



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Лечение поражения
периферических артерий
нижних конечностей

Нарушение
межжелудочкового
взаимодействия
у пациентов
с выраженной
аортальной
регургитацией

Использование
гипотермии
в терапевтических
целях при лечении
инфаркта миокарда
с подъемом сегмента ST
в соответствии
с современными
данными от 2014 года

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams



KST
interforum

14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo

2015

14–16 October

Congress Organizing Company

Limited Liability Company "KST interforum"

57, Profsoyuznaya st., Moscow, Russia, 117420

phone: +7 (495) 518 26 70, +7 (495) 722 64 20

e-mail: mail@interforum.pro

www.efim2015.org

Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

2, Ugreshskaya st., Moscow, Russia, 115088

phone: +7 (495) 967 99 95

fax: +7 (495) 967 99 96

e-mail: mailbox@rnmot.ru

www.rnmot.ru

European Federation of Internal Medicine

300, Avenue Tervueren, 150 Brussels, Belgium

phone: +32 (0) 2 643 20 40

fax: +32 (0) 2 645 26 71

e-mail: info@efim.org

www.efim.org

www.efim2015.org

**Международный журнал сердца
и сосудистых заболеваний
Издание Фонда содействия развитию
кардиологии «Кардиопрогресс»**

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioproggress.ru.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р.Г., Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мамедов М.Н., Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Киселева Н.В., Россия

ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Anna Artyeva, Великобритания

ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ

Деев А.Д., Россия

**МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ**

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dusko Vucic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Алымов Ю.В., Россия

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л.Л., Россия

Контактная информация:

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:
127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,
стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: www.cardioproggress.ru

Письма в редакцию отправлять по адресу:
Мамедов Мехман, заместитель главного
редактора: editor.ihvdj@gmail.com
Статьи для публикации отправлять
по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:
submissions.ihvdj@gmail.com

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»

Том 3, номер 5, март 2015

Содержание

Обращение главного редактора2

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Лечение поражения периферических артерий нижних конечностей

Aronow W.S.3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Использование гипотермии в терапевтических целях при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в соответствии с современными данными от 2014 года

Kottowski Ł., Walczewski M.18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Полиморфизм генов ABCA1, APOC3, PON1 и показатели состояния центральной нервной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза европеоидной расы

Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Конобеева Е.В., Шварц Ю.Г.23

Динамика N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера и фактора прогноза при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией

Захидова К.Х.31

Нарушение межжелудочкового взаимодействия у пациентов с выраженной аортальной регургитацией

Иванов В.А., Никитюк Т.Г., Иванова Л.Н.39

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Спонтанная гематома поясничной мышцы во время терапии Ривароксабаном

Hashmi M. ali, Sridhara R., Riaz I., Asawaer M.46

Инструкция для авторов51



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается очередной номер издания «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», выходящего на русском и английском языках.

В 6 статьях, присланных из разных медицинских центров, представлены результаты исследований, позволяющие сделать следующие заключения:

- наличие поражений периферических артерий нижних конечностей повышает риск смерти от всех причин и заболеваний сердечно-сосудистой системы, еще раз напоминая о том, что атеросклероз является системным заболеванием, и подходы к профилактике и лечению тоже могут быть общими;
- определение полиморфных вариантов ряда генов можно использовать для прогнозирования атрофических изменений головного мозга и нарушений когнитивных функций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза;
- терапевтическая гипотермия обладает кардиопротективным эффектом, и может использоваться при лечении больных инфарктом миокарда;
- метод трансторакальной эхокардиографии позволяет определять диастолическую функцию правого желудочка при аортальной регургитации;
- уровень в плазме крови NT-proBNP можно использовать для прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемическим синдромом, выбора лечебной тактики и оценки ее эффективности;
- сообщается об уникальном случае образования спонтанной забрюшинной гематомы при лечении ривароксабаном пожилого мужчины с фибрилляцией предсердий.

Надеюсь, что результаты представленных исследований помогут при лечении больных в вашей практической работе. Ждем от вас новых публикаций.

Искренне Ваш,
Главный редактор
Академик РАН **Р.Г. Оганов**



Лечение поражения периферических артерий нижних конечностей

Aronow W.S.*

Кардиологическое отделение медицинского отдела Нью-Йоркского медицинского колледжа (New York Medical College) в Вальхалле, штат Нью-Йорк (ZIP-код 10595), США

Автор:

Wilbert S. Aronow, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, профессор медицины, Кардиологическое отделение Нью-Йоркского медицинского колледжа (New York Medical College).

Резюме

У пациентов с поражением периферических артерий (ППА) нижних конечностей повышается риск смерти от всех причин, а также смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, от ишемической болезни сердца (ИБС). Улучшить прогноз позволяет отказ от курения, а также лечение таких сопутствующих патологий, как гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и гипотиреоз. Применение статинов при ППА и гиперхолестеринемии позволяет снизить частоту возникновения приступов перемежающейся хромоты (ПХ) и увеличить продолжительность физических нагрузок. Пациенты с ППА должны получать высокодозовую терапию статинами, включающую аторвастатин (от 40 до 80 мг/сут.) или розувастатин (от 20 до 40 мг/сут.). При отсутствии противопоказаний лицам с ППА следует назначать антиагреганты, такие как аспирин или клопидогрел, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Пациентам с ИБС, в особенности перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), следует назначать β -адреноблокаторы (β -АБ), при условии отсутствия противопоказаний к этому классу препаратов. Применение антиагрегантного препарата ворапаксар позволяет уменьшить риск острой ишемии конечностей и необходимость проведения реваскуляризации, однако его нельзя использовать при наличии в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки или внутричерепного кровоизлияния. Прием цилостазола позволяет увеличить продолжительность физических нагрузок, не приводящих к возникновению ПХ. Неотъемлемой частью лечения является лечебная физкультура. К показаниям для проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики или шунтирования сосудов нижних конечностей следует отнести: наличие инвалидизирующей ПХ, мешающей профессиональной деятельности или обычному образу жизни; необходимость сохранения конечности у пациентов с угрожающей ампутацией конечности и проявляющейся болевыми ощущениями в покое, появлением незаживающих язв и/или инфекционных осложнений или гангрены; импотенция сосудистого генеза.

* Автор, ответственный за переписку. Тел. +1 (914) 493-5311. Факс +1 (914) 235-6274. E-mail: wsaronow@aol.com

Ключевые слова:

Поражение периферических артерий, перемежающаяся хромота, лечебная физкультура, реваскуляризация, аспирин, статины

Treatment of lower extremity peripheral arterial disease

Aronow W.S.

Author

Wilbert S. Aronow, MD, FACC, FAHA, Professor of Medicine, Cardiology Division, New York Medical College, USA

Abstract

Patients with lower extremity peripheral arterial disease (PAD) are at increased risk for all-cause mortality, cardiovascular mortality, and mortality from coronary artery disease (CAD). Smoking should be stopped and hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and hypothyroidism treated. Statins reduce the incidence of intermittent claudication and improve exercise duration until the onset of intermittent claudication in patients with PAD and hypercholesterolaemia. Patients with PAD should be treated with high-dose statins which include atorvastatin 40 mg to 80 mg daily or rosuvastatin 20 to 40 mg daily. Antiplatelet drugs such as aspirin or clopidogrel, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins should be given to patients with PAD unless contraindicated. Beta-blockers should be given if CAD, especially prior myocardial infarction (MI), is present unless contraindicated. Vorapaxar is an antiplatelet drug which reduces acute limb ischaemia and peripheral revascularization in patients with PAD but is contraindicated if there is a history of stroke, transient ischaemic attack, or bleeding in the head. Cilostazol improves exercise time until intermittent claudication. Exercise rehabilitation programmes should be used. Indications for lower extremity percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery are 1) incapacitating claudication in patients interfering with work or lifestyle; 2) limb salvage in patients with limb-threatening ischaemia as manifested by rest pain, non-healing ulcers, and/or infection or gangrene; and 3) vasculogenic impotence.

Keywords

Peripheral arterial disease; intermittent claudication; exercise rehabilitation; revascularization; aspirin; statins

Сокращения

АГ	– артериальная гипертония	ОР	– относительный риск
АД	– артериальное давление	ППА	– поражение периферических артерий
ДЛП	– дислипидемия	ПХ	– перемежающаяся хромота
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СД	– сахарный диабет
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс	ФР	– факторы риска
		β-АБ	– β-адреноблокаторы

Введение

Поражением периферических артерий (ППА) называют хроническую окклюзию артерий нижних конечностей, связанную с атеросклеротическими изменениями. ППА может приводить к перемежающейся хромоте (ПХ), которая проявляется болью или мышечной слабостью, возникающей при ходьбе и исчезающей после отдыха. Согласно классификации Резерфорда, выделяют 7 стадий ППА [1]. Стадия 0 соответствует бессимптомному течению заболевания, стадия 1 – незначительным прояв-

лениям ПХ, стадия 2 – умеренно выраженной ПХ, стадия 3 – тяжелой ПХ, стадия 4 – наличию ишемических болей в покое, стадия 5 – появлению не больших ишемических повреждений тканей, и стадия 6 – развитию трофических язв или гангрены.

В том случае, если артериальный кровоток в сосудах нижних конечностей недостаточен для обеспечения метаболических потребностей тканей в состоянии покоя, возникает критическая ишемия нижних конечностей, сопровождающаяся появлением болей в покое или гибелью тканей. При этом

у пациента даже при отсутствии физических нагрузок появляется боль в пальцах ног или всей стопе, а дальнейшее прогрессирование ишемии может привести к возникновению трофических язв или гангрены. Язвы, характерные для хронической артериальной недостаточности, обычно развиваются в области коленей, пяток или голеней. Для гангрены, вызванной ишемическим инфарктом тканей, характерны мумифицированные, сухие и черные пальцы ног, или же покрытые корками нежизнеспособные мягкие ткани. Зачастую со временем присоединяется нагноение, способствующее переходу гангрены из сухой во влажную.

Факторы риска (ФР)

Распространенность ППА увеличивается с возрастом. Модифицируемые ФР, предрасполагающие к возникновению этого состояния, включают курение [2–13], наличие сахарного диабета (СД) [2–12, 14], артериальной гипертензии (АГ) [2–4, 9–12, 15, 16], дислипидемии (ДЛП) [2–5, 7–12, 14, 17–19], ожирения [20], метаболического синдрома у женщин [21], а также гипотиреоза [22]. Эти факторы не только способствуют развитию ППА, но и увеличивают риск смерти от всех причин, смерти от болезней сердечно-сосудистой системы и возникновению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с ППА.

Сочетание с другими формами атеросклеротического поражения

Помимо ППА, у пациентов могут присутствовать и другие формы атеросклеротического поражения [4, 12, 23–29]. По данным исследования, в котором изучалось состояние здоровья 1886 лиц мужского и женского пола, у 270 (58 %) из 468 пациентов ППА сочеталось с ИБС, а у 159 (34 %) из 468, страдающих ППА, имел место ишемический инсульт в анамнезе [23]. В другой работе, включавшей 1802 мужчин и женщин, сочетание ППА и ИБС отмечалось у 161 из 236 (68 %) пациентов, а сочетание ППА и ишемического инсульта в анамнезе – у 100 (42 %) из 236 больных [24]. Согласно результатам третьего исследования с участием 1006 пациентов мужского и женского пола с ППА, у 63% из них также присутствовали ИБС, а у 43% – предшествующий ишемический инсульт [4]. У 273 больных ИБС уменьшение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) коррелировало с повышением распространенности ИБС с поражением 3 или 4 сосудов [28]. При сочетании ППА с ИБС отмечается более распространенный

атеросклероз коронарных сосудов с выраженной кальцификацией, фиброз стенки спазмированных артерий, а также более интенсивное прогрессирование заболевания [30]. У пациентов с ППА чаще выявляется систолическая дисфункция левого желудочка [31].

Заболеваемость и смертность от ССЗ

Пациенты с ППА имеют повышенный риск смерти от всех причин, смерти от ССЗ и возникновения осложнений [7, 32–39]. В соответствии с результатами 10-летнего наблюдения за состоянием здоровья 565 мужчин и женщин, наличие ППА значительно повышает риск смерти от всех причин – относительный риск (ОР) = 3,1, смерти от ССЗ (ОР = 5,9), в т.ч. от ИБС (ОР = 6,6) [32]. По данным 4-летнего наблюдения 1492 пациентов женского пола при ЛПИ, составляющем $\leq 0,9$, ОР смерти от всех причин составил 3,1 после поправки на возраст, наличие никотиновой зависимости и другие ФР [34]. В соответствии с результатами 7,5-летнего наблюдения за проживающими вне дома престарелыми пожилыми участниками Исследования состояния здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health study), с последующим проведением анализа с подбором контрольной группы по индексу соответствия, при наличии установленного диагноза ППА согласованный ОР смерти от всех причин, а также риск возникновения сердечной недостаточности или появления симптомов ППА составили 1,57, 1,32, и 3,92, соответственно [37]. При 4,1-летнем изучении выборки с подобранной по индексу соответствия контрольной группой было отмечено, что у 2689 пациентов с выраженной хронической систолической сердечной недостаточностью наличие ППА статистически значимо коррелировало с увеличением смертности и учащением случаев госпитализации [38].

На базе клиники сосудистой хирургии были проведены 33-месячное наблюдение за 414 пациентами с ППА и 48-месячное наблюдение за 89 лицами без ППА. Согласно полученным результатам, частота наступления в ходе исследования смерти, возникновения инсульта/транзиторной ишемической атаки и ИМ, а также выполнения каротидной эндактерэктомии, реваскуляризации коронарных или периферических сосудов была значительно выше у пациентов с ППА (63 %) по сравнению с нестрадающими этим заболеванием лицами (24 %) [39]. ППА было значимым независимым ФР для общей смертности, при этом ОР составил 2,2.

Коррекция ФР

Отказ от курения

Если пациенты с ПХ не отказываются от курения, вероятность того, что в будущем им потребуется ампутация конечности, увеличивается [40]. Пройодимость обходных сосудистых шунтов нижних конечностей у курильщиков хуже, чем у некурящих [41]. Отказ от курения замедляет прогрессирование ППА до критической ишемии тканей нижних конечностей, а также уменьшает риск возникновения ИМ и смерти от ССЗ [42]. В связи с этим следует поощрять участие страдающих ППА людей в программах отказа от курения (таблица 1). Необходимо проводить консультирование пациентов и помогать им в составлении плана прекращения курения, который может включать медикаментозное лечение и/или участие в программах борьбы с никотиновой зависимостью [43, 44].

Таблица 1

Лечение поражения периферических артерий

1	Программа отказа от курения
2	Коррекция АД со снижением АД < 140/90 мм рт. ст.
3	Контроль СД со снижением уровня гликированного гемоглобина < 7 %
4	Коррекция ДЛП путем применения высоких доз статинов
5	Применение антиагрегантов, таких как аспирин или клопидогрел, с целью уменьшения риска развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, в сочетании с приемом ворапаксара, уменьшающего необходимость проведения реваскуляризации периферических артерий
6	Применение ИАПФ
7	Применение В-АБ у пациентов с ИБС при отсутствии у них противопоказаний к этому классу препаратов
8	Использование высоких доз статинов с целью уменьшения риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смерти от ССЗ, а также с целью замедления прогрессирования ППА и увеличения продолжительности физических нагрузок, которые пациент способен выполнять до возникновения у него ПХ
9	Применение цилостазола у пациентов с ПХ
10	Программа лечебной физкультуры
11	Уход за стопами

Способы отказа от курения включают в себя использование никотиновых пластырей или никотиновой жевательной резинки на основе полиакриловой кислоты, которые можно купить в аптеке [45]. Если этих мер недостаточно, следует рассматривать возможность применения назального спрея с никотином или антидепрессанта бупропиона [45, 46]. Также может быть использован никотиновый

ингалятор [47]. Дозировка и длительность лечения при применении каждого из этих видов фармакотерапии подробно обсуждаются в других источниках [47]. Варениклин является эффективным препаратом для борьбы с никотиновой зависимостью [48]. Параллельно с вышеописанным лечением может потребоваться поведенческая терапия [49]. В процессе лечения никотиновой зависимости большое значение имеет повторное проведение врачебных консультаций.

Лечение АД

Для уменьшения риска возникновения ССЗ и смерти от них необходимо должным образом контролировать течение АД у пациентов с ППА [16, 50] (таблица 1). Артериальное давление (АД) должно быть снижено до < 140/90 мм рт. ст. [16]. В Исследование по оценке возможностей предупреждения неблагоприятных исходов ССЗ HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 1715 пациентов с симптомами ППА, а также 2118 человек с бессимптомным течением ППА и ЛПИ < 0,9 [50]. Согласно полученным результатам, прием 10 мг/сут. рамиприла способствует значимому снижению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 25 % у пациентов с симптомами ППА по сравнению с группой плацебо [50]. Также в этом исследовании было показано, что применение рамиприла связано с уменьшением числа случаев возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 5,9 % у пациентов с бессимптомным течением ППА и на 2,3 % у людей с нормальным ЛПИ [50].

Лечение СД

У пациентов с одновременным наличием СД и ППА и отсутствием ИБС частота возникновения в дальнейшем сердечно-сосудистых осложнений в 1,5 раза выше по сравнению с лицами без СД, но страдающими ППА и имеющими ИМ в анамнезе [51]. Чем выше уровень гликированного гемоглобина у больных СД и ППА, тем чаще развиваются тяжелые формы ППА [52]. Для уменьшения риска развития ИМ необходимо контролировать течение СД, добиваясь снижения уровня гликированного гемоглобина до < 7 % [53] (таблица 1). АД у больных СД и ППА должно быть снижено до < 140/90 мм рт. ст. [16]. Диабетикам, страдающим ППА, также следует принимать высокие дозы статинов, например, 40–80 мг/сут. аторвастатина или 20–40 мг/сут. розувастатина [54].

Коррекция ДЛП

Доказано, что коррекция ДЛП при помощи статинов способствует уменьшению смертности, возникновению сердечно-сосудистых осложнений и инсультов у пациентов с ППА [18, 19, 54–57]. Пятилетнее наблюдение за 4444 лицами мужского и женского пола, страдающими ИБС и гиперхолестеринемией, в рамках Скандинавского исследования выживаемости при приеме симвастатина (Scandinavian Simvastatin Survival Study), позволило выявить значимое снижение частоты развития ПХ на 38 % при приеме симвастатина, по сравнению с группой плацебо [55]. В рамках исследования с участием 264 мужчин и 396 женщин с симптомами ППА и уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в сыворотке крови ≥ 125 мг/дл, 318 (48 %) из 660 человек принимали статины, а 342 (52 %) из 660 участников не получали гиполипидемические препараты [57]. За период 39-месячного наблюдения использование статинов привело к значимому независимому снижению частоты возникновения новых осложнений со стороны коронарных сосудов на 58%, в т.ч. на 52 % у ранее перенесших ИМ участников, и на 59 % у лиц без ИМ в анамнезе [57].

В исследовании защиты сердца (Heart Protection study) 6748 (33 %) из 20536 пациентов страдали ППА [55]. Пятилетнее наблюдение за ними показало, что прием 40 мг/сут. симвастатина вызывает значимое относительное снижение на 19% и абсолютное снижение на 6,3 % риска развития основных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы независимо от возраста, пола или уровня липидов в сыворотке крови [55]. Полученные результаты свидетельствуют о пользе применения статинов у пациентов с ППА вне зависимости от концентрации липидов в сыворотке крови.

Пациентам с ППА следует назначать высокие дозы статинов с целью уменьшения ССЗ и смертности, а также замедления прогрессирования ППА [54–57] и увеличения продолжительности физических нагрузок, которые больной способен выполнять до возникновения у него ПХ [58–60] (таблица 1). Помимо этого, прием статинов уменьшает риск развития ИМ и смерти в периоперационном периоде [61, 62], а также смерти на протяжении 2 лет после операции [62] у пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на сосудах, за исключением коронарных.

