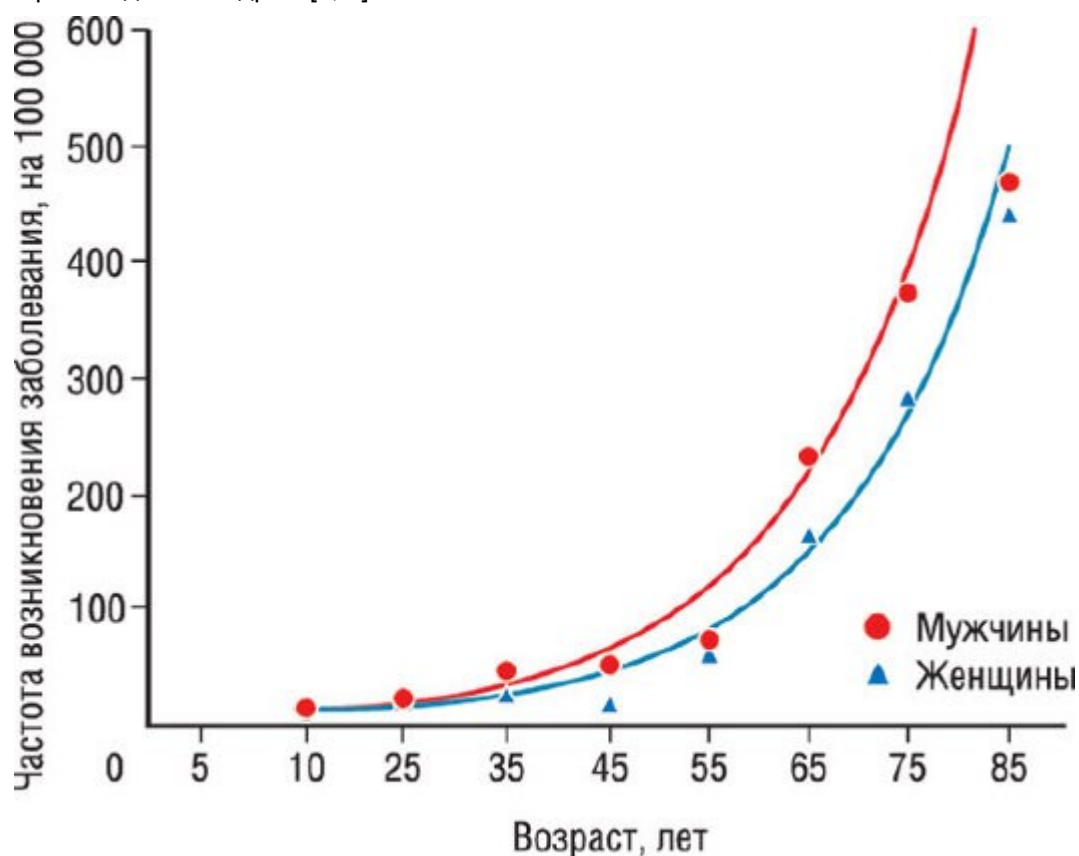


Рис. 37.1. Частота возникновения венозной тромбозмболии в зависимости от возраста. Источник (с разрешения): Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Worcester DVT Study // Arch. Intern. Med. - 1991. - Vol. 151. - P. 933-938.

ТИПЫ ОСТРОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Самый распространенный тип ТГВ (рис. 37.2) - тромбоз восходящей вены голени. Он начинается в венах икроножных мышц или в парных венах голени. Благодаря постоянному воздействию тромбообразующих факторов и спровоцированный присутствием самого тромба сгусток растет от периферии в проксимальную сторону путем наращивания нового тромботического материала. На

любой стадии распространения тромба процесс может быть блокирован изменением баланса тромбогенных и антитромбогенных механизмов. В противном случае тромб может дорасти от икроножной мышцы до подвздошной вены за дни или даже часы. В иных ситуациях распространение до бедренной или подвздошной вены может занять недели.

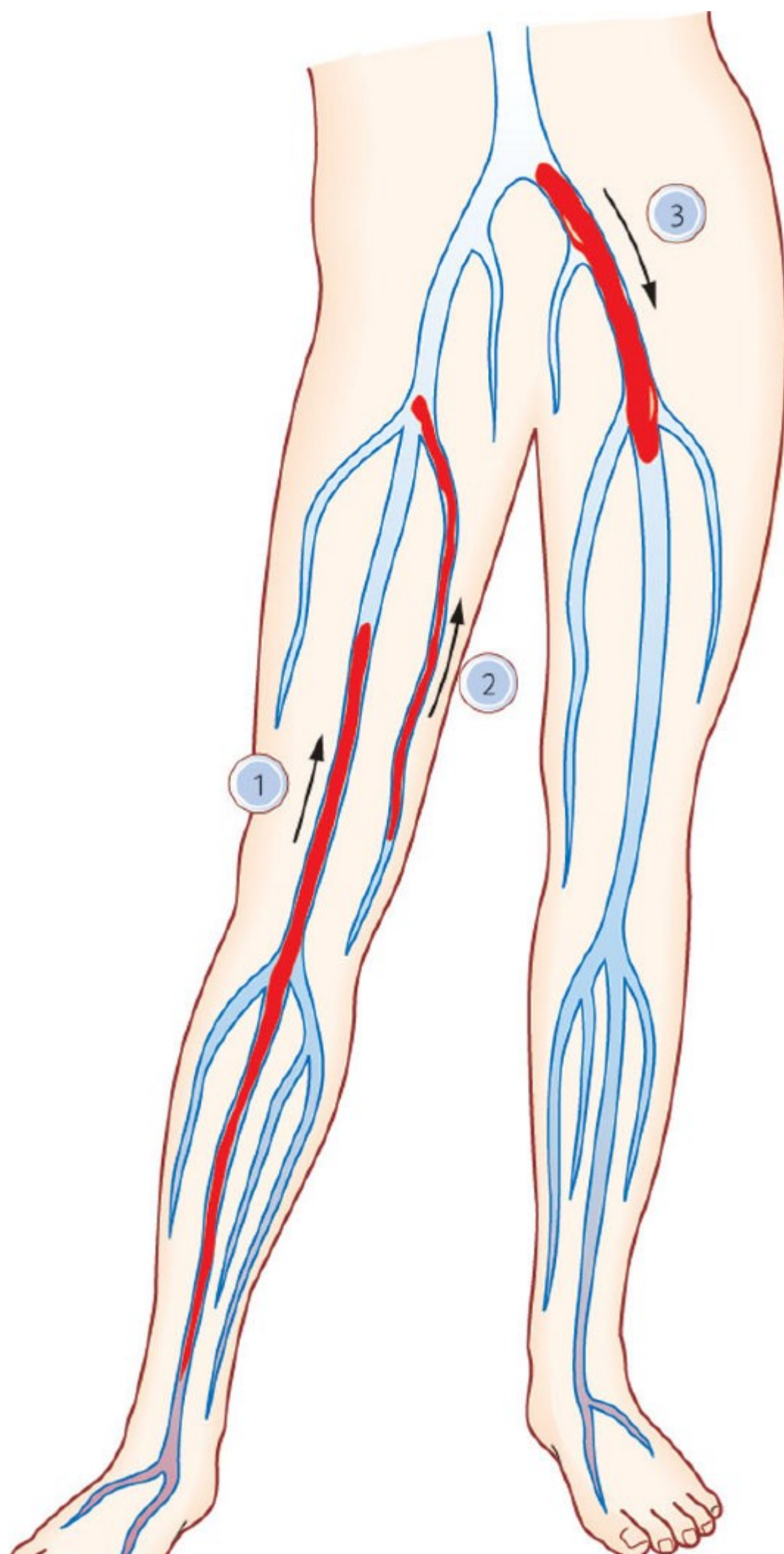


Рис. 37.2. Типы тромбозов глубоких вен: 1 - восходящий; 2 - нисходящий поверхностный; 3 - нисходящий подвздошно-бедренный.

При активно растущем тромбе его проксимальные части могут отрываться и через правые отделы сердца попадать в легкие. Пока тромб не вышел за пределы парных вен голени, риск эмболизации крайне невелик. Если же он распространяется оттуда в подколенную вену или выше, особенно в случае быстрого роста тромба, риск ТЭЛА становится довольно высоким. Длина эмбола может варьировать от миллиметров до десятков сантиметров.

Менее частым, но клинически более значимым является нисходящий ТГВ. Он начинается в подвздошной вене. В 90% случаев поражается левая подвздошная вена. Причиной для неравномерного распределения случаев служит шпора левой подвздошной вены (синдром Мейо-Тернера). Это фиброзное обструктивное повреждение левой общей подвздошной вены, появляющееся в ответ на хронические микротравмы данного венозного сегмента пульсирующими движениями правой общей подвздошной артерии, пересекающей левую подвздошную вену. Провоцирующими факторами тромбоза левой подвздошной вены также служат беременность и недавний прием оральных контрацептивов. Тромботическая закупорка подвздошной вены тромбом может развиться за часы, приводя к сильному отеку ноги, боли и изменению цвета конечности.

У некоторых пациентов венозный возврат от конечности полностью блокируется обширной закупоркой тромбом всей венозной системы. Отек может быть столь сильным, что тканевое давление оказывается выше артериального и полностью блокирует микроциркуляцию (*phlegmasia coerulea dolens*). Жизнеспособность ноги находится под угрозой до тех пор, пока не будет проведена реваскуляризация, по крайней мере, подвздошной вены [7]. Предпосылкой служит тяжелое протромботическое заболевание, например метастатический рак или вызванная гепарином тромбоцитопения.

Третий тип глубокого тромбоза вен нижних конечностей - это трансфациальный тромбоз. Начинается он с большой или малой подкожной вены голени. Поверхностный флебит с тромбозом в варикозно расширенной либо в неварикозной вене потенциально может распространяться проксимально. Приближаясь к месту впадения в систему глубоких вен, он пересекает фасцию на паховом (большая подкожная вена) или подколенном (малая подкожная вена) уровне, превращаясь, таким образом, в ТГВ. Часть сгустка в глубоких венах может стать источником эмболизации.

Тромбоз глубоких вен верхних конечностей обычно проявляется тромбозом подключичной и/или подмышечной вены. Триггерными факторами обычно бывают либо центральный венозный катетер, либо значительная мышечная работа плеча или руки (тромбоз от усилия, синдром Педжета-Шреттера). В некоторых случаях тромбоз бывает спровоцирован анатомическим сужением, образованным ключицей и первым или шейным ребром (синдром грудного отверстия). Тромбоз глубоких вен верхних конечностей может быть первым признаком злокачественной опухоли средостения, в основном лимфомы или карциномы бронха. Зафиксированы случаи ТЭЛА вследствие тромбоза глубоких вен верхних конечностей [8].

Сам по себе ТГВ без ТЭЛА не приводит к смерти. Однако 10-20% пациентов умирают в первый год от болезней, приведших к возникновению тромбоза, в основном вследствие рака.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Любой тромб в венозной системе имеет тенденцию к росту. Скорость распространения тромба определяется наличием и силой фактора(-ов) риска, способствующих этому процессу. Свежий неорганизованный тромб предрасположен к отрыву от места образования. От места отрыва по венозной системе он проходит правые отделы сердца и эмболизирует сосуды легких.

Вклад этого события в клиническое состояние пациента зависит исключительно от размера эмбола. При миллиметровых размерах симптомы полностью отсутствуют, в то время как большие тромботические массы, соответствующие размеру подвздошно-бедренной вены, могут приводить к шоку или внезапной смерти. В случае ДМПП и повышенного давления в ЛА (предшествующие ТЭЛА или проба Вальсальвы) небольшие сгустки могут попадать в ЛП и приводить к окклюзии центральных или периферических артерий (парадоксальная эмболия); более крупные сгустки могут застревать в овальном отверстии (транзитный или шагающий тромбоз). Иногда эмбол или его часть застревает в ТК, где это может приводить к дальнейшему увеличению тромба с повторной эмболизацией.

Необходимо учитывать три категории последствий ТЭЛА (рис. 37.3): местные изменения в легком и ткани плевры, функциональное нарушение дыхания и ухудшение сердечной функции. Первое происходит обычно при субсегментарных и сегментарных эмболиях (периферическая ТЭЛА),

другие две категории - при окклюзии долевой артерии или основного ствола ЛА (центральная ТЭЛА). Субсегментарные и сегментарные эмболы вызывают местный дисбаланс между легочным током артериальной крови для газообмена и системным током артериальной крови, кровоснабжающей само легкое. Инфаркт легкого приводит к раздражению плевры с плевральными болями в груди, альвеолярным геморрагиям и инфаркт-пневмонии. При отсутствии лечения ВТЭ возможны рецидивы, что создает изменчивую картину множественных периферических легочных инфильтратов.

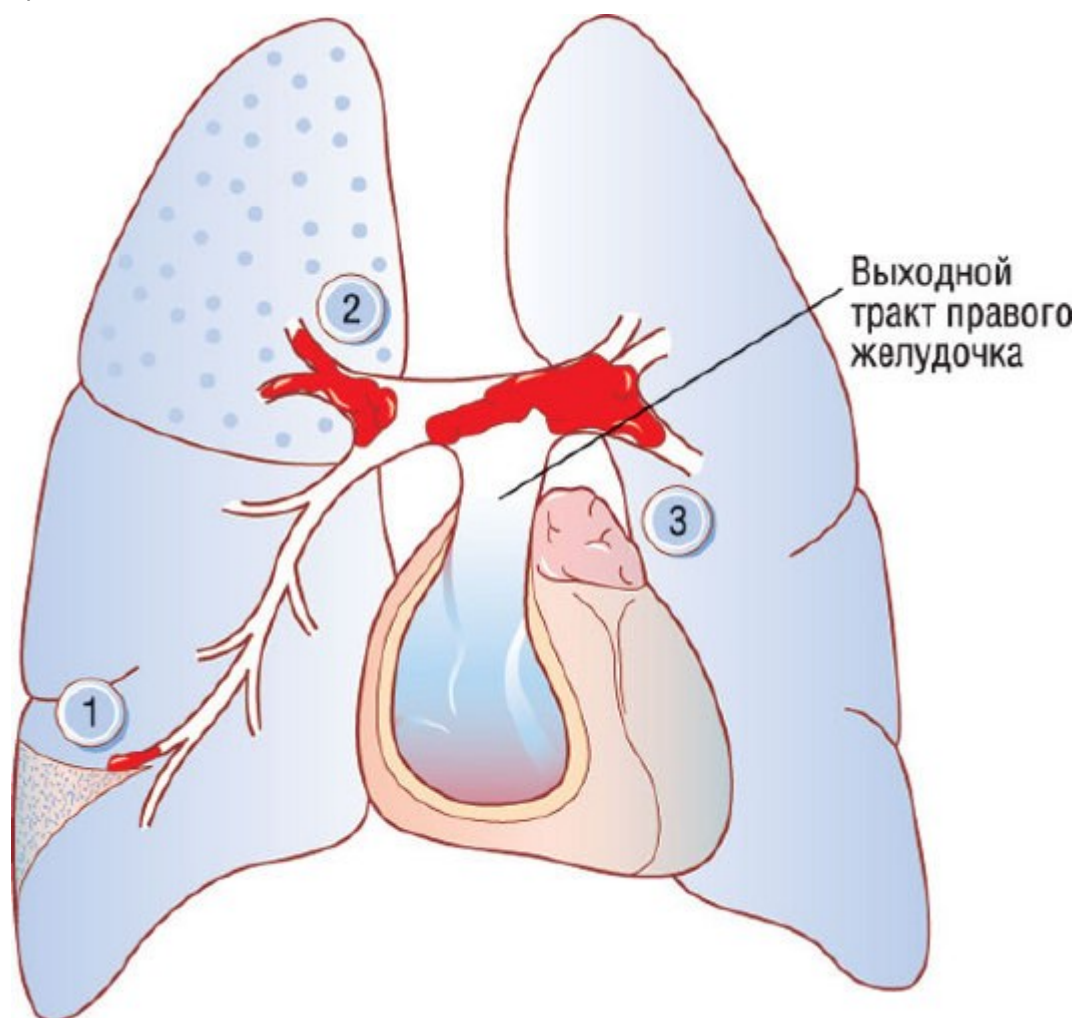


Рис. 37.3. Элементы патофизиологии легочной эмболии. Геморрагический легочный инфаркт с или без пневмонии в субсегменте легочной эмболии (1). Значительное несоответствие перфузии/вентиляции в сегменте или доле легкого (2). Массивная обструкция ЛА с 50% с правосердечной недостаточностью (3).

Крупные эмболы приводят к прекращению перфузии сегментов или даже целых долей легкого, хотя их вентиляция при этом сохраняется. Несоответствие процессов перфузии и вентиляции значительно нарушает газообмен, приводя к гипоксии разной степени, от легкой до опасной для жизни. Данное несоответствие и гипоксия приводят к вазоконстрикции, вызывая повышение АД в легких. Приблизительно у трети пациентов сброс деоксигенированной крови по овальному отверстию напрямую в системный кровоток приводит к нарастанию гипоксии.

Еще важнее, однако, то, что постнагрузка на ПЖ увеличивается вследствие массивной тромбоэмболии собственно сосудов легких [9]. Поскольку правые отделы сердца ранее здорового человека адаптированы только к небольшому давлению в ЛА (в среднем 25 мм рт.ст), резкое возрастание постнагрузки является критическим моментом. Повышение давления более чем до 40 мм рт.ст. приводит к дисфункции ПЖ, правожелудочковой недостаточности либо к внезапной смерти вследствие необратимой дилатации ПЖ. Во многих случаях первое попадание массивного эмбола в главный ствол ЛА вызывает правожелудочковую недостаточность, которая разрешается после нескольких сердечных ударов, когда эмбол фрагментируется и проталкивается в периферические отделы сосудов легких. Поскольку нагрузка на ЛЖ зависит от выброса ПЖ, клинически эти события будут проявляться как обморок.

Основываясь на этой патофизиологической концепции, можно дифференцировать три различных гемодинамических варианта дебюта ТЭЛА [10]. Они прямо связаны с ранней смертностью, т.е. смертностью в течение первых 30 сут или в течение госпитализации, поэтому диагностическая и терапевтическая стратегия при ТЭЛА основана на концепции трех различных классов риска [50]:

- ТЭЛА относится к высокой степени риска, если сопровождается гипотонией или шоком. Ранняя смертность в этой группе составляет более 15%. При отсутствии гипотонии или шока пациент относится к средней или низкой степени риска.
- ТЭЛА относится к средней степени риска, если не нарушена гемодинамика, но есть признаки дисфункции ПЖ, определяемые при ЭхоКГ, либо по повышенному содержанию мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP (N-терминальной части прогормона BNP) и/или признакам повреждения миокарда (положительный тропониновый тест). Раннюю смертность в этой группе пациентов отмечают в 3-15% случаев.
- ТЭЛА относится к низкой степени риска, если отсутствуют признаки нарушения гемодинамики и дисфункции ПЖ, а также признаки повреждения миокарда. Ранняя смертность у данной группы пациентов не превышает 1-3%.

Особый тип ТЭЛА - хронические повторные эмболии небольшими сгустками из-за длительно существующего ТГВ. В этом случае как легочные эмболии, так и ТГВ (часто ограниченный) в течение месяцев или лет могут не иметь клинических проявлений. Свежие эмболы постоянно присоединяются к более старым и к фиброзированным участкам ЛА. В этом случае ПЖ может адаптироваться к медленно нарастающей нагрузке. Диагноз ставят лишь на поздней стадии болезни, когда давление в ЛА 60-80 мм рт.ст или выше. При хронической тромбоэмболической легочной гипертензии III и IV классов по NYHA среднесрочный прогноз неблагоприятный.

ПОСЛЕДСТВИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

После перенесенного эпизода острой ВТЭ активируются эндогенные механизмы восстановления. Посредством фибринолиза растворяется свежий материал тромба, в то время как окклюзионные периферические тромбы будут организованы грануляционной тканью и реканализованы в течение последующих недель и месяцев. Хотя проходимость восстанавливается, венозная функция может оставаться ослабленной из-за разрушения венозных клапанов. Рефлюкс крови вызывает хроническую венозную гипертензию конечности, приводящую к вторичному варикозу с перегрузкой венозным объемом, еще более усиливающим венозную гипертензию. Соответствующими клиническими симптомами становятся боли и отек конечности. Посредством ретроградного повреждения микроциркуляции венозная гипертензия приводит к трофическим нарушениям кожных покровов вплоть до венозных язв. При отсутствии терапии венозной гипертензии около 50% больных ТГВ будут страдать от посттромбоэмболического синдрома (ПТС) различной степени, которые в 20% случаев бывают значительными. Венозные язвы наблюдают менее чем в 5% случаев. С каждым рецидивом ипсилатерального тромбоза глубоких вен риск тяжелой формы ПТС будет возрастать [12, 13].

Подвздошный тромбоз глубоких вен нисходящего типа у большинства пациентов разрешается полностью без ПТС благодаря либо эндогенной реканализации, либо, что чаще, коллатерализации. Однако у некоторых развивается венозная хромота. Это может быть вызвано недостаточной транспортной способностью коллатералей либо раздражением позвоночника в случаях, когда задействованы поясничные коллатерали вертебрального канала.

ТГВ верхних конечностей коллатерируется за дни или недели. Однако некоторые пациенты долгое время страдают от симптомов, вызываемых нагрузкой, таких как боли, припухлость и изменение цвета кожи.

Благодаря значительно более высокой фибринолитической способности в сосудах легких, легочную гипертензию редко наблюдают после единичного эпизода ТЭЛА (не более 4% случаев) [15, 16].

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ КАК ХРОНИЧЕСКОЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Даже при всей необходимой терапии у больных острой ВТЭ бывают рецидивы. В случае ТГВ установлено, что после трех месяцев лечения антикоагулянтами кумулятивная частота повторной ВТЭ составляет 5% через 3 мес, 18% через 2 года и 30% через 8 лет. Факторы, увеличивающие риск рецидива, - возраст и ИМТ [17]. Для ТЭЛА процент рецидива так же высок, как и для тромбоза глубоких вен. Интересно, что 80% случаев рецидивом ТГВ будут также ТГВ, а 80% рецидивом

ТЭЛА будут также ТЭЛА. Смертность для обоих типов рецидивов сильно различается, составляя 5% для ТГВ и 25% для ТЭЛА

Самая важная детерминанта рецидивов - наличие или отсутствие транзиторных факторов риска, выступающих триггерами для первого события [18]. Как правило, транзиторный фактор риска делает вероятным рецидив в 0-4% случаев в течение первых двух лет. Если такой фактор не установлен (идиопатическая или неспровоцированная ВТЭ) либо установленный фактор риска постоянный (рак, тромбофилия), риск рецидива достигает 20% или выше (рис. 37.4).

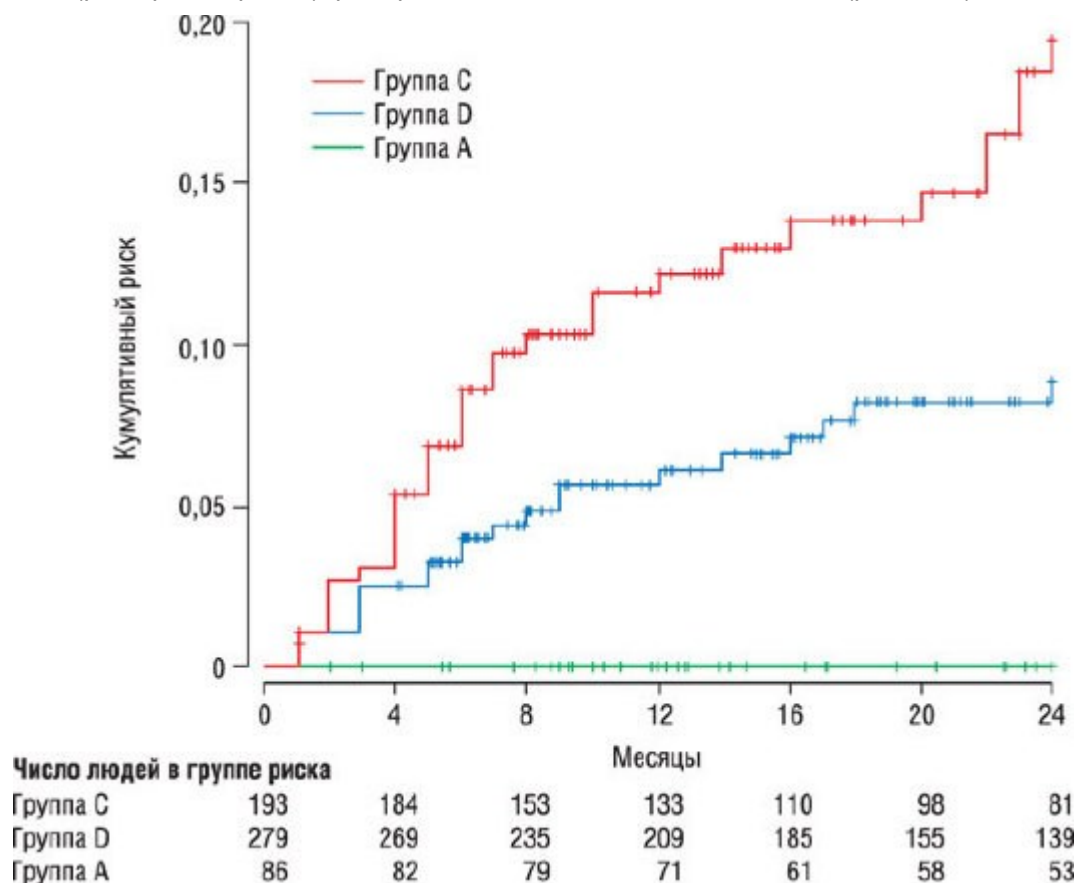


Рис. 37.4. Риск рецидива венозной тромбоэмболии в соответствии с предрасполагающим фактором. Группы: после операции (А), идиопатическая тромбоэмболия (Б) , нехирургические факторы риска (В).