Прием других гиполипидемических препаратов не способствует уменьшению частоты возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой

системы и смертности у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, принимающих статины [54]. С целью предотвращения развития панкреатита лицам с уровнем триглицеридов в сыворотке крови > 500 мг/дл следует назначать фенофибрат или рыбий жир [54]. Не рекомендуется прием никотиновой кислоты, поскольку ее употребление не снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также связано с серьезными побочными эффектами [63, 64].

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови

Одним из факторов риска ППА является повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови [65–68]. Снижение высокого уровня гомоцистеина может быть достигнуто при помощи одновременного приема фолиевой кислоты, витамина B6 и витамина B12. Тем не менее, при проведении двойного, слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования не было выявлено связи снижения повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови с уменьшением риска развития кардиальных осложнений и замедлением прогрессирования ППА.

Гипотиреоз

Гипотиреоз также является ФР ППА [22]. Тем не менее, отсутствуют доказательства того, что прием L-тироксина предотвращает развитие ППА или ослабляет проявления этого заболевания.

Антиагреганты

Доказано, что прием таких антиагрегантов, как аспирин, тиклопидин и клопидогрел, способствует уменьшению риска сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта у лиц с ППА [69]. Сочетание аспирина с дипиридамолом не является более эффективным по сравнению с приемом только аспирина при лечении пациентов с ППА [69]. Выявлено, что пероральные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa способствуют повышению смертности при использовании их у больных ИБС; влияние препаратов этой группы на лиц с ППА ранее не изучалось [70]. Возникновение побочных гематологических эффектов при приеме тиклопидина ограничивает применение этого препарата в лечении ППА [71].

Тромбоксан А2 индуцирует агрегацию тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. Аспирин уменьшает агрегацию тромбоцитов в ответ на тромбо-

генные стимулы путем ингибирования фермента циклооксигеназы, что останавливает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A2 [72]. Клопидогрел представляет собой производное тиенопиридина, подавляющее тромбоцитарную агрегацию путем ингибирования связывания аденозин-5-дифосфата с рецепторами тромбоцитов [73].

Рабочей группой исследователей антиагрегантов ATCG (The Antithrombotic Trialists' Collaboration Group) проведен мета-анализ 26 рандомизированных исследований, включавших 6263 пациентов с ПХ вследствие ППА [69]. В ходе наблюдения было выявлено, что частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний составляет 6,4 % у пациентов, принимающих антиагреганты, и 7,9 % в контрольной группе, что соответствует значимому снижению частоты развития этих осложнений на 23 % при назначении антиагрегантов, при этом значимое уменьшение риска имело место во всех подгруппах.

Этой исследовательской группой проводился мета-анализ 12 рандомизированных исследований, в которые вошли 2497 пациентов с ППА и выполненным шунтированием периферических артерий [69]. По результатам наблюдения за участниками исследований, частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от заболеваний сосудов составила 5,4 % у принимающих антиагреганты пациентов и 6,5 % в контрольной группе. Таким образом, антиагрегантная терапия приводит к значимому уменьшению риска на 22 %.

Рабочей группой исследователей антиагрегантов также был выполнен мета-анализ 4 рандомизированных исследований, включавших 946 пациентов с ППА и проведенной ангиопластикой периферических сосудов [69]. В ходе наблюдения частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от заболеваний сосудов составила 2,5 % у пациентов, принимающих антиагреганты, и 3,6 % в контрольной группе, т. е. прием антиагрегантов значимо уменьшал риски на 29 %.

Если собрать воедино результаты всех вышеописанных исследований, вошедших в мета-анализы ATCG, то в 42 рандомизированных исследованиях приняли участие в общей сложности 9706 пациентов с ПХ, проведенным шунтированием или ангиопластикой периферических артерий. При этом частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний на протяжении периода наблюдения значимо снижалась, на 23 % при приеме антиагрегантов, при этом преимуще-

ства такой терапии были сходными у больных с ПХ, пациентов после шунтирования периферических артерий, прививки, и лиц, перенесших ангиопластику периферических артерий [69]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения аспирина пациентам мужского и женского пола, страдающим ППА [69] (таблица 1).

Аспирин

У пациентов из группы высокого риска, частота возникновения смерти от заболеваний сосудов, нефатальных ИМ и инсульта составляет 19 % при приеме 500–1500 мг/сут. аспирина, 26 % при приеме 160–325 мг/сут. аспирина, 32 % при приеме 75–150 мг/сут. аспирина и 13 % при приеме < 75 мг/сут. аспирина [69]. Поскольку назначение аспирина в дозировках > 150 мг/сут. не способствует уменьшению риска смерти от сосудистых заболеваний, возникновения нефатальных ИМ и инсульта по сравнению с приемом 75–150 мг/сут. аспирина, а также сопряжено с большим риском возникновения желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с малыми дозами этого препарата, исследователи рекомендуют назначение 81 мг/сут. аспирина при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов.

Клопидогрел

В исследовании по сравнению влияния клопидогреля и аспирина на пациентов из группы риска ишемических осложнений CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events) участники с ППА были рандомизированы в группы приема 75 мг/сут. клопидогреля (n=5795) и 325 мг/сут. аспирина (n=5797) [74]. За 1,9-летний период наблюдения ежегодная частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний составила 3,7 % у пациентов из группы приема клопидогреля и 4,9 % у лиц из группы приема аспирина. Таким образом, при применении клопидогреля отмечалось значимое уменьшение риска развития подобных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 24 % [74].

На основании имеющихся данных, пациентам с ППА целесообразно назначать либо аспирин, либо клопидогрел. Прием 75–325 мг/сут. аспирина или 76 мг/сут. клопидогреля, согласно Рекомендациям ACCF/АНА (Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца) 2011 г., способствуют уменьшению риска развития ИМ, инсульта или смерти от сосудистых заболеваний у пациен-

тов с ППА [43, 75]. В соответствии с этими рекомендациями целесообразно использование аспирина или клопидогрела у больных с симптоматическим атеросклеротическим ППА нижних конечностей, в т.ч. при ПХ, критической ишемии конечности, предшествующей реваскуляризации (эндоваскулярной или хирургической) сосудов нижних конечностей, или предшествующей ампутации нижней конечности в связи с ишемией, при этом применение этих препаратов относится к I классу показаний [43, 75]. Также рекомендуется принимать аспирин или клопидогрел с целью уменьшения риска возникновения ИМ или смерти от сосудистых заболеваний при бессимптомном течении болезни с ЛПИ $\leq 0,90$, что относится к IIa классу показаний [43, 75].

Ворапаксар

Вогарахаг является антагонистом активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина. В одном из исследований 3787 из 26 449 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, рандомизированных в группы приема ворапаксара или плацебо, имели ППА [76]. В ходе 2,5-летнего наблюдения у пациентов с ППА из группы приема ворапаксара отмечалось незначимое (на 6 %) снижение частоты возникновения ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, значимое (на 42 %) уменьшение частоты госпитализаций по поводу острой ишемии конечностей с 3,9 % до 2,3 % ($p=0,006$), значимо (на 16 %) реже осуществляли реваскуляризацию периферических артерий с 22,2 % до 18,4 % ($p=0,017$), а также значимо (на 62%) увеличилась частота возникновения кровотечений с 4,5 % до 7,2 % ($p=0,001$) [76]. Не так давно ворапаксар был разрешен US Food and Drug Administration (Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки продовольствия и медикаментов) для лечения больных с ППА, принимающих аспирин или клопидогрел с целью уменьшения необходимости проведения реваскуляризации периферических артерий. Этот препарат не следует использовать у пациентов с наличием в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки или внутричерепного кровоизлияния.

Пероральные антикоагулянты

В рамках Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study (Голландского исследования по применению пероральных антикоагулянтов или аспирина после шунтирования) 2690 пациентов, перенесших шунтирование сосудов нижних конечностей, были

рандомизированы в группы приема 80 мг/сут. аспирина или пероральных антикоагулянтов, таких как фенпрокумон или аценокумарол, в дозировке, необходимой для поддержания международного нормализованного отношения в пределах 3,0–4,5 [77]. В ходе 21-месячного наблюдения при оценке частоты возникновения такой первичной конечной точки, как окклюзия трансплантата сосуда нижних конечностей, не было выявлено значимых различий между двумя видами лечения. Также не было значимых отличий по вторичным конечным точкам, включавшим развитие ИМ, инсульта, проведение ампутации, или смерть от заболеваний сосудов. В то же время у участников, принимавших пероральные антикоагулянты, в 1,96 раза чаще возникали клинически значимые кровотечения по сравнению с лицами, получавшими перорально аспирин [77]. Согласно Рекомендациям АСС/АНА, не следует использовать пероральную терапию антикоагулянтами, включающую варфарин, для уменьшения риска возникновения ишемических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с атеросклеротическим ППА нижних конечностей (III класс показаний с отсутствием положительного эффекта от данного лечения) [43, 75].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

В соответствии с данными исследования HOPE прием 10 мг/сут. рамиприла приводит к значимому уменьшению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы как у пациентов с симптомами ППА, так и у лиц с бессимптомным течением болезни [50]. ИАПФ, как и статины, обладают множеством плейотропных эффектов, в связи с чем помимо основного действия этих препаратов следует принимать во внимание и их ангиопротективные свойства, включающие ингибирование клеточной пролиферации, восстановление активности эндотелия, подавление реактивности тромбоцитов и антиоксидантное воздействие [78]. В соответствии с Рекомендациями АСС/АНА, пациентам с ППА целесообразно назначать ИАПФ с целью уменьшения риска возникновения ССЗ и смерти от них, при условии отсутствия противопоказаний к применению этих препаратов [43, 75, 79] (таблица 1).

Бета-адреноблокаторы (Б-АБ)

У людей с ППА повышен риск возникновения новых осложнений со стороны коронарных сосудов

[7, 32–39]. Многие врачи неохотно используют β -АБ у страдающих ППА пациентов из-за опасений ухудшения симптомов ПХ под влиянием этих препаратов. Тем не менее, в ходе мета-анализа, включающего 11 рандомизированных, контролируемых исследований, было установлено, что прием β -АБ не был сопряжен с неблагоприятным влиянием на продолжительность безболевого ходьбы или симптомы ПХ у больных с проявлениями ППА от легких до умеренно выраженных [80].

Проводилось обсервационное исследование, в котором приняли участие 575 лиц мужского и женского пола с симптомами ППА и наличием ИМ в анамнезе [81]. У 85 (15 %) из 575 участников присутствовали противопоказания к применению β -АБ. Из 490 пациентов, не имеющих таких противопоказаний, 257 (52 %) человек принимали β -АБ. Побочные эффекты, потребовавшие прекращения приема препаратов этой группы, были отмечены у 31 (12 %) из 257 участников. В ходе 32-месячного наблюдения было выявлено, что прием β -АБ приводит к значимому независимому уменьшению частоты возникновения новых осложнений со стороны коронарных сосудов на 53 % у лиц с ППА и ИМ в анамнезе [81]. По данным клиники сосудистой хирургии, β -АБ были назначены 301 (83 %) из 364 пациентов с сочетанием ППА и ИБС [82]. Таким образом, возможно использование β -АБ для лечения ИБС у пациентов с ППА при условии отсутствия у них противопоказаний к препаратам этой группы (таблица 1). По данным Рекомендаций АСС/АНА, прием β -АБ при лечении пациентов с ППА не противопоказан [43, 75, 79].

Статины

В соответствии с результатами Heart Protection Study пациенты с ППА должны принимать статины вне зависимости от возраста, пола или исходной концентрации липидов в сыворотке крови [56] (таблица 1). Лицам с ППА следует назначать высокие дозы статинов с целью снижения риска возникновения ССЗ, смертности от них, замедления прогрессирования ППА [54–57], а также для увеличения продолжительности физических нагрузок, которые пациент способен выполнять до возникновения у него ПХ [58–60] (таблица 1). Прием статинов способствует уменьшению риска развития ИМ и смерти в периоперационном периоде [61, 62], а также позволяет снизить смертность на протяжении 2 лет после операции [62] у пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на сосудах, за исключением коронарных.

В исследовании с участием 69 пациентов с ПХ, средним ЛПИ 0,63 и уровнем ЛНП в сыворотке крови ≥ 125 мг/дл, 3 (9 %) из 34 получавших симвастатин пациентов и 6 (17 %) из 35 пациентов из группы плацебо умерли до завершения 1-летнего исследования [58]. По сравнению с плацебо, симвастатин способствует значимому увеличению продолжительности выполнения упражнений на беговой дорожке до возникновения ПХ на 24 % в течение 6 мес. и на 42 % в течение 1 года после лечения. По данным другого исследования, в которое вошли 354 пациента с ПХ и гиперхолестеринемией, в ходе 1-летнего наблюдения было отмечено значимое увеличение продолжительности безболевого ходьбы на беговой дорожке на 40 % и значительное повышение повседневной физической активности при приеме 80 мг/сут. аторвастатина по сравнению с плацебо [59]. В другой работе с 6-месячным периодом наблюдения у 86 пациентов с ПХ и гиперхолестеринемией назначение 40 мг/сут. симвастатина приводило к значимому увеличению продолжительности безболевого ходьбы и максимально переносимой продолжительности ходьбы на беговой дорожке, значимому повышению ЛПИ в покое и после тренировки, а также значительному уменьшению симптомов ПХ по сравнению с группой плацебо [60].

Применение статинов также позволяет улучшить функциональные способности конечностей вне зависимости от уровня холестерина и других потенциальных источников проблем [83]. Полученные данные свидетельствуют о том, что не связанные с понижением уровня холестерина свойства статинов могут благотворно влиять на функциональное состояние конечностей у лиц с ППА и без него [83].

Несмотря на данные, подтверждающие необходимость использования статинов, аспирина и ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина для вторичной профилактики у пациентов с ППА, миллионы взрослых в США, страдающих этим заболеванием, не получают эти препараты [84]. Назначение вышеперечисленных препаратов больным с ППА при отсутствии других ССЗ приводит к значимому снижению общей смертности на 65 % [84]. Прием статинов также связан с уменьшением частоты проведения ампутаций у больных с ППА [85, 86].

Препараты, способствующие увеличению продолжительности теста с ходьбой

Исследования показали, что хелатирующая терапия неэффективна в лечении ППА [87], относится к III

классу показаний для лечения этого заболевания, и может привести к ряду негативных последствий [75]. Доказано, что многие другие лекарственные препараты также не способствуют увеличению продолжительности теста с ходьбой у пациентов с ПХ [88, 89]. Берапрост натрия, являющийся активным при пероральном приеме аналогом простагландина I₂, оказался не более эффективным, чем плацебо у лиц, страдающих данным заболеванием [90]. Такие пероральные сосудорасширяющие простагландины, как берапрост и илопрост, имеют III класс показаний для лечения ППА [75]. При использовании нафтидрофурила [91] и пропионил-L-карнитина [92] отмечалось увеличение продолжительности теста с ходьбой у пациентов с ПХ, но они не были разрешены для использования в США. В то же время в ряде других работ не доказано увеличение продолжительности безболевой ходьбы при применении L-аргинина, пропионил-L-карнитина и гинкго билоба [75]. Прием витамина E для лечения ПХ имеет III класс показаний [75].

Два препарата, пентоксифиллин и цилостазол, разрешены United States Food and Drug Administration для симптоматического лечения ПХ. Тем не менее, во многих исследованиях не обнаружено стойкого улучшения у больных с ПХ при применении пентоксифиллина, по сравнению с плацебо [93, 94]. Клиническая эффективность пентоксифиллина для лечения ПХ не доказана [75].

Цилостазол ингибирует фосфодиэстеразу 3 типа, повышая внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата. Этот препарат угнетает агрегацию тромбоцитов, а также оказывает непосредственное сосудорасширяющее влияние на артериальную стенку. По данным многочисленных исследований, цилостазол повышает толерантность к физической нагрузке у лиц с ПХ [89, 94-98], а при применении в дозировке 100 мг дважды в сутки он является более эффективным, чем плацебо и пентоксифиллин [97].

Цилостазол может быть назначен пациентам с ППА с целью увеличения продолжительности безболевой ходьбы (таблица 1), но его не следует использовать при сочетании ППА с сердечной недостаточностью. Другие противопоказания к применению данного препарата включают снижение клиренса креатинина до ≤ 25 мл/мин, наличие предрасположенности к возникновению кровотечения; цилостазол нельзя назначать в сочетании с ингибирующими СYP3A4 или СYP2C19 лекарственными средствами, такими как циметидин, дилтиа-

зем, эритромицин, кетоконазол, лансопразол, омепразол и ингибиторы протеазы ВИЧ-1. Согласно АСС/АНА, пероральное применение 100 мг цилостазола 2 раза в сут. способствует облегчению симптоматики и увеличению продолжительности безболевой ходьбы у пациентов с ПХ вследствие ППА нижних конечностей, при условии отсутствия у них сердечной недостаточности, и потому этот препарат имеет IA класс показаний [75].

В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования было показано, что 24-недельный курс лечения рамиприлом у 212 пациентов с ПХ вследствие ППА достоверно увеличивает среднее время безболевой ходьбы на 75 сек., а также повышает максимальную продолжительность ходьбы на 255 сек. [99]. Рамиприл позволял существенно повысить средний суммарный балл шкалы индекса физического здоровья, входящей в состав опросника для оценки качества жизни SF-36, на 8,2 балла [99]. 159 пациентов с ПЖ вследствие ППА были рандомизированы в группы 4-недельной терапии гранулоцитарно-макрофагальным колоние-стимулирующим фактором (GM-CSF) или плацебо, при этом препараты вводились подкожно 3 раза в нед. В ходе 3-месячного наблюдения не было выявлено увеличения продолжительности ходьбы на беговой дорожке при использовании GM-CSF [100].

Лечебная физкультура

Доказано, что участие в программах лечебной физкультуры способствует увеличению дистанции безболевой ходьбы у лиц с ПХ посредством улучшения периферического кровообращения, повышения потребления кислорода при ходьбе, а также улучшения состояния сердца и лёгких [101, 102]. Оптимальная программа упражнений для увеличения продолжительности физических нагрузок, которые пациент способен выполнять до возникновения у него ПХ включает дозированную ходьбу до появления субмаксимальной ишемической боли на протяжении не менее 6 мес. [103]. Силовые тренировки являются менее эффективным по сравнению с ходьбой на беговой дорожке [104]. Согласно Рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА), пациентам с перемежающейся хромотой показано участие в контролируемых программах физических упражнений [75] (таблица 1).

Рекомендуется проведение контролируемых тренировок продолжительностью как минимум 30-45 мин не реже 3 раз в нед. в течение как минимум

12 нед. [75], а предпочтительнее – не менее 6 мес. [103]. Самостоятельное выполнение пациентами с ППА упражнений с ходьбой, по крайней мере, трижды в неделю приводит к достоверно меньшему ухудшению функционального состояния в течение последующего года [105]. Выполняемые на дому программы тренировок с ходьбой способствуют значительному повышению физической активности, выносливости при ходьбе и скорости передвижения у пациентов с ППА, и потому их следует рекомендовать пациентам, не желающим участвовать в программах лечебной физкультуры под наблюдением врача [106].

Уход за стопами

Пациентам с ППА необходимо должным образом осуществлять уход за стопами [75, 107] (таблица 1). Они должны носить правильно сидящую на ноге обувь. Следует осторожно обрезать ногти на ногах и избегать повреждений при ходьбе босиком. Нужно ежедневно мыть ступни и увлажнять кожу на них при помощи смягчающих средств, чтобы предотвратить появление трещин, являющихся потенциальными входными воротами для бактериальной инфекции. При необходимости следует провести лечение грибковых поражений стоп. Носки должны быть из шерсти или другой плотной ткани, также возможно использование подкладок или обувных стелек для предотвращения пролежней. При возникновении повреждений тканей стопы можно применять различные приспособления для уменьшения нагрузки на пораженный участок, такие как гипсовые повязки, специальные ботинки и ортезы голеностопного сустава.

Ангиопластика и шунтирование сосудов нижних конечностей

Показаниями для проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики или шунтирования сосудов нижних конечностей являются:

- наличие инвалидизирующей ПХ, мешающей профессиональной деятельности или обычному образу жизни;
- необходимость сохранения конечности у пациентов с ишемией, угрожающей ампутацией конечности и проявляющейся болевыми ощущениями в покое, появлением незаживающих язв и/или инфекционных осложнений или гангрены;
- импотенция сосудистого генеза [108]. Чрескожная транслюминальная ангиопластика может быть выполнена при условии наличия квалифи-

цированных специалистов по интервенционным вмешательствам на сосудах, а также при протяженности зоны поражения артерий < 10 см [108]. Сочетание чрескожной ангиопластики со стентированием позволяет улучшить проходимость сосуда на 26 % при 3-летнем наблюдении, по сравнению с выполнением только лишь чрескожной ангиопластики [109]. После шунтирования сосудов нижних конечностей у лиц с венозными шунтами предпочтительным является использование пероральной антикоагулянтной терапии, тогда как пациентам с другими видами шунтов рекомендуется принимать аспирин [77].

Проведение чрескожной баллонной ангиопластики и/или стентирования показано при стенозе небольшого участка сосуда, тогда как при поражении и окклюзии нескольких участков наиболее эффективным методом лечения является хирургическая реваскуляризация [110]. Возможность реваскуляризационных вмешательств при ППА обсуждается во множестве источников [75, 107]. При тяжелой ишемии вследствие заболеваний нижних конечностей и возможности выполнения как хирургического вмешательства, так и ангиопластики, отмечаются аналогичные результаты выживаемости без ампутации конечностей при проведении или шунтирования, или баллонной ангиопластики [111]. У пациентов с ПХ возможность проведения реваскуляризации с целью облегчения симптомов должна рассматриваться только при отсутствии других патологий, ограничивающих способность к выполнению физических нагрузок, например, стенокардии, сердечной недостаточности, хронических заболеваний легких или ортопедических нарушений [75]. Не показано выполнение эндоваскулярных вмешательств с профилактической целью у пациентов с бессимптомным ППА нижних конечностей (III класс показаний) [75]. Также не показано хирургическое лечение для предотвращения прогрессирования ишемии до угрожающей ампутацией конечности у пациентов с ПХ вследствие ППА (III класс показаний) [75].

Результаты 6-месячного наблюдения за 111 пациентами с ПХ вследствие ППА в аортоподвздошном бассейне, рандомизированных по группам оптимальной медикаментозной терапии, оптимальной медикаментозной терапии в сочетании с лечебной физкультурой и оптимальной медикаментозной терапии в сочетании со стентированием позволили выявить, что наибольшее повышение выносливости при выполнении теста с ходьбой на

беговой дорожке отмечалось у пациентов из группы лекарственной терапии с физическими упражнениями [112]. Исследование, в которое были включены 200 пациентов с ППА, показало, что прием цилостазола значительно уменьшает вероятность ангиографического выявления рестеноза после эндоваскулярной терапии поражений сосудов бедренно-подколенной области с предварительной установкой в эти зоны нитиноловых стентов [113].

Ампутация

Согласно результатам нерандомизированных исследований, как ближайшая, так и отдаленная выживаемость у пациентов с реваскуляризацией периферических артерий по поводу тяжелой ишемии нижних конечностей оказались выше таковых у больных, которым производилась ампутация [114, 115]. Ампутация оправдана, если объем поражения тканей делает сохранение конечности невозможным, а также, если проведение операции по сохранению конечности очень рискованно, прогнозируемая послеоперационная продолжительность жизни крайне невелика, или же предполагаемые функциональные ограничения нивелируют преимущество сохранения конечности [107].

Заключение

Таким образом, у пациентов с ППА нижних конечностей повышен риск смерти от всех причин, а также смерти от ССЗ, в частности от ИБС. Улучшению прогноза способствует отказ от курения, а также лечение таких сопутствующих патологий, как АГ, ДЛП, СД и гипотиреоз. Пациенты с ППА должны получать аторвастатин 40–80 мг/сут. или розувастатин 20–40 мг/сут. Также им следует назначать антиагреганты, такие как аспирин или клопидогрел, и ИАПФ. Целесообразен прием β -АБ у пациентов, страдающих ИБС, в особенности перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний. Прием цилостазола позволяет увеличить продолжительность физических нагрузок, не приводящих к возникновению ПХ. Лечение должно включать лечебную физкультуру. Показаниями для проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики или шунтирования сосудов нижних конечностей являются: инвалидизирующая ПХ, мешающая профессиональной деятельности или обычному образу жизни; необходимость сохранения конечности у пациентов с ишемией, угрожающей ампутацией конечности и проявляющейся болью в покое, незаживающими

язвами и/или инфекционными осложнениями, или гангреной; импотенция сосудистого генеза.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Dormandy JA, Rutherford RB, for the TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-296.
2. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population of 60 year old men and women. *J Chron Dis.* 1981;34:261-9.
3. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for peripheral arterial disease in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:312-4.
4. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, McDanel D. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *J Gerontol: Med Sci.* 2005;60A:M255-7.
5. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J.* 1978;1:1379-81.
6. Beach KW, Brunzell JD, Strandness DE Jr. Prevalence of severe arteriosclerosis obliterans in patients with diabetes mellitus: relation to smoking and form of therapy. *Arteriosclerosis.* 1982;2:275-80.
7. Reunanen A, Takkenen H, Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand.* 1982;211:249-56.
8. Pomrehn P, Duncan B, Weissfeld L, et al. The association of dyslipoproteinemia with symptoms and signs of peripheral arterial disease: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation.* 1986;73(suppl I):I-100-7.
9. Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA, et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75(suppl V):V-65-73.
10. Aronow WS, Sales FF, Etienne F, Lee NH. Prevalence of peripheral arterial disease and its correlation with risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients in a long-term health care facility. *Am J Cardiol.* 1988;62:644-6.
11. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143:961-5.
12. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main CAD, of 3-vessel or 4-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:304-5.

13. Conen D, Everet BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking status, and risk for symptomatic peripheral arterial disease in women. A cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:719-26.
14. Beach KW, Brunzell JD, Conquest LL, Strandness DE. The correlation of arteriosclerosis obliterans with lipoproteins in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1979;28:836-840.
15. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985;71:510-5.
16. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society for Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *JACC.* 2011;57:2037-114.
17. Aronow WS, Ahn C. Correlation of serum lipids with the presence or absence of atherothrombotic brain infarction and peripheral arterial disease in 1,834 men and women aged ≥ 62 years. *Am J Cardiol.* 1994;73:995-7.
18. Aronow WS. Treatment of older persons with hypercholesterolemia with and without cardiovascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56A:M138-45.
19. Aronow WS. Should hypercholesterolemia in older persons be treated to reduce cardiovascular events? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57A:M411-3.
20. Tison GH, Ndumele CE, Gerstenblith G, et al. Usefulness of baseline obesity to predict development of a high ankle brachial index from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2011;107:1386-91.
21. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral arterial disease in women. A prospective study. *Circulation.* 2009;120:1041-7.
22. Mya MM, Aronow WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58A:M68-9.
23. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women ≥ 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74:64-5.
24. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischaemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1255-6.
25. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88:333-4.
26. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88:1046-7.
27. Park H, Das M, Aronow WS, et al. Relation of decreased ankle-brachial index to prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary artery disease, aortic valve calcium, and mitral annular calcium. *Am J Cardiol.* 2005;95:1005-6.
28. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, et al. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology.* 2005;103:158-60.
29. Sheikh MA, Bhatt DL, Li J, et al. Usefulness of postexercise ankle-brachial index to predict all-cause mortality. *Am J Cardiol.* 2011;107:778-82.
30. Hussein AA, Uno K, Wolski K, et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *JACC.* 2011;57:1220-5.
31. Ward RP, Goonewardena SN, Lammertin G, Lang RM. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:499-503.
32. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6.
33. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Prognostic significance of silent ischemia in elderly patients with peripheral arterial disease with and without previous MI. *Am J Cardiol.* 1992;69:137-139.
34. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, et al. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA.* 1993;270:465-9.
35. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:1472-8.
36. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, et al. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *JACC.* 2008;52:1736-42.
37. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of peripheral arterial disease with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol.* 2009;103:130-5.
38. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, et al. Effect of peripheral arterial disease on outcomes in advanced chronic systolic heart failure. A propensity-matched study. *Circ Heart Fail.* 2010;3:118-24.
39. Chhabra A, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of new cardiovascular events in patients with and without peripheral

- arterial disease seen in a vascular surgery clinic. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR131-4.
40. Juergens IL, Barker NW, Hines EA. Arteriosclerosis of veterans: a review of 520ses with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation.* 1960;21:188-99.
41. Myers KA, King RB, Scott DF, et al. The effect of smoking on the late patency of arterial reconstructions in the legs. *Br J Surg.* 1978;65:267-71.
42. Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg.* 1982;69(suppl):S24-6.
43. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *JACC.* 2011;58:2020-45.
44. Creager MA, Belkin M, Bluth EI, et al. 2012 ACCF/AHA/ACRSCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop clinical data standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). Developed in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Academy of Neurology, American Association of Neurological surgeons, American Diabetes Association, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Vascular Disease Foundation. *JACC.* 2012;59:294-357.
45. Benowitz NL. Treating tobacco addiction: nicotine or no nicotine. *N Eng J Med.* 1997;337: 1230-1.
46. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med.* 1997;337:1195-202.
47. Frishman WH, Ky T, Ismail A. Tobacco smoking, nicotine, and non-nicotine replacement therapies. *Heart Dis.* 2001;3:365-77.
48. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. A randomized trial. *Circulation.* 2010;121:221-29.
49. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *N Eng J Med.* 1988;318:15-8.
50. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25:17-24.
51. Aronow WS, Ahn C. Elderly diabetics with peripheral arterial disease and no coronary artery disease have a higher incidence of new coronary events than elderly nondiabetics with peripheral arterial disease and prior MI treated with statins and with no lipid-lowering drug. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:M573-5.
52. Aronow WS, Ahn C, Weiss MB, Babu S. Relation of increased hemoglobin A1c levels to severity of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Amer J Cardiol.* 2007;99:1468-9.
53. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J.* 2000;321:405-12.
54. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014;63:2889-934.
55. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischaemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol.* 1998;81:333-5.
56. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
57. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol.* 2002;90:789-91.
58. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at 6 months and at 1 year after treatment. *Am J Cardiol.* 2003;92:711-12.
59. Mohler ER III, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108:1481-6.
60. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med.* 2003;114:359-64.
61. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation.* 2003;107:1848-51.
62. Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of perioperative MI and of 2-year mortality in 577 elderly patients undergoing

- noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51:149-51.
63. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
 64. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12.
 65. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274:1049-57.
 66. Malinow MR, Kang SS, Taylor IM, et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)linemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation.* 1989;79:1180-88.
 67. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1149-55.
 68. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coronary Artery Dis.* 1998;9:49-50.
 69. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, MI, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324,71-86.
 70. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. A meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation.* 2001;103:201-6.
 71. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine; a review of 60 cases. *Ann Intern Med.* 1998;128:541-4.
 72. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest.* 1975;56:624-32.
 73. Mills DC, Puri R, Hu CJ, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:430-6.
 74. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348,1329-39.
 75. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:1425-43.
 76. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2 {degree} P-TIMI 50. *Circulation.* 2013;127:1522-9.
 77. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomized trial. *Lancet.* 2000;355:346-51.
 78. Faggiotto A, Paoletti R. Statins and blockers of the renin-angiotensin system. Vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension.* 1999;34(part 2):987-96.
 79. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *JACC.* 2001;38:1581-3.
 80. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1991;151:1769-76.
 81. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta-blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior MI and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:1284-6.
 82. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS, et al. Clinical characteristics, risk factors, and medical treatment of 561 patients with peripheral arterial disease followed in an academic vascular surgery clinic. *Cardiol in Rev.* 2005;13:108-10.
 83. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757-61.
 84. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease. National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation.* 2011;96:1031-3.
 85. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *JACC.* 2014;63:682-90.
 86. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galinanes EL, Kruse RL. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:694-700.
 87. Ernst E. Chelation therapy for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Circulation.* 1997;96:1031-33.
 88. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001;344:1608-21.
 89. Eberhardt RT, Coffman JD. Drug treatment of peripheral vascular disease. *Heart Dis.* 2000;2:62-74.
 90. Mohler ER III, Hiatt WR, Olin JW, et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue. A double-blinded, randomized, controlled trial. *JACC.* 2003;41:1679-86.

91. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23(suppl 3):S48-52.
92. Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: a double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *JACC* 1999;26:1411-6.
93. Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med.* 1990;113:135-46.
94. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J.* 1982;104:66-72.
95. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation.* 1998;98:678-86.
96. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2002;90:1314-9.
97. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med.* 2000;109:523-30.
98. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998;27:267-74.
99. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:453-60.
100. Poole J, Mavromatis K, Binongo JN, et al. Effect of progenitor cell mobilization with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with peripheral artery disease. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2631-9.
101. Gardner AW, Katzell LI, Sorkin JD, et al. Improved functional outcomes following exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55A:M570-7.
102. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease. Functional impact and mechanisms of benefit. *Circulation.* 2011;123:87-97.
103. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA.* 1995;274:975-80.
104. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation.* 1994;90:1866-74.
105. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, et al. Physical performance in peripheral arterial disease: a slower rate of decline in patients who walk more. *Ann Intern Med.* 2006;144:10-20.
106. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:57-65.
107. Fujitani RM, Gordon IL, Perera GB, Wilson SE. Peripheral vascular disease in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL, eds. *Cardiovascular Disease in the Elderly Patient*, 3rd ed. New York City: Marcel Dekker, Inc; 2003. p. 707-63.
108. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94:3026-49.
109. Palmaz JC, Garcia OJ, Schatz RA, et al. Placement of balloon-expandable intraluminal stents in iliac arteries. First 171 procedures. *Radiology.* 1990;174:969-75.
110. Comerota AJ. Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2001;87(suppl):34D-43.
111. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1925-34.
112. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease. Six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) Study. *Circulation.* 2012;125:130-9.
113. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. STOP-IC Investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol Study. *Circulation.* 2013;127:2307-15.
114. Ouriel K, Fiore WM, Geary JE. Limb-threatening ischemia in the medically compromised patient: amputation or revascularization? *Surgery.* 1988;104:667-72.
115. DeFrang RD, Taylor LM Jr, Porter JM. Basic data related to amputations. *Ann Vasc Surg.* 1991;5:202-7.



Использование гипотермии в терапевтических целях при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в соответствии с современными данными от 2014 года

Kottowski Ł.*, Walczewski M.

Первое кардиологическое отделение, Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша

Авторы:

Łukasz Kottowski, доктор медицинских наук, глава Польского реестра гипотермии (Polish Hypothermia Register); Первое кардиологическое отделение, Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша;

Michał Walczewski, Первое кардиологическое отделение, Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша.

Резюме

Терапевтическая гипотермия представляет собой современный метод лечения, включенный в рекомендации по кардиологии в 2012 г. Основной целью представленной работы является краткое изложение современной информации об использовании терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) по состоянию на 2014 г. В работе описана область применения данного метода в лечении ИМ и преимущества его использования, а также рассматриваются результаты экспериментов на животных и рандомизированных клинических исследований: COOL-MI, ICE-IT, RAPID MI-ICE, CHILL-MI, касательно гипотермического воздействия в рамках лечения ИМ↑ST. В заключение следует подчеркнуть, что результаты рандомизированных, контролируемых исследований свидетельствуют о безопасности использования терапевтической гипотермии у пациентов с ИМ↑ST, а также о наличии кардиопротективного эффекта у этой процедуры.

Ключевые слова:

Гипотермия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт, кардиопротекция, охлаждение

The rapеutic hypothermia in the treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation – state of the art for 2014

Kottowski Ł.*, Walczewski M.

Authors:

Łukasz Kottowski, MD, PhD, Chair of the Polish Hypothermia Register; 1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland;

Michał Walczewski, MD, 1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

Abstract

Therapeutic hypothermia is a modern procedure introduced into the cardiology guidelines in 2012. The main purpose of this state of the art for 2014 is to summarize relevant information about the use of therapeutic hypothermia in ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Authors describe the role and benefits of the procedure, and review animal models and randomized clinical trials (COOL-MI, ICE-IT, RAPID MI-ICE, CHILL-MI) relating to hypothermia in STEMI. In conclusion we emphasize that results from randomised controlled trials indicate safe use and a cardioprotective effect of therapeutic hypothermia in patients with STEMI.

Keywords

Hypothermia, STEMI, CVD, infarction, cardioprotection, cooling

Сокращения

ИМ↑ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

СВ – сердечный выброс

УО – ударный объем

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

Основопологающие принципы терапевтической гипотермии, включающие контролируемое снижение температуры тела до уровня $< 35^{\circ}\text{C}$, не изменились с момента внедрения этого метода в клиническую практику [1]. Изменения затронули область применения этого метода в лечении неотложных состояний. Впервые гипотермию стали использовать при сердечно-сосудистых заболеваниях во время кардиохирургических манипуляций в больницах кардиологического профиля [2]. При применении в ходе операции данный метод позволяет обеспечить безопасность оперативного вмешательства, требующего остановки кровообращения в течение короткого периода времени, посредством этого снижая риск развития неврологических осложнений и вторичной сердечной недостаточности.

Терапевтическая гипотермия была сравнительно поздно включена в рекомендации по кардиологии. Лишь в 2012 г. она вошла в рекомендации по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) как метод, показанный к назначению у пациентов с остановкой сердечной деятельности с целью предотвращения вторичных неврологических осложнений (I класс рекомендаций, уровень

доказательности B) [3]. Понижение температуры тела способствует подавлению нежелательных метаболических изменений, возникающих при ишемии и реперфузии. Положительные эффекты гипотермии включают:

- ингибирование нежелательных реакций, протекающих с участием ферментов,
- подавление образования свободных радикалов,
- защиту липопротеиновых мембран,
- снижение потребности в кислороде из зоны гипоперфузии,
- уменьшение внутриклеточного ацидоза,
- ингибирование биосинтеза,
- стимуляцию выброса и захвата активирующих нейромедиаторов [4].

Доказанная клиническая эффективность терапевтической гипотермии при ее использовании для предотвращения повреждения центральной нервной системы позволила создать гипотезу о возможности применения этого метода для защиты миокарда от реперфузионного повреждения после ИМ. Вначале эта гипотеза была подтверждена в экспериментах на мелких животных, в ходе кото-

рых было выявлено, что небольшое (на 2–5 °С) охлаждение ишемизированной мышцы способствует уменьшению инфарктной зоны и увеличению сердечного выброса (СВ) [5]. Сходные результаты были получены в исследованиях с применением моделей на крупных животных (свиньях). У 22 особей индуцировали ИМ передней стенки путем окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии [6]. Гипотермия (34 °С) в исследуемой группе была достигнута с помощью внутрисосудистого катетера, введенного в нижнюю полую вену. В ходе гистологического анализа было выявлено статистически значимое уменьшение зоны ИМ, достигающее до 80 % – 9 % ± 6 % vs с 45 ± 8 % в контрольной группе ($p < 0,0001$). С целью оценки влияния гипотермии на функциональное состояние системы кровообращения в данной работе также оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО) и СВ в процессе гипотермии, на стадии повышения температуры и через 30 мин после достижения нормотермии. Во время понижения температуры тела отмечалось статистически значимое физиологическое снижение ЧСС, сопровождающееся компенсаторным увеличением УО (при неизменном СВ) [6]. Полученные результаты позволили подтвердить клиническую эффективность и безопасность проведения терапевтической гипотермии у крупных млекопитающих с большим ИМ передней стенки (рис. 1).