Для тромбофилии относительный риск рецидива оценивают как 1,44. Однако среди случаев тромбофилии существуют значительные различия. С одной стороны, ясно, что лейденская мутация фактора V, так же как и гетерозиготная мутация протромбина 20210, не увеличивает либо увеличивает лишь в незначительной степени риск рецидива. С другой стороны, для лиц со значительным дефицитом антитромбина или членов семей с ВТЭ с серьезным дефицитом протеина С или протеина S риск первого события столь велик, что один только факт существования данной предрасположенности позволяет считать риск рецидива гораздо более высоким, чем для большинства всех других пациентов с идиопатическим ВТЭ, даже при отсутствии веских доказательств. Такой же высокий уровень риска ожидается и у пациентов с волчаночным антикоагулянтом и/или с антителами против кардиолипина. Между этими двумя группами существуют промежуточные тромбофилические состояния, такие как: постоянно повышенный уровень фактора VIII или фактора IX, гипергомоцистеинемия и комбинированная тромбофилия, такая как сочетание лейденской мутации фактора V с мутацией фактора II, или гомозиготные состояния по лейденской мутации V фактора.

Тромбофилическое состояние как таковое имеет место, если исследуемый эпизод - уже рецидив предыдущего эпизода ВТЭ. Прандони (Prandoni) и соавт. [17] установили, что относительный риск рецидива после второго эпизода составляет 1,7; соответственно, в Австралийской когорте AUREC частота рецидивов составляла 22% через 2 года после второго эпизода и 10,5% после первого. Мужской пол ассоциирован с более высоким риском рецидивов [20].

Располагая этими данными, концепцию тромбоза глубоких вен следует рассматривать двояко. Эпизод острого ВТЭ как ответ на краткосрочный тромбогенный стимул, такой как операция или

травма, весьма вероятно, останется единственным эпизодом в жизни пациента. В отсутствие же подобного стимула либо при наличии четко определяемого постоянного фактора риска ВТЭ становится пожизненным хроническим рецидивирующим заболеванием.

В последнее время убедительно показаны два маркера, способных идентифицировать пациентов с повышенным риском рецидива. Постоянно повышенный уровень D-димера после прекращения лечения антикоагулянтами - достоверный сигнал повышенного риска рецидива. И наоборот, низкий уровень D-димера через месяц после прекращения, по меньшей мере, трехмесячного курса лечения после первого события ВТЭ сокращает риск рецидивов ВТЭ в течение последующих двух лет на 60% [21, 22]. Подобным образом постоянный остаточный тромбоз вен по данным компрессионного УЗИ бедренной и подколенной вен определяет в 2-3 раза более высокую вероятность рецидива ВТЭ по сравнению с пациентами без остаточного тромбоза.

ДИАГНОСТИКА

Венозные тромбозомболические заболевания подвергают человека опасности угрожающих жизни состояний или даже смерти, а также, в долгосрочной перспективе, хронической потери трудоспособности. По этой причине в каждом конкретном клиническом случае с подозрением на тромбоз оправдана быстрая и надежная диагностика. Поскольку эта болезнь распространенная, а признаки и симптомы неоднозначны, подобные подозрения в повседневной практике должны возникать часто. В таких условиях когорты пациентов с подозрением на ВТЭ будут содержать не более 20% положительных случаев. Это, в свою очередь, означает, что диагностические процедуры должны быть неинвазивными и дешевыми, чтобы не навредить здоровым людям и не увеличить ненадлежащим образом нагрузку на систему здравоохранения.

ЖАЛОБЫ, АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Подозрение на ТГВ может быть основано на любом из односторонних ножных симптомов, таких как дискомфорт, боль, отек, изменение цвета и температуры. Учитывая патофизиологию, нужно подозревать ТЭЛА у пациентов с плевральной болью в груди, одышкой, обмороком и внезапным эпизодом нестабильности гемодинамики. Как и в остальных клинических ситуациях, возможность ВТЭ необходимо оценивать по отношению к альтернативным диагнозам в зависимости от индивидуальных факторов риска и анамнеза заболевания. ВТЭ более вероятна у пациентов с недавним хирургическим вмешательством или травмой, с длительной иммобилизацией, у больных онкологическими заболеваниями, с предыдущими эпизодами ВТЭ, а также с семейным анамнезом тромбозов.

Как только появляются подозрения на ВТЭ, необходимо выполнить обязательный комплекс диагностических мероприятий, который призван дать четкий положительный или отрицательный ответ. Физикальное обследование не в состоянии дать достаточно доказательств против или в пользу диагноза, чтобы отказаться от углубленного инструментального обследования. То же самое относится и к базовой диагностике ТЭЛА: например, результатов ЭКГ, рентгенографии грудной клетки или анализа газового состава крови может быть недостаточно. Тем не менее все эти диагностические элементы могут способствовать стратификации пациента относительно вероятности у него тромбоза. Эта вероятность в дальнейшем помогает организации диагностики.

Сегодня доступен широкий спектр диагностических средств для ВТЭ. Далее в этом разделе они будут обсуждаться отдельно. На втором этапе будут объединены в диагностические пути (алгоритмы), для которых доказана безопасность и экономическая эффективность.

ДИАГНОСТИКА

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ (ПРЕТЕСТОВОЙ) ВЕРОЯТНОСТИ

Самый быстрый и простой способ классифицировать пациентов с подозрением на ВТЭ - сведение основной клинической информации в качественную оценку вероятности ТГВ или ТЭЛА. Это может быть сделано путем формальной системы подсчета баллов, которая приписывает определенное количество очков конкретным клиническим состояниям и симптомам и которая затем определяет пороговые значения для различных степеней вероятности тромбоза. Кроме того, оценка может осуществляться опытным врачом, который интегрирует клиническую информацию интуитивно. В любом случае результат клинической оценки вероятности или оценки до проведения специальных исследований должен быть представлен в виде двух или трех категорий (высокая / промежуточная / низкая; высокая / не высокая; высокая / низкая), и его следует четко и понятно документировать как и в случае результатов других диагностических тестов. Табл. 37.3-37.5 представляют систему оценки баллов (шкалы) для ТГВ и ТЭЛА соответственно [24-26]. Валидация этих шкал показывает,

что они надежно различают группы с низкой (2-5%), промежуточной (10-20%) и высокой (> 40%) распространенностью заболевания.

Таблица 37.3. Клиническая претестовая вероятность тромбоза глубоких вен по Уэлсу (Wells)

Критерии	Баллы
Активный рак (пациент, получающий лечение по поводу раку в пределах предшествующих 6 мес или в настоящее время принимающий паллиативное лечение)	1
Паралич, парез или недавняя гипсовая иммобилизация нижней конечности	1
Недавний постельный режим (вследствие болезни) в течение 3 сут и более или хирургическое вмешательство в пределах предшествующих 12 нед с общей или местной анестезией	1
Локализованная болезненность вдоль глубокой венозной системы	1
Припухлость ноги, отек	1
Припухлость голени по меньшей мере на 3 см больше, чем на другой стороне (поверхности), в среднем на 10 см ниже большеберцовой кости	1
Локальный отек пораженной ноги	1
Поверхностные коллатеральные вены (без варикоза)	1
Ранее документированный ТГВ	1
Альтернативный диагноз, равновероятный ТГВ	-2

Примечание. Сумма 2 и более указывает на достаточную вероятность ТГВ, а сумма менее 2 определяет диагноз ТГВ как маловероятный. У пациентов с симптоматикой обеих ног для оценки ориентируются на худшую ногу.

Таблица 37.4. Исправленная Женевская шкала по подозрению на тромбоэмболию легочной артерии

Переменная	Баллы
Факторы риска:	
Возраст >65 лет	+ 1
Предшествующий ТГВ или ТЭЛА	+ 3
Хирургия (под общей анестезией) или перелом ниже колена в течение 1 мес	+ 2
Злокачественная опухоль (рак или онкогематология), активная или считающаяся вылеченной в течение < 1 года	+ 2

Симптомы:	
Нижнелатеральный перелом ниже колена	+ 3
Гемофтиз	+ 2
Клинические признаки	
ЧСС:	
75-94 уд/мин	+ 3
≥95 уд/мин	+ 5
Болезненность ниже колена при пальпации глубоких вен и односторонний отек	+ 4
Клиническая вероятность	Общее количество баллов
Низкая	0-3
Средняя	4-10
Высокая	≥11

Таблица 37.5. Клиническая претестовая вероятность тромбоза легочной артерии по Уэлсу (Wells)

Критерии	Баллы
Клинические признаки и симптомы ТГВ (минимальная припухлость ноги), минимальный отек ноги и болезненность при пальпации глубоких вен	3,0
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3,0
ЧСС выше 100 уд/мин	1,5
Иммобилизация или хирургия в предшествующие 4 нед	1,5
Предшествующий ТГВ/ТЭЛА	1,5
Гемофтиз	1,0
Злокачественные новообразования (лечение в настоящий момент или в предшествующие 6 мес или паллиативное лечение)	1,0

Примечание: ≤2,0 - низкая вероятность ТЭЛА; 2,0-5,5 - средняя вероятность ТЭЛА; ≥6,0 - высокая вероятность ТЭЛА.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ D-ДИМЕРОВ

D-димеры - продукты распада фибрина с поперечными сшивками. Они получают в результате действия фибринолитического фермента плазмина. Поскольку любой процесс тромбообразования

в кровеносном русле сопровождается повышением эндогенного фибринолиза, повышение в плазме крови уровней D-димера свидетельствует о какой-то тромботической активности. Чем шире процесс тромбообразования, тем выше определяемые уровни D-димера в плазме. Из технических и практических соображений результат тестирования D-димера представляют как "положительный" или "отрицательный" путем определения порогового уровня в плазме. Порог выбирают в зависимости от чувствительности и специфичности теста, а также его цели. В целом специфичность определения D-димера для ВТЭ низка, поскольку многие другие патологические состояния и заболевания (например, инфекция, воспалительные процессы, травмы, операции, беременность) могут сопровождаться образованием фибрина и его лизисом. Таким образом, пороговые значения выбраны так, чтобы исключить ВТЭ в случае концентрации ниже порогового уровня (так называемые отрицательные результаты).

Для ТГВ существует различной степени провал в диагностической чувствительности у всех доступных тест-систем. Это означает, что для уверенного исключения заболевания необходимо сочетание с другими диагностическими средствами. Показано, что при ТЭЛА болезнь может быть безопасно исключена с помощью одного только тестирования на D-димер, кроме, возможно, больных с высокой клинической вероятностью. Тест-системы для определения D-димера следует использовать в клинической практике, только если они были проверены в методологически обоснованных исследованиях с достаточным количеством образцов биоматериала [27].

В настоящее время используют различные тест-системы. Системы латекс-усиленного иммуноферментного анализа требуют полного обеспечения лабораторным оборудованием и проводят количественную оценку D-димера в плазме. Системы иммуноферментного анализа на тест-полосках способны представить результаты на уровне качественных градаций D-димера в плазме. Прикроватные тест-системы дают только положительный/отрицательный результат и имеют самую низкую чувствительность. С другой стороны, только тесты с возможностью использования у постели больного и экспресс-тест системы иммуноферментного анализа пригодны для быстрого применения (в пределах 1 ч) у больных в условиях амбулаторного приема или в отделении неотложной помощи. В самом деле, несмотря на их низкую чувствительность, тесты с возможностью использования у постели больного являются эффективными инструментами при их сочетании с клинической оценкой вероятности (см. "Диагностический алгоритм при венозной тромбоэмболии").

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕН

Используя УЗИ, можно выявлять ТГВ по различным диагностическим критериям: прямая визуализация внутрисосудистых тромбов с использованием В-режима либо изменение или отсутствие кровотока с использованием импульсной волны или цветной доплерографии. Однако самым простым и однозначным для интерпретации режимом является компрессионное УЗИ с использованием техники В-режима. С 1980-х УЗИ вен сравнивалось с флебографией в многочисленных исследованиях с разными протоколами. В 1998 г. метаанализ показал, что чувствительность метода достаточно высока, чтобы исключить заболевание у пациентов с отрицательными результатами УЗИ при симптоматике проксимального ТГВ. Однако в случае симптоматического дистального ТГВ чувствительность оказалась значительно ниже и не позволяла исключить диагноз. Это привело к выводу, что компрессионное УЗИ можно использовать только на проксимальных венах. Поскольку практически все симптомные проксимальные ТГВ выявляют либо в области паха, либо в подколенной области, исследование может быть ограничено этими двумя регионами [28]. Из-за низкого эмбологического потенциала изолированного ТГВ голени было показано, что отмена антикоагулянтов у пациентов с отрицательным результатом компрессионного УЗИ проксимальных вен безопасна в случае, если компрессионное УЗИ остается отрицательным при повторном исследовании через 1 нед [29]. Тем не менее такой подход экономически неэффективен, так как у 80% больных необходимо повторные компрессионное УЗИ.

Помимо этого разработаны более широкие протоколы компрессионного УЗИ, с помощью которых систематически изучались все вены голени, в том числе вены икры (полное или всеобъемлющее компрессионное УЗИ, рис. 37.5). Показано, что одно тестирование всех вен ноги с помощью полного компрессионного УЗИ безопасно для исключения ТГВ при использовании в качестве диагностического теста у всех пациентов [30]. Такой протокол не требует много времени, но необходима углубленная подготовка врача ультразвуковой диагностики. Кроме того, одна целостная стратегия УЗИ способствует выявлению альтернативных диагнозов у ТГВ-отрицательных пациентов, таких как разрыв кисты Бейкера, гематома икры или разрыв мышечных волокон. Теоретически использование полного компрессионного УЗИ для диагностики ТГВ может привести к избыточному лечению: во-первых, неизвестен уровень ложноположительных результатов полного компрессионного УЗИ при дистальных ТГВ, хотя эта проблема, по всей видимости, незначительная. Во-вторых, поскольку дистальный ТГВ во многих случаях имеет

самоограниченное течение, возможно, не следует лечить каждый дистальный ТГВ, обнаруженный с помощью полного компрессионного УЗИ. Для ответа на этот вопрос убедительные данные пока отсутствуют. Таким образом, некоторые эксперты утверждают, что с помощью одного отрицательного проксимального компрессионного УЗИ можно исключить диагноз ТГВ у таких больных, поскольку 3-месячный риск тромбоза сравним с риском, наблюдаемым у больных с отрицательной флебограммой.

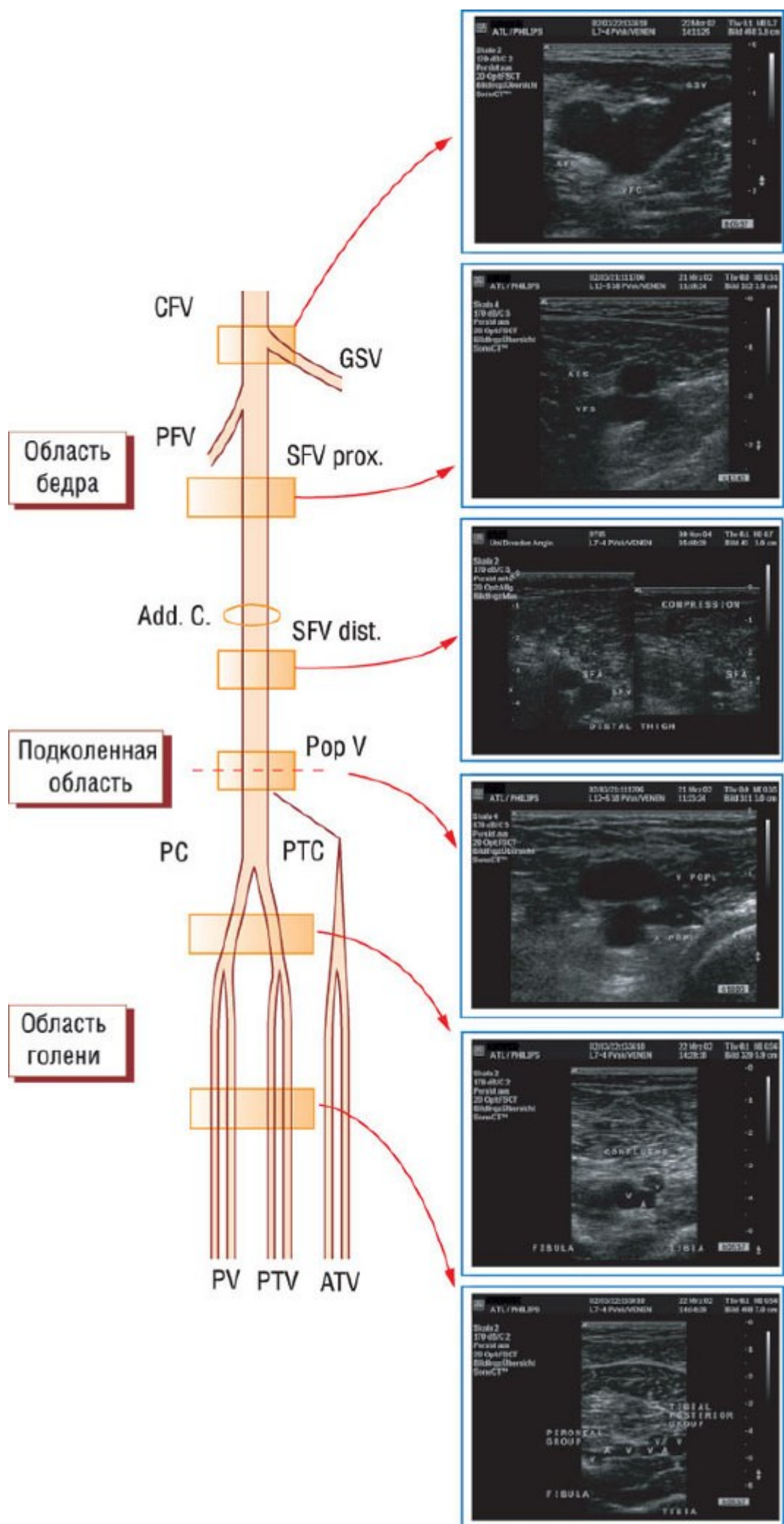


Рис. 37.5. Визуализация всех областей вен конечностей в поперечных видах при компрессионном ультразвуке. CFV - общая бедренная вена; GSV - большая подкожная вена; PFV - глубокая бедренная вена; SFV - поверхностная бедренная вена; prox - проксимальная; dist. - дистальная; Add. C. - приводящий канал; Pop V - подколенная вена; PC - малоберцовый сток; PTC - заднебольшеберцовые вены; PV - малоберцовые вены; PTV - задние большеберцовые вены; ATV - передние большеберцовые вены.

УЗИ вен информативно не только для диагностики пациентов с симптомами ТГВ, но и для больных с клиническими подозрениями на ТЭЛА. Если с помощью ультразвука у пациента с признаками и симптомами, указывающими на ТЭЛА, обнаружен ТГВ, диагностический процесс может быть остановлен, так как лечение доказанного ТГВ почти совпадает с лечением еще не доказанной ТЭЛА [30].

ФЛЕБОГРАФИЯ

Исторически флебография является "золотым стандартом" диагностики ТГВ. В самом деле, отрицательная флебография надежно исключает ТГВ [31]. Тем не менее у этого метода есть четкие недостатки: лучевая нагрузка, побочные эффекты контрастного вещества, такие как аллергические реакции или гипертиреоз, и дискомфорт для пациента. Как и в ситуации с УЗИ вен, широко недооценена проблема различных протоколов флебографии, что может приводить к различным уровням качества результатов, как это было продемонстрировано при сравнении усовершенствованного метода длинной конечности со стандартной возрастающей флебографией по Полину Рубинову [32]. Кроме того, опыт радиологов исчезает с уменьшением флебограмм, что приводит к общей проблеме качества процедуры. Таким образом, с появлением УЗИ роль флебографии поменялась от "золотого стандарта" до резервной процедуры.

ТОМОГРАФИЯ ЛЕГКИХ

С патофизиологической точки зрения сканирование легких обеспечивает самую непосредственную информацию о пациенте с подозрением на ТЭЛА, т.е. обнаруживает дефект перфузии в остальной здоровой части легкого. К преимуществам метода относят низкую лучевую нагрузку, а огромным количеством получаемых научных данных определяют диагностическую эффективность. Четкий положительный результат имеет такую высокую специфичность, что дальнейшее лечение может быть основано на нем. Безусловно, нормальный результат сканирования исключает ТЭЛА. Никакие дальнейшие исследования не будут необходимы для того, чтобы отказаться от антикоагулянтной терапии [33]. Тем не менее проблема легочного сканирования состоит в высокой доле (50-60%) неопределенных результатов тестирования, т.е. результатов, которые не позволяют сделать однозначных выводов [34]. Эффективность процедуры может быть повышена за счет применения ОФЭКТ вместо плоских изображений [35].

СПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МСКТ предлагает очень точный подход к визуализации тромбов в легочном кровообращении. Это может быть достигнуто в пределах только поперечного среза тела или путем цифрового восстановления легочного сосудистого дерева (КТ-ангиография сосудов легких) [36]. Специфичность результатов, по-видимому, не вызывает проблем. Однако чувствительность в значительной степени определяется техническим оборудованием. Однорядные детекторы КТ первого поколения были способны подтвердить наличие тромбов вплоть до размера сегментарной ЛА. Предельная чувствительность данного метода составляла 70% по сравнению с ангиопульмонографией, что ограничивало использование этого теста только для исключения ТЭЛА [37]. Чувствительность КТ ЛА значительно возросла с появлением сканеров второго и третьего поколений, т.е. 4-рядных или 16-рядных мультислойных детекторов (рис. 37.6) [38]. Если при однорядном детекторе нужно было сочетать ТК с компрессионным УЗИ вен нижних конечностей, то, как недавно было показано, в случае использования мультислойных детекторов это не обязательно из-за повышенной чувствительности нового поколения КТ [39]. Дополнительными аргументами в пользу КТ ЛА являются нарастающая всеобщая доступность и малая продолжительность процедуры осмотра, что делает возможность использования ее даже для пациентов с кардиореспираторной нестабильностью. Недостатки метода - необходимость использования контрастных веществ и чрезвычайно высокая лучевая нагрузка, превышающая таковую при перфузионном сканировании легких в четыре или шесть раз.