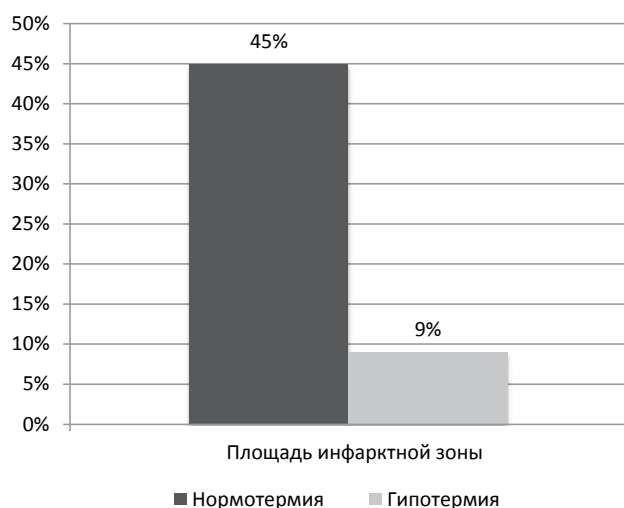


Рис. 1. Влияние терапевтической гипотермии на площадь зоны ИМ левого желудочка (модель на животных).

Исследование COOL-MI (Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction) впервые прово-

дилось на людях, и имело целью оценку уменьшения размера зоны ИМ под действием терапевтической гипотермии [7]. В него были включены пациенты с ИМ передней и нижней стенок, а также с продолжительностью ишемии < 6 ч. Критериями исключения явилось наличие кардиогенного шока и ИМ в анамнезе в течение последнего месяца. Участники исследования были рандомизированы в две равные группы, в одной из которых пациентам, помимо чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), выполнялась эндоваскулярная терапевтическая гипотермия путем введения катетера (Repetitive, Radiant Medical) диаметром 10FR (в соответствии с Французской шкалой диаметра катетеров) в нижнюю полую вену. Согласно протоколу, во время ЧКВ температура тела этих пациентов снижалась до целевого значения 32 °С с поддержанием такого уровня на протяжении 3 ч. Размер зоны ИМ оценивался при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) через 30 сут. после выполнения ЧКВ. Ни в одной из групп не отмечалось увеличения частоты возникновения основных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: смерти, повторного ИМ, необходимости повторного проведения реваскуляризации, массивного кровотечения. К разочарованию исследователей, при оценке через 1 мес. после вмешательства не было выявлено отличий средней площади инфарктной зоны между группами – 13,8% vs 14,1% в контрольной группе ($p=0,83$) [7]. Спустя год после публикации данных исследования COOL-MI, были представлены результаты другого клинического исследования – ICE-IT (Intravascular Cooling Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction), в рамках которого оценивались клиническая эффективность и безопасность терапевтической гипотермии при ее применении с целью уменьшения зоны некроза миокарда у пациентов с ИМ ↑ST [8]. Исходные клинические характеристики участников, в т.ч. пациентов с ИМ передней и нижней стенок, были сходны с таковыми в предыдущем исследовании. В ICE-IT приняло участие в общей сложности 217 пациентов (108 из них вошли в группу с применением гипотермии, и 109 – в контрольную группу). Им также проводилась оценка размера инфарктной зоны на 30 сут. после вмешательства при помощи ОФЭКТ. Тем не менее, в рамках этого исследования также не отмечалось статистически значимого уменьшения площади ИМ у пациентов, которым проводилась

терапевтическая гипотермия – 10,2% vs 13,2% в контрольной группе ($p=0,14$) [8].

Детальный анализ данных этих двух исследований позволил получить важную информацию, которая может помочь объяснить различия результатов у людей и животных. В исследовании COOL-MI у > 30 % пациентов не удалось достичь целевого уровня температуры (35 °C) во время реперфузии, выполненной посредством прямого стентирования или стентирования с предилатацией путем раздувания баллона. Только при проведении попарного сравнения после дисперсионного анализа (post-hoc анализ) и включения в сравнение исключительно пациентов с достигнутым целевым уровнем гипотермии было подтверждено статистически значимое уменьшение площади повреждения миокарда – 9,3 % vs 18,2 % в группе контроля ($p=0,05$) [9]. В исследовании ICE-IT целевая температура также достигалась у < 62 % пациентов. Уменьшение инфарктной зоны наблюдалось только у пациентов, получавших лечение с высокой степенью соответствия протоколу исследования ($p=0,017$). Как показано в обоих исследованиях, достижение гипотермии до коронарной реперфузии представляет собой серьезную логистическую проблему, особенно когда процедура выполняется в условиях ограниченного времени. Решение этой проблемы является ключом к успешной терапии.

Выводы, полученные после проведения исследований COOL-IM и ICE-IT, послужили основой для разработки третьего клинического исследования под названием RAPID MI-ICE (Rapid Intravascular Cooling in Myocardial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention). Основной целью настоящей работы было понижение температуры тела всех участников < 35 °C до проведения реперфузии [10]. Исследование проводилось в Шведском учебно-научном центре (Swedish academic centre), имеющем большой опыт применения терапевтической гипотермии. В него вошли 20 пациентов, половине из которых проводилось гипотермическое воздействие при помощи высокоэффективной эндоваскулярной системы (RTx InnerCool, Philips). Размер зоны некроза оценивался на четвертые сутки после ЧКВ с использованием ядерной магнитно-резонансной томографии (T2-взвешенные изображения). Средняя температура тела во время реперфузии составила 34,7 °C, при этом пороговое значение (35 °C) было достигнуто у всех участников исследования. В группе

гипотермии прошло больше времени от первого контакта с медицинским работником до выполнения реперфузии. Тем не менее, разница составила всего 3 мин, и была расценена как приемлемая. Томография позволила выявить статистически значимое уменьшение площади некроза сердечной мышцы (на 38%) в группе гипотермии. Данное наблюдение подтверждалось снижением концентрации тропонина на 43% в этой группе. Данные, полученные в рамках RAPID MI-ICE, послужили импульсом для дальнейших попыток использования гипотермии для лечения пациентов с ИМ↑ST и способствовали разработке и проведению исследования CHILL-MI (Efficacy of Endovascular Catheter Cooling Combined With Cold Saline for the Treatment of Acute Myocardial Infarction), до настоящего времени являющегося крупнейшим в данной области [11]. Его результаты были представлены 30 октября 2013 г. на конференции Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), проходившей в Сан-Франциско, штат Калифорния (США). Дизайн и методология исследования были основаны на предыдущих моделях. Критериями включения были наличие обширного ИМ передней и нижней стенок, и продолжительность ишемии не более 6 ч. Температура тела < 35 °C при проведении реперфузии была достигнута у 77 % участников (< 35,4 °C – у 92 %). Продолжительность задержки выполнения ЧКВ в группе гипотермии составила +9 минут. Размер инфарктной зоны оценивался при помощи магнитно-резонансной томографии на 4 сут. после ЧКВ и был меньше в группе гипотермии, но разница не была статистически значимой – относительное уменьшение площади зоны инфаркта составило 13 % ($p=0,15$). Результаты были статистически значимыми в подгруппе пациентов с очень ранней стадией ИМ и продолжительностью ишемии < 4 ч, независимо от локализации поражения: относительное уменьшение инфарктной зоны составило 21 % ($p<0,05$). 30-суточное наблюдение позволило выявить статистически значимое снижение частоты возникновения сердечной недостаточности и смерти в группе гипотермии – 3,2 % vs 13,5 % в группе контроля ($p<0,05$).

В заключение следует подчеркнуть, что результаты всех проведенных до настоящего момента клинических испытаний свидетельствуют о безопасности применения терапевтической гипотермии у пациентов с острым ИМ↑ST. Преимущества использования этого метода, наблюдаемые в не-

которых подгруппах пациентов, подтверждают перспективность его применения с целью уменьшения площади некроза миокарда, развивающегося при реперфузии в ходе проведения ЧКВ. Отсутствие достаточно эффективных альтернативных способов лечения, которые могли бы способствовать улучшению перфузии и защите кардиомиоцитов от повреждения, позволяет гипотермии оставаться важной частью терапевтических мероприятий. Следует не забывать, что одним из факторов уменьшения риска возникновения серьезных осложнений и смерти является быстрая транспортировка пациента с ИМ \uparrow ST в отделение интервенционной кардиологии, по возможности без задержки в отделение скорой медицинской помощи [12]. Только следование этой рекомендации в сочетании с использованием современных методов защиты миокарда, таких как терапевтическая гипотермия, способствует улучшению долгосрочного прогноза и повышению качества жизни [3].

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Dixon MN, Keasling M. Development of a therapeutic hypothermia protocol: implementation for postcardiac arrest STEMI patients. *Crit Care Nurs Q.* 2014;37(4):377-83.
- Campos J-M, Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(4):695-709.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
- Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV, et al. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res.* 2012;94(2):217-25.
- Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol.* 1998;93(5):372-83.
- Dae MW, Gao DW, Sessler DI, et al. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1584-91.
- O'Neill W. COOL-MI: Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. Paper presented at: 15th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC 2003.
- Grines C. ICE-IT: Intravascular Cooling Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. Paper presented at: 16th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC 2004.
- Delgado GA, Truesdell AG, Abbott JD. Therapeutic Hypothermia for Myocardial Protection in ST Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Experiment Cardiol.* 2011;S5:003.
- Gotberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):400-7.
- Erlinge D, Götberg M, Lang I, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction: The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *JACC* 2014;63(18):1857-65.
- Amit G, Cafri C, Gilutz H, et al. Benefit of direct ambulance to coronary care unit admission of acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Int J Cardiol.* 2007;119(3):355-8.



Полиморфизм генов ABCA1, APOC3, PON1 и показатели состояния центральной нервной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза европеоидной расы

Акимова Н.С.*, **Мартынович Т.В.**, **Конобеева Е.В.**, **Шварц Ю.Г.**

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Авторы:

Акимова Наталья Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Мартынович Татьяна Валерьевна, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Конобеева Елена Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Шварц Юрий Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Резюме

Цель

Изучить ассоциации полиморфных вариантов $-455 T>C$, $-482 C>T$, $3238 C>G$ гена APOC3, $R219K G>A$ гена ABCA1, $L55M A>T$ и $Q192R A>G$ гена PON1 и показателей состояния центральной нервной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза европеоидной расы.

Материалы и методы

54 больным с ХСН ишемического генеза не старше 65 лет, без других сопутствующих заболеваний и состояний, способных быть самостоятельной причиной развития патологии головного мозга, проводили: общеклиническое обследование, ядерно-магнитно-резонансную томографию головного мозга, оценку когнитивных функций посредством 5 и 7 субтестов Векслера, корректурной пробы Бурдона, краткой шкалы оценки психического статуса; генетический анализ с определением полиморфизма $-455 T>C$, $-482 C>T$, $3238 C>G$ гена APOC3, $R219K G>A$ гена ABCA1, $L55M A>T$ и $Q192R A>G$ гена PON1.

Результаты

Достоверных отличий результатов когнитивных тестов и состояния головного мозга, определяемого посредством ядерно-магнитно-резонансной томографии, в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 и полиморфизма 3238C>G гена APOC3 установлено не было. С лучшими показателями когнитивных функций у больных ХСН ишемического генеза ассоциированы: генотип AA полиморфизма L55M A>T гена PON1, генотип AA полиморфизма Q192R A>G гена PON1, наличие в генотипе аллеля C полиморфизма -455 T>C гена APOC3 и аллеля T полиморфизма -482 C>T гена APOC3. Атрофические изменения головного мозга у больных с ХСН на фоне ишемической болезни сердца ассоциированы с генотипом CC полиморфизма -482 C>T гена APOC3 и аллелем G полиморфизма Q192R A>G гена PON1.

Заключение

Определение полиморфных вариантов -455 T>C гена APOC3, -482 C>T гена APOC3, Q192R A>G гена PON1 и L55M A>T гена PON1 может быть эффективным для прогнозирования развития атрофических изменения головного мозга и когнитивной дисфункции среди пациентов с ХСН ишемического генеза.

Ключевые слова

Хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, когнитивные функции, полиморфизм генов

Polymorphism of ABCA1, APOC3, and PON1 genes and indicators of the central nervous system in patients of european race with chronic heart failure of ischaemic origin

Akimova N.S., Martynovich T.V., Konobeyeva Ye.V., Shvarts Yu.G.

Authors:

Natalia S. Akimova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

Tatiana V. Martynovich, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

Yelena V. Konobeyeva, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

Yuri G. Shvarts, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia.

Abstract

Aim

To examine the association of the polymorphic variants of the -455 T>C, -482 C>T; 3238 C>G in the APOC3 gene; R219K G>A in the ABCA1 gene; L55M A>T and Q192R A>G in the PON1 gene, and indicators of the central nervous system (CNS) in patients of European race with chronic heart failure (CHF) of ischaemic origin.

Materials and methods

54 patients with CHF of ischaemic origin, who were no older than 65 years and had no other related diseases and conditions that could be a cause of pathology of the brain, had numerous tests and examinations. These included a physical examination; magnetic resonance imaging (MRI) of the brain; an assessment of cognitive functions by means of Wechsler's 5 and 7 subtests; proofreading Bourdon's test; mini mental state examination (MMSE); genetic polymorphism analysis of the -455 T>C, -482 C>T, 3238 C>G in the APOC3 gene; R219K G>A in the ABCA1 gene; and, L55M A>T and Q192R A>G in the PON1 gene.

Results

There were no significant differences in the results of the cognitive assessment and the state of the brain determined by MRI, depending on the R219K G>A polymorphism in the ABCA1 gene and 3238C>G polymorphism in the APOC3 gene. The AA genotype of the L55M A>T polymorphism in the PON1 gene, AA genotype of the Q192R A>G polymorphism in the PON1 gene, the presence of C allele of the -455 T>C polymorphism in the APOC3 gene, and T allele of the -482 C>T polymorphism in the APOC3 gene is associated with better cognitive functions in patients with CHF of ischaemic origin. Atrophic changes in the brain in patients with CHF, within the context of coronary artery disease (CAD), are associated with the CC genotype of the -482 C>T polymorphism in the APOC3 gene and G allele of the Q192R A>G polymorphism in the PON1 gene.

Conclusion

Determining the polymorphic variants of the -455 T>C in the APOC3 gene, -482 C>T in the APOC3 gene, Q192R A>G and L55M A>T in the PON1 gene can be effective for predicting the development of atrophic changes in the brain and cognitive dysfunction in patients with CHF of ischaemic origin.

Keywords

Chronic heart failure, coronary artery disease, cognitive functions, genetic polymorphism

Сокращения

БВ – белое вещество

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КД – коэффициент диффузии

СВ – серое вещество

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЯМРТ – ядерно-магнитно-резонансная томография

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – сложный синдром, сопровождающийся многочисленными системными расстройствами, среди которых изменения в центральной нервной системе (ЦНС) имеют важное значение [1–4].

Наряду с артериальной гипертонией и атеросклеротическим поражением сосудов, ХСН является одной из экстрацеребральных причин, приводящих к возникновению и утяжелению уже имеющихся когнитивных расстройств, которые при прогрессировании способны достигать степени деменции [1–5].

Наряду с лечением, не менее, а зачастую и более важное значение имеет профилактика заболеваний. Выявление среди населения генетических факторов, ассоциированных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивной дисфункции, сделало бы возможным проводить профилактические мероприятия задолго до появления клинических симптомов. Подобная превентивная диагностика могла бы позволить замедлить появление обусловленных ХСН когнитивных расстройств, и, возможно, в ряде случаев даже предотвращать их развитие. Каждый генетический локус характеризует определенный

уровень изменчивости, что выражается наличием различных вариантов гена (аллелей) у разных индивидуумов. Изменения в последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (мутации) могут приводить к появлению альтернативных вариантов генов. Если мутация встречается с частотой > 1,5–3% и не приводит к явным фенотипическим проявлениям болезни, ее рассматривают как полиморфизм. Генетический полиморфизм в геноме человека в 95% случаев связан с однонуклеотидными заменами – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism – полиморфизм одного нуклеотида) [6, 7]. Установление связей определенного полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с липидным обменом, с такими параметрами, как степень тяжести ХСН, выраженность когнитивной дисфункции, наличие каких-либо морфологических изменений головного мозга у пациентов, страдающих ХСН ишемического генеза, несомненно, может быть полезным для разработки профилактического подхода на популяционном уровне.

Материал и методы

Общими критериями включения для участников исследования являлись: наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни

сердца (ИБС); возраст ≤ 65 лет; применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов в стабильной дозе в течение 4 нед. до включения в исследование. В исследование не включали больных, у которых отмечали острые или подострые формы ИБС; сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения, в т. ч. в анамнезе; атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи, приводящие к развитию гемодинамически значимых стенозов – сужение $> 50\%$ просвета артерии, по данным дуплексного исследования сосудов; признаки деменции по шкале MMSE (mini mental score examination); злоупотребление алкоголем; прием в течение 90 сут. до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических препаратов, а также каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции пациентов; миокардиты; нарушения функции щитовидной железы; выраженные клапанные пороки, лабораторные признаки выраженного нарушения функций печени и почек; другие соматические заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, способны быть самостоятельной причиной развития когнитивных нарушений; противопоказания к ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ).

Основные клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1
Основные клинические характеристики групп обследованных, (медиана и квартили)

Показатель	Пациенты с ХСН (n=54)
Возраст, лет	57, 23 [54; 62]
Мужской пол, n (%)	65 (58)
Высшее образование, n (%)	34 (63)
Рост, см	171 (160,5; 174,5)
Масса тела, кг	84,8 (74,5; 95,5)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	28 (52)
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (91)
Длительность ИБС, мес.	60,1 (35,7; 86,1)
Длительность ХСН, мес.	46,2 (20,6; 68,7)

Все обследуемые были жителями города Саратова, европеоидной расы, славянами.

Данные анамнеза и клинического осмотра заносятся в формализованную историю болезни. Если у пациента отмечали наличие декомпенсации ХСН, его включали в исследование через 1 мес. после стабилизации состояния. Все исследования проводились в утренние часы, после проце-

дуры подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Кроме общеклинического обследования для оценки морфологического состояния ЦНС пациентов проводили ЯМРТ головного мозга на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 Tl. Определяли толщину серого вещества (СВ) головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном отделах. Для исследования состояния белого вещества (БВ) головного мозга измеряли толщину средних ножек мозжечка. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ вычисляли коэффициенты диффузии (КД) молекул воды в СВ и БВ затылочного, лобного, теменного, височного отделов и в базальных ядрах головного мозга. Когнитивные функции оценивали посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовали шкалу MMSE – краткую шкалу оценки психического статуса.

Для генетического анализа забор венозной крови проводили натощак. Для исследования полиморфизма генов, участвующих в липидном обмене, использовали метод пиросеквенирования с помощью набора для выделения ДНК AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit. Полимеразную цепную реакцию осуществляли на аппарате MAXYGENE Therm-1000 с последующим получением одноцепочечной ДНК и секвенированием с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24». Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 2.

Статистический анализ результатов проводили посредством программы Statistica 6.0. Использовали одномерный дисперсионный анализ, непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Kendall), частотный анализ (метод кросс-табуляции) с применением критериев χ^2 и Фишера.

Основываясь на том, что некоторые из изучаемых мутаций наследуются по аутосомно-доминантному типу, а также учитывая, что в ряде случаев частота гомозигот по мутантному аллелю гена была крайне небольшой (таблица 3), при проведении дальнейшего сравнительного статистического анализа использовали деление пациентов на две группы: в соответствии с наличием или отсутствием мутантного аллеля в генотипе.

Таблица 2

Характеристика изученных полиморфных вариантов

Лocus	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
ABCA1	ABCA1 транспортер	R219K G>A	2230806	GG, GA, AA
APOC3	Аполипопротеин С3	-455 T>C	2854116	TT, CT, CC
APOC3	Аполипопротеин С3	-482 C>T	2854117	CC, CT, TT
APOC3	Аполипопротеин С3	3238C>G	5128	CC,CG, GG
PON1	Параоксоназа 1	L55M A>T	854560	AA, AT, TT
PON1	Параоксоназа 1	Q192R A>G	662	AA, AG, GG

Таблица 3

Распределение частот генотипов некоторых полиморфизмов генов ABCA1, APOC3 и PON1 у пациентов с ХСН и его сравнение с популяционным

Ген	Полиморфизм	Распределение генотипов		x ²
		Генотип	Частота (%)	
ABCA 1	R219K G>A	GG	64,7 %	22,3
		GA	20,2 %	
		AA	15,1 %	
		GA+AA	35,3 %	
APOC3	-455 T>C	TT	22,5 %	24,5
		CT	62,5 %	
		CC	15 %	
		CT+CC	77,5 %	
APOC3	-482 C>T	CC	48,1 %	24,4
		CT	44,5 %	
		TT	7,4 %	
		CT+TT	51,7 %	
APOC3	3238 C>G	CC	1,8 %	25,5
		GC	20,8 %	
		GG	77,4 %	
		GC+CC	98,2 %	
PON1	L55M A>T	AA	50,0 %	25,3
		AT	35,1 %	
		TT	14,9 %	
		AT+TT	50,0 %	
PON1	Q192R A>G	AA	41,9 %	25,6
		AG	40,6 %	
		GG	17,5 %	
		AG+GG	58,1 %	

Результаты

Очевидно, что статистический анализ взаимосвязей полиморфизма генов в сравнительно небольшой группе пациентов возможен при достаточно высокой частоте каждого из изучаемых полиморфных вариантов, и кроме того соответствия выборочного распределения частот, распространенности изучаемых вариантов в популяции. Частоты генотипов изучаемого полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 в большинстве своем соответствуют этому условию. Установленное распределение генотипов соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга (таблица 3).

При анализе результатов когнитивных тестов пациентов с ХСН ишемического генеза были установлены достоверные отличия когнитивных показате-

телей в зависимости от вариантов полиморфизма -455 T>C и -482 C>T гена APOC3, а также L55M A>T и Q192R A>G гена PON1. Наличие в генотипе мутантного аллеля С полиморфизма -455 T>C гена APOC3 связано с достоверно лучшими показателями памяти и внимания, определенными посредством субтеста векслера 7 (28,6±9,3 балла у лиц с генотипом TT и 37,2±10,3 у пациентов с генотипом CT и CC) и корректурной пробы Бурдона, а именно: скорость выполнения корректурной пробы Бурдона у пациентов с генотипом CT и CC составляла 115,98±22,31 знаков/мин, а у пациентов с генотипом TT – 99,77±20,12 знаков/мин; переключаемость внимания, определяемая также посредством пробы Бурдона, у пациентов с генотипом CT и TT составила 46,75±4,25 усл. ед., а у больных с геноти-

пом СС – $33,89 \pm 5,83$ усл. ед. Полиморфизм $-482 C>T$ гена АРОСЗ был ассоциирован со скоростью выполнения корректурной пробы Бурдона: пациенты с генотипом СТ и ТТ справлялись с тестом быстрее: $117,02 \pm 24,04$ знаков/мин, по сравнению с больными с генотипом СС – $104,17 \pm 18,60$ знаков/мин. Таким образом, атерогенные мутации гена АРОСЗ ($-455C$ и $-482T$), ассоциированы с лучшими показателями памяти и внимания у пациентов – носителей мутаций, по сравнению с пациентами – гомозиготами по нормальному аллелю.

Ряд достоверных отличий результатов когнитивных тестов был установлен и в зависимости от полиморфизма гена PON 1. Средняя концентрация внимания в течение 7 мин, определяемая посредством корректурной пробы Бурдона, у больных с генотипом АА полиморфизма L55M A>T гена PON1 составила $0,91 \pm 0,06$ усл. ед., а у пациентов с генотипом АТ и ТТ – $0,83 \pm 0,11$ усл. ед. Достоверные отличия средней концентрации внимания в течение 7 минут, определяемой посредством корректурной пробы Бурдона, были установлены и в зависимости от полиморфизма Q192R A>G гена PON1. У больных с генотипом АА она составила $0,93 \pm 0,04$ усл. ед., а у пациентов с генотипом АГ и ГГ – $0,85 \pm 0,10$ усл. ед.

Достоверных отличий результатов когнитивных тестов в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена АВСЕ1 установлено не было.

Значимые изменения толщины СВ и КД молекул воды в головном мозге были получены в зависимости от полиморфизма гена $-482 C>T$ АРОСЗ и Q192R A>G гена PON1, тогда как полиморфизм гена ABCA1, так же как и при анализе его влияния на когнитивные функции, не имел существенного значения.

Следует отметить, что полиморфизм $-482 C>T$ гена АРОСЗ не оказал значимого влияния на толщину коры или средних ножек мозжечка, а установленные достоверные отличия касались диффузии молекул воды в СВ и БВ головного мозга (таблица 4).

Таким образом, КД молекул воды в СВ лобных и теменных долей и БВ теменных и затылочных долей значимо ниже, если в генотипе присутствует мутантный аллель Т полиморфизма $-482 C>T$ гена АРОСЗ. Известно, что коэффициент диффузии увеличивается, в частности, при уменьшении количества нейронов в головном мозге, что косвенно отражает выраженность микроморфологических изменений в головном мозге [3, 8–10]. Снижение диффузии молекул воды в БВ головного мозга может наблюдаться при нарушении процессов миелинизации нервных волокон [3, 8].

Что касается полиморфизма Q192R A>G гена PON1, было установлено, что средние значения толщины СВ теменных долей головного мозга достоверно меньше при наличии в генотипе аллеля G ($3,18 \pm 0,71$ по сравнению с $3,80 \pm 0,54$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Аполипротеин С3 – транспортный белок, преимущественно входящий в состав липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон [6, 7, 11–14]. При повышенной экспрессии гена АРОСЗ происходит избыточное угнетение липопротеинлипазы, что, в свою очередь, сопровождается повышением уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, хиломикрон [11, 15–17]. В настоящем исследовании атерогенные мутации гена АРОСЗ ($-455C$ и $-482T$), ассоциированы с лучшими показателями памяти и внимания у пациентов – носителей мутаций, по сравнению с пациентами – гомозиготами по дикому гену. Выраженный, гемодинамически значимый, атеросклероз сосудов головы и шеи, так же, как наличие сахарного диабета или острого нарушения мозгового кровообращения, являлись критериями исключения, и неизвестно, какой была бы связь исследуемых полиморфных вариантов гена АРОСЗ с когнитивными функциями пациентов, имеющих подобные заболевания и состояния. Что касается пациентов, включенных в представленное исследование, выявленные нарушения когнитивных функ-

Таблица 4

КД молекул воды в различных отделах головного мозга у пациентов с ХСН ишемического генеза в зависимости от полиморфизма $-482 C>T$ гена АРОСЗ, (M±SD)*

Параметр	Полиморфизм $-482 C>T$ гена АРОСЗ		Значимость отличий, р
	Пациенты с генотипом СС (n=26)	Пациенты с генотипом СТ и ТТ (n=28)	
КД СВ лобных долей, м ² /с	$0,43 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,05$	0,046
КД СВ теменных долей, м ² /с	$0,44 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,05$	0,04
КД БВ теменных долей, м ² /с	$0,44 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,08$	0,03
КД БВ затылочных долей, м ² /с	$0,43 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,07$	0,048

* приведены только статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

ций были обусловлены преимущественно наличием ХСН [4]. Можно предположить, что в этом случае атерогенный полиморфизм T-455C и C-482T гена APOC3 выполняет некую протективную роль в отношении когнитивных функций. Отчасти это может объясняться тем, что холестерин и некоторые другие липиды являются структурными компонентами головного мозга, участвуют в образовании клеточных мембран, миелиновых оболочек и необходимы для нормального функционирования ЦНС [18–20].

Наличие в генотипе минорного аллеля полиморфизма L55M A>T или Q192R A>G гена PON1 ассоциировано с худшими показателями когнитивных тестов и признаками атрофии головного мозга. Подобные результаты не представляются неожиданными. Присутствие в генотипе переносимых аллелей приводит к уменьшению стабильности фермента параоксоназы 1 – одного из важнейших антиокислительных ферментов организма, что способствует усилению окислительных процессов, и в т. ч. перекисного окисления липидов, а также снижению устойчивости клеток к окислительному стрессу [21–23]. Вероятно, данные процессы немаловажны в развитии когнитивной дисфункции.

Заключение

Достоверных отличий результатов когнитивных тестов и состояния головного мозга, определяемого посредством ЯМРТ, в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 и полиморфизма 3238C>G гена APOC3 установлено не было.

С лучшими показателями когнитивных функций у больных ХСН ишемического генеза ассоциированы: гомозиготный генотип AA полиморфизма L55M A>T гена PON1, гомозиготный генотип AA полиморфизма Q192R A>G гена PON1, наличие в генотипе аллеля C полиморфизма –455 T>C гена APOC3 и аллеля T полиморфизма –482 C>T гена APOC3. Атрофические изменения головного мозга у больных с ХСН на фоне ИБС ассоциированы с гомозиготным генотипом CC полиморфизма –482 C>T гена APOC3 и наличием в генотипе аллеля G полиморфизма Q192R A>G гена PON1.

Очевидно, для прогнозирования развития атрофических изменений головного мозга и когнитивной дисфункции среди пациентов с ХСН ишемического генеза следует рекомендовать определение полиморфных вариантов –455 T>C гена APOC3, –482 C>T гена APOC3, Q192R A>G гена PON1 и L55M A>T гена PON1.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Athilingam P, King KB. Heart and brain matters in heart failure: a literature review. *J New York State Nurses Assoc.* 2007;38 (2):13–9.
2. Bennet SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs.* 2003;18 (3):219–42.
3. Shvarts YG, Akimova NS, Martynovich TV. Analysis of changes of white matter of the brain and cognitive impairments in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2013;9(1):78–82. Russian (Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013;9(1):78–82).
4. Akimova NS, Persashvili DG, Shvarts YG, et al. Cognitive impairments and condition of grey matter of the brain during chronic heart failure of ischemic genesis. *Serdechnaya nedostatochnost.* 2011;67(5):282–5. Russian (Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Сердечная недостаточность.* 2011;67(5):282–5).
5. Mamedov MN, Oganov RG. Arterial hypertension in the clinical practice of physician: modern strategy of diagnostic and treatment. *Kachestvo zhizni. Medicina.* 2005;10 (3): 10–6. Russian (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения. *Качество жизни. Медицина.* 2005;10 (3):10–6).
6. Puzyrev VP. Genetic of the multifactorial diseases: between past and future. *Medicinskaja genetika.* 2003;2 (2): 498–508. Russian (Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. *Медицинская генетика.* 2003;2(2):498–508).
7. Onat A, Erginel-Unaltuna N, Coban N, et al. APOC3–482C>T polymorphism, circulating apolipoprotein C–III and smoking: interrelation and roles in predicting type-2 diabetes and coronary disease. *Clin Biochem.* 2011;44(5):391–6.
8. Rinkk PA. Magnetic rezonans in medicine. М.: GEOTAR-MED; 2003; 248 p. Russian (Ринкк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003; 248 с).
9. Moen KG, Haberg AK, Skandsen T, et al. A longitudinal magnetic resonance imaging study of the apparent diffusion coefficient values in corpus callosum during the first year after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):56–63.
10. Sandhofer A, Iglsederb B, Kasera S, et al. The influence of two variants in the adenosine triphosphate-binding cassette

- transporter 1 gene on plasma lipids and carotid atherosclerosis. *Metabolism*. 2008;57(10):1398–404.
11. Afanasyeva OI, Pokrovskiy SN. Correction of lipid metabolism using antisense technology. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013;9(5):532–41. Russian [Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):532–41].
 12. Olivieri O, Martinelli N, Girelli G, et al. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:463–71.
 13. Ooi EMM, Barrett HR, Chan DC, et al. Apolipoprotein C III: understanding an emerging risk factor. *Clin Sci*. 2008;114:611–24.
 14. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, et al. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2011;124(19):2065–72.
 15. Graham MJ, Lee RG, Bell TA, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013;112(11):1479–90.
 16. Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, et al. Gender- and obesity-specific effect of apolipoprotein C3 gene (APOC3) -482C>T polymorphism on triglyceride concentration in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(2):285–92.
 17. Holmberg R, Refai E, Hoog A, et al. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(26):10685–9.
 18. Smiljanic K, Lavrnja I, Mladenovic Djordjevic A, et al. Brain injury induces cholesterol 24-hydroxylase (Cyp46) expression in glial cells in a time-dependent manner. *Histochem Cell Biol*. 2010;134(2):159–69.
 19. Chen J, Zhang X, Kusumo H, et al. Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: implications for brain cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(2):263–75.
 20. Soran H, Hama S, Yadav R, et al. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):353–66.
 21. Kurdyukov ID. Paraoxonase-1: genetic, biochemical and toxicological aspects. *Toksikologicheskij vestnik*. 2011;1:48–55. Russian [Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты. *Токсикологический вестник*. 2011;1:48–55].
 22. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular disease: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(4):393–9.
 23. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, et al. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet*. 2004;363:689–95.



Динамика N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера и фактора прогноза при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией

Захидова К.Х.*

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
им. А. Алиева, кафедра кардиологии, Баку, Азербайджан

Автор:

Захидова Кямаля Халид кызы, д.ф.п.м., доцент кафедры кардиологии Аз.ГИУВ им. А. Алиева.

Резюме

Цель

Определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией на фоне различных схем терапии с использованием базисных препаратов и препаратов железа.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное исследование включены 208 больных в возрасте 45–75 лет (средний возраст – $60,6 \pm 1,4$ с ХСН I–IV функциональных классов (ФК) по классификации NYHA (в среднем ФК составил $3 \pm 0,85$) ишемической этиологии. Среди 174 пациентов мужчин было 78 больных (44,8 %) и 95 женщин (55,2 %). Все больные, в зависимости от проводимой терапии, были разделены на 4 группы: I группа получала терапию только базисными препаратами; II группа – терапию базисными препаратами + метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета (МЭБ); III группа (сюда вошли больные с дефицитом железа) – базисные препараты + препараты железа; IV группа – комбинированную терапию, включающую базисные препараты, МЭБ и препараты железа. До и после лечения определяли уровни гемоглобина, железа, ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NT-proBNP, показатели систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка.

Результаты

Во всех группах у больных с ХСН и анемией диагностировались повышение в плазме крови уровня NT-проBNP. На фоне терапии базисными препаратами уменьшение в плазме крови уровня NT-проBNP было недостоверным. В трех остальных группах с различными комбинациями терапии снижение в плазме крови уровня NT-проBNP оказалось статистически значимым.

Заключение

Полученные результаты отражают прогностическое значение определения уровня в плазме NT-проBNP для больных с ХСН ишемической природы и анемическим синдромом, для выбора эффективной лечебной тактики и оценки проводимой терапии.

Ключевые слова

хроническая сердечная недостаточность, анемия, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Dynamics of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide as a marker and prognostic factors in patients with chronic heart failure and anaemia

Zakhidova K.Kh.

Author:

Kyamalya Khalid kyzy Zakhidova, MD–PhD, Associate Professor of the Cardiology Department, the Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan.

Abstract

Aim

To determine plasma levels of the N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure (CHF) and anaemia during different treatments with the use of basic drugs and iron supplements.

Materials and methods

An open, randomized study included 208 patients aged 45-75 years (mean age 60.6 ± 1.4) with New York Heart Association (NYHA) class I-IV CHF of ischaemic origin (mean class 3 ± 0.85). Among 174 patients, there were 78 men (44.8%) and 95 women (55.2%). Depending on the therapy, all patients were divided into 4 groups: Group I received basic drugs only; Group II received basic drugs and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta; Group III (which included patients with iron deficiency) received basic drugs and iron supplements; Group IV received combination therapy comprising basic drugs, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, and iron supplements. Before and after treatment, the levels haemoglobin, iron, ferritin, transferrin, erythropoietin, NT-proBNP, and systolic and diastolic function of the left ventricle were determined.

Results

In all groups of patients with CHF and anaemia, an increase in NT-proBNP plasma levels was diagnosed. During the therapy with basic drugs, a decrease in NT-proBNP plasma levels was not significant. In the three other groups with different combinations of therapy, a decrease in NT-proBNP plasma levels was statistically significant.

Conclusion

These results reflect the prognostic value of determining NT-proBNP plasma levels in patients with CHF of ischaemic nature and anaemic syndrome in order to select an effective treatment and evaluation of treatment.

Keywords:

Chronic heart failure, anaemia, N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide

Сокращения

АГ – артериальная гипертензия
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
в/в – внутривенное
ДД – диастолическая дисфункция
ДЖ – дефицит железа
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
МЭБ – метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
СД – сахарный диабет
СС – стабильная стенокардия

ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
BNP – brain natriuretic peptide
Hb – гемоглобин
NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NUP – natrium uretic peptide
NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца

Введение

В последние годы активно обсуждается взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией. Основные нейрогуморальные медиаторы при сердечной недостаточности делят на вазодилатирующие: оксид азота, натрийуретический пептид (NUP), [1] простагландины, аденомедуллин и вазоконстрикторные: ангиотензин, альдостерон, адреналин, вазопрессин, эндотелин-1. К NUP относятся гормоны, являющиеся естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой системы, симпатoadреналовой системы, альдостерона и вазопрессина [1].

В 1988 г. появился NUP, выделенный из головного мозга морских свинок, названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide, BNP) [2, 3].

При ХСН BNP вырабатывается, в основном, в желудочках сердца, хотя в норме экспрессия гена BNP определяется преимущественно в тканях предсердий. Исходно BNP синтезируется как прогормон (pro BNP 108), который в последующем расщепляется на биологически активный C-терминальный, собственный BNP 3-6 и N-терминальный неактивный фрагмент (NT-pro BNP 76), и накапливается в специфических гранулах кардиомиоцитов [4]. В норме BNP и NT-proBNP в равных пиколярных концентрациях присутствуют в плазме крови. При развитии и нарастании дисфункции левого желудочка (ЛЖ) уровни NT-proBNP превышают уровни BNP в 2–10 раз. Сопоставление данных эхокардиографии (ЭхоКГ) с уровнями BNP показало возможность диагностики систолической и диастолической дисфункций (ДД) ЛЖ по уровню NUP [5].

Вместе с диагностической и прогностической ролью BNP в плазме крови может быть использован также в качестве мониторинга проводимой терапии у больных с тяжелой ХСН. Результаты исследования [6] показали, что контроль уровня BNP является важным критерием оценки эффективности терапии.

Была оценена динамика уровней BNP у больных ХСН II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA с желудочковой тахикардией на фоне терапии амиодароном [7]. Однако результаты исследований по оценке влияния β -адреноблокаторов противоречивы [8–11]. У пациентов с изолированной ДД уровень BNP в плазме крови достоверно повышен пропорционально степени тяжести ДД [4].

Отмечено, что по уровню BNP можно проводить дифференциальную диагностику сложных форм ХСН, оценить тяжесть дисфункции ЛЖ, выбрать лечебную тактику, контролировать ее эффективность, оценить прогноз. Ведущей патофизиологической формой ХСН у больных артериальной гипертензией (АГ) является ДД ЛЖ при сохраненной сократительной способности сердца. NT-proBNP, вырабатывается миокардом желудочков сердца в ответ на растяжение их стенок и увеличение конечно-диастолического давления в ЛЖ [12]. Таким образом, определение BNP и его конечного фрагмента NT-proBNP позволяет оценивать эффективность выбранной терапии.

В исследованиях [13] показано увеличение NT-proBNP > 128 pg/ml в течение 20 нед. у женщин с застойной патологией сердца. Следует отметить, что увеличение содержания BNP в крови сопровождается ДД ЛЖ на фоне формирования и прогресси-

рования его гипертрофии [14–16]. До настоящего времени остается малоизученным и весьма противоречивым вопрос о взаимосвязи изменения уровня NT-proBNP у больных с ХСН и анемическим синдромом на фоне проводимого лечения.