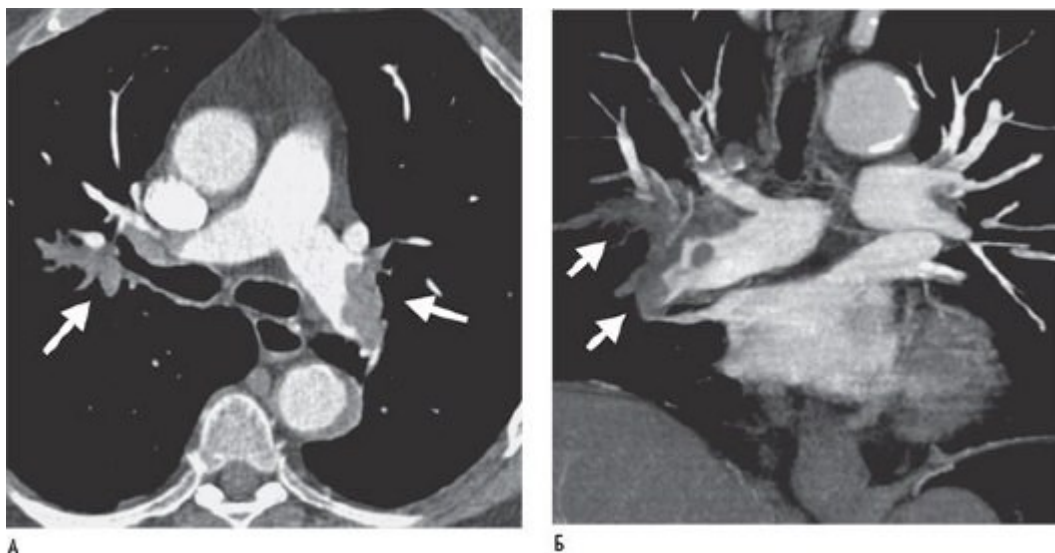


Рис. 37.6. Спиральная компьютерная томография в диагностике легочной эмболии. А - поперечный план с массивной двусторонней эмболией. Б - коронарный вид посредством КТ ЛА с преобладанием правосторонней эмболии.

Показано, что посредством КТ-ангиографии можно также визуализировать периферическое венозное кровообращение. Даже если в литературе по радиологии описывают почти идеальную чувствительность и специфичность для обнаружения ТГВ, клиническая потребность в этой процедуре остается сомнительной. Однако КТ - ценный метод в визуализации изолированной подвздошной вены и тромбоза нижней или верхней полой вены. Преимущество - точная визуализация не только степени тромбоза, но и вероятных причинных патологических изменений в окружающей анатомической области (таз, ретроперитонеальная область, область средостения) [40].

АНГИОГРАФИЯ СОСУДОВ ЛЕГКИХ

Все, что было сказано о венографии, также относится к легочной ангиографии. Однако некоторые аспекты делают эту процедуру еще более проблематичной. Во-первых, легочная ангиография - исключительно инвазивная процедура, которая имеет самый высокий риск среди всех диагностических тестов, связанных с венозными тромбоэмболиями. Во-вторых, качество изображения ангиопульмонографии существенно ухудшилось после почти полного перехода от классической рентгеновской пленки к технологии цифрового вычитания. В-третьих, личный опыт радиологов и навыки владения этим методом сохранились в очень немногих центрах, число которых постоянно уменьшается, что актуально даже более чем для венографии. Сегодня легочная ангиография является скорее резервной процедурой в клинических диагностических исследованиях, нежели в реальном здравоохранении.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Различные модальности изображения при МРТ обеспечивают ясную визуализацию тромбов (сгустков) как в периферических венах, так и в русле ЛА. Использование контрастных веществ увеличивает качество изображения и уменьшает время обследования [41]. Что касается КТ, есть данные о большей точности данных МРТ по сравнению со стандартными диагностическими процедурами [42]. Однако доступность МРТ, в частности, в адаптированных к выявлению ВТЭ протоколах, ограничена и ресурсозатратна. Кроме того, оптимальное место МРТ в диагностическом процессе при подозрении на ВТЭ никогда не исследовали должным образом. В настоящее время метод МРТ - многообещающая альтернатива для выявления ВТЭ, у которого могут быть преимущества перед стандартными тестами в определенных клинических ситуациях, например обнаружение изолированного подвздошного или кавального ТГВ у пациента с противопоказаниями к рентгеноконтрастному веществу или при беременности [43]. Таким образом, данная методика требует подтверждения в методологических исследованиях со значительным количеством пациентов.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Существуют три типа ЭхоКГ-находок, связанных с ТЭЛА: прямая визуализация тромбоэмболического материала, увеличенный трикуспидальный градиент давления, измеряемый по увеличенному давлению в ЛА, и признаки правожелудочковой дисфункции.

Тромботические массы могут быть обнаружены в главном легочном стволе как транзитный или "шагающий" тромб у пациентов с открытым овальным окном или как свободно плавающий тромб в правом предсердии и/или желудочке, застрявший в трикуспидальном клапане (рис. 37.7). Последний случай отражает худший прогноз из-за его потенциала к немедленной и значительной реэмболизации. Давление в ЛА может быть точно оценено измерением градиента давления на трикуспидальном клапане. Уменьшение времени акселерации подтверждает увеличение давления в ЛА. Однако нужно отметить, что давление в ЛА не коррелировано с нагрузкой на ПЖ. Очевидно, что чем выше давление в ЛА, тем сильнее сократимость ПЖ. Признаки правожелудочковой дисфункции включают:

- конечно-диастолический диаметр ПЖ >30 мм или отношение ПЖ/ЛЖ >1 (рис. 37.8);
- парадоксальное, т.е. систолическое, внешнее движение или систолическое выравнивание МЖП;
- дис- или акинезия свободной стенки ПЖ в присутствии нормо- или гиперкинезии в его апикальной части.

Рис. 37.7. Визуализация тромба в эхокардиографии. А - масштабный тромб ПП, фиксированный в трикуспидальном клапане. Б - перемещающийся тромб из правого в ЛП. Материал предоставлен Dr. M. Weise, Medical Clinic, University Hospital Dresden.

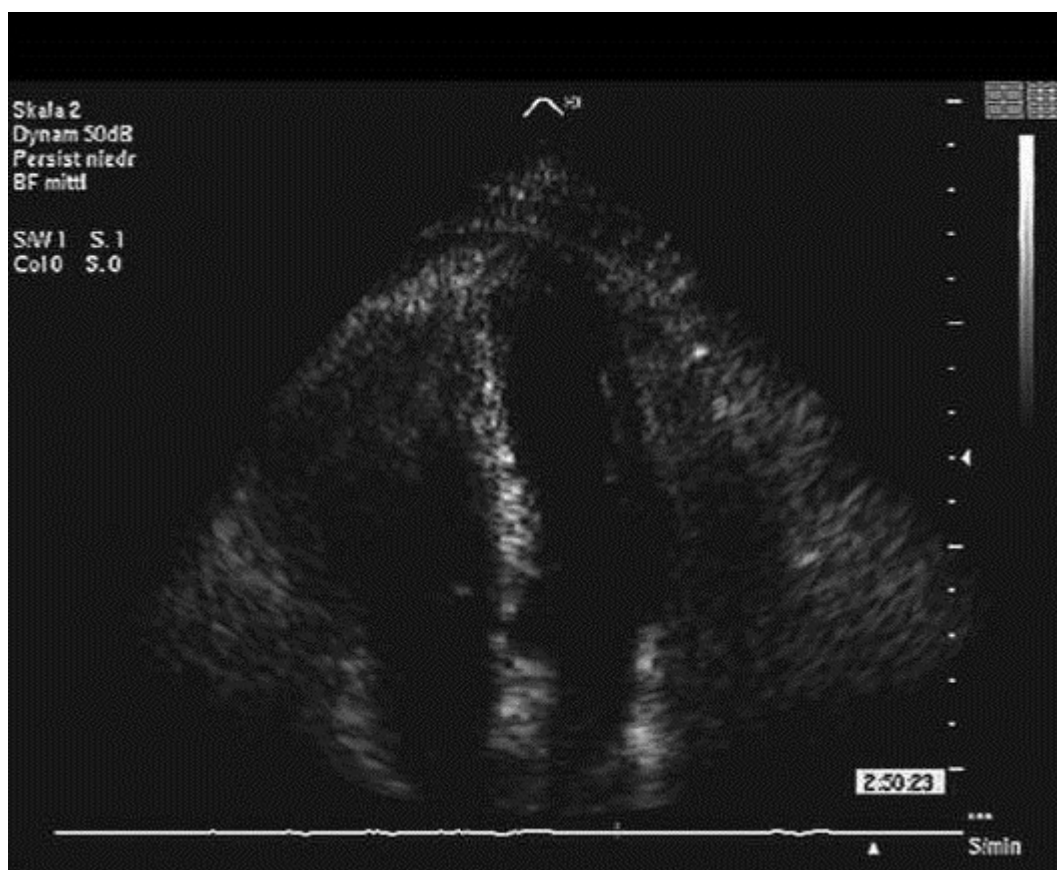


Рис. 37.8. Острая правожелудочковая недостаточность: массивное расширение ПЖ с дефицитом наполнения ЛЖ из-за уменьшения преднагрузки. Материал предоставлен Dr. M. Weise, Medical Clinic, University Hospital Dresden.

Ни одно из эхокардиографических заключений или их комбинации не имеет достаточно высокую чувствительность, чтобы опровергнуть диагноз ТЭЛА в случае ее отсутствия. Это удаляет метод ЭхоКГ из первичного диагностического процесса у пациентов с подозрением на ТЭЛА. Единственное исключение - пациент с нестабильной гемодинамикой. Если у такого пациента не обнаружены признаки ТЭЛА и в особенности дисфункции ПЖ, следует обсуждать альтернативный диагноз. С другой стороны, если у пациента налицо внезапное начало эпизода нестабильной гемодинамики и дисфункция ПЖ может быть выявлена при помощи прикроватной ЭхоКГ, то

ТЭЛА - наиболее вероятная причина. Действительно, если состояние жизнеугрожающее и необходимо немедленное принятие решения о лечении, ЭхоКГ может быть достаточной для обоснования тромболитической терапии при подозрении на ТЭЛА.

Тем не менее ЭхоКГ необходимо выполнять всем пациентам, у которых был установлен диагноз ТЭЛА. Поскольку дисфункция ПЖ наиболее надежный предиктор ранней смертности, ЭхоКГ обеспечивает идеальный инструмент для оценки индивидуального прогноза [44]. Важные терапевтические решения могут быть основаны на оценке правожелудочковой дисфункции. Еще раз необходимо подчеркнуть, что давление в ЛА не коррелировано ни с правожелудочковой дисфункцией, ни с ранней смертностью.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

В соответствии с мгновенным риском для пациента первое разграничение, которое необходимо сделать, это выяснить, является ли больной с подозрением на ТЭЛА гемодинамически стабильным или не стабильным (рис. 37.9). Шок или гипотензия определяют как систолическое давление <90 мм рт.ст. или снижение АД на 40 мм рт.ст. и более за последние 15 мин. Если один из этих критериев присутствует и не связан с началом аритмии, гиповолемии или сепсисом, пациента нужно рассматривать как больного высокого риска с подозрением на ТЭЛА (рис. 37.10). КТ предпочтительнее ЭхоКГ при условии доступности ее для пациента и возможности немедленного выполнения. В противном случае прикроватная ЭхоКГ - методика выбора. При невозможности выполнения никаких других тестов признаки правожелудочковой дисфункции при ЭхоКГ служат основанием начала экстренной терапии ТЭЛА, такой как тромболитическая и эмболизаторы.



Рис. 37.9. Начальная стратификация риска у пациентов с подозрением на ТЭЛА.

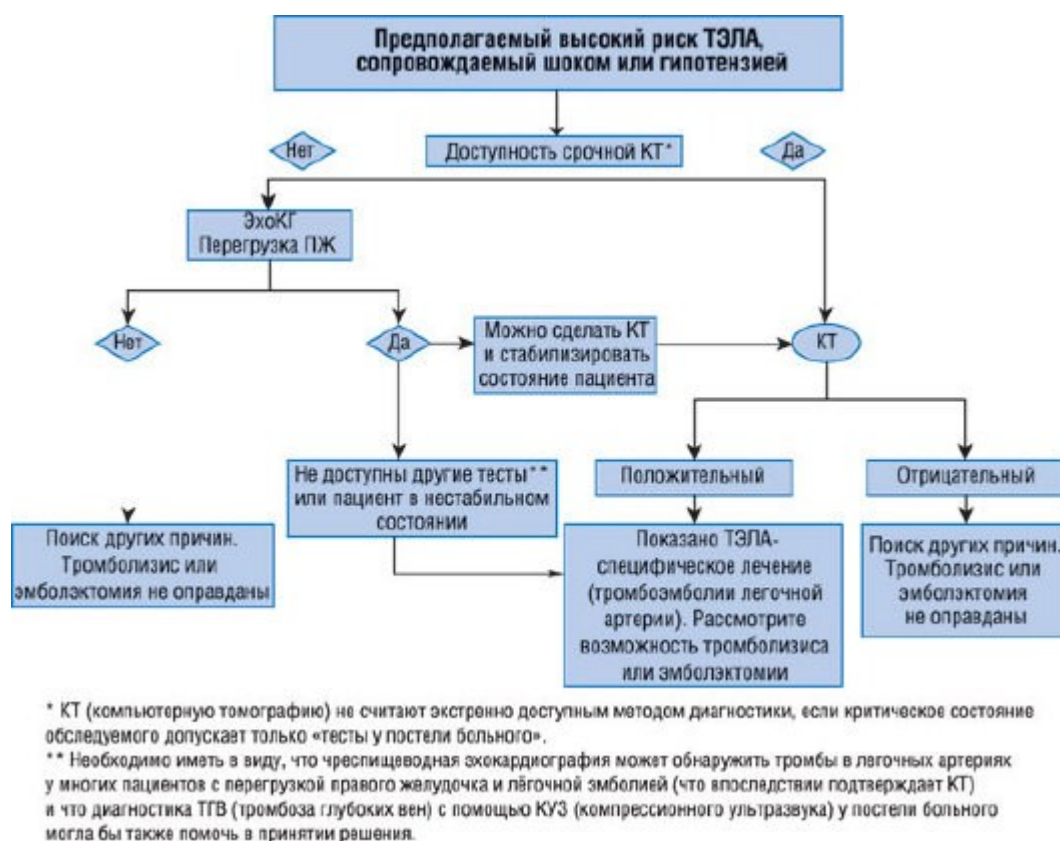


Рис. 37.10. Алгоритм диагностики для пациентов высокого риска с подозрением на ТЭЛА.

Пациентам невысокого риска с подозрением на ВТЭ показан иной подход. Для того чтобы увеличить эффективность диагностики и ослабить нагрузку на пациента и ресурсы здравоохранения, методы диагностики необходимо свести в протокол обследования всех пациентов с подозрением на ВТЭ. Его цель - безопасная постановка диагноза максимальному количеству пациентов простыми и неинвазивными методами.

Для обоих диагнозов, как для ТГВ, так и для ТЭЛА, первым диагностическим шагом должна быть комбинация оценки претестовой вероятности и определение D-димера. Сочетание невысокой претестовой вероятности и отрицательного D-димера надежно исключает ВТЭ, пациент может быть оставлен без антикоагулянтной терапии. Эту ситуацию наблюдают приблизительно у трети амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ или ТЭЛА при использовании экспресс-иммуноферментного анализа. Положительный D-димер у пациента с невысокой вероятностью ТЭЛА вызывает необходимость дальнейшего диагностического поиска, равно как и пациент с высокой претестовой вероятностью, несмотря на результаты определения D-димера.

Для пациентов с клиническим подозрением на ТГВ следующим шагом будет компрессионное УЗИ (рис. 37.11) [47]. Потребность в дальнейшем тестировании зависит от объема ультразвукового протокола. Если специалист по сонографии владеет полным протоколом ультразвукового обследования и утверждает, что в полученных изображениях системы глубоких вен ног данные о наличии тромба отсутствуют, то пациента можно оставить без дальнейшего обследования. Если исследование проксимальных вен дало отрицательный результат, а результаты исследования дистальных вен сомнительны или вообще недоступны, то через неделю необходимо выполнить повторное УЗИ проксимальных вен или флебографию, если окончательный диагноз нужно установить немедленно.

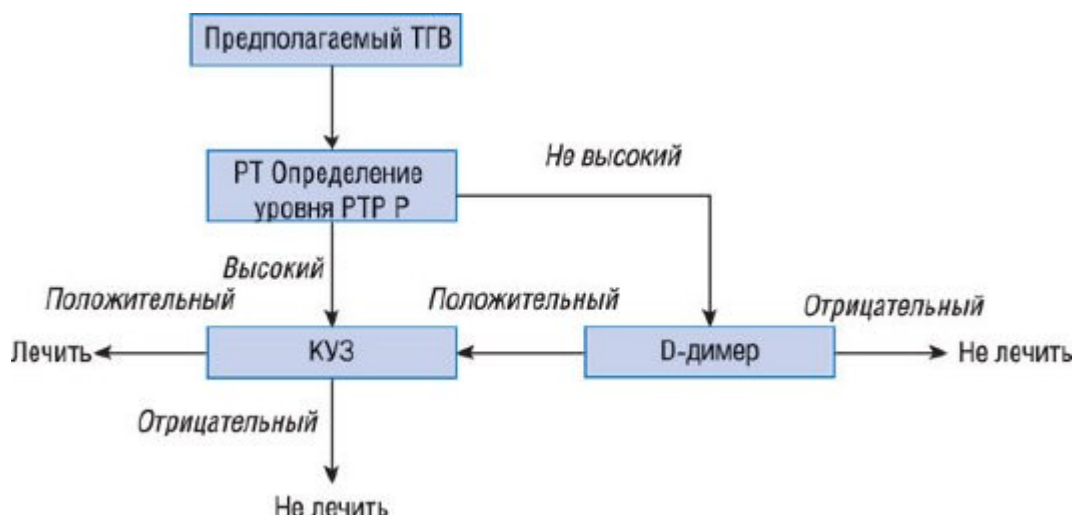


Рис. 37.11. Алгоритм диагностики тромбоза глубоких вен. Если компрессионное УЗИ выполнено в объеме полного исследования ноги, отрицательный результат трактуют как "не нуждающийся в лечении". Если выполнено только проксимальное компрессионное УЗИ, при отрицательном результате исследование повторяют через 1 нед. КУЗ - компрессионный ультразвук; ТГВ - тромбоз глубоких вен. Изменено (с разрешения): Bounameaux H., Righini M., Perrier A. Venous thromboembolism: contemporary diagnostic and therapeutic aspects // Vasa. - 2008. - Vol. 37. - P. 211-226.

Пациентам с подозрением на ТЭЛА невысокого риска, т.е. со стабильной гемодинамикой, следующим шагом выполняют мультidetекторную спиральную КТ, при условии ее доступности (рис. 37.12) [48]. Это исследование подтвердит или исключит диагноз. Если доступна КТ только с единственным детектором, для отказа от дальнейшего лечения необходим также отрицательный результат компрессионного УЗИ. Если есть опасность ухудшения функции почек из-за применения контрастного вещества, пациенту можно вначале провести компрессионное УЗИ проксимальных вен конечности. Если исследование дает положительный результат, то лечение может быть основано на этом заключении. Если отрицательно, - целесообразно сканирование легкого: нормальные результаты, так же как и данные о высокой вероятности ВТЭ дадут основу для принятия правильного решения о лечении. В случае промежуточной вероятности комбинация результатов с отрицательным компрессионным УЗИ достаточна для исключения ТЭЛА. Только если клиническая претестовая вероятность была высокой, может потребоваться проведение дополнительных тестов.



Рис. 37.12. Алгоритм диагностики для пациентов невысокого риска с подозрением на ТЭЛА.

В целом, если есть подозрение на ВТЭ, диагностику необходимо выполнять без промедления. Если любой из тестов или их результат недоступен и пациент стабилен, показано п/к введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в терапевтических дозах, чтобы минимизировать риск повторных ТЭЛА. Период лечения "вслепую" не должен превышать 24-36 ч, т.е. двух или трех инъекций, чтобы минимизировать риск кровотечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ВТЭ состоит из трех периодов: острая стадия (дни), промежуточная (от недель до нескольких месяцев) и долгосрочный период (от месяцев до нескольких лет). Согласно естественному течению болезни, ее лечение состоит из трех компонентов (рис. 37.13):

- замедление прогрессии тромба во время острой фазы заболевания с целью ликвидации риска развития немедленной и возможно фатальной легочной эмболии;
- коррекция острой и хронической легочной и периферической венозной гипертензии;
- профилактика рецидивов в промежуточной и отдаленной перспективе.

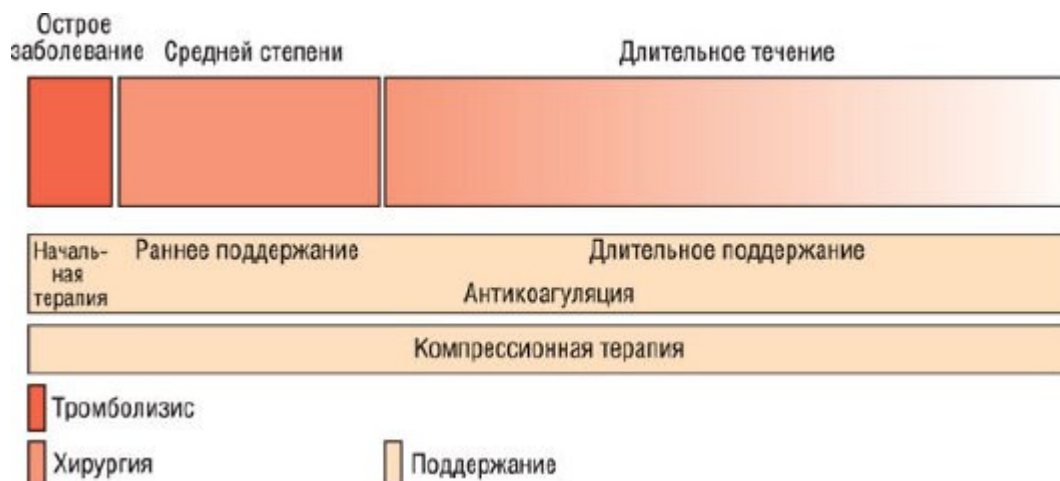


Рис. 37.13. Элементы лечения венозной тромбоземболии.

Основная составляющая первого и третьего компонентов - антикоагуляция. В рамках настоящей главы антикоагулянтная терапия ВТЭ будет именоваться "начальной антикоагуляцией" (острая фаза), "ранней поддерживающей терапией" (промежуточная) или "долгосрочной поддерживающей терапией". Термин "поддерживающая терапия" соответствует понятию ВТЭ как хронического рецидивирующего заболевания и позволяет избежать неточного использования термина "вторичная профилактика". Все терапевтические аспекты ВТЭ охвачены последним консенсусом АССР (Консенсус по антитромботической терапии Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки; American College of Chest Physicians) [49] и руководством Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой легочной эмболии [50], выпущенным в 2008 г., и основаны на имеющихся доказательствах. Настоящая глава следует этим рекомендациям и предложениям по всем основным аспектам. Немногочисленные отклонения будут обсуждаться отдельно.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОСТРОЙ ФАЗЕ

Более 90% больных ВТЭ лечат с помощью одной только терапии антикоагулянтами; в случае ТГВ - в сочетании с компрессионной терапией. Из всего спектра лечения альтернативы или дополнения могут быть рассмотрены только для отдельных больных в определенном состоянии. Большинство таких случаев связаны с противопоказаниями к терапии антикоагулянтами, гемодинамической нестабильностью или декомпенсацией кровообращения нижних конечностей.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ АНТИКОАГУЛЯЦИЯ

Применение гепарина в терапевтических дозах - в настоящее время стандарт для начальной антикоагуляции. Пациентам с ТЭЛА с высокой степенью риска следует назначать нефракционированный гепарин (НФГ), что обосновано возможностью последующих вмешательств с высоким риском кровотечения. Почти все существующие препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ) протестированы у пациентов вне группы высокого риска по отношению к НФГ. Несколько метаисследований объединили эти клинические испытания. Общим результатом стала информация о том, что фиксированные дозы вводимых п/к без лабораторного контроля низкомолекулярных гепаринов, по крайней мере, столь же безопасны и эффективны, как в/в введение НФГ с мониторингом активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [51]. Результаты одного клинического испытания с ясностью продемонстрировали это для ТЭЛА [52]. Что касается развития крупных кровотечений, то некоторые метаисследования показали превосходство НМГ. Эти результаты применимы для пациентов с сохраненной функцией почек. Таким образом, НМГ следует рассматривать как фактический стандарт для начальной антикоагуляции больных ВТЭ, т.е. в случаях ТГВ и ТЭЛА. Различные препараты с соответствующими схемами дозирования приведены в табл. 37.6. Больных со сниженной функцией почек и с кожной аллергией на низкомолекулярные гепарины можно лечить с помощью в/в введения НФГ или препарата фондапаринукс. Для повышения эффективности действия назначенного НФГ необходимо корректировать дозу согласно значениям АЧТВ по номограмме. В целях диагностики индуцированной гепарином тромбоцитопении в 1-е сут лечения гепарином необходимо выполнить подсчет тромбоцитов, анализ повторить во время введения гепарина на 7-е сут и затем с регулярной периодичностью.