Целью настоящего исследования является определение уровня NT-proBNP в плазме у больных с ХСН и анемией на фоне различных схем терапии с использованием базисных препаратов и препаратов железа.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное исследование включены 208 больных в возрасте 45–75 лет (средний возраст – $60,6 \pm 1,4$ года) с ХСН ишемической этиологии I–IV ФК по классификации NYHA (в среднем ФК составил $3 \pm 0,85$). 158 пациентов в анамнезе имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) давностью от 1 до 10 лет. По критериям включения у 174 пациентов: 78 (44,8 %) мужчин и 95 (55,2 %) женщин, выявлены клинические признаки ХСН и анемии. Средняя продолжительность заболевания – $16,5 \pm 1,2$ лет. Анемию диагностировали у женщин при уровне гемоглобина (Hb) $< 11 \text{ г/дл}$, у мужчин $< 12 \text{ г/дл}$.

Критериями исключения служили тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью < 12 мес., острый ИМ давностью 6 мес., острый коронарный синдром, хронические обструктивные заболевания легких, психические расстройства.

Все больные в зависимости от проводимой терапии были разделены на 4 группы: I группа получала терапию ХСН только базисными препаратами: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторы, диуретики, гликозиды, нитраты; II группа получала терапию – базисные препараты + метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета (МЭБ); III группа (сюда вошли больные с дефицитом железа (ДЖ)) – базисные препараты + препараты железа; IV группа получала комбинированное лечение, включающее базисные препараты + МЭБ + препараты железа. Каждая группа в зависимости от ФК ХСН была разделена на 2 подгруппы А и В.

В подгруппу I А вошли 27 больных с ХСН и анемией ишемической этиологии I–II ФК, а в I В подгруппу – 22 больных III–IV ФК ХСН с анемией. Из 49 больных у 34 ХСН возникла в результате стабильной стенокардии (СС) III–IV ФК, у 15 больных причиной ХСН был постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). У 8 больных был диагностирован сопутствующий

сахарный диабет (СД) 2 типа, у 1 больного артериальная гипертензия (АГ).

II группа – 38 больных с ХСН и анемией, получавшие комбинированную терапию МЭБ в дозе $0,60 \text{ мкг/кг}$ (50 ЕД) 1 раз в мес. + базисные препараты. Если уровень Hb увеличивался менее чем на 10 г/л в течение месяца, то дозу увеличивали на $\sim 25 \%$ каждый месяц, пока не будет достигнут индивидуальный целевой уровень Hb. Если скорость увеличения уровня Hb превышает 2 г/дл в месяц или концентрация Hb увеличивается, и приближается к 12 г/дл , то дозу снижали на $\sim 25 \%$. Если уровень Hb продолжал увеличиваться, то лечение прерывали до тех пор, пока Hb не начинал снижаться. МЭБ был назначен больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина $< 100 \text{ мкг/л}$ и 299 мкг/л , если насыщение трансферрином $< 20 \%$. Средний возраст больных – $59 \pm 1,5$ лет, из них 18 мужчин, 20 женщин. II группа также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы А и В. В подгруппу II А вошли 18 больных с ХСН ишемической этиологии II ФК NYHA и анемией, а во II В подгруппу – 20 больных с III ФК ХСН и анемией. Из 39 больных у 19 ХСН возникла в результате СС, у 19 больных причиной ХСН стал ПИКС. У 14 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 26 больных – АГ.

III группа – 43 больных с ХСН и анемией, получавшие комбинированную терапию препаратами железа для внутривенного (в/в) введения + базисные препараты. Назначали препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide sacharose complex) в дозе 200 мг Венофера в/в 2 раза в нед. в течение 5 нед. В/в препараты железа назначали больным с ХСН и анемией с ДЖ. Средний возраст – составил $62,5 \pm 1,4$ лет, из них 16 мужчин, 27 женщин. III группа в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы А и В. В подгруппу III А вошли 20 больных с ХСН ишемической этиологии I–II ФК и анемией, а в III В подгруппу – 23 больных с III–IV ФК ХСН и анемией. Из 43 больных у 15 ХСН возникла в результате СС, у 28 больных причиной ХСН был ПИКС. У 13 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 31 больного – АГ.

IV группа – 44 больных с ХСН и анемией, получавшие комбинированную терапию МЭБ + в/в железо + базисные препараты. Назначали МЭБ в дозе 50 ЕД 1 раз в месяц и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в дозе 200 мг Венофера в/в 2 раза в нед. в течение 5 нед. В/в препараты железа назначали больным с ХСН и анемией с ДЖ. Средний возраст

больных составил 59,9±1,2 лет, из них 19 мужчин, 25 женщин. IV группа больных также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы А и В. В подгруппу IV А вошли 24 больных с ХСН ишемической этиологии I-II ФК и анемией, а в IV В подгруппу – 20 больных с III-IV ФК ХСН и анемией. Из 44 больных у 17 ХСН развилась в результате СС III-IV ФК, у 27 больных причиной ХСН был ПИКС. У 19 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 30 – АГ.

В каждой группе больные были распределены по полу, возрасту, продолжительности заболевания и лечебной тактике. Распределение исследуемых больных с ХСН и анемией по группам, а также их клиническая характеристика представлены в таблице 1.

В контрольную группу вошли 34 больных с ХСН ишемической этиологии I-IV ФК по NYHA без анемии. Средний возраст больных – 58,4±1,6 года; средняя продолжительность болезни 14,2±2,1; 21

женщина и 13 мужчин. Контрольная группа в свою очередь была идентично основным группам подразделена на подгруппы А и В: в подгруппу А вошли 16 больных с ХСН ишемической этиологии I и II ФК по NYHA без анемии, в подгруппу В – 18 больных с ХСН ишемической этиологии III и IV ФК по NYHA без анемии. В таблице 2 представлены демографическая и клиническая характеристики обследованных больных контрольной группы.

На начальном этапе стационарного обследования у больных изучали анамнез заболевания и жалобы, измерялась частота сердечных сокращений, артериальное давление на обеих руках, исследовались общеклинические анализы крови и мочи, электролитный состав крови, показатели липидного спектра, уровень глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, печеночные ферменты.

У всех больных определяли уровни Hb, железа, ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NT-проBNP, параметры систолической и диастолической

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых больных основных групп и лабораторные показатели подгрупп

Показатели	I группа n=49		II группа n=38		III группа n=43		IV группа n=44	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ХСН I ФК по NYHA и анемия	11	22,5 %	-	-	1	2,3 %	2	4,5 %
ХСН II ФК по NYHA и анемия	16	32,6 %	18	47,3 %	19	44,2 %	22	50 %
ХСН III ФК по NYHA и анемия	17	34,7 %	20	54,1 %	16	37,2 %	17	38,6 %
ХСН IV ФК по NYHA и анемия	5	10,2 %	-	-	7	16,2 %	3	6,8 %
Перенесенный ИМ	15	30,6 %	19	51,4 %	28	65,1 %	27	61,3 %
АГ	11	2 %	26	68,4 %	31	72,1 %	30	68,2 %
СД 2 типа	8	16,3 %	14	37,8 %	13	30,2 %	19	43,2 %
Предшествующее лечение:								
Ингибиторы АПФ	40	81,6 %	30	78,9 %	37	86 %	30	68,4 %
Блокаторы рецепторов ангиотензина-II	9	18,4 %	8	21,1 %	14	32,6 %	14	31,8 %
Нитраты	39	79,6 %	25	67,5 %	28	65,1 %	32	72,7 %
Диуретики	27	55 %	21	56,7 %	40	93 %	42	95,5 %
Дигоксин	4	8,1 %	5	13,5 %	8	18,6 %	7	15,9 %
β-адреноблокаторы	41	83,7 %	29	78,3 %	39	90,7 %	32	72,7 %
Амиодарон	29	76,3 %	21	55,2 %	19	44,1 %	17	38,6 %
Ивабрадин	10	20,4 %	8	21,6 %	11	25,6 %	8	18,2 %
Лабораторные показатели	Подгруппа I А	Подгруппа I В	Подгруппа II А	Подгруппа II В	Подгруппа III А	Подгруппа III В	Подгруппа IV А	Подгруппа IV В
Hb, г/л	103,8±1,3	104,0±30	100,2±3,2	87,9±4,3	101,2±1,9	103±2,1	97,8±2,2	94,6±2,5
Гематокрит, %	47,2±6,8	48,0±7,5	38,1±1,5	38,8±1,3	39,1±1,5	38,5±1,2	41,8±1,4	53,3±9,7
Железо, мкмоль/мл	14,7±1,3	15,8±1,3	17,2±1	17,1±2,1	14,4±1,4	15,5±0,8	18,1±4,1	2,8±1,3
Ферритин плазмы, мкг/л	45,2±10,2	50,5±11	160,3±23,5	127,6±24,8	77,8±15,8	90,6±15,8	42,3±7,7	63,3±12,4
Сатурация трансферрина, %	<20 %	<20 %	>20 %	>20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %
Эритропоэтин, МЕ/мл	18,6±6,1	24,1±6,4	7,3±1,8	12,8±5,7	7,2±1,8	50,1±19,1	2,8±0,4	3,7±0,8
NT-проBNP, пг/мл	1500±415,2	1173±144,9	1779,5±206,9	1817,5±170,2	2245,4±175,1	2421±154	2478,4±201,7	2306,1±260,5

ской функций миокарда ЛЖ до и после лечения. Всем больным проводилось повторное исследование через 1 мес. ЭхоКГ и Доплер-ЭхоКГ исследования повторно выполняли через 20 нед. Фракция выброса ЛЖ для пациентов ХСН I ФК составляла $\leq 50\%$, для II ФК $\leq 45\%$, для III ФК $\leq 35\%$, для IV ФК $\leq 25\%$.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследуемых больных контрольной группы и лабораторные показатели подгрупп контрольной группы А и В

Показатели	Контрольная группа, n=34	
	n	%
ХСН I ФК по NYHA и анемия	1	2,9 %
ХСН II ФК по NYHA и анемия	15	44,1 %
ХСН III ФК по NYHA и анемия	17	50 %
ХСН IV ФК по NYHA и анемия	1	2,9 %
Перенесенный ИМ	13	38,2 %
АГ	17	50 %
СД 2 типа	11	32,4 %
Предшествующее лечение:		
Ингибиторы АПФ	30	88,2 %
Блокаторы рецепторов ангиотензина-II	4	11,8 %
Нитраты	13	38,2 %
Диуретики	33	97,1 %
Дигоксин	13	38,2 %
β -адреноблокаторы	27	79,4 %
Амиодарон	14	41,1 %
Ивабрадин	9	26,5 %
Лабораторные показатели	Подгруппы контрольной группы	
	А	В
Гемоглобин, г/л	125,1 \pm 1,1	126,8 \pm 1,2
Гематокрит, %	54,8 \pm 1,8	53,5 \pm 1,2
Железо, мкмоль/мл	16,3 \pm 0,7	16,3 \pm 1,2
Ферритин плазмы, μ г/л	143,8 \pm 26,8	149,9 \pm 27,5
Сатурация трансферрина, %	>20 %	>20 %
Эритропоэтин, МЕ/мл	13,3 \pm 4,7	14,4 \pm 3,9
NT-proBNP, пг/мл	1545,6 \pm 204,5	1688,5 \pm 187

Статистический анализ

При статистической обработке результатов использовали прикладные программы Excel и Statistica. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным результатам в I А подгруппе в плазме крови уровень NT-proBNP уменьшился с $1500 \pm 415,2$ пг/мл до $962,6 \pm 164,7$ пг/мл ($p = 1,2$), а в подгруппе I В с $1173 \pm 144,9$ пг/мл до $874,3 \pm 129,1$ ($p = 1,5$). У больных ХСН с наличием анемии на фоне

лечения базисными препаратами динамика NT-proBNP недостоверная. Причем подтверждение недостоверных результатов наблюдается как среди больных с ХСН легкой степени тяжести, так и средней, и тяжелой.

Уровень NT-proBNP в плазме крови в подгруппе II А уменьшился с $1779,5 \pm 206,9$ пг/мл до $837,3 \pm 198,6$ пг/мл ($p < 0,01$). В подгруппе II В уровень NT-proBNP в плазме крови уменьшился с $1817,5 \pm 170,2$ пг/мл до $999,6 \pm 160,9$ пг/мл ($p < 0,01$). Обращает внимание, что у больных с ХСН и анемией на фоне лечения комбинацией базисных препаратов с МЭБ положительная динамика NT-proBNP имела статистически достоверную значимость. Эти изменения наблюдаются как среди больных с ХСН легкой степени тяжести, так и средней и выраженной степени тяжести.

Уровень NT-proBNP в плазме крови в подгруппе III А уменьшился с $2245,4 \pm 175,1$ пг/мл до $1128,7 \pm 118$ пг/мл ($p < 0,001$); в подгруппе III В уменьшился с 2421 ± 154 пг/мл до $1782 \pm 184,4$ пг/мл ($p < 0,05$). У больных с ХСН и анемией на фоне лечения комбинацией базисных препаратов с в/в препаратом железа положительная динамика NT-proBNP достоверная. Достоверность результатов у больных с ХСН легкой степени тяжести наблюдалась чаще, чем среди больных средней тяжести и тяжелых.

Динамика уровня NT-proBNP в плазме крови в подгруппе IV А была отрицательной. Уровень его уменьшился с $2478,4 \pm 201,7$ пг/мл до $1128,7 \pm 118$ пг/мл ($p < 0,001$). В подгруппе IV В уровень NT-proBNP в плазме крови уменьшился с $2306,1 \pm 260,5$ до $1314,8 \pm 159,51$ пг/мл ($p < 0,01$). По сравнению с исходными значениями у больных с ХСН и анемией на фоне лечения комбинацией МЭБ с в/в препаратом железа совместно с базисными препаратами положительная динамика NT-proBNP достоверная. Высокая достоверность результатов наблюдалась у больных с ХСН легкой, средней и тяжелой степени тяжести.

Сравнение полученных результатов по группам показало, что во всех группах и подгруппах у больных с ХСН и анемией в плазме крови диагностировался высокий уровень NT-proBNP. На фоне 4 сравниваемых лечебных тактик в процессе лечения у больных с ХСН и анемией отмечается снижение концентрации NT-proBNP в крови. Однако на фоне терапии базисными препаратами как в подгруппе I А, так и в подгруппе I В уменьшение в плазме крови уровня NT-proBNP было недостоверным. В отличие от результатов лечения больных I группы в 3 остальных группах и в каждой из их подгрупп

Таблица 3

Сравнительные показатели снижения в плазме крови уровня NT-проBNP у больных с ХСН и анемическим синдромом

Группы и подгруппы	Уровень NT-проBNP до лечения, пг/мл	Уровень NT-проBNP после лечения, пг/мл	p	Δ, %
Контрольная А	1545,6±204	-		
Контрольная В	1688,5±187	-		
I А	1500±415,	962,6±164,7	p=1,2	-35,83
I В	1173±144,9	874,3±129,1	p=1,5	-25,46
II А	1779,5±206,9	837,3±198,6	p<0,01	-29,01
II В	с 1817,5±170,2	999,6±160,9	p<0,01	-45
III А	2245,4±175,1	1128,7±118	p<0,001	-49,73
III В	2421±154	1782±184,4	p<0,05	-26,4
IV А	с 2478,4±201,7	1128,7±118	p<0,001	-54,45
IV В	2306,1±260,5	1314,8±159,51	p<0,01	-42,98

снижение в плазме крови уровня NT-проBNP было достоверным. Обращало внимание степень снижения в плазме крови уровня NT-проBNP в исследуемых 3 группах. Сравнимые результаты, указывающие на разницу снижения уровня NT-проBNP в зависимости от применяемой терапии, представлены в таблице 3.

Обсуждение

Согласно полученным результатам у больных с ХСН и анемическим синдромом на фоне терапии базисными препаратами снижение уровня NT-проBNP в плазме крови было недостоверным. Отсюда следует, что главным в лечении этой категории больных должно быть в первую очередь правильная коррекция анемии. У больных с ХСН и анемическим синдромом на фоне терапии наибольшее достоверное снижение уровня NT-проBNP наблюдалось в IV А группе. Среди тяжелых больных этой подгруппы уменьшение уровня NT-проBNP в плазме крови составило -42,98 % (p<0,01). У больных с ХСН I и II ФК и анемией тройная комбинация в/в препарата железа с МЭБ в наибольшей степени снижает уровень NT-проBNP в плазме крови – на -54,45 (p<0,001). При сравнении результатов методов лечения среди больных с I и II ФК ХСН и анемией было установлено выраженное уменьшение уровня NT-проBNP у пациентов, получивших терапию эритропоэтин – МЭБ на -29,01 % (p<0,01), а у тяжелых больных этой категории оказалось большее снижение уровня NT-проBNP – на -45 % (p<0,01).

А у больных III группы с ХСН и анемией, получивших терапию с в/в препаратом железа в наибольшей степени снижается уровень NT-проBNP в плазме крови у пациентов средней тяжести – на -49,7 % (p<0,001), напротив у тяжелых больных в наименьшей степени – на -26,4 % (p<0,05).

Данные литературы также свидетельствуют, что при наличии анемического синдрома у больных с ХСН, его коррекция МЭБ или в/в препаратами железа снижает уровень NT-проBNP в плазме. Наибольшее снижение уровня NT-проBNP в плазме крови наблюдалось при комбинированной терапии МЭБ с в/в препаратом железа [13, 17].

Заключение

Результаты проведенного исследования отражают прогностическое значение определения уровня в плазме крови NT-проBNP для больных с ХСН ишемической природы и анемическим синдромом, для выбора правильной лечебной тактики и оценки эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:261-8.
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide: in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81.
3. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide -32: N-terminal six amino acid extended from of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;155:726-32.
4. Bugrimova MA, Savina NM, Vanieva OS, et al. Brain natriuretic peptide as a prognostic factor and a marker for chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2006;1:51-63. Russian [Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С. и др. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2006;1:51-63].
5. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;118(1):131-9.

6. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakamura M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril 4 in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;12:9:716-20.
7. Shiga T, Hosaka F, Wakaunu M, et al. Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Cardiovascular Drugs Jher.* 2003;17:325-33.
8. Kawai K, Hata K, Takaoka H. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during, B-blocker therapy: A potential of hormone guided treatment. *Am Heart J.* 2001;141:925-32.
9. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1781-1787.
10. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn Circ J.* 2000;64(5):365-9.
11. Kirk V, Bay M, Parner J, et al. N-terminal pro BNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:335-41.
12. Belenkov YuN, Privalova YeV, Chekneva IS. Brain natriuretic peptide – a modern biomarker of chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2008;48(6):62-9. Russian [Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2008;48(6):62–9].
13. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, et al. ZAHARA II investigators. N-terminal pro B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2014;35:11:708-15.
14. Di Stasio E, Russo A, Mettimano M, et al. NT-proBNP: a marker of preclinical cardiac damage in arterial hypertension. *Clin Chim Acta.* 2011 May 3;412(11-12):1106-11.
15. Limkakeng AT Jr, Drake W, Mani G, et al. Left ventricular dysfunction screening in hypertensive patients with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and electrocardiogram. *Am J Emerg Med.* 2012;30(1):214-7.
16. Roselló-Lletí E, Calabuig JR, Morillas P, et al. Variability of NT-proBNP and its relationship with inflammatory status in patients with stable essential hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One.* 2012;7(2):e31189.
17. Troughton R, Felker GM, Januzzi JL. Natriuretic peptide – guided heart failure management. *Eur Heart J.* 2014;35(1):16-24.



Нарушение межжелудочкового взаимодействия у пациентов с выраженной аортальной регургитацией

Иванов В.А., Никитюк Т.Г.*, Иванова Л.Н.

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, Россия

Авторы:

Иванов Виктор Алексеевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии пороков сердца ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» г. Москва;

Никитюк Татьяна Геннадиевна – кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» г. Москва;

Иванова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» г. Москва.

Цель

Изучить влияние выраженной хронической аортальной недостаточности (АН) на диастолическую функцию (ДФ) правого желудочка (ПЖ), используя метод трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы

Обследованы 57 пациентов с АН. Из анализа результатов исключены все пациенты с поражением других клапанов сердца, коронарных артерий, с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 55 %, с повышением давления в стволе легочной артерии > 25 мм рт. ст. Оставшиеся 25 (44 %) пациентов составили группу исследования. Все пациенты были мужского пола, средний возраст 35±5 лет. Пациенты имели II–III функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA. Контрольная группа включала 10 здоровых добровольцев (средний возраст 34±6 лет). Всем пациентам была выполнена ЭхоКГ. ДФ ПЖ оценивали при синусовом ритме в PW-доплер-ЭхоКГ. Рассчитывались параметры транстрикуспидального потока: скорость раннего наполнения (Е) ПЖ, скорость систолы правого предсердия (А), их соотношение (Е/А), время ускорения Е, время замедления Е, время продолжительности Е, время продолжительности А, интеграл линейной скорости пиков Е и А (VTI Е и VTI А), время изоволюмического расслабления ПЖ (IVRT). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6,0. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты

Статистически достоверных различий между пациентами и контрольной группой по возрасту, росту, массе тела и сердечному ритму выявлено не было. Систолическое и диастолическое артериальное давление, индекс массы миокарда ЛЖ, конечно-диастолические и конечно-систолические размеры и объемы ЛЖ (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ), размер левого предсердия были достоверно больше у пациентов с АН, чем в контрольной группе. Не было достоверных различий у пациентов с АН и в контрольной группе между ЭхоКГ параметрами, характеризующими правые камеры сердца: фракцией изменения площади ПЖ, толщиной передней стенки ПЖ и площадью правого предсердия. Достоверное отличие контрольной группы от пациентов с АН наблюдалось по КДР ПЖ. У пациентов с АН параметры транстрикуспидального потока: E/A ПЖ, IVRT ПЖ и VT1 достоверно отличались от таковых в контрольной группе. Была отмечена высокая корреляционная связь между степенью АН и возникновением диастолической дисфункции ПЖ ($r = 0,71$).

Заключение

Перегрузка объемом ЛЖ нарушает межжелудочковое взаимодействие, и негативно влияет на ДФ ПЖ. У пациентов с выраженной хронической АН необходимо детально анализировать транстрикуспидальный кровоток для оценки состояния ПЖ.

Ключевые слова

Правый желудочек, аортальная недостаточность, межжелудочковое взаимодействие, строение миокарда сердца, диастолическая функция правого желудочка

Violation of ventricular interactions in patients with severe aortic regurgitation

Ivanov V.A., Nikityuk T.G., Ivanova L.N.

Authors:

Victor A. Ivanov, Professor, MD, Head of the Department of Valve Disease Surgery, Russian Research Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;

Tatiana G. Nikityuk, Candidate of Medical Sciences, Doctor of Functional Diagnostics of the Department of Clinical Physiology, Instrumental and Beam Diagnostics, Russian Research Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;

Lyubov N. Ivanova, MD, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology, Instrumental and Beam Diagnostics, Russian Research Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia.

Abstract

Aim

The aim was to study the effect of severe chronic aortic regurgitation (AR) on right ventricular (RV) diastolic function by using transthoracic echocardiography.

Materials and methods

This study examined 57 patients with AR. All patients who had lesions of other heart valves, coronary arteries, left ventricular ejection fraction (LVEF) <55 %, and an increase in pulmonary artery pressure >25 mmHg were excluded from the analysis of the results. The remaining 25 (44 %) patients were enrolled in a study group. All patients were male with a mean age 35±5 years. Patients had New York Heart Association (NYHA) class II–III chronic heart failure. The control group consisted of 10 healthy volunteers (mean age 34±6 years). All patients underwent echocardiography. RV diastolic function was evaluated during sinus rhythm using PW-Doppler echocardiography. The parameters of transtricuspid flow were calculated, namely early filling velocity (E) of the RV; right atrial systolic velocity (A); their ratio (E/A); acceleration, deceleration, and duration times of E; duration time of A, velocity–time integrals of E and A (VTI E and VTI A); RV isovolumic relaxation time (IVRT). Statistical data processing was performed using STATISTICA 6.0 software. The value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

There was no statistically significant difference identified between patients and controls with regard to age, height, body weight and heart rate. Systolic and diastolic blood pressure (BP), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular end-diastolic (LVED) dimension, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic (LVES) dimension, left ventricular end-systolic volume (LVESV), and left atrial size were significantly greater in patients with AR than in controls. There was no significant difference in patients with AR and controls regarding echocardiographic parameters characterising the right chambers of the heart: RV fractional area change, RV anterior wall thickness and the area of the right atrium. Significant difference between controls and patients with AR was observed in the right ventricular end-diastolic (RVED) dimension. Transtricuspid flow parameters in patients with AR, namely E/A of RV, RV IVRT, and VTI, were significantly different from those in controls. A high correlation was observed between the degree of AR and the occurrence of RV diastolic dysfunction ($r=0.71$).

Conclusion

LV volume overload violates interventricular interaction and negatively affects RV diastolic function. It is necessary to analyse in detail transtricuspid flow in patients with severe chronic AR to assess the condition of their RV.

Keywords

Right ventricle, aortic regurgitation, interventricular interaction, structure of the myocardium of the heart, right ventricular diastolic function

Сокращения

АН – аортальная недостаточность

ДФ ПЖ – диастолическая функция правого желудочка

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка

КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ПЖ – правый желудочек

ТПСПЖ – толщина передней стенки ПЖ

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХО-КГ – эхокардиография,

$V_{\max E}$ – скорость раннего наполнения ПЖ

$V_{\max A}$ – скорость систолы правого предсердия,

VE/VA – соотношение раннего и позднего наполнения правого желудочка

AccT E – время ускорения пика E

DecT E – время замедления пика E

DT E – время продолжительности пика E

DT A – время продолжительности пика A

VTI E и VTI A – интеграл линейной скорости пиков E и A соответственно

IVRT – время изоволюмического расслабления ПЖ

СПП – площадь правого предсердия

VTI – интеграл линейной скорости

Введение

Роль правого желудочка (ПЖ) в обеспечении адекватной производительности сердца является предметом научного и клинического интереса > 50 лет. Результаты экспериментальных исследований в 1943 г и 1963 г показали, что разрушение свободной стенки ПЖ или ее полная замена синтетиче-

ской заплатой не оказывают существенного влияния на насосную функцию сердца и параметры системной гемодинамики [1, 2]. До середины 80-х годов прошлого века в литературе практически не обсуждалась функциональная значимость ПЖ, поскольку сформировалось представление о ПЖ, как о пассивном кондуите или резервуаре, по которому кровь перемещается из венозной системы через

малый круг кровообращения в артериальное русло большого круга кровообращения.

В последнее время взгляд на ПЖ, как на простой «проводник» крови из большого в малый круг, был полностью пересмотрен. Для клинической практики крайне важным стало выявление прогностического значения функционального состояния ПЖ по сравнению с левым желудочком (ЛЖ), как при консервативном, так и при оперативном лечении различных заболеваний сердца, о чем свидетельствует высокая частота дисфункции ПЖ (до 37 %) в структуре госпитальной летальности от острой сердечной недостаточности [3–5].

Известно, что желудочки сердца находятся в тесном взаимодействии. Это подразумевает под собой три механизма: единый объем перекачиваемой крови, единый перикард и, наконец, общая стенка – межжелудочковая перегородка (МЖП), которая осуществляет механическое взаимодействие между желудочками [6–7].

История изучения ориентации мышечных волокон желудочков сердца началась почти 400 лет назад, когда Уильям Гарвей (1628 г.) открыл большой круг кровообращения. Исследования испанского ученого Torrent-Guasp F., et al. изменили представления об анатомическом строении миокарда желудочков сердца [8]. В этих работах было показано, что миокард желудочков свернут в виде спирали и при рассечении сердца в определенной последовательности она разворачивается в единую мышечную полосу, краями которой являются ствол легочной артерии и аорта (рис. 1).

Последние годы многие ученые ведущих кардиологических клиник успешно доказывают «теорию спирального однослойного строения миокарда».

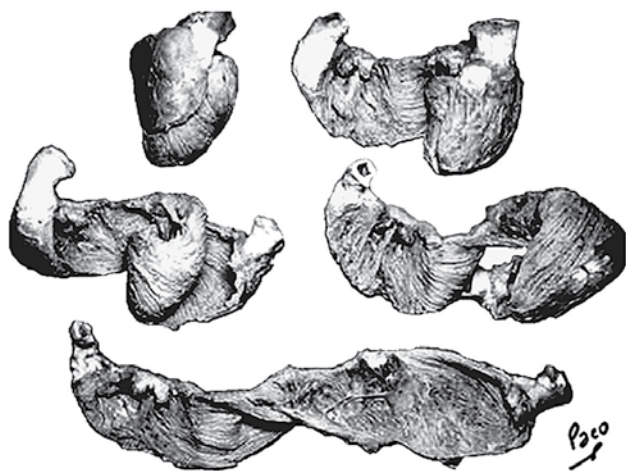


Рис. 1. Миокард желудочков сердца свернут в виде спирали. (Из La Mekanica Ventricular. Rev Lat Cardiol 2001;22(2):50).

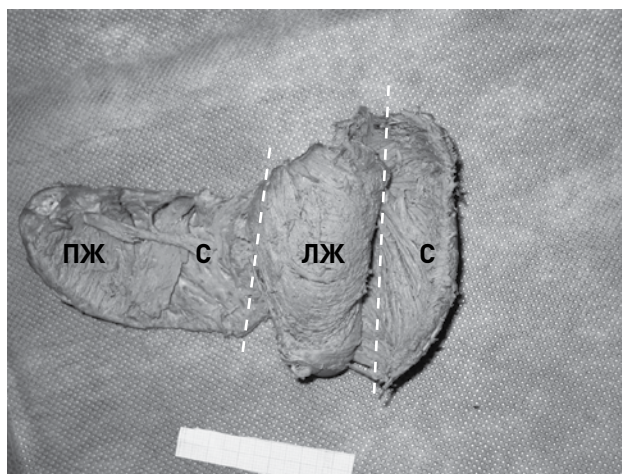


Рис. 2. Развертка желудочков сердца барашка.

В РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского также была проведена экспериментальная работа, доказывающая правомочность утверждений Torrent-Guasp F.

Было изучено направление мышечных волокон миокарда ЛЖ и ПЖ сердца по методике Torrent-Guasp F (рис. 2).

При рассечении миокарда по линии прохождения передней межжелудочковой коронарной артерии отделяется свободная стенка ПЖ, а основная масса миокарда, включая МЖП, относится к ЛЖ. Мощный мышечный слой на рисунке 2 указан буквой «с» отходит от ПЖ, охватывает ЛЖ, и вновь вплетается в миокард ПЖ. В итоге сердце разворачивается на ПЖ и ЛЖ, принимая вид мышечной ленты.

Представление деления миокарда сердца на левожелудочковую и правожелудочковую части очень условно. По крайней мере, в функциональном плане их следует рассматривать как единое целое [4].

Мышечный каркас стенок обоих желудочков образован продольными, поперечными, циркулярными волокнами поверхностных и глубоких групп мышц, которые 4 слоями охватывают полости ПЖ и ЛЖ подобно слоям ткани в «турецкой чалме» [7, 9]. Подобное строение объясняет возникновение синхронного сокращения всей массы миокарда и тесного взаимодействия всех анатомических структур сердца.

Тесные анатомические связи мышечных волокон обуславливают изменения в ПЖ при ремоделировании ЛЖ сердца [10–12].

Несмотря на большой опыт хирургического лечения приобретенных пороков сердца [4–5], в настоящее время практически не освещена проблема комплексного использования простых неинвазивных методов исследования в определении функци-

онального состояния ПЖ у пациентов с патологией клапанов сердца. В этой связи проблема эхокардиографической (ЭхоКГ) оценки ПЖ на современном этапе становится весьма актуальной.

Диастолическая дисфункция миокарда часто играет ключевую роль в клинических проявлениях сердечно-сосудистых заболеваний. Она может быть ранним признаком патологии, и предшествует клиническому проявлению систолической дисфункции. Диастолическая функция (ДФ) ПЖ привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов [13–17].

Учитывая новые представления об анатомическом строении миокарда сердца, было проведено исследование, цель которого – изучить влияние выраженной хронической аортальной недостаточности (АН) на ДФ ПЖ, используя метод трансэхокардиографической ЭхоКГ.

Материал и методы

Для оценки ДФ ПЖ были обследованы 57 пациентов с выраженной хронической аортальной регургитацией. Из анализа полученных результатов были исключены данные пациентов с сочетанным поражением других клапанов сердца, с поражением коронарных артерий, с фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) < 55 %, с повышением давления в стволе легочной артерии > 25 мм рт. ст. Оставшиеся 25 (44 %) пациентов составили группу исследования. Все пациенты были мужского пола. Средний возраст пациентов – 35±5 лет. У 10 пациентов выявлены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Основной жалобой пациентов, была одышка, соответствующая II–III функциональному классу по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA).

Все пациенты, включенные в исследование, по ЭхоКГ и ангиографическим критериям имели выраженную АН.

Контрольная группа включала 10 здоровых добровольцев; средний возраст – 34±6 лет.

Всем пациентам была выполнена двухмерная комплексная ЭхоКГ на ультразвуковом сканере VIVID-7 фирмы GE с использованием мультисекторного датчика 2,5–4,7 МГц с одновременной регистрацией одного стандартного отведения электрокардиограммы. Все ЭхоКГ измерения проводились согласно рекомендациям Американского Общества Эхокардиографии [18].

Оценку диастолической функции ПЖ проводили при синусовом ритме в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ.

Рассчитывались следующие параметры транс-трикуспидального потока: максимальную скорость раннего наполнения ПЖ (V_{maxE}), пиковую скорость систолы правого предсердия (V_{maxA}), их соотношение (VE/VA), время ускорения E волны ($AccT E$), время замедления E волны ($DecT E$), время продолжительности E волны ($DT E$), время продолжительности A волны ($DT A$), интеграл линейной скорости пиков E и A ($VTI E$ и $VTI A$ соответственно), время изоволюмического расслабления ПЖ ($IVRT$), которое определялось как период между закрытием клапана легочной артерии и открытием трикуспидального клапана. Диастолические индексы были измерены в 3-х последовательных комплексах, их значения были усреднены, для того, чтобы минимизировать влияние акта дыхания на диастолическое заполнение ПЖ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6,0. При анализе материала рассчитывали средние значения (M) ± стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты и обсуждение

Статистически достоверных различий между пациентами и контрольной группой по возрасту, росту, массе тела и сердечному ритму выявлено не было. Систолическое и диастолическое артериальное давление, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), конечно-диастолические и конечно-систолические размеры и объемы ЛЖ (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП) были достоверно больше у пациентов с АН, чем в контрольной группе. Не было достоверных различий у пациентов с АН и в контрольной группе между ЭхоКГ параметрами, характеризующими правые камеры сердца: фракцией изменения площади правого желудочка (ФИП ПЖ), толщиной передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) и площадью правого предсердия (СПП). Систолическое давление в ПЖ, оценивалось по максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР), и составило < 30 мм рт. ст. у всех пациентов, включенных в исследование. Достоверное отличие контрольной группы от пациентов с АН наблюдалось по КДР ПЖ (таблица 1).

У пациентов с АН, пиковая скорость E волны была ниже, чем пиковая скорость A волны, и отношение E/A было ниже, по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

Таблица 1

Сравнение клинических данных и ЭхоКГ параметров у пациентов с АН и контрольной группой (M±SD)

Параметры	Контрольная группа (n=10)	Пациенты с АН (n=25)	p
Возраст, лет	34±6	35±5	0,610
Рост, м	1,72±0,22	170±0,08	0,866
Вес, кг	74,2±8,7	73,7±7,7	0,773
ЧСС, уд/мин	69±6	74±5	0,955
Систолическое АД, мм рт. ст.	131±6	152±9	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75±4	54±4	<0,01
ИММЛЖ, г/м ²	98±13	188±43	<0,001
КДР ЛЖ, см	5,1±0,3	6,8±0,5	<0,001
КДО ЛЖ, мл	105±1,1	183±35	<0,001
КСР ЛЖ, см	3,1±0,2	3,9±0,5	<0,001
КСО ЛЖ, мл	45±3	85±14	<0,001
ЛП, см	3,5±0,1	4,5±0,1	<0,001
КДР ПЖ, см	1,9±0,2	2,9±0,1	<0,001
ТПС ПЖ, см	0,4±0,02	0,5±0,01	0,43
ФИП ПЖ, %	49±6	48±7	0,74
СПП, см ²	12±0,5	14±0,4	0,55

У пациентов с АН параметры транстрикуспидального потока: соотношение скоростей наполнения ПЖ (E/A), IVRT ПЖ и VTI со статистической достоверностью отличались от таковых в контрольной группе, и были ниже (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение ЭхоКГ параметров транстрикуспидального потока у пациентов с АН и контрольной группой (M±SD)

Параметры	Контроль (n=10)	Пациенты с АН (n=25)	p
VE/VA _{ТК}	1,33±0,07	0,98±0,09	<0,01
IVRT _{ПЖ} , мсек	70,75±2,70	76,86±3,7	<0,01
VTI _{ТК} , см	21,20±0,72	20,2±1,01	0,65

В раннюю диастолу ПЖ создает разряжение, что обеспечивает свободный приток крови в полость. В позднюю диастолу, сокращение правого пред-

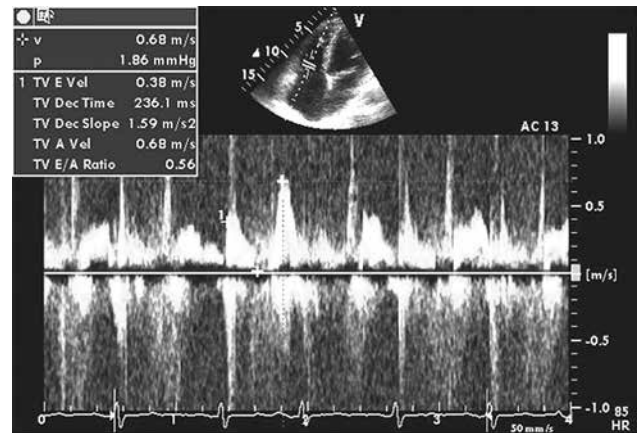


Рис. 3. Диастолический транстрикуспидальный кровоток.

сердия способствует дополнительному наполнению ПЖ. Ранним проявлением дисфункции миокарда ПЖ является нарушение его диастолической податливости.

Была отмечена высокая корреляционная связь ($r=0,71$) между степенью АН и нарушением ДФ ПЖ (рис. 4).

Полученные результаты демонстрируют связь между объемной перегрузкой ЛЖ, нарушением межжелудочкового взаимодействия и возникновением диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с АН.

Проведенное исследование позволило оценить влияние перегрузки объемом ЛЖ и нарушения межжелудочкового взаимодействия на ДФ ПЖ. Полученные данные указывают на нарушенное, ухудшенное расслабление ПЖ, который заполняется перераспределенным транстрикуспидальным кровотоком в ранней и последней диастоле. Ключевым механизмом этого действия является нарушение межжелудочкового взаимодействия в результате дилатации полости ЛЖ и диастолического изменения правожелудочковой части МЖП.