Таблица 37.6. Лечение начала острой венозной тромбозной эмболии антикоагулянтами

Препарат	Основное вещество	Изготовитель	Доза	Режим
Цертопарин	Моноэмболекс ^Р	Novartis	8000 аХа ед	2 раза в сутки
Далтепарин	Фрагмин [*]	Pfizer	100 аХа ед/кг массы тела	2 раза в сутки
Эноксапарин	Ловенокс ^{Р*} /клексан [*]	Sanofi-Aventis	1,0 мг/кг массы тела	2 раза в сутки
Эноксапарин	Ловенокс ^{Р*} /клексан [*]	Sanofi-Aventis	1,5 мг/кг массы тела	1 раз в сутки

Надропарин	Фраксипарин*	GlaxoSmithKline	85 аХа ед/кг массы тела	2 раза в сутки
Надропарин	Фраксипарин*	GlaxoSmithKline	171 аХа ед/кг массы тела	1 раз в сутки
Тинзапарин ^Р	Иннохеп ^{Р*}	Leo	175 аХа ед/кг массы тела	1 раз в сутки
Фондапаринукс	Арикстра*	GSK	7,5 мг (5,0 мг <50 кг массы тела и 10 мг <100 кг массы тела)	1 раз в сутки

Примечание: аХа - антифактор Ха.

В двух крупномасштабных клинических испытаниях исследована эффективность синтетического препарата фондапаринукса в первоначальной антикоагуляции при ТГВ и ТЭЛА [53, 54]. Их результаты показали, что препарат не уступает НМГ при применении у больных с ТГВ и не уступает НФГ при применении у больных с ТЭЛА. Препарат зарегистрирован в большинстве европейских стран. Назначают однократную п/к инъекцию 7,5 мг (5,0 мг для лиц весом менее 50 кг и 10 мг для лиц весом более 100 кг). Как и НМГ, препарат выделяется через почки и поэтому не может быть назначен при почечной недостаточности. Однако он не дает перекрестную реакцию с НМГ при кожной аллергии и не может индуцировать тромбоцитопению. Кроме того, преимущество фондапаринукса - его синтетическая природа, в то время как гепарины производят из биологического материала.

Первоначальную антикоагуляцию гепарином или фондапаринуксом необходимо назначать на период не менее 5 сут. По истечении этого срока следует ранняя поддерживающая терапия. Действующий стандарт подразумевает переход на терапию антагонистами витамина К. Поскольку для достижения терапевтической антикоагуляции антагонистами витамина К требуется 5-7 сут, первые дозы могут быть даны одновременно с первоначальной антикоагуляцией; большинству пациентов - в день после постановки диагноза. Первоначальную антикоагуляцию останавливают, когда будет достигнут намеченный терапевтический эффект антагонистов витамина К.

СИСТЕМНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС

Системный тромболизис при ВТЭ может уменьшить объем тромба быстрее и более полно, чем только антикоагуляция. Это справедливо для ТЭЛА, так же как и для ТГВ. С другой стороны, могут быть геморрагические осложнения по сравнению с обычной антикоагуляцией. Частота развития тяжелых кровотечений, внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений составляет приблизительно 15, 1,5 и 1%, соответственно [55].

При ТЭЛА цель тромболизиса краткосрочная. Снижение тромбической обструкции бассейна ЛА позволяет восстановиться ПЖ после тяжелой дисфункции или выраженной недостаточности. Очевидно, что преимущество существует, только если функция ПЖ находится под серьезной угрозой. Это наблюдают у всех больных с гипотензией или шоком, т.е. у всех пациентов с высоким риском. Проведенный недавно метаанализ всех рандомизированных исследований, сравнивающих тромболитическую терапию с гепарином, показал, что только у гемодинамически неустойчивых больных тромболизис связан с сокращением частоты рецидивов и летального исхода. Если этих больных исключали из анализа, никакой пользы от тромболизиса не выявлялось [56]. Предпочтительная схема включает в/в введение 100 мг рекомбинантного активатора плазминогена в течение 2 ч; нагрузочная доза 10 мг может быть введена струйно. В ходе сердечно-легочной реанимации доза 100 мг может быть введена как фракционированная болюсная инъекция. Альтернативные схемы состоят либо из больших доз урокиназы, либо из больших доз стрептокиназы. Напротив, несомненно, не существует никаких показаний для проведения тромболитической терапии у пациентов с низким уровнем риска. Однако в настоящее время обсуждают, есть ли польза от тромболизиса больным со средним уровнем риска. Результаты одного рандомизированного контролируемого испытания показали, что клиническое течение болезни может быть улучшено [57]. Однако никакого воздействия на смертность не было. Кроме того, в ходе этого исследования проводили строгий отбор участников по показателям коморбидности и риска развития кровотечений. В выявлении пациентов, у которых нужно рассмотреть возможность применения тромболитической терапии, помимо ЭхоКГ может помочь измерение уровня сердечных тропонинов и прогормона мозгового натрийуретического пептида

(pro-BNP) [58, 59]. Схема стратифицированного назначения системного тромболизиса при ТЭЛА приведена в табл. 37.7 [50, 60, 61].

Таблица 37.7. Принцип лечения тромбоэмболии легочной артерии при стратификации гемодинамической ситуации

Гемодинамическая ситуация	Методы обработки
Остановка сердца	Сердечно-легочная реанимация. Интубация, вентиляция. Срочный систематический тромболизис без учета риска кровотечения. Антикоагулянты (НФГ)
Нестабильная гемодинамика	Катехоламины. Интубация, вентиляция при необходимости. Ранний системный тромболизис (2 ч) с учетом риска только жизнеугрожающего кровотечения. Антикоагулянты (НФГ)
Стабильная гемодинамика; правожелудочковая дисфункция по данным ЭхоКГ, положительные тропонины сердца	Терапевтическая доза антикоагулянтов (НМГ, фондапаринукс). Рассмотреть возможность elective систематического тромболизиса (2 ч) у пациентов без повышенного риска кровотечения
Стабильная гемодинамика; отсутствие правожелудочковой недостаточности по данным ЭхоКГ	Терапия антикоагулянтами. (НМГ, НФГ, фондапаринукс)

Цель тромболизиса при ТГВ - исключительно долгосрочная, т.е. сокращение частоты и тяжести ПТС. Предполагают, что удаление сгустка уменьшает сопротивление венозному оттоку и препятствует рубцеванию венозных клапанов, что способствует сохранению венозной гемодинамики. Анализ ретроспективных и проспективных групп дает некоторые указания на то, что эта концепция действенна, однако предварительным условием является полный ранний лизис всего сгустка. Этот результат будет достигнут в лучшем случае только у трети пациентов.

Учитывая низкую частоту развития клинически тяжелых случаев ПТС (приблизительно 10% при обычном лечении) и существование потенциально жизнеугрожающих осложнений системного тромболизиса, судя по всему, польза от тромболитической терапии весьма ограничена. На самом деле очень малое число сообщающих об отдаленных результатах рандомизированных контролируемых испытаний имеют небольшой масштаб, методологические недостатки, и не доказывают, что системный тромболизис превосходит текущий стандарт терапии, состоящий из антикоагуляции и ношения компрессионных чулок в течение по крайней мере 2 лет [62]. Единственным показанием может быть исключительно редкое состояние циркуляторной сдавливающей венозной гангрены, потому что даже неполный лизис с частичным восстановлением просвета подвздошных вен мог бы преодолеть острое нарушение гемодинамики.

КАТЕТЕРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Несколько авторов убедительно продемонстрировали, что отягощающее воздействие тромба ЛА можно уменьшить механической фрагментацией, что дает возможность быстрого восстановления функции ПЖ. Применяют трансфеморальный, трансъяремный или трасбрахиальный катетеры с местным тромболизисом или без него [63]. Нет никаких данных относительно того, является ли этот подход более эффективным, чем системный тромболизис. Однако несомненно, что он требует более сложного материального обеспечения, оборудования и квалифицированного персонала. Очевидно, что проспективное исследование по изучению потенциальной ценности такого подхода к лечению невыполнимо. Тем не менее механическое дробление тромба может

быть полезным для гемодинамически нестабильных больных со значимыми противопоказаниями к системному тромболизису, например больные в раннем послеоперационном периоде, особенно после хирургического вмешательства на головном мозге или в раннем послеродовом периоде.

В последние годы возрастает интерес специалистов к внедрению катетерных методов для лечения ТГВ. Наиболее широко распространенная процедура - дистальная катетеризация вены с введением в тромб тромболитических агентов. Если сгусток успешно удален, остающийся стеноз, в частности в подвздошных сегментах, подвергается восстановлению с помощью баллонной ангиопластики с или без установки стента [64]. Существует реестр подобных процедур, число зарегистрированных случаев в котором возрастает. У большинства пациентов наблюдают нисходящий тип ТГВ [65]. Однако конечный критерий успеха, т.е. частота и выраженность ПТС у пролеченных пациентов, систематически не оценивали. Перед тем как рекомендовать лечение ВТЭ с помощью катетерных методик, необходимо четко определить долгосрочную пользу от процедуры, для чего необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований соответствующего дизайна [66].

КАВА-ФИЛЬТРЫ

Кавальные фильтры широко использовали в прошлом, с резким снижением частоты их применения в последнее десятилетие. Обоснование для установки кавального фильтра - снижение вероятности развития легочной эмболии (в том числе повторной) из точно установленного проксимального участка ТГВ. Разработано несколько типов строения фильтра. В дополнение к техническим деталям введения и установки фильтра основные отличия связаны с долговечностью и осложнениями, такими как фрагментация фильтра, перфорация, миграция, эмболизация или тромбоз фильтра [67]. После десятилетий очевидного злоупотребления данным подходом рандомизированным контролируемым испытанием было установлено, что при проксимальном ТГВ частота ранней ТЭЛА может быть снижена благодаря применению кавального фильтра в дополнение к стандартной антикоагуляции, даже притом что смертность не изменяется. Однако в долгосрочной перспективе в группе больных с установленным каво-фильтром было значительно больше случаев рецидива ТГВ, чем в получавшей стандартное лечение группе [68]. В наши дни единственное показание для установки каво-фильтра - ранние рецидивы ТЭЛА, несмотря на надлежащую антикоагуляцию или абсолютные противопоказания к проведению антикоагуляции любого типа и интенсивности. Однако у таких пациентов существует не только высокий риск тромбоза фильтра и последующего развития ТЭЛА, у большинства из них рано и поздно будет выявлен распространенный рак. Независимо от того, какая из редких причин послужила основанием для установки устройства конкретному пациенту, временным фильтрам следует отдавать предпочтение перед постоянными.

ХИРУРГИЯ

Экстренная открытая тромбэктомия ЛА - процедура, история которой насчитывает более 150 лет, - не имеет никакого очевидного значения в современной медицине. В замечательном проспективном сравнении с системным тромболизисом не удалось обнаружить какого-либо преимущества тромбэктомии при искусственном кровообращении, обеспечиваемом с помощью аппарата искусственного кровообращения [69]. Такая процедура требует еще большего оснащения, чем механическая фрагментация тромба. Теоретически это может быть вариантом для больного в ходе сердечно-легочной реанимации, который не может быть стабилизирован системным тромболизисом. Однако для обоснования этой концепции следует документировать по крайней мере два случая, закончившихся полным восстановлением [70].

При ТГВ научное обоснование ценности основанного на тромбэктомии подхода даже меньше, чем для тромболитической терапии. Только одним рандомизированным контролируемым испытанием был (в которое включено 30 пациентов с неполным наблюдением и нестандартизированным лечением в контрольной группе) оценен целевой критерий, т.е. развитие ПТС [71]. Важнейшей находкой во всех более крупномасштабных когортных исследованиях стало то, что связанная с процедурой смертность составляет приблизительно 3% [72]. Еще одна проблема - высокая частота ранней и поздней повторной окклюзии (реокклюзии). Как и в случае катетерного вмешательства, хирургический подход допустим для лечения (если это вообще приемлемо) лишь ТГВ нисходящей подвздошной вены, произошедшем недавно у молодых и практически здоровых лиц [73].

ПОДХОД К ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ

По традиции в некоторых европейских странах методом лечения ТГВ был постельный режим. Результаты двух рандомизированных контролируемых испытаний, несмотря на ограниченный

объем выборки, показали, что в условиях терапевтической антикоагуляции постельный режим не снижает эмболический потенциал острого ТГВ [74, 75]. Кроме того, способность передвигаться немедленно после проведения градуированной компрессионной терапии имеет преимущество в плане снижения выраженности симптомов.

Появление низкомолекулярных гепаринов привнесло перспективу в амбулаторное ведение ТГВ. Результаты двух рандомизированных контролируемых испытаний показали, что, по крайней мере у отдельных пациентов, лечение на дому с п/к введением НМГ столь же безопасно и эффективно, как и стационарное лечение с в/в введением НФГ [76, 77]. Последующие исследования применимости этого подхода обнаружили, что для амбулаторного лечения ТГВ необходимо соблюдение некоторых условий. Связанные с пациентом факторы включают низкий риск развития острого кровотечения и полную комплаентность. Связанные с учреждением факторы включают возможность проводить индивидуальное обучение пациента персоналом на момент постановки диагноза, круглосуточная доступность и способность предоставлять или организовывать профессиональный уход на дому в случае необходимости. Особенности ТГВ и сопутствующие заболевания представляются менее важными. При соблюдении этих требований лечение 80-90% больных с острым проксимальным ТГВ можно проводить преимущественно на дому [78]. Что касается краткосрочного прогноза, то как для больного с острой ТЭЛА без какого-либо нарушения гемодинамики, так и для пациента лишь с ТГВ могут быть рассмотрены домашнее лечение или ранняя выписка. Однако необходимое условие - всесторонняя стратификация рисков, включающая ЭхоКГ [79].

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Как только острый эмболический риск снижен с помощью немедленной и адекватной антикоагуляции, появляется необходимость поддерживающей терапии для преодоления риска рецидива. Исходя из естественного течения ВТЭ, краткосрочную и долгосрочную поддерживающую терапию необходимо дифференцировать.

РАННЯЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Поскольку ранние рецидивы связаны с наличием сгустка и его эндогенной репарацией, а не с пациентом или факторами риска, продолжительность ранней поддерживающей терапии определяется обширностью сгустка, т.е. тромботических масс. Существует доказательство того, что для изолированного тромбоза вен голени достаточен курс терапии продолжительностью 6 нед и что 3-месячный курс подходит для бедренно-подколенного ТГВ [80]. Рациональным подходом будет считать, что этот период составляет 6 мес для массивного ТГВ, включающего подвздошные вены и нижнюю полую вену. Стандартный режим лечения в течение этого периода - терапия антагонистами витамина К с МНО 2,0-3,0. В табл. 37.8 показаны основные свойства наиболее широко используемых антагонистов витамина К.

Таблица 37.8. Антагонисты витамина К

Международное непатентованное название	Торговое название	Период полужизни (S-/R-энантиомер)	Средняя поддерживающая доза	Нагрузочная доза
Аценокумарол	Синтром ^Р (Синкумар [*])	1-12 ч	4 мг	Нет
Варфарин	Кумадин ^Р	25-47ч	5 мг	Нет
Фенпрокуомон ^Р	Маркумар ^Р / Фалитром ^Р	125-160 ч	3 мг	Да

Учитывая высокий эндогенный фибринолитический потенциал малого круга кровообращения, опасность легочной эмболии будет ослабевать в течение 3 мес поддерживающей терапии. Таким образом, наличие или отсутствие ТЭЛА не дает оснований для продления периода ранней поддерживающей терапии. Принимая во внимание более высокую смертность от рецидива ТЭЛА, любые дополнительные факторы следует рассматривать как часть проблемы проведения долгосрочной поддерживающей терапии.

Эти периоды времени составляют минимальную длительность терапии любого эпизода ВТЭ, которые не могут быть сокращены. Однако лишь пациенты с первым спровоцированным случаем

ВТЭ должны получать исключительно раннюю поддерживающую терапию. Как только этот период закончится, необходимо оценить пациента, у которого произошел текущий эпизод ВТЭ, на предмет целесообразности продления поддерживающей терапии на определенный или неопределенный период времени. Принятие решения о проведении долгосрочной поддерживающей терапии в запланированной схеме лечения должно сбалансировать риски рецидива ВТЭ и кровотечения. Принятие решения должно также включать предпочтения предварительно информированного пациента.

РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Определяющими факторами геморрагических осложнений у больных на терапии антагонистами витамина К выступают интенсивность антикоагуляции, особенности больного, продолжительность терапии, а также использование сопутствующих препаратов. Наиболее существенный фактор риска, особенно для внутричерепного кровоизлияния, - интенсивность антикоагуляции [81].

Имеются два источника данных о частоте геморрагических осложнений при вторичной профилактики ВТЭ с МНО 2,0-3,0. Качество данных рандомизированных контролируемых испытаний высокое. Однако из-за погрешности в отборе участников частота развития осложнений может быть значительно ниже, чем в реестрах реальных пациентов, проходящих стандартное лечение [82]. В рандомизированных исследованиях частота развития массивных кровотечений в первые 3 мес составляет приблизительно 1%. Для длительной антикоагуляции годовой уровень составляет 0,2-0,6% для кровотечений со смертельным исходом, 2-3% для крупных кровотечений и 5-15% для незначительных кровотечений. Ретроспективное исследование когорты неотобранных пациентов, получавших лечение антикоагулянтами для приема внутрь стандартной интенсивности в амбулаторных условиях, выявило снижение ежемесячного уровня развития крупных кровотечений от 0,82% в течение первых 3 мес до 0,36% в последующие месяцы, что соответствует частоте их развития равной 4,3% в год. Эти цифры могут более точно отражать реальную ситуацию. В противовес этому Prandoni et al. [83] сообщили, что частота развития крупных кровотечений составляет 0,5% для группы хорошо отобранных пациентов с непрерывной терапией антикоагулянтами для приема внутрь, проводимой после второго эпизода ВТЭ в амбулаторных условиях специализированного учреждения.

Значительное влияние на риск кровотечений оказывает сопутствующая патология. Наиболее распространены желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе с относительным риском 2,7; инсульт в анамнезе (относительный риск 2,6); и наличие недавнего ИМ, почечной недостаточности, тяжелой формы анемии или сахарного диабета (относительный риск 2,2). С более высоким риском кровотечения также ассоциирован текущий опухолевый процесс.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

При сравнении различных схем вторичной профилактики клинический эффект должен быть определяющим критерием в принятии решения о выборе формы лечения из имеющихся альтернатив. Клинический эффект рассматривают в основном как сумму рецидивов ВТЭ, предотвращенных за счет всех значительных эпизодов кровотечения, вызванных антикоагуляцией. Чтобы объединить оба компонента, используемая схема терапии может быть охарактеризована по "итоговому клиническому вреду", т.е. по сравнению суммы эпизодов ВТЭ и крупных кровотечений с соответствующей суммой альтернативной схемы. Однако следует иметь в виду, что этиологии ВТЭ и массивного кровотечения существенно различаются. На основе анализа данных всех рандомизированных контролируемых испытаний по лечению ВТЭ, проводимых в 1966-1997 гг., Douketis и соавт. [84] установили, что риск развития смертельных легочных эмболий после начала лечения эпизода ВТЭ был низким, с годовым уровнем 0,4% для пациентов с ТГВ и 1,5% для пациентов с ТЭЛА в течение антикоагуляции. После антикоагуляции годовой уровень составил 0,3% для больных ТГВ; среди пациентов с ТЭЛА смертельных исходов не наблюдали. Основываясь в целом на данных тех же самых испытаний, Linkins и соавт. [85] смогли определить клиническую значимость эпизодов развития крупного кровотечения у больных ВТЭ. Они выявили, что смертность от крупных кровотечений составляет 13,4% для всех больных и 9,1% для тех, кто получал антикоагулянты дольше 3 мес. Этот показатель был почти в два раза выше, чем летальность от повторных случаев ВТЭ у больных ТГВ. Вероятно, что значение этого показателя еще выше для внутричерепных кровоизлияний. Общий уровень внутричерепных кровоизлияний составил 1,15% в год и 0,65% в год для тех, кому проводят долгосрочную терапию антикоагулянтами. Это сравнение показывает, что оценка соотношения рисков и пользы от долгосрочной поддерживающей терапии вызывает весьма разнообразные суждения и предпочтения.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Основной факт в поиске оптимальной продолжительности поддерживающей терапии состоит в том, что, что при назначении антикоагулянтов для приема внутрь с целевым значением МНО 2,0-3,0 частота рецидивов ВТЭ очень низкая (<1%) [86]. Вторым фактом, способным надежно определить выбор тактики, является то, что риск развития рецидива вторичных ВТЭ (т.е. после эпизода, вызванного преходящим фактором риска) слишком низок, чтобы оправдать антикоагуляцию после необходимой ранней поддерживающей терапии минимальной продолжительности. Наоборот, в отношении имеющих постоянных факторов риска в настоящее время общепринятой считают необходимость продления поддерживающей терапии на неопределенное время после первого случая ВТЭ. Это касается антифосфолипидного синдрома [87] и текущего опухолевого процесса [88], и это практика, традиционно применяемая в отношении наследственных тромбофилий, таких как тяжелый дефицит антитромбина или недостаточности протеинов C и S у больных ВТЭ с семейным анамнезом.

Для рецидива заболевания, так же как и для неспровоцированных случаев, проведены рандомизированные контролируемые испытания для выявления оптимальных сроков поддерживающей терапии [89, 90]. Однако эти исследования только подтвердили основные факты, упомянутые выше: частота развития рецидивов очень низкая на фоне антикоагуляции, а число случаев развития кровотечения действительно постепенно возрастает с увеличением продолжительности антикоагуляции. Однако анализ в подгруппах указывает на относительное дополнительное преимущество для пациентов с тромбофилиями. Кроме того, в двух исследованиях (одно для ТГВ, другое для ТЭЛА) было показано, что, очевидно, существует своего рода феномен "догона" после прекращения длительной поддерживающей терапии [91, 92]. Это наблюдение свидетельствует в пользу мнения о том, что она в идеале должна быть бессрочной для пациентов, нуждающихся в длительной терапии.

Основанный на этих выводах и соображениях, Консенсус Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (ACCP) выработал следующие рекомендации: больные с первым идиопатическим эпизодом ВТЭ с тромбофилией или без нее должны получать поддерживающую терапию в течение 3 мес. После завершения этого периода пациентов необходимо вновь обследовать. Если риски кровотечения отсутствуют и доступен хороший контроль противосвертывающей системы, следует назначить бессрочную терапию. Больные с двумя зарегистрированными эпизодами ВТЭ должны получать бессрочную терапию. Всем больным с бессрочной терапией необходимо периодически проводить повторную оценку соотношения рисков и пользы. Заявлено, что эти рекомендации и предложения декларируют более высокую значимость предотвращения рецидивов, чем риск кровотечений и стоимость терапии [49].

ИНТЕНСИВНОСТЬ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Недавно в двух клинических испытаниях исследовали эффективность и безопасность применения схемы терапии антикоагулянтами для приема внутрь низкой интенсивности с целевым значением МНО 1,5-2,0 в качестве долгосрочной поддерживающей терапии у пациентов с неспровоцированной или рецидивирующей ВТЭ. В ходе клинического исследования PREVENT проводили сравнение с плацебо [93], а в ходе исследования ELATE - со стандартной интенсивностью, со значениями МНО, составляющими 2,0-3,0 [94]. Относительная эффективность показана на рис. 37.14 [95]. Основное преимущество по сравнению с плацебо достигается схемой низкой интенсивности со значительно меньшей избыточной выгодой, чем стандартная по интенсивности схема. Неудивительно, что частота развития крупных кровотечений в группах, получающих терапию низкой интенсивности, в обоих исследованиях (1% в год) была ниже, чем в группах, получающих терапию стандартной интенсивности, в предыдущих исследованиях (2-4% в год) даже при том, что ни в одном из исследований не имело достаточной мощности для обнаружения значимого различия в частоте развития кровотечений. Однако при прямом сравнении с результатами исследования ELATE частота развития крупных кровотечений в группе участников, получавших терапию стандартной интенсивности антикоагулянтами для приема внутрь, оказалась такой же низкой, как и в группе, получавшей терапию низкой интенсивности. Таким образом, практические рекомендации в настоящее время зависят от того, как этот низкий уровень развития кровотечений может быть достигнут для всех больных. Если риск кровотечения у данного больного оценен низко (1% в год), ему показана схема терапии стандартной интенсивности, имеющая более высокую эффективность. Поскольку в ходе исследования PREVENT установлено, что меньшие целевые значения МНО в 1,5-2,0 могут быть достигнуты при

менее частом проведении анализов на МНО, больные могут выбрать этот вариант лечения, если они предпочитают более длительные интервалы между анализами.

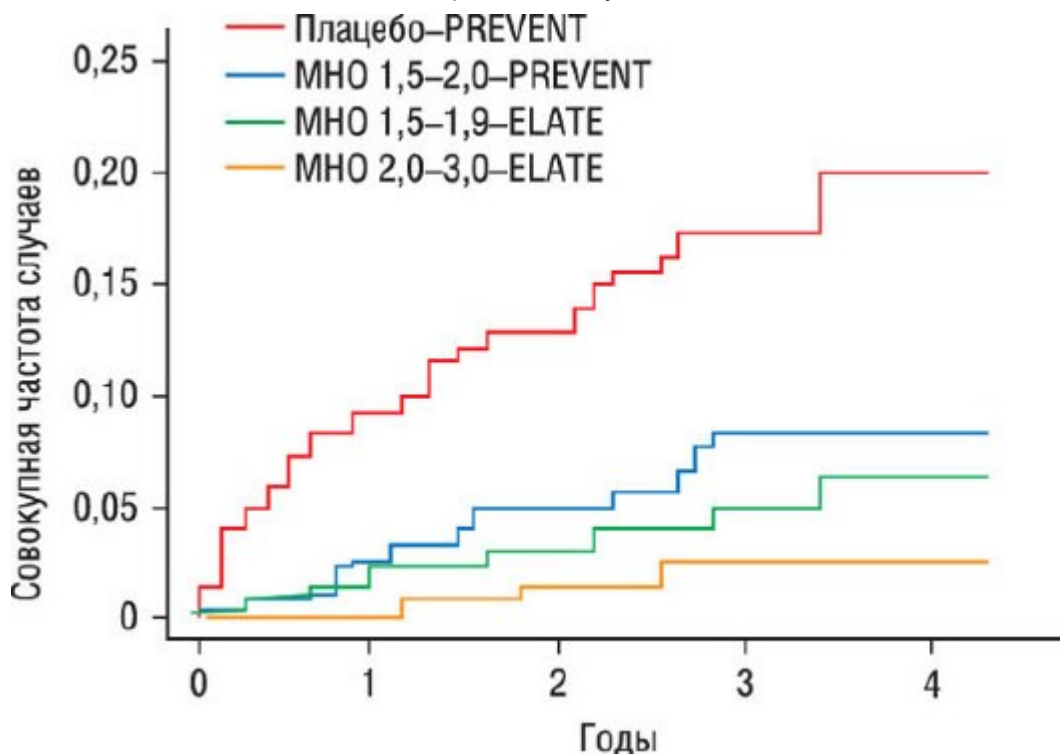


Рис. 37.14. Объединенные результаты исследований PREVENT и ELATE, показывающие результативность профилактики рецидивов в 3 различных схемах (плацебо/не леченные антикоагулянтами для приема внутрь МНО 1,5-2,0 против МНО 2,0-3,0). Источник: Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 1425-1434.

АЛЬТЕРНАТИВА АНТИКОАГУЛЯНТАМ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Начиная с 1994 г. проведено несколько рандомизированных контролируемых испытаний, призванных оценить эффективность и безопасность низкомолекулярных гепаринов по сравнению с антикоагулянтами для приема внутрь в ранней поддерживающей терапии ТГВ, т.е. в течение 3-6 мес. Самый полный метаанализ включал данные свыше 1300 больных [96]. Что касается эффективности, то была незначительная тенденция в пользу НМГ; с точки зрения безопасности НМГ показали статистически значимое сокращение частоты развития крупных кровотечений на 55%; общая смертность была одинаковой. В качестве альтернативы антикоагулянтам для приема внутрь стандартной интенсивности были использованы различные дозы НМГ, изменяющиеся от профилактической высокой дозы до полной терапевтической дозы. Доступного прямого сравнения нет. Однако следует принимать по крайней мере половинную терапевтическую дозу. У онкологических больных крупномасштабное рандомизированное испытание продемонстрировало более высокую эффективность дозы НМГ в 75% от терапевтической в сравнении с лечением стандартной интенсивности антикоагулянтами для приема внутрь [97]. По этой причине онкологические больные должны получать НМГ вместо антикоагулянтов для приема внутрь в течение первых месяцев поддерживающей терапии.

Касательно практических вопросов, необходимо принимать во внимание стоимость долгосрочного использования НМГ. Учитывая сравнительно слабое научное обоснование действительного преимущества НМГ (по крайней мере у лиц без онкологии), стандартная терапия антикоагулянтами для приема внутрь остается методом выбора для большинства больных после острого эпизода ВТЭ. У больных с затрудненным доступом к лабораторному мониторингованию либо у больных, некомплаентных к изменениям доз антикоагулянтов для приема внутрь, терапию низкомолекулярными гепаринами можно рассматривать в качестве возможной эффективной и безопасной альтернативы.

Большая группа больных, которая явно извлекает пользу от этого варианта, состоит из тех, кому необходимо прерывание долгосрочной поддерживающей терапии антикоагулянтами для приема внутрь по поводу любого вида инвазивного или хирургического вмешательства. С точки зрения выполнимости терапию НМГ можно рассматривать в качестве ведущей альтернативы в

переходный период между прекращением и повторным назначением полноценной терапии антикоагулянтами для приема внутрь [98]. Не проведено никаких рандомизированных контролируемых испытаний для установления относительной эффективности и безопасности переходной схемы терапии НМГ по сравнению со скорректированной дозой НФГ. Кроме того, не существует никаких согласованных данных, позволяющих оценивать тромботические и/или геморрагические осложнения во время "моста" в виде нефракционированного гепарина. Таким образом, имеет большое значение, что число ожидаемых групп переходного использования низкомолекулярного гепарина увеличится. Это указывает на то, что применение НМГ - хотя и не одобренное - по этому показанию безопасно и эффективно [99].

Не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, которые бы могли обосновать сравнительно более высокую эффективность и безопасность режимов с использованием низкомолекулярных гепаринов в качестве временной терапии (на период перерыва в терапии антикоагулянтами для приема внутрь) по сравнению с использованием подобранной дозировки нефракционированного гепарина. Кроме того, нет достоверных данных, которые бы позволили оценить выраженность тромботических и/или геморрагических осложнений во время переходной терапии с использованием низкомолекулярных гепаринов. Таким образом, большое значение приобретает тот факт, что число проспективных наблюдений за группами пациентов с временной терапией (на период перерыва в терапии антикоагулянтами для приема внутрь) нефракционированным гепарином растет. Это указывает на то, что низкомолекулярные гепарины, хотя и не одобрены для переходной терапии, безопасны и эффективны для данных показаний.

В настоящее время разрабатывают новые антикоагулянты с целью создать альтернативу антикоагулянтам для приема внутрь для вторичной, а также долгосрочной поддерживающей терапии. Проведена оценка пентасахарид-идрапаринукса^Р длительного действия в первоначальной антикоагуляции, краткосрочной и долгосрочной поддерживающей терапии ВТЭ. Период полужизни парентерального состава в 5 сут допускает введение препарата еженедельно без лабораторного контроля [100]. Однако исследование van Gogh не смогло продемонстрировать то, что идрапаринукс^Р не уступает по эффективности стандартной терапии при ТЭЛА [101]. Крупномасштабные программы исследования фазы III оценивают другие новые антикоагулянты для приема внутрь для начальной и поддерживающей терапии при острой ВТЭ. Эти новые ЛС включают дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан и апиксабан^Р (оба - ингибиторы фактора Ха).

ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Осложнения представлены как посттромбоэмболическим синдромом (ПТС), так и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, особенности которых приведены в следующих разделах.

ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Поскольку хроническая венозная гипертензия - основной фактор в патофизиологии посттромбоэмболического синдрома, компрессионная терапия служит адекватной мерой его профилактики. Рандомизированные контролируемые испытания продемонстрировали эффект градуированного эластичного компрессионного трикотажа для нижних конечностей в сравнении с отсутствием их применения. В случае применения на начальных этапах лечения ТГВ компрессионная терапия почти в 2 раза сокращает частоту ПТС. Применительно к различным степеням тяжести ПТС эффект равномерен [102, 103]. Компрессионный трикотаж ниже колена подходит почти всем пациентам. Давление на уровне лодыжки должно быть 30-40 мм рт.ст.

Только у половины больных ТГВ развивается ПТС. Поскольку эти больные могут быть идентифицированы только через 2 года после указанного события, компрессионную терапию следует рекомендовать всем таким пациентам в начальной фазе лечения. Через 2 года клиническое состояние пациента необходимо оценить заново. Если обнаружены симптомы ПТС при отсутствии применения компрессионного трикотажа, то пациенты, вероятно, будут нуждаться в нем надолго для контроля за развитием симптомов во избежание дальнейшего прогрессирования синдрома. Если не наблюдается никаких симптомов, компрессионную терапию можно быть прекратить [104].

Как только ПТС развивается до клинически значимого состояния, компрессионная терапия становится основой лечения. Это особенно оправданно для пациентов с венозной язвой. Местные и хирургические методы лечения венозных трофических язв выходят за рамки этой главы.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

При диагностике почти у всех пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией выявляют период от месяцев до лет с клинически скрытой повторной ТЭЛА вследствие невыявленного ТГВ. Только у некоторых больных может развиваться легочная гипертензия как последствие единственного очерченного эпизода ТЭЛА. Чтобы не пропустить такие случаи, все пациенты с ТЭЛА, у которых была любая степень правожелудочковой дисфункции во время острой фазы заболевания, должны пройти ЭхоКГ спустя 1 год после острого события. Если все еще присутствует некоторая степень легочной гипертензии, наблюдение за пациентами завершают контрольными обследованиями через определенный период времени. При ухудшении легочной гипертензии необходима полная переоценка состояния ТГВ и, возможно, назначение пожизненной антикоагулянтной терапии.

Если хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия клинически прогрессирует до уровня III или IV класса по NYHA или если пациент уже достиг этой стадии, будучи диагностированным впервые, необходимо рассмотреть легочную тромбоэндартерэктомию. Сама процедура технически затруднительна, еще более сложен послеоперационный период, который может вести только специализированная на решении этой специфической задачи команда. Таким образом, проведение легочной тромбоэндартерэктомии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензией ограничено очень немногочисленными центрами. Однако периоперационная смертность, судя по сообщениям, составляет 5-25%. После легочной тромбоэндартерэктомии необходима постоянная антикоагуляционная терапия. Кроме того, большинство хирургов предпочитают ставить постоянный кавальный фильтр как часть вмешательства.

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Все описанные терапевтические соображения связаны с проксимальным ТГВ и ТЭЛА. Есть немного данных, которые помогают вести лечение минимальной тромбоэмболической болезни - тромбоза, ограниченного отдельными сегментами вен, или даже изолированного тромбоза вены проксимального отдела конечности. На данный момент поддерживающая терапия в течение 3 мес - лучшее из спектра терапевтических рекомендаций. С другой стороны, некоторые авторы предлагают не пытаться искать минимальную болезнь, поскольку она не требует лечения вовсе [105]. Учитывая бесспорную возможность развития минимальной болезни до проксимального ТГВ и ТЭЛА [106], действительно есть пробел в имеющихся сведениях, который должен быть заполнен достоверными данными. Самый важный результат - раннее выявление тех пациентов, у которых разовьется минимальная болезнь. В ожидании этих данных разумным компромиссом могло бы быть проведение антикоагулянтной терапии, например НМГ в течение ограниченного промежутка времени (1-4 нед) в сочетании с компрессионной терапией в течение 3 мес. Более длительное применение этих средств может быть подобрано в соответствии с индивидуальным течением болезни. Альтернативой будет отсутствие антикоагулянтной терапии и наблюдение с повторным ультразвуковым контролем.

ПОВЕРХНОСТНЫЙ ТРОМБОФЛЕБИТ

К сожалению, в представление о терапии вносит неясность тот факт, что два различных понятия, фигурирующие под термином "поверхностный тромбофлебит", в современной литературе не дифференцируют [107]. Основанный на естественном течении заболевания, ограниченный флебит варикозных вен следует дифференцировать от восходящего флебита подкожной вены ноги как с диагностической целью, так и с целью терапии.

До тех пор пока поверхностный тромбофлебит локально ограничен венозными сегментами с варикозом, риск распространения в глубокую венозную систему через паховые или подколенные соединения большой или малой подкожной вены ноги низок. Распространение в глубокую венозную систему через перфорирующие вены на уровне воспалительного повреждения может произойти в 10-20% случаев, что не соотносится со степенью риска клинического проявления ТГВ или ТЭЛА [108]. Таким образом, в большинстве случаев тромбофлебита варикозно измененных вен локальные меры, такие как чрескожная тромбэктомия, охлаждение и компрессионная терапия в сочетании с системными НПВС, достаточны для управления текущим состоянием. В период ремиссии варикозного расширения, как осложнения варикозного расширения, необходимо рассмотреть вопрос о варикозэктомии.

В отличие от восходящего типа, при тромбозе подкожной вены ноги есть существенная вероятность распространения в подколенную или бедренную вену, что приводит к ТГВ и даже

ТЭЛА. Терапевтическая антикоагуляция минимальной продолжительностью 10-20 сут, предпочтительно НМГ, эффективна для предотвращения распространения тромба в глубокую венозную систему. Возможно добавление компрессионной терапии. До настоящего времени остается открытым вопрос, следует ли назначать поддерживающую терапию для предупреждения рецидива [109].

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Поскольку верхняя конечность - потенциальный источник ТЭЛА и часть тела, серьезно затрагивающая повседневную жизнь, в долгосрочной перспективе необходимо применять ту же последовательность терапевтических элементов, как для ТГВ ноги. Доступных данных рандомизированных контролируемых испытаний по методам лечения нет [8]. Действия по аналогии - начальная антикоагуляция, предпочтительно с НМГ в терапевтической дозе, сопровождающаяся ранней поддерживающей терапией. Большинство авторов предлагают продолжительность 3 мес. Технически выполним тромболизис с помощью катетера с низкими показателями процедурных осложнений. Во многих случаях зарегистрировано успешное восстановление просвета сосудов. Однако долгосрочный прогноз остается неясным. Учитывая высокое значение временных факторов риска, долгосрочная поддерживающая терапия не играет роли в ТГВ верхней конечности. В редких случаях синдрома входного отверстия грудной клетки может быть показана хирургическая декомпрессия.

Почти все пациенты с длительной симптоматикой не получали адекватной компрессионной терапии. По прототипу чулка для ноги доступны компрессионные "рукава", которые показаны с самого начала лечения. Компрессионные изделия необходимо тщательно подбирать для каждого пациента, а их качество контролировать.

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Иммунологический тип гепарин-индуцированной тромб-боцитопении - осложнение введения гепарина, которое само по себе служит причиной как венозной, так и артериальной тромбозмболии. Все аспекты патофизиологии, клинического течения, диагностики и терапии широко рассмотрены в течение прошлых 10 лет, и доступны даже несколько обширных монографий [110]. Поэтому здесь будет представлен лишь очень небольшой клинический анализ.

В отличие от других болезней, диагностика и терапия гепарин-индуцированной тромбоцитопении - параллельные процессы. Клинически подозрение возникает после лабораторного обнаружения тромбоцитопении, что выступает в роли быстрого диагностического критерия - это более чем 50% снижение тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Подсчет абсолютного числа тромбоцитов не предоставляет той же самой информации. Тромбоцитопения может произойти как с участием, так и без симптомных тромбозмболических событий. Тем не менее необходимо продолжить терапию гепарином в течение хотя бы 5-7 сут. В случае подозрения на гепарин-индуцированную тромбоцитопению терапию гепарином следует прекратить и заменить альтернативной антикоагуляцией. Есть три ЛС, утвержденных в Европе, - высокосульфатированный гепариноид данапароид^Р, аналог рекомбинантного гирудина - лепирудин^Р, и пептидомиметик - прямой ингибитор тромбина аргатробан^Р (табл. 37.9). Дозу следует выбирать согласно предшествующей дозе гепарина (профилактическая в роли терапевтической). В случае тромбозмболии применяют существующие терапевтические режимы.

Таблица 37.9. Альтернатива антикоагулянтам при гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Основное название	Класс лекарства	Курс	Период полужизни	Профилактическая доза	Терапевтическая доза	Мониторинг
Данапароид ^Р	Гепариноид	в/в, п/к	25 ч (больше при почечной недостаточности)	750 МЕ, 2-3 раза в сутки	2250 МЕ болюсно; инфузия от 400 до 150 МЕ/ч с коррекцией дозы	Активность аХа; терапевтический уровень 0,5-0,8 ЕД/мл
Лепирудин ^Р	Аналог рекомбинантно	в/в, п/к	1,3 ч (200 ч при	15 мг	0,40 мг/кг болюсно /	АЧТВ в 1,5-2,5 раза

	го герудина (пептиды)		почечной недостаточности)	2 раза в сутки	инфузией 0,15 мг/кг в час с коррекцией дозы	(альтернатива - время свертываемости)
Аргатробан ^Р	Синтетический ингибитор тромбина, пептидомиметик	в/в	40-50 мин (в 4-5 раз дольше при печеночной недостаточности)	Не тестирован	Не болюсно, инфузия 2 мкг/кг в мин с коррекцией дозы	АЧТВ в 1,5-3,0 раза (<100 с)

Примечание: МЕ - международные единицы; специальный режим дозирования, см. [110].

По достижении альтернативной антикоагуляции следует тщательно проверить диагноз, для того чтобы его окончательно подтвердить или опровергнуть. Результаты теста на антитела к гепарин-индуцированной тромбоцитопении (иммуноферментный анализ или индуцированная гепарином активация тромбоцитов) получают примерно через два дня. Отрицательный результат обоих тестов исключает диагноз. В этом случае можно возобновить терапию гепарином. Положительный тест на антитела свидетельствует в пользу диагноза, однако далеко не подтверждает его. В этом случае альтернативную коагуляцию необходимо продолжить. Для подтверждения диагноза должно увеличиться количество тромбоцитов в период от 4 сут до 2 нед. Если тромбоцитопения сохраняется, диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении маловероятен. В целом подтверждение диагноза

более сложное в случае одной тромбоцитопении по сравнению с эпизодами артериальной или венозной тромбоэмболии.

Установленный диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении следует обсудить с пациентом, для того чтобы гарантированно исключить гепаринотерапию в будущем. Может быть составлен определенный план действий на случай возникновения неотложных обстоятельств. Пациент с подтвержденной гепарин-индуцированной тромбоцитопении не должен получать ни НФГ, ни НМГ, в особенности в период повышения титра антител к гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Профилактика тромбов, так же как терапия при ВТЭ, может быть проведена данапароидом^Р или фондапаринуксом, хотя в литературе описан один случай гепарин-индуцированной тромбоцитопении с этим компонентом. Титр антител возвращается к норме в пределах нескольких месяцев после острой фазы заболевания. Пациенту с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе в случае необходимости может быть безопасно проведена операция на открытом сердце с антикоагуляцией НФГ в аппарате искусственного кровообращения в случае отсутствия антител к гепарин-индуцированной тромбоцитопении. По-видимому, короткий период реэкспозиции нефракционированными гепаринами недостаточен для реактивации иммунного механизма.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В последние 15 лет произошли кардинальные изменения подходов к лечению ВТЭ. Наиболее впечатляющим стало открытие большого разнообразия факторов тромбоза, что сформировало концепцию широко распространенной генетической предрасположенности к этой болезни. Однако перевод индивидуального генетического разнообразия в клиническую практику оказался более трудным, чем это предполагалось в первые несколько лет. Напротив, идентификация пациентов, страдающих от хронической ВТЭ, лишь клиническими методами была хорошо отработана, что подтверждает тот факт, что неспровоцированный и отложенный (relapsed) эпизод служит наиболее сильным индикатором высокого риска его повторения

Терапия ВТЭ переключилась с "исключительно стационарной" на преимущественно "основанной на индивидуальном анамнезе пациента". Главным стимулом для этого стало доказательство того, что низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозах по меньшей мере также эффективны и безопасны, как нефракционированные гепарины в начальной антикоагуляции, и, таким образом, могут применяться п/к без лабораторного мониторинга. Что касается другой стороны болезни, т.е. угрожающей жизни ТЭЛА, достигнут прогресс в оценке основных различий между ТЭЛА "высокого риска" и "низкого риска", который нашел внедрение в большинство ключевых рекомендаций по этой теме.

В настоящее время на первый план вышел главный малоисследованный вопрос, а именно индивидуализация соотношения "риск-польза" при долговременной терапии после начальной и промежуточной антикоагуляции. Наибольший прогресс достигнут в том, что отсутствие транзиторного фактора риска или присутствие перманентного фактора риска делает пациента кандидатом для долговременной поддерживающей терапии. Большинство тромбофилий больше не рассматривают как перманентные факторы риска. Детерминантами для долговременной поддерживающей терапии служит не только риск рецидивов, для которого найдены новые маркеры, но и особенности новых антикоагулянтов, над которыми в настоящее время ведут работу. Если окажется, что новые препараты связаны с более низким риском кровотечений, чем антагонисты витамина К, современная тенденция к более продолжительной поддерживающей терапии получит дальнейшее развитие.

Следует отметить, что сейчас тщательно исследуют ранее недооцененные проблемы, такие как минимальная тромботическая болезнь, ТГВ верхних конечностей, посттромбоэмболический синдром или компрессионная терапия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Bounameaux H., Righini M., Perrier A. Venous thromboembolism: contemporary diagnostic and therapeutic aspects // *Vasa*. - 2008. - N. 37. - P. 211-226.
2. Kearon K., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // *Chest*. - 2008. - Vol. 133. - P. 454S-545S.
3. Kyrle P.A., Eichinger S. Deep vein thrombosis // *Lancet*. - 2005. - Vol. 365. - P. 1163-1174.
4. Tapson V. Acute pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 1037-1052.
5. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2276-2315.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson F.A., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 19-116.
2. Lowe G.D. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis // *Br. J. Haematol.* - 2008. - Vol. 140. - P. 488-495.
3. Prandoni P. Links between arterial and venous disease // *J. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 262. - P. 341-350.
4. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 14-18.
5. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 1222-1331.
6. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders // *Blood*. - 2008. - Vol. 112. - P. 19-27.
7. Perkins J.M., Magee T.R., Galland R.B. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene // *Br. J. Surg.* - 1996. - Vol. 83. - P. 19-23.
8. Bernardi E., Pesavento R., Prandoni P. Upper extremity deep venous thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2006. - Vol. 32. - P. 729-736.
9. Wood K.E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism // *Chest*. - 2002. - Vol. 121. - P. 877-905.
10. Goldhaber S.Z., Visani L., Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // *Lancet*. - 1999. - Vol. 353. - P. 1386-1389.
11. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 1465-1472.
12. Kahn S.R., Ginsberg J.S. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research // *Blood Rev.* - 2002. - Vol. 16. - P. 155-165.
13. Shbaklo H., Kahn S.R. Long-term prognosis after deep venous thrombosis // *Curr. Opin. Hematol.* - 2008. - Vol. 15. - P. 494-498.

14. Elman E.E., Kahn S.R. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review // *Thromb. Res.* - 2006. - Vol. 117. - P. 609-614.
15. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2257-2264.
16. Meyer G., Planquette B., Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism // *Curr. Opin. Hematol.* - 2008. - Vol. 15. - P. 499-503.
17. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 125. - P. 1-7.
18. Baglin T., Luddington R., Brown K. et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 523-526.
19. Kyrle P.A., Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism // *Vasa.* - 2002. - Vol. 31. - P. 163-166.
20. Kyrle P., Minar E., Bialonczyk C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2558-2563.
21. Palareti G., Legnani C., Cosi B. et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia // *Circulation.* - 2003. - Vol. 108. - P. 313-318.
22. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism // *JAMA.* - 2003. - Vol. 290. - P. 1071-1074.
23. Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 137. - P. 955-960.
24. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1227-1235.
25. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // *Ann. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 144. - P. 165-171.
26. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 129. - P. 997-1005.
27. Righini M., Perrier A., De Moerloose P. et al. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis - 20 years later // *J. Thromb. Haemost.* - 2008. - Vol. 6. - P. 1059-1071.
28. Lensing A.W.A., Prandoni P., Brandjes D. et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 320. - P. 342-345.
29. Cogo A., Lensing A.W.A., Koopman M.M.W. et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study // *Br. Med. J.* - 1998. - Vol. 316. - P. 17-20.
30. Schellong S.M. Venous ultrasonography in symptomatic and asymptomatic patients: an updated review // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2008. - Vol. 14. - P. 374-380.
31. Hull R., Hirsh J., Sackett D.L. et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis // *Circulation.* - 1981. - Vol. 64. - P. 622-625.
32. Lensing A.W., Büller H.R., Prandoni P. et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement // *Thromb. Haemost.* - 1992. - Vol. 67. - P. 8-12.
33. Hull R.D., Raskob G.E., Coates G. et al. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism // *Chest.* - 1990. - Vol. 97. - P. 23-26.
34. The PIOPED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary diagnosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 154. - P. 1387-1393.

35. Corbus H.F., Seitz J.P., Larson R.K. et al. Diagnostic usefulness of lung SPECT in pulmonary thromboembolism: an outcome study // Nucl. Med. Commun. - 1997. - Vol. 18. - P. 897-906.
36. Blevins S., Edwards S., Raskob G. Helical computed tomography and magnet resonance imaging: diagnosis of pulmonary embolism in symptomatic patients // Curr. Opin. Hematol. - 2003. - Vol. 10. - P. 345-350.
37. Perrier A., Howarth N., Didier D. et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism // Ann. Intern. Med. - 2001. - Vol. 135. - P. 88-97.
38. Raptopoulos V., Boiselle P.M. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT // Radiology. - 2001. - Vol. 221. - P. 606-613.
39. Righini M., Le Gal G., Aujesky D. et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial // Lancet. - 2008. - Vol. 371. - P. 1343-1352.
40. Thomas S.M., Goodacre S.W., Sampson F.C. et al. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis // Clin. Radiol. - 2008. - Vol. 63. - P. 299-304.
41. Ruehm S.G., Zimny K., Debatin J.F. Direct contrast-enhanced 3D MR venography // Eur. Radiol. - 2001. - Vol. 11. - P. 102-112.
42. Kanne J.P., Lanani T.A. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 115-121.
43. Spritzer C.E., Evans A.C., Kay H.H. Magnetic resonance imaging of deep venous thrombosis in pregnant women with lower extremity edema // Obstet. Gynecol. - 1995. - Vol. 85. - P. 603-607.
44. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism // Heart. - 1997. - Vol. 77. - P. 346-349.
45. Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism // J. Thromb. Haemost. - 2007. - Vol. 5(Suppl.1). - P. 41-50.
46. Fancher T.L., White R.H., Kravitz R.L. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review // Br. Med. J. - 2004. - Vol. 329. - P. 821.
47. Schellong S.M. Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2004. - Vol. 5. - P. 350-355.
48. Bounameaux H., Righini M., Perrier A. Venous thromboembolism: contemporary diagnostic and therapeutic aspects // Vasa. - 2008. - Vol. 37. - P. 211-226.
49. Kearon K., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // Chest. - 2008. - Vol. 133. - P. 454S-545S.
50. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2276-2315.
51. van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism // Cochrane Database Syst. Rev. - 2000. - Vol. 2: CD001100.
52. Simonneau G., Sors H., Charbonnier B. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 663-669.
53. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis // Ann. Intern. Med. - 2004. - Vol. 140. - P. 867-873.
54. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 1695-1702.
55. Arcasoy S.M., Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism // Clin. Chest Med. - 2003. - Vol. 24. - P. 73-91.

- 56.Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G. et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 744-749.
- 57.Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 1143-1150.
- 58.Konstantinides S., Geibe A., Olschewski M. et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 1263-1268.
- 59.Kucher N., Printzen G., Doernhoefer T. et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1576-1578.
- 60.Schellong S.M., Schmidt B.A. New therapeutic approaches in pulmonary embolism // *Respiration*. - 2003. - Vol. 70. - P. 559-568.
- 61.Tapson V. Acute pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 1037-1052.
- 62.Wells P.S., Forster A.J. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? // *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol. 86. - P. 499-508.
- 63.Reekers J.A., Baarslag H.J., Koolen M.G. et al. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism // *Cardiovasc. Intervent Radiol.* - 2003. - Vol. 26. - P. 246-250.
- 64.McLafferty R.B. Endovascular management of deep venous thrombosis // *Vasc. Endovascular. Surg. Ther.* - 2008. - Vol. 20. - P. 87-91.
- 65.Mewissen M.W., Seabrook G.R., Meissner M.H. et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry // *Radiology*. - 1999. - Vol. 211. - P. 39-49.
- 66.Augustinos P., Ouriel K. Invasive approaches to treatment of venous thromboembolism // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110: 127-134.
- 67.Streiff M.B. Vena caval filters: a comprehensive review // *Blood*. - 2000. - Vol. 95. - P. 3669-3677.
- 68.Decousus A., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 409-415.
- 69.Gulba D.C., Schmid C., Borst H.G. et al. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343. - P. 576-577.
- 70.Yalamanchili K., Fleisher A.G., Lehrman S.G. et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. - Vol. 77. - P. 819-823.
- 71.Plate G., Eklof B., Norgren L. et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis. - P. 10-year results of a prospective randomised study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 1997. - Vol. 14. - P. 367-374.
- 72.Kniemeyer H.W., Sandmann W., Schwindt C. et al. Thrombectomy with arteriovenous fistula for embolizing deep venous thrombosis: an alternative therapy for prevention of recurrent pulmonary embolism // *Clin. Investig.* - 1993. - Vol. 72. - P. 40-45.
- 73.Eklof B., Arfvidsson B., Kistner R.L. et al. Indications for surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* - 2000. - Vol. 14. - P. 471-482.
- 74.Schellong S.M., Schwarz T., Kropp J. et al. rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.* - 1999. - Vol. 82. - P. 127-129.
- 75.Aschwanden M., Labs K.H., Engel H. et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol. 85. - P. 42-46.
- 76.Koopman M.M.W., Prandoni P., Piovella F. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 682-687.
- 77.Levine M., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 677-681.
- 78.Schwarz T., Schmidt B., Höhle U. et al. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study // *Br. Med. J.* - 2001. - Vol. 322. - P. 1212-1213.

79. Beer J.H., Burger M., Gretener S. et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients // *J. Thromb. Haemost.* - 2003. - Vol. 1. - P. 186-187.
80. Pinede L., Ninet J., Duhaut P. et al. Comparison of 3. and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2453-2460.
81. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C. et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133. - P. 257S-298S.
82. Kuijter P.M., Hutten B.A., Prins M.H. et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism // *Arch. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 159. - P. 457-460.
83. Prandoni P., Lensing A.W., Bagatella P. et al. Low rate of warfarin-related major bleeding in patients with recurrent venous thromboembolism [letter] // *Thromb. Haemost.* - 1999. - Vol. 82. - P. 158-159.
84. Douketis J.D., Kearon C., Bates S. et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism // *JAMA.* - 1998. - Vol. 279. - P. 458-462.
85. Linkins L.A., Choi P.T., Douketis J.D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 139. - P. 893-900.
86. Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332. - P. 1661-1665.
87. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy: Duration of Anticoagulation Study Group // *Am. J. Med.* - 1998. - Vol. 104. - P. 332-338.
88. Lee A.Y.Y., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 117-121.
89. Schulman S., Granqvist S., Holmström M. et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336. - P. 393-398.
90. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 901-907.
91. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 139. - P. 19-25.
92. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345. - P. 165-169.
93. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1425-1434.
94. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 631-639.
95. Ridker P.M. Long-term low-dose warfarin use is effective in the prevention of recurrent venous thromboembolism: yes // *J. Thromb. Haemost.* - 2004. - Vol. 2. - P. 1034-1037.
96. Iorio A., Guercini F., Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants // *J. Thromb. Haemost.* - 2002. - Vol. 1. - P. 1906-1913.
97. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 146-153.
98. Douketis J.D. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians // *Thromb. Res.* - 2002. - Vol. 108. - P. 3-13.

- 99.Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S. et al. The Perioperative management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // Chest. - 2008. - Vol. 133. - P. 299S-339S.
- 100.Prandoni P., Tormene D., Perlati M. et al. Idraparinux: review of its clinical efficacy and safety for prevention and treatment of thromboembolic disorders. Expert Opin. Investig // Drugs. - 2008. - Vol. 17. - P. 773-777.
- 101.van Gogh Investigators, Buller H.R., Cohen A.T. et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 357. - P. 1094-1104.
- 102.Brandjes D.P.M., Büller H.R., Heijboer H. et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 759-762.
- 103.Prandoni P., Lensing A.W.A., Prins M. et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial // Ann. Intern. Med. - 2004. - Vol. 141. - P. 249-256.
- 104.Partsch H., Flour M., Smith P.C. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the International Compression Club // Int. Angiol. - 2008. - Vol. 27. - P. 193-219.
- 105.Righini M., Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2008. - Vol. 14. - P. 408-413.
- 106.Philbrick J.T., Becker D.M. Calf deep venous thrombosis // Arch. Intern. Med. - 1988. - Vol. 148. - P. 2131-2138.
- 107.Decousus H., Epinat M., Guillet K. et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2003. - Vol. 9. - P. 393-397.
- 108.Blumenberg R.M., Barton E., Gelfand, M.L. et al. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis // J. Vasc. Surg. - 1998. - Vol. 27. - P. 338-343.
- 109.DiNisio M., Wichers I.M., Middeldorp A. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg // Cochrane Database Syst. Rev. - 2007. - Vol. 2: CD004982.
- 110.Warkentin T.E., Greinacher A (eds.) Heparin-induced Thrombocytopenia, 3rd edn, 2004. New York, Basel: marcel Dekker.

ГЛАВА 38. ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ И ЭКСПЕРТНЫЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Demosthenes G., Katritsis, Michael M. Webb-Peploe

РЕЗЮМЕ

В главе рассматриваются социально-экономические аспекты ССЗ. Прежде всего обсуждаются последние данные о связи между профессиональными факторами риска и болезнями сердца. В последующих разделах приведены рекомендации и инструкции по социально-экономической реабилитации пациентов после ССЗ или операций. Выпущенные кардиологическими обществами и другими организациями рекомендации и инструкции предназначены для помощи врачам в определении готовности пациента к возобновлению нормальной повседневной деятельности и возвращению на работу, особенно в случаях, когда работа связана с общественной безопасностью. Основные вопросы, которые обсуждаются в этой главе, касаются вождения личного автомобиля, а также грузового и пассажирского транспорта и возможности пациентов с ССЗ путешествовать самолетом. Проводится сравнение рекомендаций по вождению автомобиля, выпущенных Европейским и Канадским обществами кардиологов, и недавней модификации рекомендаций Американского кардиологического колледжа. Рекомендации по путешествиям воздушным транспортом были разработаны Канадским кардиологическим обществом и Американской авиакосмической медицинской ассоциацией и приводятся в соответствии с различными ССЗ. Национальными специализированными организациями, Объединением

европейских организаций по авиаперевозкам, Европейским агентством по авиационной безопасности и Международной организацией по гражданской авиации были выпущены инструкции по выдаче медицинских лицензий профессиональным пилотам.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

Связь между социально-экономическим статусом и ССЗ хорошо известна. Низкий социально-экономический статус и социальная депривация ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ, который может препятствовать карьерному росту и социальному благополучию [1-5]. В европейских странах ССЗ - основная причина социально-экономических различий в показателях смертности [6]. Понимание социальных последствий ССЗ крайне важно, так как низкий социально-экономический статус - потенциально обратимый фактор риска, влияющий на доступность и развитие современных, высокотехнологичных и дорогих методов лечения.

Причины наблюдаемого социально-экономического неравенства в показателях заболеваемости и смертности до конца не ясны. Среди его возможных объяснений выделяют характер работы и уровень образования. Полученное образование, профессиональный статус и неблагоприятные условия труда ассоциированы с повышенной частотой возникновения ИМ [7] и ХСН [4]. Также была установлена связь между низким социально-экономическим статусом и сниженными физическими возможностями пациентов с ИБС [5]. Неполная занятость и низкий доход также связаны с чувством неудовлетворенности работой и моральным истощением, которые служат предикторами ИБС [8]. Предполагаемые биологические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний:

- повышенная частота возникновения метаболического синдрома [9, 10];
- психологические факторы [11];
- нарушение автономной регуляции [12];
- повышение концентрации фибриногена [13];
- хроническое воспаление низкой степени выраженности [14].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ УСЛОВИЯ ТРУДА

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕ

Несмотря на негативные результаты исследований, ранее проводившихся в США [19, 20] и Японии [21], в настоящее время высокую психологическую нагрузку на работе (сочетание высоких требований, предъявляемых к работнику, и ограничение его свободы в принятии решений) рассматривают в качестве фактора риска развития ССЗ [15-18]. Данные наблюдений показывают, что при стрессах на работе риск их возникновения увеличивается в среднем на 50% [16], особенно в более молодой группе населения (19-55 лет). При профессиональной деятельности, связанной с высокими психологическими нагрузками, риск развития ИБС увеличивается в 1,8 раза [22]. Недавно ощущение несправедливости по отношению к ситуации на работе было признано независимым предиктором повышения частоты возникновения сердечно-сосудистых событий и других заболеваний [8].

РАБОТА СМЕНАМИ В РАЗНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

Во всем мире во многих областях промышленности становится все более распространенной работа по сменному графику, в которой занято около 22% населения промышленно развитых стран [23]. Существуют данные, свидетельствующие о существовании ассоциации между суточной работой и развитием ССЗ, особенно ИБС [23, 24]. Десинхронизация циркадных ритмов в связи с нарушением циклов сна и бодрствования предрасполагает к их возникновению, так как способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности и ожирения [25].

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ВРЕДНОСТИ

Установлена связь между производственным окружением, физическими факторами и развитием ССЗ.

ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ

Неблагоприятные последствия нахождения в прокуренных помещениях хорошо известны. После введения запрета на курение в общественных местах среди активных и пассивных курильщиков [26] отмечено снижение общего числа случаев госпитализаций по поводу ОКС (см. главу 17).

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВОЗДУХ ВЕЩЕСТВ

Установлена связь между повышенным содержанием в воздухе загрязняющих веществ, которое характерно для некоторых видов промышленности, горнодобывающей отрасли и сильно загрязненных центральных районов городов, и увеличением ССЗ и смертности. Вдыхание воздуха, содержащего загрязняющие вещества, влияет на ЧСС, сердечный ритм, сосудистый тонус, свертываемость крови и прогрессирование атеросклероза [27]. Наибольшую опасность, особенно в течение первого месяца после ИМ, представляют тонкодисперсные примеси и сажа (см. главу 17) [28]. К потенциальным механизмам токсического влияния загрязненного воздуха на сердечно-сосудистую систему относят активацию провоспалительных механизмов и образование активных форм кислорода, а также проникновение ультрамелких частиц в кровеносное русло, что может привести к возникновению аритмий и уменьшению сократимости сердца и коронарного кровотока [27].

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

В табл. 38.1 представлены факторы, для которых установлена причинно-следственная связь с развитием ССЗ [29, 30].

Таблица 38.1. Профессии и производственные условия, для которых установлена ассоциация с развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Пассивное курение*
Воздействие загрязняющих воздух веществ (тонкодисперсные примеси и сажа)
Профессиональные водители (особенно водители автобусов при интенсивном движении)
Рыбалка в арктических водах
Промышленное производство полимеров и бумажная промышленность
Тушение пожаров
Скотобойня
Интенсивный промышленный шум
Холодная вода (менее 18 °С) для лиц в возрасте старше 50 лет
Хроническое воздействие оксида углерода (CO)
Хроническое воздействие дисульфида углерода (CS ₂)
Хроническое воздействие диоксида углерода (CO ₂)

* Жирным шрифтом отмечены условия, для которых существуют надежные доказательства. Высказанные ранее опасения относительно воздействия низкочастотных магнитных полей оказались не обоснованными.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА И ОБЩЕСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ВВЕДЕНИЕ

Стратификация риска (т.е. оценка вероятности возникновения сердечно-сосудистого события в будущем) - основа правильного ведения пациентов с заболеваниями сердца. Она также важна для безопасного возобновления социальной и профессиональной жизни пациента после серьезного сердечно-сосудистого события или операции. Во-первых, она позволяет врачу оценить безопасность возвращения пациента к обычной повседневной активности и работе. Во-вторых, она особенно полезна при рассмотрении возможности устройства на работу, которая влияет на общественную безопасность. Пациенты с нарушениями функционального состояния сердца (особенно с аритмиями) могут частично или полностью потерять сознание, что угрожает как их собственной безопасности, так и, при определенных видах профессиональной и личной деятельности, общественной безопасности. Наиболее очевидный пример - вождение транспорта.

Проблему восстановления и реабилитации пациента обычно обсуждают в рекомендациях, т.е. систематически разрабатываемых национальными и международными кардиологическими обществами положениях, предназначенных для обеспечения надлежащей медицинской помощи при определенных клинических состояниях. Вопросы личной и общественной безопасности обсуждаются в нормативных документах, разработанных специализированным комитетом и кардиологическими обществами, и обладают большими полномочиями по сравнению с рекомендациями. Нормативные положения и законы, касающиеся получения прав на вождение личного автомобиля или грузового и пассажирского транспорта, на национальном уровне издают правительственные департаменты и агентства. Примером могут служить инструкции по медицинским стандартам, издаваемые каждые 6 мес Лицензионным агентством по вождению транспорта Великобритании (см. "On-line источники информации").

Вероятно, наиболее часто возникающие вопросы связаны с целесообразностью вождения автомобиля и использования воздушного транспорта как для частных нужд, так и в коммерческих целях. В отношении профессий, способных повлиять на общественную безопасность (например, управление тяжелой техникой на заводе), можно применять те же рекомендации, что и для вождения грузового и пассажирского транспорта.

ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАНСПОРТА

Частота возникновения аварий, обусловленных медицинскими причинами, точно неизвестна. Возникают трудности при получении данных об аритмиях как о причине аварий, связанные с проблемой регистрации таких событий в общей популяции. Тем не менее считают, что доля таких событий небольшая. По данным США и Канады, менее 5% аварий с участием грузового и пассажирского транспорта могут быть связаны с ССЗ [31-33]. Европейский опыт показывает, что связанные с аритмией эпизоды потери сознания составляют относительно небольшую долю несчастных случаев на дороге. Примерно 0,1% дорожных аварий происходит по медицинским причинам, и только 10-25% из них связаны с сердечно-сосудистыми событиями [31, 33].

На основании данных отчетов Европейского общества кардиологов [33, 34] можно выделить две группы водителей. Первая группа включает водителей мотоциклов, машин и других небольших транспортных средств с прицепом или без него. Вторая группа состоит из водителей транспортных средств массой более 3500 кг или средств для перевозок пассажиров с количеством посадочных мест более восьми (помимо водителя). Водителей такси, небольших автомобилей скорой помощи и других транспортных средств относят к промежуточной категории между обычным частным водителем и профессиональным водителем. Канадское кардиологическое общество [32] отличает частного водителя от водителя грузового и пассажирского транспорта по количеству проезжаемых километров в год (менее 36 тыс.), часов, ежегодно проведенных за рулем (менее 720), массы транспортного средства (менее 11 тыс. кг), а также того, служит ли оно источником средств для существования. Частота смертельных случаев при авариях с участием коммерческих транспортных средств (крупногабаритных или для перевозок пассажиров) в 3-4 раза выше по сравнению с обычными частными машинами [35].

В соответствии с инструкциями, риск проблем, связанных с вождением автомобиля, считают приемлемым при частоте событий около 20% в год или ниже для обычных водителей, и 2% - для профессиональных водителей [35]. В большинстве стран водители в возрасте старше 70 лет могут иметь права на профессиональное вождение, хотя в этом возрасте частота смерти от ИБС превышает 2% в год. В дальнейших разделах этой главы будут обсуждаться рекомендации по вождению транспортных средств при определенных ССЗ.

Следует отметить, что в разных странах Европы юридическая ответственность врачей различается. В Великобритании в соответствии с законодательством врач обязан уведомить Лицензионное агентство по вождению транспорта, если состояние пациента не соответствует требованиям, а в компетенцию последнего входит принятие дальнейшего решения.

ИНСТРУКЦИИ ПО ВОЗДУШНОМУ ТРАНСПОРТУ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПУТЕШЕСТВУЮЩИХ ВОЗДУШНЫМ ТРАНСПОРТОМ

Гипобарическая гипоксия (т.е. гипоксия вследствие сниженного парциального давления кислорода на высоте) - основная проблема для пациентов с ССЗ, путешествующих воздушным транспортом. Коммерческие самолеты летают на высоте до 8 тыс. футов (2438 м). Стандартное барометрическое давление на уровне моря составляет 760 мм рт.ст., а парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе составляет 149 мм рт.ст. В связи с этим P_{aO_2} составляет примерно 103 мм рт.ст. (13,7 кПа). На высоте 2438 м парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе снижается до 108 мм рт.ст., при этом P_{aO_2} снижается до 65 мм рт.ст. (8,7 кПа). При обычном давлении в кабине (при отсутствии заболеваний крови или полной резорбции воздуха в грудной клетке после операций на сердце, обычно занимающей 10-14 дней) кривая диссоциации нормального гемоглобина позволяет обеспечить насыщение артериальной крови кислородом до 90%. В ответ на гипобарическую гипоксию у здорового человека возникает небольшая тахикардия, которая приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. У пациентов с серьезными ССЗ (табл. 38.2) во время полета могут развиваться симптомы заболевания. Состояния, которые служат противопоказаниями к путешествию воздушным транспортом, были обобщены Медицинской аэрокосмической ассоциацией США [36]. Если использования воздушного транспорта избежать не удастся, то может потребоваться дополнительное применение кислорода. Тем не менее пациенты с ССЗ в стабильном состоянии и при отсутствии симптомов заболевания в покое, способные подняться на один лестничный пролет, могут путешествовать воздушным транспортом [37].

Таблица 38.2. Сердечно-сосудистые заболевания, служащие противопоказанием для полетов коммерческими авиалиниями

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Неосложненный ИМ в пределах 2-3 нед*.2. Осложненный ИМ в пределах 6 нед.3. Нестабильная стенокардия.4. ХСН (тяжелая, декомпенсированная).5. Неконтролируемая артериальная гипертензия.6. АКШ в пределах 10-14 дней.7. Цереброваскулярный эпизод в пределах 2 нед.8. Неконтролируемая ЖТ или НЖТ.9. Синдром Эйзенменгера**.10. Тяжелое симптоматическое поражение клапанов сердца. |
|---|

* Пациентам в стабильном состоянии после успешной реваскуляризации при помощи первичной ангиопластики путешествия самолетом могут быть разрешены уже через 1 нед после выписки.

** Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с цианотической врожденной СН могут хорошо переносить гипоксию в кабине самолета с использованием или без использования дополнительного кислорода [38, 39].

МЕДИЦИНСКОЕ ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЕ ПИЛОТОВ

Крушения воздушного транспорта регулярных авиалиний, связанные с медицинскими причинами, регистрируют крайне редко [40]. Последнее крушение самолета в Европе, причиной которого послужило сердечно-сосудистое событие, произошло 36 лет назад. С этого времени самолеты мировых авиалиний налетали около 0,75 миллиардов часов. В Европе воздушное сообщение регулировало Объединенное авиационное ведомство (Joint Aviation Authorities, JAA), которое в настоящее время выполняет только связующую функцию, а юрисдикция была передана Европейскому агентству безопасности полетов (см. "On-line источники информации").

Медицинские стандарты для экипажей самолетов сформулированы в главе 6 Приложения 1 Международной организации гражданской авиации [41]. Впервые они были опубликованы в 1947 г. Интерпретация основных рекомендаций Объединенного авиационного ведомства была опубликована в 1996 г. в качестве составляющей Европейского процесса гармонизации Объединенных авиационных требований [42]. Вероятно, новые стандарты Европейского агентства безопасности полетов, которые будут разработаны на основе этого материала, будут внедрены к 2012 г. Целевым мировым показателем фатальных крушений пассажирских самолетов по любой причине считают одно такое событие на 107 ч полета. Целевая частота крушений по медицинским причинам не должна превышать 1% (т.е. менее одного на 109 ч). Эту теоретическую цель можно достигнуть, если событие, приводящее к неспособности управлять самолетом, будет возникать у одного из членов экипажа (что противоречит экипажу, состоящему из одного человека) с частотой, не превышающей 1% в год (одно в сто лет). Эти данные известны под названием правила 1%. Их рассчитывают следующим образом. В одном году 8760 ч и частота события, составляющая 1% в год, соответствуют одному событию в 876 тыс. ч (около одного события за 106 ч). Если учесть, что критическими являются 10% времени полета (взлет, снижение, подъезд) и одно из ста событий, приводящих к невозможности управления самолетом, в критической фазе приводит к крушению (данные моделирования), то частота фатальных крушений самолета с несколькими пилотами в составе экипажа вследствие ССЗ возникает не чаще чем один раз в 109 ч. Это соответствует показателям смертности от сердечно-сосудистых причин среди мужчин в возрасте 65 лет (возраст ухода на пенсию по Объединенным авиационным требованиям) в Западной Европе. Тем не менее эти данные считают слишком жесткими [43]. Кроме того, подобные расчеты не применимы для экипажей, в составе которых только один пилот, так как в этом случае весь полет можно считать критической фазой и частота крушений будет совпадать с частотой событий. Математическое моделирование целевой частоты событий (правило 1%) - результат работы двух семинаров по авиационной кардиологии Великобритании и Европы [44-48]. Эти семинары - первая мировая попытка принятия решения, основанного на доказательствах. Позднее оно принято в США, Австралии и Канаде. Именно поэтому при стандартном риске профессиональным пилотам следует выдавать лицензию без ограничений (класс I рекомендаций Объединенного авиационного ведомства). Допуск к полетам пилотов, страдающих заболеваниями, разрешают только в случае, если риск сердечно-сосудистых событий составляет менее 1% в год, но они могут летать либо в качестве второго пилота, либо совместно со вторым пилотом - операционное ограничение с возможностью полетов в составе экипажа из нескольких человек (класс I). Для профессиональных полетов без второго пилота (рейсы, оплачиваемые собственнo пассажирами), при которых частота фатальных аварий практически совпадает с таковой случаяев резкой потери трудоспособности, частота крушений по медицинским причинам в идеале не должна превышать один случай на 107 ч полета (частота развития сердечно-сосудистых событий у мужчины в возрасте 45 лет). Для частных полетов (класс II рекомендаций Объединенного авиационного ведомства) частота крушений по всем причинам в 10-20 раз выше таковой для регулярных авиалиний (примерно один случай на 50 тыс. часов полета по сравнению с одним случаем на менее 1 млн часов полета). Несмотря на большую общую частоту событий при классе II, существуют общие черты как для класса I, так и для класса II. В ведомстве по гражданской авиации Великобритании были разработаны алгоритмы сертификации при специфических проблемах (medicalweb@srg.caa.co.uk). В 2006 и 2008 гг. Международная организация гражданской авиации обновила свои кардиологические стандарты и рекомендации (см. "On-line источники информации").

ОТДЕЛЬНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последующих разделах представлены существующие рекомендации при определенных ССЗ (для вождения - 1998 г.) [33]. Раздел по обморочным состояниям обновлен в 2004 г. [34]; по аритмиям - Американским кардиологическим колледжем в 1996 г. [31], а по ИБС - в 2007 г. [49, 32]. Раздел, касающийся путешествий воздушным транспортом, обновлен Канадским сердечно-сосудистым обществом (Canadian Cardiovascular Society, CCS) в 2004 г. [50] и Американской авиакосмической медицинской ассоциацией (US Aerospace Medical Association) в 2003 г. [36].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 17)

Существующие на сегодняшний день модели для стратификации риска пациентов с ИБС используют клиническую оценку, определение функции ЛЖ, оценку ишемии и объема поражения венечных артерий при ангиографии [51, 52]. Существуют некоторые методологические проблемы в схемах стратификации риска [53]. Кроме того, отсутствуют общепринятые пороговые границы определяющие высокий риск. В рекомендациях Европейского общества кардиологов [50] прогнозируемая ежегодная смертность от ССЗ более 2% расценивается как высокий риск, менее

1% - как низкий риск и 1-2% - как промежуточный риск. В рекомендациях Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов [52] за высокий риск принята прогнозируемая смертность более 3% в год. Для сравнения, у бессимптомных пациентов при определении риска при помощи SCORE (Систематическая оценка риска коронарных событий) высокий риск прогнозируют при расчетной ежегодной частоте событий более 0,5% [54].

Пациентам, получающим лечение по поводу стабильной ИБС, разрешено вождение личного, грузового и пассажирского транспорта (табл. 38.3). Также у пациентов со стабильной стенокардией отсутствуют противопоказания для путешествия воздушным транспортом при условии продолжения регулярного приема препаратов через соответствующие интервалы независимо от изменения временных поясов. Согласно рекомендациям Канадского сердечно-сосудистого общества [32], пациентам после эффективной ангиопластики разрешено вождение как личного автомобиля, так и грузового и пассажирского транспорта через 48 ч и семь дней соответственно после выполнения процедуры. Путешествия самолетом разрешают сразу же после процедуры. После АКШ основными ограничивающими факторами при планировании путешествий самолетом считают время, необходимое для резорбции воздуха из плевральной полости (от 10 дней до 2 нед), и стабильность грудины. Воздух в грудной полости после операции на высоте 2438 м расширяется на 25% и может вызвать баротравму. Аэрокосмическая медицинская ассоциация [37] предполагает, что после операции до разрешения на путешествия самолетом должно пройти по крайней мере десять дней, в то время как Канадское сердечно-сосудистое общество [34] предполагает, что короткие перелеты (менее 2 ч) безопасны уже через четыре дня после операции, если концентрация гемоглобина у пациента превышает 90 г/л.

Таблица 38.3. Рекомендации по управлению транспортными средствами для пациентов с ишемической болезнью сердца (Европейское общество кардиологов, 1998)

Диагноз	Дисквалифицирующий критерий: группа 1	Дисквалифицирующий критерий: группа 2
Стенокардия (стабильная или нестабильная)	Симптомы в покое или за рулем; управление автомобилем разрешается, когда все симптомы будут хорошо контролироваться	Любой анамнез и (или) лечение. Если бессимптомна и не требует приема антиангинальных препаратов, то возможно восстановление водительских прав в зависимости от результатов нагрузочной пробы
ИМ (АКШ, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика)	Отсутствуют, если отмечают клиническое восстановление (обычно через 4 нед после ИМ или АКШ, и через 1 нед после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики)	Не разрешено до того, как пройдет по крайней мере 6 нед после указанного события. Если симптомов нет и не требуется прием антиангинальных препаратов, то возможно восстановление водительских прав в зависимости от результатов нагрузочной пробы

Примечание. Группа 1 (частные водители) и группа 2 (профессиональные водители): нагрузочные пробы следует выполнять на велосипеде или тредмиле. Водители должны завершить три ступени протокола Брюса или его эквивалентов на фоне отмены антиангинальных препаратов на 48 ч. Кроме того, у них должны отсутствовать симптомы нарушения функций сердечно-сосудистой системы, такие как стенокардия, обморок, гипотензия, ЖТ и (или) смещение сегмента ST на ЭКГ (обычно более 2 мм или косонисходящий), которые по медицинским признакам можно интерпретировать как ишемию миокарда. При ИБС нагрузочные пробы необходимо выполнять через регулярные интервалы времени (обычно - ежегодно). Если для любого ССЗ требуется назначение медикаментозного лечения, то любой побочный эффект, который может повлиять на способность к вождению, может привести к дисквалификации.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 16)

У пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, существует риск внезапной смерти вследствие аритмии в течение последующих 1-2 лет, особенно после проведения тромболизиса или первичной ангиопластики. Риск ВСС (остановки сердца) у пациентов после недавно перенесенного ИМ наиболее высок в течение первых 30 дней [55]. К сожалению, исследований, результаты которых обладают надежным прогностическим значением (более 30%) и которые

позволяют обнаружить пациентов, предрасположенных к развитию желудочковых аритмий и внезапной смерти, не существует [56]. Рутинная имплантация кардиовертера-дефибриллятора через 8-40 дней после ИМ также не привела к положительным результатам [57]. В последние годы отмечают значительное улучшение показателей прогноза и времени восстановления после ИМ или нестабильной стенокардии в связи с использованием агрессивной тактики в медикаментозном и инвазивном лечении. После острой фазы пациентов следует полностью обследовать для стратификации риска. Решения о социально-экономической интеграции принимают на основании результатов тестов и последующего наблюдения. Трудности возникают при оценке влияния произошедшего ИМ на возвращение на работу в связи с зависимостью от большого количества социально-экономических и психологических факторов, таких как удовлетворенность работой, финансовая стабильность и собственное восприятие пациента своей нетрудоспособности [58]. Программы реабилитации пациентов с ССЗ (см. главу 25), предназначенные для улучшения физического и психологического состояния, способствуют снижению смертности, улучшению физического и эмоционального статуса, а также раннему возвращению к нормальной жизни [58]. Сразу же разрешаются ежедневные прогулки, и пациентам в стабильном состоянии без осложнений через 7-10 дней разрешается возобновить сексуальную жизнь с обычным партнером. Точное время возвращения на работу зависит от клинического состояния пациента и особенностей работы. В исследовании PAMI-II (первичная ангиопластика при ИМ), в котором ангиопластику выполняли пациентам с ИМ и низким риском, поощрялось возвращение на работу через 2 нед, и нежелательные события при применении этой стратегии не зарегистрированы [59]. Внедрение раннего инвазивного подхода у пациентов с нестабильной стенокардией также позволило проводить более быструю мобилизацию. Пациенты с нестабильной стенокардией после реваскуляризации, или у которых стабилизация состояния была достигнута другим способом, во многих случаях способны вернуться на работу, водить машину, путешествовать самолетом и выполнять другую обычную деятельность.

Вождение грузового и пассажирского транспорта разрешают через 1 мес после неосложненного острого эпизода (см. табл. 38.3), хотя пациентам в стабильном состоянии, которым выполняли первичную ангиопластику, можно раньше разрешить водить автомобиль. У пациентов, перенесших осложненный ИМ (потребовавший проведения реанимационных мероприятий и сопровождавшийся гипотензией, серьезными аритмиями, блокадой высокой степени или СН), разрешение на вождение автомобиля следует отложить на 3-4 нед после исчезновения симптомов. Согласно Канадскому сердечно-сосудистому обществу [32], пациенты с нестабильной стенокардией и (или) ИМ без подъема сегмента *ST*, которым была проведена эффективная ангиопластика, могут возобновить вождение как личного автомобиля, так и грузового и пассажирского транспорта через 48 ч и семь дней соответственно после процедуры. Что касается возвращения на работу водителей грузового и пассажирского транспорта после ИМ, то единого международного консенсуса не достигнуто. Одним из подходов (оценивали у водителей автобусов, перенесших ИМ в Канаде) [60] считают проведение каждому пациенту нагрузочной пробы с использованием ступенчатой нагрузки и сравнение достигнутых показателей с требуемыми для вождения. Показатели нагрузки на сердце во время вождения у водителей автобусов в Канаде в среднем составляли только половину таковых, полученных при выполнении нагрузочных проб. В связи с этим рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества разрешают возвращение на работу иногда уже через 1 нед после выписки из стационара, и наблюдаемый риск внезапного сердечно-сосудистого события, повлекшего за собой вред или смерть пассажиров, других участников дорожного движения или самого водителя, составил один случай на 50 тыс. лет вождения. На основании этого можно предположить, что если это допускается местным законодательством, то вождение грузового и пассажирского транспорта можно разрешать уже через 1 нед после выписки из стационара при условии соответствия показателей пациента определенным стандартам нагрузочных проб. Это недопустимо в некоторых европейских странах. Например, в Великобритании требуется 6-недельный период ожидания до того, как на основании удовлетворительных показателей нагрузочных проб восстановят водительские права. Путешествия самолетом у пациентов в стабильном состоянии, прошедших эффективное чрескожное вмешательство, могут быть разрешены уже через 1 нед после выписки, в то время как в осложненных случаях - только через 6 нед после события.

АРИТМИИ

У пациентов с бради- (см. главу 27) или тахикардиями (см. главы 28 и 30) может возникнуть внезапное нарушение или потеря сознания. Тахикардия или фибрилляция желудочков - наиболее частая причина остановки сердца вне стационара, регистрируемая в 75% случаев, в то время как причиной оставшихся 25% случаев служит брадикардия или асистолия [61]. Хотя желудочковые аритмии - наиболее частая причина внезапной смерти, нарушения проводимости и более благоприятные по течению наджелудочковые аритмии редко, но приводят к развитию обморочных

состояний и нарушают способность пациента водить машину или действовать при обстоятельствах, угрожающих безопасности. В табл. 38.4 представлены рекомендации Европейского общества кардиологов по вождению автомобилей пациентами с аритмиями.

Таблица 38.4. Рекомендации по управлению транспортными средствами для пациентов с аритмиями (Европейское общество кардиологов, 2004)

	Группа 1 (частные водители)	Группа 2 (профессиональные водители)
Аритмии		
Аритмии, лечение	До подтверждения эффективности лечения	До подтверждения эффективности лечения
Имплантируемый кардиостимулятор; успешная катетерная абляция	В течение 1 нед	При постановке электрокардиостимулятора до подтверждения его нормального функционирования. При абляции до подтверждения долгосрочной эффективности, обычно - в течение 3 мес
ИКД	Низкий риск, противоречивые мнения, тенденция к укорочению периода ограничения вождения	Постоянно
Нейрогенный обморок		
А. Вазовагальный		
Однократный (легкий)	Нет ограничений	Ограничения отсутствуют, если только обморок не возник во время деятельности, связанной с высоким риском
Тяжелый	До контроля симптомов	Постоянное ограничение до тех пор, пока не будет назначено эффективное лечение
В. Связанный с каротидным синусом		
Однократный (легкий)	Нет ограничений	Ограничения отсутствуют, если только обморок не возник во время деятельности, связанной с высоким риском
Тяжелый	До контроля симптомов	Постоянное ограничение до тех пор, пока не будет назначено эффективное лечение
С. Ситуационный		
Однократный (легкий)	Ограничения отсутствуют	Ограничения отсутствуют, если только обморок не возник во время деятельности, связанной с высоким риском
Тяжелый	Пока не будет назначено эффективное лечение	Постоянное ограничение до тех пор, пока не будет назначено эффективное лечение

Обморок неизвестной этиологии		
Однократный (легкий)	Ограничения отсутствуют, если только обморок не возник во время деятельности, связанной с высоким риском*	Пока не будет установлен диагноз и назначено эффективное лечение
Тяжелый	Пока не будет установлен диагноз и назначено эффективное лечение	Пока не будет установлен диагноз и назначено эффективное лечение

* Нейрогенные обмороки рассматривают как тяжелые, если они возникают очень часто или во время деятельности, характеризующейся высоким риском, или рецидивируют и непредсказуемы у пациентов высокого риска.

БРАДИАРИТМИИ И НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27)

Симптоматические брадиаритмии обычно служат показанием для установки постоянного электрокардиостимулятора. При отсутствии симптомов она обычно не требуется, и пациенты могут водить машину до тех пор, пока у них не возникнут симптомы. БНПГ и других пучков не считают показанием к установке электрокардиостимулятора, но ее обнаружение должно способствовать поиску серьезных заболеваний сердца или более высокой степени блокады. При их отсутствии допустимо вождение грузового и пассажирского транспорта.

ПОСТОЯННЫЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРЫ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 27)

У пациентов с электрокардиостимуляторами возникновение симптоматической брадикардии маловероятно; и если симптомы возвращаются, то они редко служат следствием нарушения работы электрокардиостимулятора. После установки электрокардиостимулятора до возобновления вождения должно пройти определенное время. Это необходимо для того, чтобы убедиться в стабильности работы устройства. Обычным водителям может потребоваться от одного дня до 1 нед, а для профессионалов время определяется подтверждением нормальной работы электрокардиостимулятора (до 4 нед; см. табл. 38.4). Кроме того, такие пациенты могут путешествовать самолетом через 1 нед после установки электрокардиостимулятора или смены его батареек.

НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 28)

Данных о частоте развития обморочных состояний, вызванных НЖТ и повлекших за собой автомобильные аварии, не существует, но можно предположить, что она очень низкая. Пациентов с ФП и ТП следует обследовать с целью диагностики ССЗ, послуживших причиной возникновения аритмии, и назначения соответствующего лечения. Вождение автомобиля возможно при полноценном контроле ЧСС без эпизодов нарушения сознания. Мультифокальная предсердная тахикардия обычно связана с тяжелым метаболическим или легочным заболеванием. Пациентов с такой аритмией не следует считать соответствующими требованиям профессионального вождения, если только не установлено заболевание, послужившее причиной развития аритмии, и не назначено соответствующее лечение.

Хотя ожидаемая продолжительность жизни пациентов с синдромом WPW и другими НЖТ обычно достаточна. Примерно у 25% больных, направленных на ЭФИ, регистрируют, по крайней мере, один обморочный эпизод [62]. Существуют данные о том, что катетерную абляцию следует рекомендовать всем пациентам с симптоматическими аритмиями, характеризующимися преждевременным возбуждением [63]. Пациенты с тахикардией по типу *re-entry* в связи с существованием дополнительного пути проведения, или узловой АВ-тахикардией по типу *re-entry*, могут водить машину после проведения эффективной абляции, так как риск рецидива аритмии низкий.

ТАХИКАРДИЯ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 30)

Группа пациентов, предрасположенных к возникновению жизнеугрожающих аритмий, неоднородна. Они различаются по широкому спектру заболеваний, лежащих в основе аритмий,

начиная от кардиомиопатий и заканчивая абсолютно нормальными показателями сердечно-сосудистой системы, что характерно для некоторых наследственных заболеваний, известных как каналопатии, которые обычно служат причиной развития идиопатической фибрилляции желудочков или необъяснимой остановки сердца. У большинства больных (более 90%), перенесших остановку сердца, присутствует ИБС, хотя менее чем у половины из них (20-30%) развился острый ИМ [61]. Пациенты с желудочковыми тахикардиями имеют значительный риск рецидива, но исследований, обладающих хорошей прогностической ценностью (за исключением определения ФВ ЛЖ), которая позволила бы выделить больных, предрасположенных к внезапной смерти, не существует [56]. Именно поэтому современное лечение большинства случаев длительной ЖТ и фибрилляции желудочков включает установку ИКД. Исключение составляют пациенты с идиопатической ЖТ без симптомов нарушения сознания. Если функция ЛЖ и состояние венечных артерий у них соответствует норме, нет данных об аритмогенной кардиомиопатии (дисплазии) ПЖ или другой сердечно-сосудистой патологии, то прогноз можно считать благоприятным и зачастую успешным является проведение катетерной абляции. Вероятно, если во время эпизодов аритмии у пациента нет симптомов нарушения сознания, то и в будущем подобные эпизоды также будут переноситься хорошо. Именно поэтому у отдельных пациентов период запрета на вождение может быть короче после проведения катетерной абляции и начала лечения β -адреноблокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов.

В исследовании AVID (Антиаритмические препараты против имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов) [64] пациентам, которым ранее проводили реанимационные мероприятия в связи с эпизодом желудочковых тахикардий, в среднем через 9 мес после включения рассылали опросник по вождению. Его заполнили 758 пациентов (83%), из них в течение года до эпизода желудочковой тахикардии машину водили 627 человек. В дальнейшем опросники заполняли каждые 6 мес. Вождение автомобиля 57% пациентов возобновили в пределах 3 мес после рандомизации, 78% - в течение 6 мес и 88% - в пределах 12 мес, при этом 25% пациентов проезжали более 100 миль в неделю. Во время вождения автомобиля у 2% пациентов возник обморок, у 11% наблюдалось головокружение или сердцебиение, потребовавшие остановки, и у 22% возникшее головокружение или сердцебиение не привело к остановке автомобиля. 8% из 295 человек во время вождения автомобиля ощутили разряд ИКД. После возобновления вождения 50% пациентов попали хотя бы в одну аварию за 1619 пациентов-лет наблюдения (3,4% на пациента в год). Только 11% аварий предшествовали симптомы возможной аритмии (0,4% на пациента в год). Именно поэтому, хотя у пациентов высокого риска во время вождения возникают эпизоды аритмии, аварии происходят с более низкой частотой, чем среднегодовая частота аварий в общей популяции водителей в США (7,1%).

ОБМОРОК (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 26)

Обморок - редкая причина дорожных аварий. В анонимном исследовании пациенты с обморочными состояниями отмечали развитие обморока во время вождения в 3% случаев, но только в 1% случаев за этим последовала авария. При этом только 9% больных, которым вождение автомобиля запрещено, прекратили его водить из-за обмороков [65]. Обмороки, вызванные аритмией, были обсуждены в предыдущем разделе. При нейрогенных обмороках решение о разрешении вождения автомобиля должно быть основано на тяжести и этиологии эпизодов (см. табл. 38.4). Лечение обмороков, причиной которых служит синдром удлиненного интервала Q-T (см. главу 9), синдром Бругада или другие виды каналопатий, ассоциированные с фибрилляцией желудочков, состоит в установке ИКД (см. главу 30). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) от 1996 г., пациенты с синдромом удлиненного интервала Q-T и отсутствием или наличием симптомов в анамнезе и их исчезновением на фоне лечения могут возобновить вождение автомобиля после 6-месячного бессимптомного интервала [31]. Канадское сердечно-сосудистое общество разрешает управление грузовым транспортом при годовом риске внезапной нетрудоспособности в связи с указанными заболеваниями 1% и менее [32]. В табл. 38.4 представлены рекомендации Европейского общества кардиологов (2004) [35] по готовности и способности к вождению автомобиля.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОВЕРТЕРЫ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 30)

В 1996 и 1998 гг. Американская ассоциация кардиологов [31] и Европейское общество кардиологов [33] соответственно опубликовали научные положения, содержащие рекомендации по вождению для пациентов после установки ИКД по поводу эпизода жизнеугрожающей аритмии, т.е. в качестве вторичной профилактики. Согласно этим рекомендациям, управление автомобилем запрещено в течение первых 6 мес после установки ИКД. Указанные рекомендации основаны на том факте, что риск повторного эпизода снижается по экспоненциальной кривой с наибольшими шансами

развития повторного эпизода аритмии непосредственно после начального события. Через 3 мес кривая значительно уплощается и через 6 мес становится прямой. В 2007 г. Американская ассоциация кардиологов [50] обновила рекомендации для пациентов, которым устанавливают ИКД, так как их относят к группе риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, т.е. в них была включена первичная профилактика внезапной сердечной смерти (табл. 38.5). Рекомендации для пациентов, у которых ИКД был установлен для вторичной профилактики, не изменялись. Пациенты, которым ИКД устанавливали для первичной профилактики, должны воздержаться от управления личным автомобилем по крайней мере в течение 1 нед, чтобы произошло полное восстановление после процедуры имплантации. После этого при отсутствии симптомов аритмии управление автомобилем разрешается. Если ожидается поездка по высокоскоростной автомагистрали или на длинную дистанцию, то желательно, чтобы пациента сопровождал еще один водитель. Если после установки ИКД произошел разряд дефибриллятора для купирования эпизода аритмии, сопровождавшегося обмороком или без него, то пациентам следует воздержаться от управления автомобилем в последующие 6 мес. Для водителей грузового транспорта, проводящих за рулем значительно больше времени, а также для водителей пассажирского транспорта, риск причинения вреда другим участникам дорожного движения вследствие обморока или предобморочного состояния, связанного с разрядом ИКД, значительно увеличивается. Именно поэтому вождение грузового и пассажирского транспорта после установки ИКД запрещено. В руководстве рабочей группы по управлению транспортными средствами пациентами с ИКД приведены схожие рекомендации. Управление автомобилем при установке ИКД в качестве первичной профилактики разрешают через 4 нед после процедуры при условии подтверждения нормального функционирования устройства. В качестве вторичной профилактики вождение запрещают в течение 3 мес после эпизода аритмии. Для пациентов, отказавшихся от установки ИКД, ограничение управлением личным автомобилем не предусмотрено, если ИКД рекомендован в качестве первичной профилактики. В то же время в случаях, когда ИКД используют для вторичной профилактики, предусмотрен запрет на управление автомобилем в течение 7 мес. Профессиональное вождение не разрешено в обоих случаях. Краткое изложение рекомендаций Европейской ассоциации аритмологов по вождению автомобиля приведено в табл. 38.6 [66].

Таблица 38.5. Рекомендации по управлению транспортными средствами для пациентов с ишемической болезнью сердца (Американская ассоциация кардиологов, Общество по сердечному ритму, 2007)

Тип вождения	Показание	Ограничение вождения
Частный автомобиль	Первичная профилактика	Восстановление после имплантации (по крайней мере 1 нед)
	Вторичная профилактика	6 мес
Грузовой автомобиль	Первичная профилактика	Не могут получить права на управление транспортным средством
	Вторичная профилактика	Не могут получить права на управление транспортным средством

Примечание. Пациентов, которым ИКД был имплантирован для первичной профилактики и получающие соответствующее лечение по поводу ЖТ и фибрилляции желудочков (особенно с симптомами гипоперфузии мозга), следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вождению, опубликованными ранее для пациентов, которым ИКД был установлен для вторичной профилактики.

Таблица 38.6. Рекомендации Европейской ассоциации по сердечному ритму по управлению транспортными средствами пациентами с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором

	Ограничения по вождению частного транспорта	Ограничения по вождению грузового и пассажирского
--	---	---

		транспорта
Имплантация ИКД для вторичной профилактики	3 мес	Постоянно
Имплантация ИКД для первичной профилактики	4 нед	Постоянно
После срабатывания ИКД по соответствующему поводу	3 мес	Постоянно
После срабатывания ИКД по несоответствующему поводу	До того, как будут приняты меры для предотвращения срабатывания по несоответствующему поводу	Постоянно
После замены ИКД	1 нед	Постоянно
После замены проводников	4 нед	Постоянно
Пациенты, отка-завшиеся от имплантации ИКД для первичной профилактики	Нет ограничений	Постоянно
Пациенты, отказавшиеся от имплантации ИКД для вторичной профилактики	7 мес	Постоянно

Разработке большинства рекомендаций препятствует недостаток надежных данных, отражающих действительный риск срабатывания ИКД во время управления автомобилем. Хотя в литературе отсутствует информация о симптомах, которые испытывают пациенты во время срабатывания ИКД, в исследованиях по установке ИКД с целью первичной профилактики частоту несоответствующих срабатываний можно использовать в качестве суррогатного маркера риска при управлении автомобилем у пациентов с ИКД. Ранние исследования сообщали о высокой частоте ненужных срабатываний ИКД. В исследовании CABG-Patch [67] разряд в течение одного года наблюдения получили 50% пациентов; в исследовании MADIT I [68] срабатывание устройства регистрировали у 60% пациентов за два года наблюдения. В современной практике частота несоответствующих срабатываний ИКД значительно ниже. В табл. 38.7 представлены исследования, по результатам которых была опубликована информация о частоте срабатывания ИКД, установленного для первичной профилактики. В настоящее время сообщается о значительно более редком срабатывании ИКД. В исследовании AVID в подгруппе пациентов с ИКД [64] в 8% случаев сообщалось о срабатывании устройства во время управления автомобилем. Недавно в исследовании TOVA (Triggers of Ventricular Arrhythmias) [70] были проанализированы данные по привычкам вождения и срабатываниям ИКД у 1188 пациентов. Из них 80% управляли своим автомобилем по крайней мере один раз в неделю (75% пациентов делали это в течение 6 мес после имплантации). За средний период наблюдения, который составлял 562 дня, по данным о срабатывании ИКД во время управления автомобилем было зарегистрировано 193 разряда в связи с ЖТ или фибрилляцией желудочков. Таким образом, частота срабатывания ИКД в связи с ЖТ или фибрилляцией желудочков составила один эпизод на 25 116 человеко-часов управления автомобилем. Интересно, что среди семи пациентов, у которых произошло срабатывание ИКД в связи с ЖТ или фибрилляцией желудочков во время управления автомобилем, только в одном случае это привело к аварии. Этот факт указывает на относительную неточность в оценке действительной ценности рекомендаций и дает основание практикующим врачам принимать решение индивидуально в каждом конкретном случае. Неспособность управлять автомобилем сильно ограничивает, затрудняет устройство на работу, получение образования и уменьшает

разнообразие досуга. 59% управляющих автомобилем участников исследования AVID [64] расценили ограничения в вождении как значительно затрудняющие повседневную активность, при этом 39% были единственными водителями в семье. Решение о запрете на управление автомобилем следует принимать после тщательной оценки всех факторов. В некоторых исследованиях отмечено, что многие пациенты отказываются следовать медицинским рекомендациям, если они не подкреплены требованиями законодательства. Они продолжают управлять автомобилем после установки ИКД по поводу подтвержденного эпизода желудочковой аритмии.

Таблица 38.7. Частота разрядов имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в исследованиях по первичной профилактике

Исследование	MADIT II [69]	DEFINITE [70]	SCD-HeFT [71]
Пациенты с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором	719	229	829
Период наблюдения, мес	20	29	45
Ежегодная смертность, %	8,5	4	5,8
Частота разрядов у пациентов в год, %			
по соответствующему поводу	14,1*	7,4	5,1
без соответствующего повода	6,9*	8,8	2,4

* Приведены в более поздних отчетах.

Для пациентов с ИКД в стабильном состоянии риск путешествий самолетом низкий, хотя по рекомендациям Канадского сердечно-сосудистого общества следует воздерживаться от путешествий самолетом в течение 1 мес после последнего срабатывания устройства, ассоциированного с тяжелым предобморочным состоянием либо обмороком. Взаимодействие электронных приборов самолета или устройств для обеспечения безопасности аэропорта с ИКД крайне маловероятно. Недавно была обнаружена редко возникающая возможность возникновения неполадок в работе ИКД при воздействии космической радиации, которая наиболее ощутима на больших высотах и рядом с полюсами [73].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ПОРАЖЕНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В табл. 38.8 суммированы инструкции Европейского общества кардиологов для больных с СН, кардиомиопатиями, поражениями клапанов и другими ССЗ. Пациентам с большинством этих заболеваний управление личным транспортным средством и путешествия самолетом с применением или без применения кислорода разрешено (см. табл. 38.2). Управление грузовым транспортом разрешено пациентам с ФВ ЛЖ более 40%, хотя более соответствующим считают значение 35% (пограничный показатель для показаний к установке ИКД). Согласно Канадскому сердечно-сосудистому обществу [32], пациенты после трансплантации сердца могут управлять грузовым и пассажирским транспортом через 6 мес после выписки при ФВ ЛЖ более 35% и отсутствии признаков ишемии миокарда. Пациентов, соответствующих критериям постановки устройства для механической поддержки ЛЖ, к управлению транспортными средствами не допускают [32].

Таблица 38.8. Рекомендации по вождению для пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (Европейское общество кардиологов, 1998)

Диагноз	Дисквалифицирующий критерий: группа 1	Дисквалифицирующий критерий: группа 2
---------	---------------------------------------	---------------------------------------

Артериальная гипертензия (см. главу 13)	Нет (при отсутствии других дисквалифицирующих заболеваний)	Систолическое АД выше 180 мм рт.ст. и (или) диастолическое АД выше 100 мм рт.ст. в покое
Аневризма аорты, включая синдром Марфана (см. главу 31)	Нет (при условии отсутствия других дисквалифицирующих заболеваний)	Диаметр аорты более 5,0 см. После удовлетворительных результатов лечения и при отсутствии других дисквалифицирующих заболеваний возможна выдача (восстановление) водительских прав
СН (см. главу 23)	Симптомы в покое или за рулем. Вождение автомобиля может быть разрешено при подборе эффективного лечения, на фоне которого симптомы отсутствуют	Сохранение симптомов. При их отсутствии выдача (восстановление) водительских прав разрешается, если при контрастной ангиографии (или эквивалентных исследованиях) ФВ ЛЖ превышает 0,40, отсутствует дисквалифицирующая аритмия (см. ниже) и определено соответствие критериям по результатам нагрузочных проб
Трансплантация сердца и (или) легких (см. главу 23)	Сохранение симптомов. При их отсутствии выдача (восстановление) водительских прав разрешается, если определено соответствие требованиям по аритмиям и результатам нагрузочных проб	-
Заболевания клапанов сердца, включая хирургические операции на клапанах (см. главу 21)	Нет (при условии отсутствия других дисквалифицирующих заболеваний)	Сохранение симптомов. При отсутствии симптомов выдача (восстановление) водительских прав разрешается при отсутствии других дисквалифицирующих заболеваний и системных тромбозов в анамнезе. После церебральных или системных тромбозов на фоне антикоагулянтной терапии выдача (восстановление) водительских прав не разрешается
Врожденные пороки сердца (см. главу 10)	Нет (при отсутствии других дисквалифицирующих заболеваний)	Любой сочетанный или тяжелый порок. При нетяжелых пороках и пороках после эффективной коррекции выдача (восстановление) водительских прав разрешается, если отсутствуют другие дисквалифицирующие заболевания
Гипертрофическая кардиомиопатия (см. главу 18)	Нет (при отсутствии других дисквалифицирующих заболеваний)	Сохранение симптомов. Выдача (восстановление) водительских прав бессимптомным пациентам разрешается, если отсутствует семейный анамнез внезапной смерти кардиомиопатического генеза, при ХМ не зарегистрированы эпизоды ЖТ и при нагрузочных пробах не отмечены эпизоды гипотензии

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих в пользу существования причинно-следственной связи между социально-экономическими факторами и ССЗ. Последние, служащие основной причиной заболеваемости и смертности в европейской популяции, несомненно, имеют важное социальное значение и поэтому требуют разработки новых мер профилактики и стратегий лечения. Работа с высокой психологической нагрузкой, в загрязненных условиях и сменный график ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ.

Международными и национальными кардиологическими обществами, в том числе Европейским обществом кардиологов, были опубликованы инструкции и рекомендации по вопросам социальной интеграции пациентов после серьезного ССЗ и (или) операции на сердце, но рекомендации значительно различаются в разных странах, содержат неполную информацию и устаревают в свете новых данных. Для Европы необходимо создание систематически обновляющегося руководства, в котором были бы сбалансированы вопросы нормального существования пациента и общественной безопасности. Его примером могут быть рекомендации Объединенного авиационного ведомства и Европейского авиационного агентства по безопасности (European Aviation Safety Agency, EASA) по авиационному транспорту и рекомендации Европейского общества кардиологов по управлению автомобилем. Необходимо учитывать два важных момента. Во-первых, очевидно, что сведение риска к нулю невозможно, что и не требуется регламентирующим законодательством. Во-вторых, на вопрос о приемлемом риске на основании имеющихся научных данных зачастую невозможно ответить, поэтому его величина определяется консенсусом. Личные права включают понятие персонального риска, но могут противоречить праву общества на самозащиту от нанесения вреда. Такая стратегия должна казаться справедливой всем, кто понимает, что ограничение общественного интереса приведет к ограничению личной свободы, безопасности на работе и благосостояния. Некоторые опубликованные рекомендации по управлению автомобилем и путешествиям самолетом имеют уровень доказательности C, т.е. они выработаны общими усилиями, мнением экспертов и (или) подтверждаются данными небольших исследований или регистров. Именно поэтому безапелляционный подход неоправдан. Достижение баланса между личной свободой и защитой общественных интересов требует больших усилий, а также постоянного обсуждения и обновления данных.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы благодарим доктора Mark Anderson за рецензирование этой рукописи.

ON-LINE-ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

European Aviation Safety Agency (EASA): <http://www.easa.eu/>

International Civil Aviation Organization (ICAO) publications: <http://www.icao.int>

Joint Aviation Authorities (JAA): <http://www.jaat.eu>.

UK Driver and Vehicle Licensing Agency (DVLA): <http://www.dvla.gov.uk>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary // Eur Heart J. - 2004. - N. 25. - P. 2054-2072.
2. Epstein A.E., Baessler C.A., Curtis A.B. et al. American Heart Association; Heart Rhythm Society. Addendum to 'Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations: a medical/scientific statement from the American Heart Association and the North American Society of Pacing and Electrophysiology': public safety issues in patients with implantable defibrillators: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Rhythm Society // Circulation. - 2007. - N. 115. - P. 1170-1176.
3. Joy M. The application of evidence based medicine to employment fitness standards: the transportation industries with special reference to aviation. Evidence Based Cardiology, 3rd edn. Oxford: Wiley-Blackwell.
4. Petch M.C. Driving and heart disease // Eur Heart J. - 1998. - N. 19. - P. 1165-1177.
5. Schnall P., Belkic K., Landsbergis P., Baker D. The Workplace and Cardiovascular Disease. Occupational Medicine: State of the Art Reviews, Vol. 15. - Philadelphia, PA: Hanley and Belfus, Inc, 2000.

6.Vijgen J., Botto G., Camm A.J. et al. Consensus Statement of the European Heart Rhythm Association: Updated Recommendations for Driving of Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. - Europace, 2009.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Marmot M.G., Bosma H., Hemingway H. et al. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence // *Lancet*. - 1997. - N. 350. - P. 235-239.
- 2.González M.A., Rodríguez Artalejo F., Calero J.R. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993 // *Int. J. Epidemiol.* - 1998. - N. 27. - P. 350-358.
- 3.Salomaa V., Niemela M., Miettinen H. et al. Relationship of socioeconomic status to the incidence and prehospital, 28-day, and 1-year mortality rates of acute coronary events in the FINMONICA myocardial infarction register study // *Circulation*. - 2000. - N. 101. - P. 1913-1918.
- 4.Schaufelberger M., Rosengren A. Heart failure in different occupational classes in Swede // *Eur. Heart J.* - 2007. - N. 28. - P. 212-218.
- 5.Cohen B., Vittinghoff E., Whooley M. Association of socioeconomic status and exercise capacity in adults with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study) // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - N. 101. - P. 462-466.
- 6.Avendano M., Kunst A.E., Huisman M. et al. Socioeconomic status and ischaemic heart disease mortality in 10 western European populations during the 1990 // *Heart*. - 2006. - N. 92. - P. 461-467.
- 7.Huisman M., Van Lenthe F., Avendano M. et al. The contribution of job characteristics to socioeconomic inequalities in incidence of myocardial infarction // *Soc. Sci. Med.* - 2008. - N. 66. - P. 2240-2252.
- 8.De Vogli R., Ferrie J.E., Chandola T. et al. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study // *J. Epidemiol. Community Health*. - 2007. - N. 61. - P. 513-518.
- 9.Marmot M.G., Shipley M.J., Hemingway H. et al. Biological and behavioural explanations of social inequalities in coronary heart disease: the Whitehall II study // *Diabetologia*. - 2008. - N. 51. - P. 1980-1988.
- 10.Sánchez-Chaparro M.A., Calvo-Bonacho E., González-Quintela A. et al. Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment (ICARIA) Study Group. Occupation-related differences in the prevalence of metabolic syndrome // *Diabetes Care*. - 2008. - N. 31. - P. 1884-1885.
- 11.Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies // *BMJ*. - 1999. - N. 318. - P. 1460-1467.
- 12.Hemingway H., Shipley M., Brunner E. et al. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study // *Circulation*. - 2005. - N. 111. - P. 3071-3077.
- 13.Kudielka B.M., Bellingrath S., von Känel R. Circulating fibrinogen but not D-dimer level is associated with vital exhaustion in school teachers // *Stress*. - 2008. - N. 11. - P. 250-258.
- 14.Engström G., Hedblad B., Rosvall M. et al. Occupation, marital status, and low-grade inflammation: mutual confounding or independent cardiovascular risk factors? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. - N. 26. - P. 643-648.
- 15.Belkic K.L., Landsbergis P.A., Schnall P.L. et al. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? // *Scand. J. Work Environ. Health*. - 2004. - N. 30. - P. 85-128.
- 16.Kivimäki M., Virtanen M., Elovainio M. et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease - a meta-analysis // *Scand. J. Work Environ. Health*. - 2006. - N. 32. - P. 431-442.
- 17.Kuper H., Marmot M. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II Study // *J. Epidemiol. Community Health*. - 2003. - N. 57. - P. 147-153.
- 18.Chandola T., Britton A., Brunner E. et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? // *Eur. Heart J.* - 2008. - N. 29. - P. 640-648.
- 19.Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. et al. Does job strain increase the risk for coronary heart disease or death in men and women? The Framingham Offspring Study // *Am. J. Epidemiol.* - 2004. - N. 159. - P. 950-958.
- 20.Lee S., Colditz G., Berkman L. et al. A prospective study of job strain and coronary heart disease in US women // *Int. J. Epidemiol.* - 2002. - N. 31. - P. 1147-1153.

- 21.Kobayashi Y., Hirose T., Tada Y. et al. Relationship between two job stress models and coronary risk factors among Japanese part-time female employees of a retail company // J. Occup. Health. - 2005. - N. 47. - P. 201-210.
- 22.Kivimäki M., Theorell T., Westerlund H. et al. Job strain and ischaemic disease: does the inclusion of older employees in the cohort dilute the association? The WOLF Stockholm Study // J. Epidemiol. Community Health. - 2008. - N. 62. - P. 372-374.
- 23.Mosendane T., Mosendane T., Raal F.J. Shift work and its effects on the cardiovascular system // Cardiovasc. J. Afr. - 2008. - N. 19. - P. 210-215.
- 24.Knutsson A. Health disorders of shift workers // Occup. Med. (Lond). - 2003. - N. 53. - P. 103-108.
- 25.Ha M., Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease // J. Occup. Health. - 2005. - N. 47. - P. 89-95.
- 26.Pell J.P., Haw S., Cobbe S. et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. - 2008. - N. 359. - P. 482-491.
- 27.Simkhovich B.Z., Kleinman M.T., Kloner R.A. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 52. - P. 719-726.
- 28.Chuang K.J., Coull B.A., Zanobetti A. et al. Particulate air pollution as a risk factor for ST-segment depression in patients with coronary artery disease // Circulation. - 2008. - N. 118. - P. 1314-1320.
- 29.Steenland K., Fine L., Belkić K. et al F. Research findings linking workplace factors to CVD outcomes // Occup. Med. - 2000. - N. 15. - P. 7-68.
- 30.Röösli M., Egger M., Pfluger D. et al. Cardiovascular mortality and exposure to extremely low frequency magnetic fields: a cohort study of Swiss railway workers // Environ. Health. - 2008. - N. 7. - 35 p.
- 31.Epstein A.E., Miles W.M., Benditt D.G. et al. Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations. A medical/scientific statement from the American Heart Association and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. - 1996. - N. 94. - P. 1147-1166.
- 32.Simpson C., Dorian P., Gupta A. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference. Assessment of the cardiac patient for fitness to drive: drive subgroup executive summary // Can. J. Cardiol. - 2004. - N. 20. - P. 1314-1320.
- 33.Petch M.C. Driving and heart disease // Eur. Heart. J. - 1998. - N. 19. - P. 1165-1177.
- 34.Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary // Eur. Heart J. - 2004. - N. 25. - P. 2054-2072.
- 35.Petch M.C. Heart disease, guidelines, regulations, and the law // Heart. - 2002. - N. 87. - P. 472-479.
- 36.Aerospace Medical Association Medical Guidelines Task Force. Medical Guidelines for Airline Travel, 2nd edn // Aviat. Space Environ. Med. - 2003. - N. 74. - Vol. 5. - P. 1-19.
- 37.Joy M. Cardiovascular disease and airline travel // Heart. - 2007. - N. 93. - P. 1507-1509.
- 38.Broberg C.S., Uebing A., Cuomo L. et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines // Heart. - 2007. - N. 93. - P. 1599-1603.
- 39.Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M. et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease) Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - N. 52. - P. 143-263.
- 40.Bennett G. Medical-cause accidents in commercial aviation // Eur. Heart J. - 1992. - N. 13. - P. 13-15.
- 41.ICAO. Annex 1. Personnel Licensing, 10th edn. - Montreal, 2006. ICAO. www.icao.int.
- 42.Joint Aviation Authorities. Joint Aviation Requirements for Flight Crew Licensing. Part 3 Medical, 2006. Hoofddorp: Joint Aviation Authorities. www.jaat.eu.
- 43.Mitchell S.J., Evans A.D. Flight safety medical incapacitation risk of airline pilots // Aviat. Space Environ. Med. - 2004. - N. 75. - P. 260-268.

44. Joy M., Bennett G. The first United Kingdom Workshop in Aviation Cardiology // Eur. Heart J. - 1984. - N. 5. - P. 1-164.
45. Joy M., Bennett G. The second United Kingdom Workshop in Aviation Cardiology // Eur. Heart J. - 1988. - N. 9. - P. 1-179.
46. Joy M. The First European Workshop in Aviation Cardiology // Eur. Heart J. - 1992. - N. 13. - P. 1-175.
47. Joy M. The Second European Workshop in Aviation Cardiology // Eur. Heart J. - 1999. - N. 1. - P. 1-136.
48. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk factors in the context of aircrew certification // Eur. Heart J. - 1992. - N. 13. - P. 16-20.
49. Epstein A.E., Baessler C.A., Curtis A.B. et al. American Heart Association; Heart Rhythm Society. Addendum to "Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations: a medical/scientific statement from the American Heart Association and the North American Society of Pacing and Electrophysiology": public safety issues in patients with implantable defibrillators: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Rhythm Society // Circulation. - 2007. - N. 115. - P. 1170-1176.
50. Ross D., Essebag V., Sestier F. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference. Assessment of the cardiac patient for fitness to fly: flying subgroup executive summary // Can. J. Cardiol. - 2004. - N. 20. - P. 1321-1323.
51. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2006. - N. 27. - P. 1341-1381.
52. Fraker T.D. Jr., Fihn S.D. 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - N. 50. - P. 2264-2274.
53. Hense W.H. Risk factor scoring for coronary heart disease // BMJ. - 2003. - N. 327. - P. 1238-1239.
54. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. - 2003. - N. 24. - P. 1601-1610.
55. Adabag S., Therneau T.M., Gersh B.J. et al. Sudden death after myocardial infarction // JAMA. - 2008. - N. 300. - P. 2022-2029.
56. Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention // Heart Rhythm. - 2008. - N. 5. - P. 1-21.
57. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. et al. on behalf of the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 2004. - N. 351. - P. 2481-2488.
58. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - N. 50. - P. 1-157.
59. Grines C.L., Marsalese D.L., Brodie B. et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - N. 31. - P. 967-972.

- 60.Kavanagh T., Matosevic V., Thacker L. et al. On-site evaluation of bus drivers with coronary heart disease // J. Cardiopulm. Rehabil. - 1998. - N. 18. - P. 209-215.
- 61.Camm A.J., Katritsis D. Risk stratification of patients with ventricular arrhythmias. In Zipes DP, Jalife J (eds.) Clinical Electrophysiology. From Cell to Bedside. - Philadelphia, PA: Saunders, 2000. - P. 808-827.
- 62.Leitch J.W., Klein G.J., Yee R. et al. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia rate or vasomotor response? // Circulation. - 1992. - N. 85. - P. 1064-1071.
- 63.Pappone C., Santinelli V., Manguso F. et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome // N. Engl. J. Med. - 2003. - N. 349. - P. 1803-1811.
- 64.Akiyama T., Powell J.L., Mitchell L.B. et al. for the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Investigators. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia // N. Engl. J. Med. - 2001. - N. 345. - P. 391-397.
- 65.Maas R., Ventura R., Kretzschmar C. et al. Syncope, driving recommendations, and clinical reality: survey of patients // Br. Med. J. - 2003. - N. 326. - 21 p.
- 66.Vijgen J., Botto G., Camm A.J. et al. Consensus Statement of the European Heart Rhythm Association: Updated Recommendations for Driving of Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. - Europace, 2009.
- 67.Bigger J.T. Jr. for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implantable cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery // N. Engl. J. Med. - 1997. - N. 337. - P. 1569-1575.
- 68.Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias // N. Engl. J. Med. - 1996. - N. 335. - P. 1933-1940.
- 69.Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. - 2002. - N. 346. - P. 877-883.
- 70.Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2004. - N. 350. - P. 2151-2158.
- 71.Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 2005. - N. 352. - P. 225-237.
- 72.Albert C.M., Rosenthal L., Calkins H. et al. TOVA Investigators. Driving and implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular arrhythmias: results from the TOVA study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - N. 50. - P. 2233-2240.
- 73.Ferrick A.M., Bernstein N., Aizer A. et al. Cosmic radiation induced software electrical resets in ICDs during air travel // Heart Rhythm. - 2008. - N. 5. - P. 1201-1203.