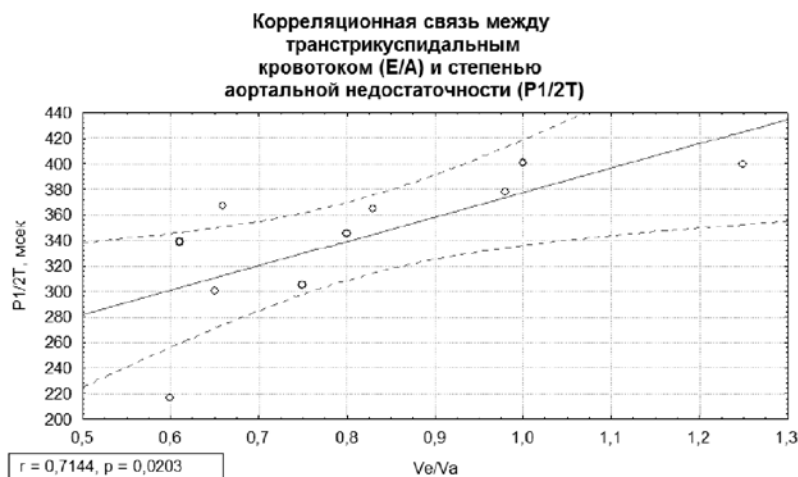


Рис. 4. Зависимость параметров ДФ ПЖ и степени АН.

Таким образом, у пациентов с выраженной АН и хронической перегрузкой ЛЖ объемом возникает нарушение ДФ ПЖ.

Заключение

Метод трансторакальной ЭхоКГ позволяет оценить внутрисердечный кровоток и ДФ ПЖ и ЛЖ [19].

Комплексное ЭхоКГ исследование у пациентов с выраженной хронической АН позволяет своевременно диагностировать нарушение взаимодействия желудочков сердца и возникновение диастолической дисфункции ПЖ.

Проведенный анализ ЭхоКГ показателей свидетельствует о нарушении транстрикуспидального кровотока, ухудшении расслабления миокарда и возникновении диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с выраженной хронической АН.

Диастолическая дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности [17, 20]. Определение функционального состояния ПЖ является важным критерием оценки тяжести клинического течения и прогноза оперативного лечения у данной категории больных.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments in venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J.* 1943;26:291–301.
2. Taquini AC. The right ventricle; some aspects of its hemodynamic behavior. In: Cori CF, Elsevier F, editors. *Perspectives in biology.* Amsterdam: [publisher unknown]; 1963. p. 239–47.
3. Nagel E, Stuber M, Hess OM. Importance of the right ventricle in valvular heart disease. *Eur Heart J.* 1996;17(6):829–36.
4. Ivanov VA, Svirshchevsky YeB, Mikhaylov YuN, et al. Remodelling of the left ventricle at correction of mitral regurgitation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2007;47(1): 78–82. Russian (Иванов В.А., Свищевский Е.Б., Михайлов Ю.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка при коррекции митральной недостаточности. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2007;47(1):78–82).
5. Ivanov VA, Evseev YeP, Nikityuk TG, et al. Decalcification of an anterior mitral valve leaflet at the severe calcific of the aortic valve. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011;1:23–26. Russian (Иванов В.А., Евсеев Е.П., Никитюк Т.Г., Кристев Е.К., Домнин В.В., Подчасов Д.А., Попов С.О., Дземешкевич С.Л. Декальцинация передней створки митрального клапана при выраженном кальцинозе аортального клапана. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2011;1:23–6).
6. Tanaka H, Tei C, Nakao S, et al. Diastolic bulging of the interventricular septum toward the left ventricle. An echocardiographic manifestation of negative interventricular pressure gradient between left and right ventricles during diastole. *Circulation.* 1980;62:558–63.
7. Rushmer R.F. *Cardiovascular dynamics.* Moscow: Medicina; 1981. 600 p. Russian. [Рашмер Р.Ф. *Динамика сердечно-сосудистой системы.* Пер. с англ., Москва: Медицина, 1981; 600].
8. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, et al. The Structure and Function of the Helical Heart and Its Buttress Wrapping. I. The Normal Macroscopic Structure of the Heart. *Seminars of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001;13:301–9.
9. Rybakova M.K. Normal anatomy and physiology of the heart. In: Mitkov VV, Sandrikov VA. *Clinical guide to ultrasound diagnostics.* Moscow: Vidar; 1998;5(2):38–45. Russian (Рыбакова М.К. *Нормальная анатомия и физиология сердца.* В кн.: Митьков В.В., Сандриков В.А. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.* Москва, Видар 1998; 5(2):38–45).
10. Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:84–90.
11. Habib GB, Zoghbi WA. Doppler assessment of right ventricular filling dynamics in systemic hypertension: comparison with left ventricular filling. *Am Heart J.* 1992;124:1313–20.
12. Bierig M. *Echocardiography evaluation diastolic dysfunction.* Ed. Gulfcoast Ultrasound Institute. 2004.
13. Dourvas IN, Parharidis GE, Efthimiadis GK, et al. Right ventricular diastolic function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiology.* 2004;93(1):115–7.
14. Kovacs SJ, Meisner JS, Yellin EL. Modeling of diastole. *Cardiol Clin.* 2000;18(3):459–87.
15. Yim PJ, Ha B, Ferreiro JI, et al. Diastolic shape of the right ventricle of the heart. *Anat. Rec.* 1998;250(3):316–24.
16. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation.* 1996;93:1509–14.
17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713.
18. Otto CM. *The Practice of Clinical Echocardiography.* W.B. Saunders Co., 2002; 443.
19. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349:1720–4.



Спонтанная гематома поясничной мышцы во время терапии ривароксабаном

Hashmi M. ali, Sridhara R., Riaz I., Asawaer M.*

Авторы:

Mohammed ali Hashmi, студент-osteопат третьего года обучения Аризонского колледжа остеопатической медицины при Университете штатов Среднего запада (Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM), Midwestern University);

Rashmi Sridhara, студент-osteопат третьего года обучения Аризонского колледжа остеопатической медицины при Университете штатов Среднего запада (Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM), Midwestern University);

Irbaz Riaz, ординатор, Аризонский университет (University of Arizona);

Majid Asawaer, клинический доцент, Отдел медицинского образования, Аризонский колледж остеопатической медицины при Университете штатов Среднего Запада (Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM), Midwestern University, адрес: 300 El Camino Real, Sierra Vista, AZ 85635, США).

Резюме

В статье представлен случай спонтанного возникновения кровотечения в забрюшинном пространстве в толщу поясничной мышцы у 81-летнего мужчины, получавшего Ривароксабан для профилактики артериальной эмболии при фибрилляции предсердий (ФП). Ривароксабан является ингибитором фактора Ха, показанным к применению у больных с наличием в анамнезе ФП, легочной эмболии и тромбоза глубоких вен. При назначении этого препарата отмечен повышенный риск кровотечения. В нескольких литературных источниках сообщается о развитии спонтанного кровотечения, связанного с приемом Ривароксабана. Однако о возникновении спонтанной забрюшинной гематомы в толще поясничной мышцы, как в представленном случае, ранее не сообщалось.

Ключевые слова

Ривароксабан, кровоизлияние/этиология, побочные эффекты и нежелательные явления при приеме лекарственных препаратов, забрюшинное пространство, взрослые

Spontaneous psoas muscle hematoma during Rivaroxaban therapy

Hashmi M. ali, Sridhara R., Riaz I., Asawaer M.

Authors:

Mohammed ali Hashmi, Osteopathic Medical Student 3rd year, Faculty of the Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM), Midwestern University;

Rashmi Sridhara, Osteopathic Medical Student 3rd year, Faculty of the Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM), Midwestern University;

Irbaz Riaz, MD, Internal Medicine Resident, University of Arizona;

Majid Asawaer, MD, Clinical Assistant Professor, Division of Medical Education, Faculty of the Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM), Midwestern University, 300 El Camino Real, Sierra Vista, AZ 85635, USA.

Abstract

We report on the case of an 81 year old male who developed a spontaneous retroperitoneal bleed of the psoas muscle while on Rivaroxaban therapy for the prevention of arterial emboli due to atrial fibrillation (AF). Rivaroxaban is a factor Xa inhibitor which is indicated for use in patients with a history of AF, pulmonary emboli and deep vein thrombosis. Rivaroxaban is associated with increased risk of bleeding. Few reports exist in the literature describing spontaneous bleeding associated with the use of Rivaroxaban. But, none reported spontaneous retroperitoneal psoas muscle hematoma, as in the case we are presenting.

Keywords

Rivaroxaban, hemorrhage/etiology, drug-related side effects and adverse reactions, retroperitoneal space, adult

Сокращения

АД – артериальное давление

КПК – концентрат протромбинового комплекса

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

ФП – фибрилляция предсердий

Введение

Ривароксабан является ингибитором фактора Ха, и, как было показано, его эффективность при профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также при лечении венозного тромбоза не менее таковой у варфарина [1, 2]. Наиболее частым побочным эффектом использования Ривароксабана является кровотечение. Согласно данным Дрезденского реестра пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (Dresden NOAC Registry), самым распространенным геморрагическим осложнением при применении данного препарата для профилактики инсульта у пациентов с ФП может считаться желудочно-кишечное кровотечение, частота возникновения которого составляет 31 на 1 тыс. пациентов в год (доверительный интервал 95 % в пределах 22–43) [3]. При этом отсутствуют специфические антидоты для остановки кровотечения,

вызванного приемом Ривароксабана. Возможность возникновения спонтанной забрюшинной гематомы ранее не обсуждалась, в настоящей работе подобный случай представлен впервые.

Клинический случай

У 81-летнего мужчины, ежедневно применяющего Ривароксабан в связи с наличием ФП, в течение 3 сут. проводилась диагностика и лечение пневмонии с повторяющимися эпизодами сильного кашля, после чего пациент поступил в отделение неотложной помощи со спастическими болями в правом бедре и анталгической походкой. Пациент был госпитализирован. На момент госпитализации температура тела составляла 98,2 °F (36,78 °C), пульс – 65 уд/мин, артериальное давление (АД) – 143/73 мм рт. ст., сатурация кислородом при вдыхании комнатного воздуха – 92 % по данным пульсоксиметрии. При осмотре отмечался анталгический характер походки и наличие боли с внутренней стороны правого бедра, возникающие после его вращения кнутри. Объем движений в коленном и тазобедренном суставах оставался неизменным. При обследовании области живота патологии не выявлено. При лабораторном обследовании обращало на себя внимание количество лейкоцитов – 10,8 × 10⁹/л, уровень гемоглобина – 120 г/л, гематокрит –

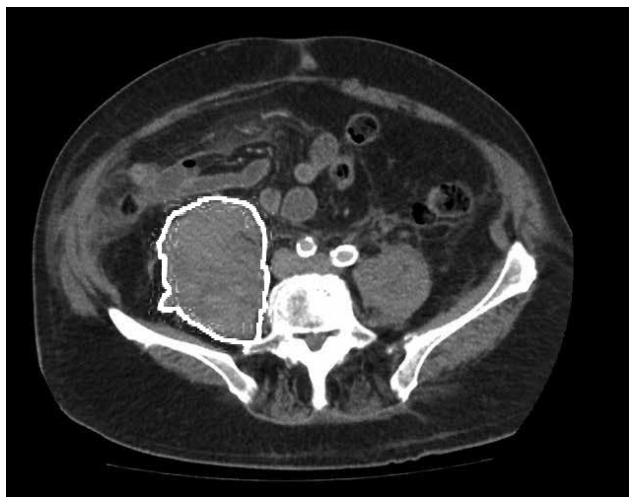


Рис. 1. На срезе КТ без контрастирования выявляется утолщение поясничной мышцы вследствие инфильтрации ее кровью.

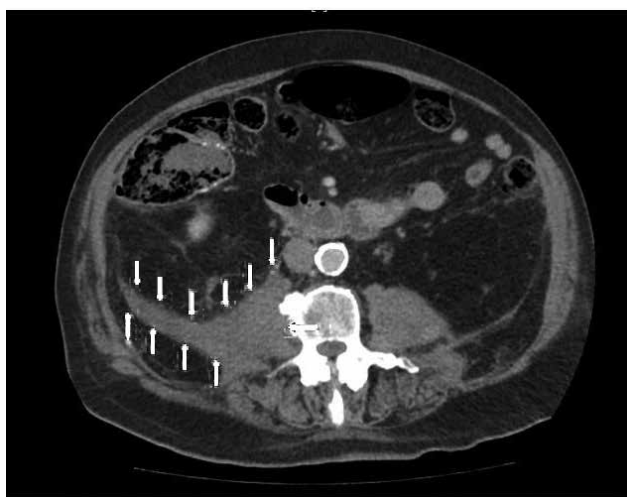


Рис. 2. На срезе КТ без контрастирования выявляется кровоизлияние в толщу поясничной мышцы с последующим скоплением крови вокруг почечной фасции.



Рис. 3. На срезе КТ без контрастирования во фронтальной проекции выявляется утолщение поясничной мышцы вследствие инфильтрации ее кровью.

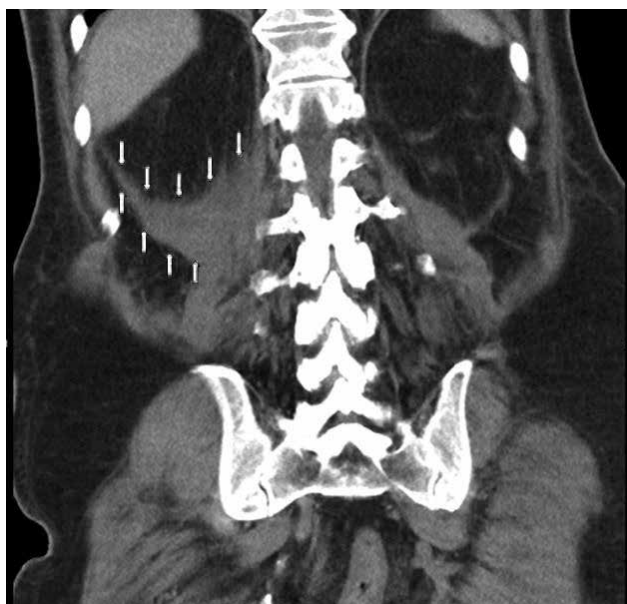


Рис. 4. На срезе КТ без контрастирования во фронтальной проекции выявляется кровоизлияние в толщу поясничной мышцы и вокруг почечной фасции.

36,8 %, количество тромбоцитов – 207 x 10⁹/л, протромбиновое время – 24,6, а также международное нормализованное отношение (МНО) – 2,3.

Рентгенологическое исследование области правого колена, бедра и тазобедренного сустава позволило выявить характерные для хронического остеоартрита изменения в коленном и тазобедренном суставе при отсутствии признаков переломов.

Со следующих (вторых) суток после госпитализации у пациента отмечалось снижение уровне гемоглобина и гематокрита; уровень гемоглобина составлял 120 г/л при поступлении, 92 г/л на вторые сут. и 69 г/л на 3 сут. нахождения в стационаре. На третий день у пациента произошел обморок,

и было отмечено существенное ортостатическое снижение АД. В связи с резким падением уровня гемоглобина ему была выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости и таза, в ходе которой обнаружена большая разлитая гематома в толще поясничной мышцы (рисунок 1, дополнительно рисунок 3) с истечением крови из толщи мышцы и ее скоплением вокруг почечной фасции Герота (рисунок 2, дополнительно рисунок 4).

Впоследствии пациенту было перелито 2 единицы крови, а также проведена инфузионная терапия; на четвертые сут. проведено обследование на предмет продолжающегося кровотечения, а также возможного развития синдрома сдавления. Боль в правом бедре стала менее выраженной, уровень

гемоглобина повысился до 93 г/л после трансфузии и оставался стабильным до окончания госпитализации. Проявления ортостатической гипотензии были купированы после инфузионной терапии и переливания крови. При выписке пациенту были даны инструкции по приему Ривароксабана и рекомендовано наблюдение у кардиолога для повторного подбора антикоагулянтов.

Обсуждение

Новые пероральные антикоагулянты в настоящее время применяются с целью избежать недостатков традиционных антикоагулянтов – варфарина и гепарина. Ривароксабан непосредственно ингибирует фактор Ха, блокируя как внутренние, так и внешние пути каскада свертывания [4]. В настоящее время рекомендуется применение этого препарата у пациентов с ФП, а также для профилактики тромбоза глубоких вен, в т. ч. после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [5–9]. В настоящее время Ривароксабан используется все чаще, поскольку при его приеме не требуется контроль МНО, что приводит к повышению частоты связанных с его применением кровотечений. В связи с отсутствием специфических антител антикоагулянтного эффекта Ривароксабана лечение геморрагических осложнений основывается на симптоматической терапии и наблюдении. Для пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, характерен короткий период полураспада со значительной индивидуальной вариабельностью, также недостаточно данных о возможности безопасного прекращения их действия, особенно об эффективности и переносимости неспецифических прокоагулянтных препаратов. При жизнеугрожающих кровотечениях предлагается использовать концентрат протромбинового комплекса (КПК), включающий четыре фактора свертывания, а также активированный КПК и гемостатический препарат с активностью, шунтирующей ингибиторы к фактору VIII (FEIBA) [10].

Ранее в литературе сообщалось о спонтанных кровотечениях, связанных с использованием Ривароксабана. Был описан случай спонтанного возникновения у 61-летней женщины, принимавшей этот препарат, спинальной субдуральной гематомы с последующим развитием транзиторного паралича, проявления которого исчезли без хирургического вмешательства [11]. Сообщали о 75-летней женщине, у которой вследствие повторных приступов кашля возникло спонтанное кровоиз-

лияние во влагалище прямой мышцы живота [12]. В представленной работе у пациента развилась спонтанная забрюшинная гематома в толще поясничной мышцы, потребовавшая консервативного лечения с инфузионной терапией и переливанием крови. Ранее в литературе не отмечалось подобных сообщений о случаях спонтанного забрюшинного кровоизлияния в поясничную мышцу, вызванного применением Ривароксабана.

Заключение

Применение Ривароксабана связано с возникновением ряда нежелательных явлений, среди которых наиболее распространенным является повышение риска кровотечения. Медицинские работники должны быть осведомлены о риске спонтанного возникновения кровоизлияний при использовании этого препарата. Необходимы дальнейшие исследования для точной оценки частоты возникновения спонтанного кровотечения в забрюшинное пространство при приеме Ривароксабана, а также для выявления факторов риска этого осложнения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110:453–60.
2. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin k antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320–8.
3. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during rivaroxaban therapy in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):955–62
4. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In Vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59–7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):514–21.
5. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287–97.
6. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–510.
7. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of

- venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
8. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776–86.
 9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
 10. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:382–93.
 11. Jaeger M, Jeanneret B, Schaeren S. Spontaneous spinal epidural haematoma during Factor Xa inhibitor treatment (Rivaroxaban). *Eur Spine J.* 2012;21:S433-5.
 12. Kocayigit I, Can Y, Sahinkus S. Spontaneous rectus sheath hematoma during rivaroxaban therapy. *Indian J Pharmacol.* 2014;46:339–40.



Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте www.ICMJE.org.

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатны для читателей и организаций. Пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика

соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: submissions.ihvdj@gmail.com. Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов)

в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор(ы) передает(ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор(ы) гарантирует(ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором(ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т. ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автор(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор(ы) не знает(ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор(ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автор(ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вно-

сить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц — приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» www.cardioproggress.ru, в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, рецензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: www.consort-statement.org

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в по-

рядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

3. Публикация результатов неконтролируемых исследований

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

4. Этические аспекты

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или

родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

5. Авторство

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

6. Конфликт интересов / финансирование

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).

7. Содержание рукописи

7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например,

АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел Благодарности или Приложение должен содержать не более 100 слов.

7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников, представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

Периодические издания

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications

for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370-5.

Источники на других языках с транслитерацией:

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

Главы в книге

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

Источники на других языках с транслитерацией:

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:

издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

Книга

Источники на других языках с транслитерацией:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

Веб-сайты

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

7.8. Графики, схемы, рисунки

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

7.9. Таблицы

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводят пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно* указание на письменное разрешение от издателя.



CHINA HEART
FEDERATION

GW-ICC 2015

The 26th Great Wall International Congress of Cardiology

Asia Pacific Heart Congress 2015

International Congress of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2015

www.gw-icc.org



October 29 - November 1, 2015
China National Convention Center
Beijing, China

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioproggress.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия