



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Особенности течения сердечно-сосудистых поражений у больных туберкулезом легких

Клапанный синдром дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогнозирование течения

Редкий случай вариантной стенокардии: единая коронарная артерия, исходящая из правого синуса Вальсальвы

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

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

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США

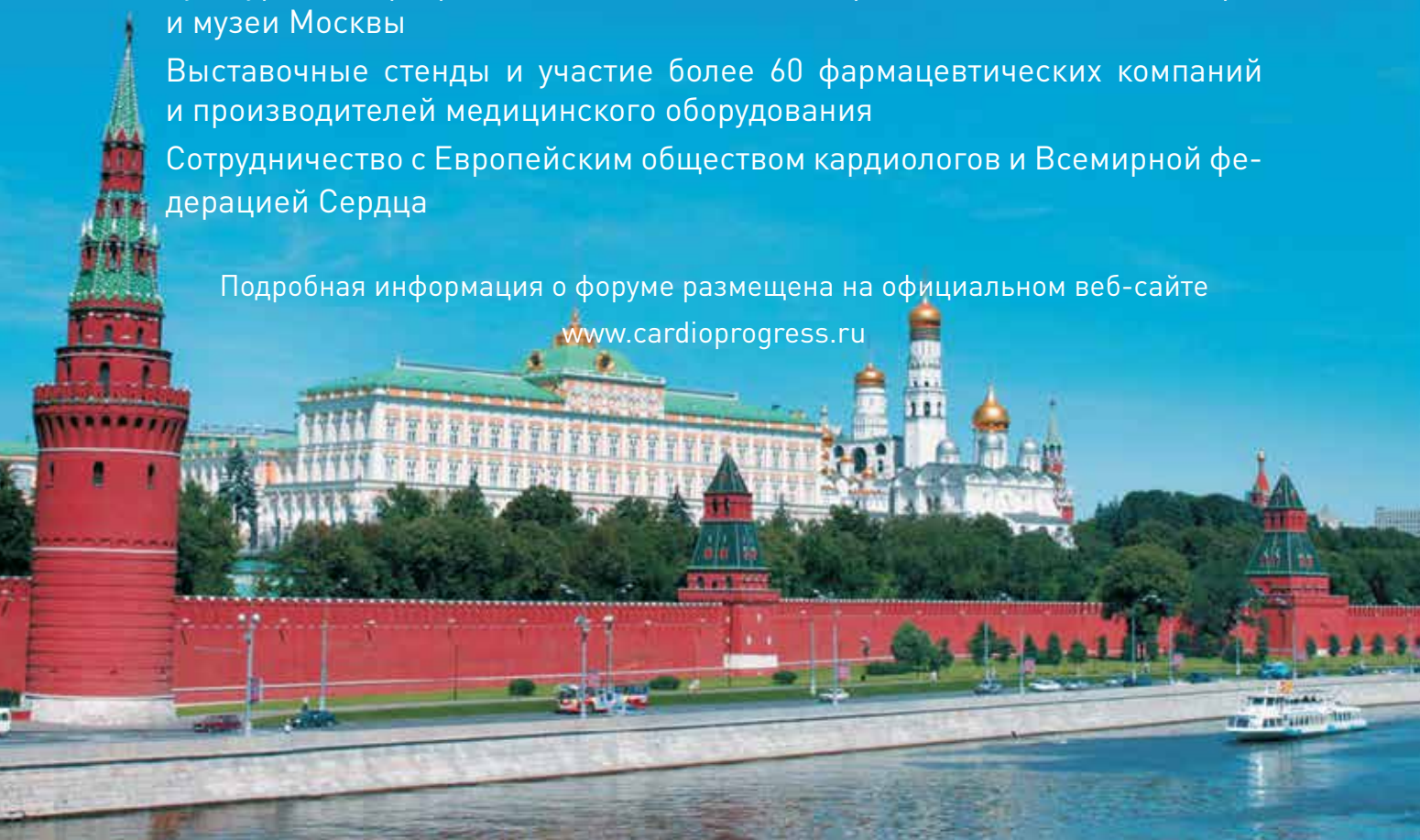
Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы

Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте

www.cardioproggress.ru



«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.cardioprogress.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

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulić, 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

Бердалин А.Б., 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.cardioprogress.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 8, декабрь 2015

Содержание

Обращение главного редактора 2

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Коррекция артериальной гипертензии у пациентов
с ишемической болезнью сердца**
Aronow W.S. 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**Анализ последних международных клинических
исследований по фибрилляции предсердий:
тенденции и перспективы**
Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. 11

**Новые возможности снижения высокого сердечно-
сосудистого риска**
Барышникова Г.А., Лялина С.В. 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Особенности течения сердечно-сосудистых поражений
у больных туберкулезом легких**
Арабидзе Г.Г., Григорьев Ю.Г. 26

**Клапанный синдром дисплазии соединительной
ткани: характеристика клинических проявлений,
прогнозирование течения**
Друк И.В., Нечаева Г.И. 32

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Редкий случай вариантной стенокардии: единая
коронарная артерия, исходящая из правого синуса
Вальсальвы**
*Mehmet Onur Omaygenc, Ouuz Karaca, Mahmut Yesin, Ekrem Guler,
Mustafa Tabakci, Ramazan Kargin* 40

ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

**Международный конгресс кардиологов «Великая Стена»
признан лидером среди кардиологических событий
Азиатско-Тихоокеанского региона: итоговый отчет** 44

Инструкция для авторов 46



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной, восьмой номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая статья, обзорные и оригинальные работы, а также клинические случаи.

Передовая статья номера посвящена выбору тактики антигипертензивной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Автор из США обосновывает целесообразность коррекции факторов риска, а также преимущество тех или иных препаратов и их комбинаций в случаях стабильной и нестабильной ишемической болезни сердца, сопутствующих хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета.

В разделе «Обзорные статьи» представлена работа, раскрывающая проблему терапии больных артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском с помощью лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации, позволяющие воздействовать на несколько факторов риска, а также способствующих повышению приверженности лечению.

В разделе «Оригинальные статьи» приведены результаты клинического исследования, в котором изучались особенности течения поражений сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом легких. Выявлены лабораторные и электрокардиографические признаки дистрофии и дисфункции миокарда. Другая работа посвящена синдрому дисплазии соединительной ткани. Авторы, по результатам проспективного исследования раскрывают особенности течения и прогноза дисплазии соединительной ткани с поражением клапанного аппарата у молодых.

В разделе «Клинический случай» представлены две работы, касающиеся больного с синдромом Гительмана и тяжелой гипокалиемией, а также редко встречающегося случая вариантной стенокардии, обусловленного наличием единой коронарной артерии, отходящей из правого синуса Вальсальвы.

В журнале представлены главные итоги Международного конгресса кардиологов Азиатско-Тихоокеанского региона «Великая Стена», состоявшегося в Пекине осенью 2015 г.

Приглашаю всех к сотрудничеству с журналом. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

Р.Г. Оганов

Главный редактор журнала,
Президент Фонда «Кардиопрогресс»



Коррекция артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца

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

Пациентам с ишемической болезнью сердца требуется интенсивная коррекция имеющихся модифицируемых факторов риска этого заболевания. Им также следует ограничивать количество натрия, поступающего с пищей. Коррекция артериальной гипертензии должна проводиться с применением бета-блокаторов, а также ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Возможно использование нитратов пролонгированного действия как эффективных антиангинальных и противоишемических препаратов. При сохранении стенокардии на фоне приема бета-блокаторов и нитратов пролонгированного действия целесообразно добавление блокаторов кальциевых каналов. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского общества кардиологов (American Heart Association/American Society of Cardiology) 2015 г., целевой уровень артериального давления (АД) должен составлять < 140/90 мм рт. ст. у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом в возрасте < 80 лет включительно, в то же время для лиц > 80 лет целевое систолическое АД может составлять до 150 мм рт. ст. У пациентов > 80 лет следует проводить оценку ортостатических изменений в вертикальном положении, при этом следует избегать снижения систолического АД < 130 мм рт. ст. и диастолического АД < 65 мм рт. ст. Не следует допускать снижения диастолического АД < 60 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом или у пациентов > 60 лет. В дополнение к бета-адреноблокаторам, таким как карведилол, метопролол с контролируемым и пролонгированным высвобождением (метопролол CR/XL) и бисопролол, при отсутствии противопоказаний пациентам с артериальной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью необходимо назначать диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, а больным со стойкой выраженной симптоматикой – антагонисты альдостерона.

Ключевые слова

инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов, нитраты.

Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease

Aronow W.S.

Autor:

Wilbert S. Aronow, MD, member of the American College of Cardiology, member of the American Heart Association, Professor of Medicine, Department of Cardiology at New York Medical College

Abstract

Patients with coronary artery disease should have their modifiable coronary risk factors intensively treated. Dietary sodium should be reduced. Hypertension should be treated with beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Long-acting nitrates are effective antianginal and antiischemic drugs. Calcium channel blockers may be added if angina persists despite beta blockers and long-acting nitrates. The American Heart Association/American Society of Cardiology 2015 guidelines recommend that the target blood pressure should be less than 140/90 mm Hg in patients with coronary artery disease and with an acute coronary syndrome if they are aged 80 years and younger but less than 150 mm Hg if they are older than 80 years of age. Octogenarians should be checked for orthostatic changes with standing, and a systolic blood pressure less than 130 mm Hg and a diastolic blood pressure less than 65 mm Hg should be avoided. Caution is advised in causing a diastolic blood pressure less than 60 mm Hg in patients with diabetes mellitus or in patients older than 60 years of age. In addition to the beta blockers carvedilol, metoprolol CR/XL, and bisoprolol, patients with hypertension and congestive heart failure should be treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, and patients with persistent severe symptoms with aldosterone antagonists if not contraindicated.

Keywords

myocardial infarction, coronary artery disease, hypertension, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonists, calcium channel blockers, nitrates.

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертония	СД	– сахарный диабет
АД	– артериальная гипертония	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина	ФР	– факторы риска
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка	ХС	– холестерин липопротеидов низкой
ДАД	– диастолическое артериальное давление	ЛНП	плотности
ДЛП	– дислипидемия	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	β-АБ	– β-адреноблокаторы
ИМ	– инфаркт миокарда	АНА/	– American Heart Association/American
ОКС	– острый коронарный синдром	ASC	Society of Cardiology (Американская кардиологическая ассоциация / Американское общество кардиологов)
САД	– систолическое артериальное давление		

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–9]. Согласно ре-

комендациям, артериальное давление (АД) должно быть снижено до < 140/90 мм рт. ст. у лиц < 80 лет и до < 150/90 мм рт. ст. у лиц ≥ 80 лет при условии переносимости [1–4, 7–9]. Следует отметить,

что АГ имеет место у ~ 69 % пациентов с впервые возникшим инфарктом миокарда (ИМ) [10], у 77 % пациентов с впервые возникшим инсультом [10], у 74 % пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [10], и у 60 % пациентов с поражением периферических артерий [11]. АГ также является одним из основных ФР расслаивающей аневризмы аорты, внезапной сердечной смерти, стенокардии, мерцательной аритмии, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома, хронической болезни почек, аневризмы грудного и брюшного отделов аорты, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дисциркуляторной энцефалопатии, болезни Альцгеймера и офтальмологических нарушений [3]. В данной работе обсуждается тактика ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации и Американского общества кардиологов (American Heart Association/American Society of Cardiology – АНА/АСС) 2015 г по коррекции АГ у больных с ИБС [9].

Коррекция ФР ИБС

Необходимо проводить коррекцию модифицируемых ФР ИБС. Курящим пациентам следует настоятельно рекомендовать отказ от курения, поскольку такая мера позволяет уменьшить общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с ИБС. В частности, курящих больных целесообразно включать в программы по борьбе с курением [12]. В качестве фармакологических средств для борьбы с никотиновой зависимостью разрешена заместительная терапия никотином [13], а также применение бупропиона [14] и варениклина [15].

Для борьбы с АГ следует ограничить потребление натрия с пищей до $\leq 1,5$ г/сут., при необходимости снизить массу тела, прекратить прием повышающих АД препаратов, отказаться от кофеина и табака, уменьшить потребление алкоголя ≤ 2 доз в сут. для мужчин или ≤ 1 доз в сут. для женщин и мужчин с низкой массой тела, увеличить физическую активность, снизить содержание насыщенных жиров и холестерина в рационе, а также поддерживать сбалансированное содержание калия, кальция и магния в потребляемой пище [3].

Пациентам с ИБС следует придерживаться II этапа диеты АНА (для лиц из группы высокого риска ССЗ). В многочисленных, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что у страда-

ющих ИБС лиц, получавших статины, отмечается снижение смертности и частоты возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [16–20]. Пациентам с ИБС необходимо назначать высокодозную терапию статинами (розувастатин 20–40 мг/сут. и аторвастатин 40–80 мг/сут.) с целью снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови до ≥ 50 % [21]. Было показано, что добавление эзетимиба к высокодозной терапии статинами способствует дальнейшему снижению уровня ХС ЛНП в сыворотке крови и уменьшению риска возникновения ишемических осложнений со стороны сердца у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе [22].

Больным СД, страдающим ИБС, требуется коррекция диеты, а также при необходимости снижение массы тела и назначение соответствующих препаратов для контроля гипергликемии. У этой группы пациентов должны тщательно контролироваться другие ФР ИБС. У большинства пациентов целесообразно начинать коррекцию гипергликемии с применением метформина [23, 24]. Уровень гликированного гемоглобина у лиц с СД необходимо снижать до < 7 % [23].

Тучным пациентам с ИБС должны проводиться мероприятия, направленные на снижение массы тела [12]. Снижение массы тела также является первым шагом к контролю уровня глюкозы в крови, уменьшению проявлений АГ и дислипидемии (ДЛП). При лечении ожирения соблюдение диеты должно быть дополнено регулярными аэробными физическими нагрузками. Индекс массы тела следует уменьшить до $18,5$ – $24,9$ кг/м² [12]. Целесообразно использование программ тренировок, направленных на повышение выносливости и переносимости нагрузок у больных ИБС [25, 26]. Пациент должен выполнять такие упражнения не < 30 мин ежедневно 7 дней в нед., при этом тренировки должны проводиться не реже 5 дней в нед. [12].

Целевое АД

Согласно рекомендациям АНА/АСС 2015 г, целевой уровень АД у пациентов с ИБС и с ОКС должен составлять $< 140/90$ мм рт. ст. для лиц в возрасте ≤ 80 лет, или < 150 мм рт. ст. для лиц > 80 лет [9]. Рекомендации по снижению АД до $\leq 130/80$ мм рт. ст. могут рассматриваться как терапевтические показания класса IIb [9]. У пациентов > 80 лет следует проводить оценку ортостатических

изменений в вертикальном положении, при этом следует избегать снижения систолического АД (САД) < 130 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) < 65 мм рт. ст. [9]. Также не следует допускать снижения ДАД < 60 мм рт. ст. у больных СД или у пациентов > 60 лет [9].

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) приняли участие 4162 пациента с ОКС — острым ИМ с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, или нестабильной стенокардией высокого риска [27]. Согласно полученным результатам, наименьший риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имел место при САД в пределах 130–140 мм рт. ст. и ДАД в пределах 80–90 мм рт. ст., при этом минимальный риск отмечался при давлении 136/85 мм рт. ст. [27].

В исследование INVEST (International Verapamil SR Trandolapril) вошли 8354 больных ИБС в возрасте ≥ 60 лет с исходным уровнем САД от ≥ 150 мм рт. ст. За период наблюдения 22308 пациенто-лет у 57% из них имело место САД < 140 мм рт.ст., у 21% САД находилось в пределах 140–149 мм рт. ст., а у 22% сохранялось САД ≥ 150 мм рт. ст. [6]. Первичные конечные точки, такие как смерть по любой причине, возникновение нефатального ИМ или нефатального инсульта, были достигнуты у 9,36% лиц с САД < 140 мм рт. ст., у 12,71% лиц с САД в пределах 140–149 мм рт. ст. и у 21,30% лиц с САД ≥ 150 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) [6]. При использовании непараметрического метода отбора подобного по коэффициенту склонности вероятности было выявлено что, по сравнению с САД < 140 мм рт. ст., повышение САД до 140–149 мм рт. ст. связано с увеличением смертности от ССЗ на 34% ($p = 0,04$), вероятности возникновения инсульта в целом — на 89% ($p = 0,002$), а нефатального инсульта — на 70% ($p = 0,03$) [6]. По сравнению с САД < 140 мм рт. ст., повышение САД до ≥ 150 мм рт. ст. приводило к увеличению частоты достижения первичных конечных точек на 82% ($p < 0,0001$), общей смертности — на 60% ($p < 0,0001$), смертности от ССЗ — на 218% ($p < 0,0001$), а вероятности возникновения фатального и нефатального инсульта — на 283% ($p < 0,0001$) [6].

Антигипертензивная терапия

Мета-анализ 147 рандомизированных исследований, в которые вошли в общей сложности 464 тыс. взрослых участников с АГ, позволил выявить, что, не учитывая дополнительный кардиопротектив-

ный эффект β -адреноблокаторов (β -АБ) после ИМ и, принимая во внимание незначительное дополнительное влияние блокаторов кальциевых каналов на предотвращение инсульта, прием β -АБ, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), диуретиков и блокаторов кальциевых каналов в одинаковой степени приводит к уменьшению риска возникновения коронарных осложнений и инсульта пропорционально достигнутому снижению АД [28]. Пропорциональное снижение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы было сходным вне зависимости от предшествующего антигипертензивного лечения, а также наличия или отсутствия таких сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе [28]. Следует отметить, что среди β -АБ, применяемых для лечения АГ у взрослых пациентов, не рекомендовано использование атенолола [29–31].

ИБС

При этом заболевании следует проводить коррекцию таких ФР осложнений со стороны коронарных сосудов, как курение, АГ, ДЛП, СД, ожирение и недостаточная физическая активность [9]. Рекомендовано ограничение натрия в потребляемой пище.

При отсутствии противопоказаний у пациентов с ИБС, страдающих стенокардией, перенесших ИМ или имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ, антигипертензивную терапию целесообразно начинать с назначения β -АБ [9]. Лицам с наличием ИМ в анамнезе и АГ необходимо назначать β -АБ и ИАПФ [2–4, 8, 9, 28, 32–45]. Следует избегать применения атенолола [29–31]. При необходимости добавления третьего препарата возможно использование антагонистов альдостерона, в соответствии с данными исследования EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival) [46]. При этом у пациентов, получающих антагонисты альдостерона, не должно быть гиперкалиемии или значительных нарушений функции почек.

В дополнение к β -АБ, таким как карведилол, метопролол CR/XL и бисопролол [9, 47–51], пациентам с АГ и ХСН следует назначать диуретики, а также ИАПФ или БРА [9, 47, 52–60], а больным со стойкой выраженной симптоматикой — антагонисты альдостерона [9, 46, 47, 61]. ИАПФ или БРА необходимо также использовать у лиц с СД или хронической почечной недостаточностью [3, 4, 8, 62, 63].

Афроамериканцам с ХСН, соответствующей III или IV функциональному классу по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), и снижением фракции выброса ЛЖ, получающим диуретики, β-АБ и ИАПФ или БРА, целесообразно назначать сочетание гидралазина с изосорбида динитратом [9, 47, 64]. К препаратам, назначения которых следует избегать у лиц с АГ и ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, относятся верапамил, дилтиазем, доксазозин, клонидин, моксонидин, гидралазин без сопутствующего назначения нитратов, а также нестероидные противовоспалительные препараты [9].

У пациентов с АГ и ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, терапевтические показания класса I включают контроль САД и ДАД, частоты сокращений желудочков у больных с фибрилляцией предсердий, а также назначение диуретиков с целью уменьшения периферических отеков и застоя в малом круге кровообращения [9, 47]. Терапевтические показания класса IIb включают применение β-АБ, ИАПФ или БРА, или же блокаторов кальциевых каналов [9].

Стабильная стенокардия

Пациентам с АГ и хронической стабильной стенокардией должно быть назначено сочетание β-АБ с нитратами, обладающими антиангинальным эффектом [9]. АД у таких больных следует контролировать путем одновременного назначения β-АБ и ИАПФ или БРА, при необходимости с добавлением тиазидных или тиазидоподобных диуретиков. При недостаточном контроле АГ или стенокардии возможно добавление в терапевтическую схему дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов длительного действия. Блокаторы кальциевых каналов, не относящиеся к дигидропиридиновому ряду, такие как верапамил и дилтиазем, не следует назначать при наличии систолической дисфункции ЛЖ. Сочетание β-АБ с верапамилом или дилтиаземом необходимо применять с осторожностью в связи с повышенным риском развития брадиаритмии и ХСН [9].

Острый коронарный синдром

У больных с ОКС коррекция АГ должна начинаться с назначения селективных β₁-АБ короткого действия без внутренней симпатомиметической активности, таких как метопролола тартрат или бисопролол [9]. Терапия β-АБ должна быть начата в течение первых 24 ч с момента появления сим-

птомов. В случае пациентов с тяжелой АГ или продолжающейся ишемией может рассматриваться внутривенное назначение эсмолола [9]. У гемодинамически нестабильных больных или лиц с декомпенсированной ХСН лечение β-АБ должно быть отложено до стабилизации состояния [9].

Нитраты могут применяться у пациентов с ОКС и АГ с целью снижения АД, а также устранения продолжающейся ишемии миокарда или застоя в малом круге кровообращения [9]. Однако препараты из этой группы не следует назначать пациентам с подозрением на ИМ правого желудочка или гемодинамически нестабильным больным. Предпочтительно первоначальное назначение внутривенных или сублингвальных форм нитроглицерина [9].

Пациентам с ОКС, особенно в случае наличия переднего ИМ, следует назначать ИАПФ или БРА, если сохраняется АГ, отмечается снижение фракции выброса ЛЖ или имеет место СД [9]. В случае сохранения АГ на фоне сочетания β-АБ с ИАПФ или БРА, возможно дополнительное назначение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов длительного действия [9]. Антагонисты альдостерона показаны пациентам, получающим β-АБ в сочетании с ИАПФ или БРА, перенесшим ИМ, имеющим систолическую дисфункцию ЛЖ и ХСН или СД [9]. Тем не менее, назначение препаратов из этой группы следует избегать, если концентрация калия в сыворотке крови составляет $\geq 5,0$ мэкв/л или если концентрация креатинина в сыворотке крови составляет $\geq 2,5$ мг/дл для мужчин или $\geq 2,0$ мг/дл у женщин [9]. У лиц с ХСН, а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью и снижением скорости клубочковой фильтрации до < 30 мл/мин применение петлевых диуретиков предпочтительнее тиазидных и тиазидоподобных [9].

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA. 2003;289:2560-72.
2. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007; 115: 2761-88.

3. 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. *JACC*. 2011;57:2037–114.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159–219.
5. Banach M, Bromfield S, Howard G, et al. Association of systolic blood pressure levels with cardiovascular events and all-cause mortality among older adults taking antihypertensive medication. *Int J Cardiol*. 2014;176:219–26.
6. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *JACC*. 2014;64:784–93.
7. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, et al. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2013;29:528–42.
8. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. 2014;16:14–26.
9. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. AHA/ACC/ASH scientific statement. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *JACC*. 2015;65:1998–2038.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21–181.
11. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of PAD with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 2009;103:130–5.
12. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *JACC*. 2011;58:2432–46.
13. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996;335:1792–8.
14. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled trial. *JACC*. 2013;61:524–32.
15. 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;121:221–9.
16. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96:4211–8.
17. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med*. 1998;129:681–9.
18. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.
19. 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.
20. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dL treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol*. 2002;89:67–9.
21. Stone NJ, Robinson J, 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.
22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
23. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 (supplement 1): S11–66.
24. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156:218–31.
25. Williams MA, Maresh CM, Aronow WS, et al. The value of early out-patient cardiac exercise programmes for the elderly in comparison with other selected age groups. *Eur Heart J* 1984;5 (suppl E): 113–5.
26. Aronow WS. Exercise therapy for older persons with cardiovascular disease. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001;10:245–52.
27. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin

- or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122:2142-51.
28. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of BP lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
29. Aronow WS. Might losartan reduce sudden cardiac death in diabetic patients with hypertension? *Lancet*. 2003; 362:591-2.
30. Carlberg B, Samuelson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-9.
31. Aronow WS. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherap*. 2010;11:2599-607.
32. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA*. 1993;270:1589-95.
33. Hansteen V. Beta blockade after myocardial infarction: The Norwegian Propranolol Study in high-risk patients. *Circulation*. 1983;67 [suppl 1]: I-57-60.
34. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1981;2:823-7.
35. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, et al. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. *Circulation*. 1982;66:1179-84.
36. Pedersen TR for the Norwegian Multicentre Study Group. Six-year follow-up of the Norwegian Multicentre Study on Timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055-8.
37. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA*. 1982;247:1707-14.
38. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
39. Park KC, Forman DE, Wei JY. Utility of beta-blockade treatment for older postinfarction patients. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:751-5.
40. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986;73:503-10.
41. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomised trials in post-infarction patients. *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.
42. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
43. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1298-300.
44. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and systemic hypertension treated with beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, calcium antagonists, and alpha blockers. *Am J Cardiol*. 2002;89:1207-9.
45. Aronow WS. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherap*. 2010;11:2599-607.
46. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *JACC*. 2005;46:425-31.
47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *JACC*. 2013;62:1495-539.
48. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
49. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
50. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
51. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:651-8.
52. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153
53. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
54. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular

- dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
55. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8.
56. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;332:80-5.
57. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6.
58. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
59. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
60. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-6.
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
62. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (supplement 1): S11-66.
63. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Chapter 3. Blood pressure management in CKD ND patients without diabetes mellitus. *Kidney Int Supplements* 2012; 2:357-62.
64. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-57.



Анализ последних международных клинических исследований по фибрилляции предсердий: тенденции и перспективы

Марданов Б.У.*, Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский институт профилактической медицины
Минздрава России.
101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Авторы:

Марданов Баходир Умарович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, г. Москва.

Корнеева Марина Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, г. Москва;

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна, м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, г. Москва.

Резюме

Актуальность фибрилляции предсердий (ФП) как медицинской и социальной проблемы, прежде всего, обусловлена тем, что данное нарушение ритма сердца, являясь значимой причиной развития сердечной недостаточности, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, достоверно повышает относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Осложнения ФП служат причиной стойкой инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Все это обуславливает необходимость продолжения целого ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности тех или иных методов контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений, а также улучшения прогноза заболевания. В настоящей статье анализируются положения, касающиеся медикаментозного и немедикаментозного лечения ФП, которые пересмотрены в последних национальных и международных рекомендациях.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, рекомендации, антикоагулянты, антиаритмические препараты, абляция.

Analysis of latest international guidelines for atrial fibrillation: trends and perspectives

Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B.

Autors:

Bakhodir U. Mardanov, PhD, Senior researcher of the department of comorbid diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Marina N. Korneeva, PhD, Junior researcher of the department of comorbid diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Esmeralda B. Akhmedova, Junior researcher of the department of comorbid diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Summary

The urgency of atrial fibrillation (AF) as the health and social problems, primarily due to the fact that the rhythm of the heart, being a significant cause of heart failure, stroke and other thromboembolic complications, significantly increases the relative risk of total and cardiovascular mortality. In addition, complications of AF are the cause of persistent disability of working age. All this leads to the continuation of a number of randomized studies examining the effectiveness of various methods to control the heart rhythm and heart rate, as well as improving the prognosis of the disease. In this article the provisions concerning drug and non-drug treatment of diseases, subject to revision in the latest national and international guidelines.

Keywords

Atrial fibrillation, recommendations anticoagulants, antiarrhythmic drugs, ablation

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония

АСК — ацетилсалициловая кислота

ДИ — доверительный интервал

ИМ — инфаркт миокарда

НОАК — непрямые оральные антикоагулянты

ОР — отношение рисков

СН — сердечная недостаточность

ФП — фибрилляция предсердий

ЧСС — частота сердечных сокращений

Фибрилляция предсердий: актуальность проблемы, распространенность, прогноз

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным суправентрикулярным нарушением ритма сердца, характеризующееся беспорядочным возбуждением и сокращением различных участков миокарда предсердий до 400–700 раз в мин, в отсутствие согласованного их сокращения [1]. В отечественной литературе термины «ФП» и «мерцательная аритмия», который был предложен Г.Ф. Лангом, равнозначны.

Актуальность проблемы изучения ФП, прежде всего, связана с тем, что данное нарушение ритма сердца, являясь одной из причин развития сердечной недостаточности, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, достоверно повышает относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на большую распространенность и относительно благоприятное течение, в настоящее время ФП рассматривают как потенциаль-

но опасную для жизни аритмию, учитывая широкий спектр ее негативных последствий, связанных не только с существенным ухудшением качества жизни, но и значительным повышением частоты серьезных осложнений и смерти. Установлено, что ФП в 5 раз увеличивает риск развития мозгового инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП сравнительно других причин чаще рецидивирует, и заканчивается смертью, что вызывает повышенные затраты на лечение [2].

Как было указано выше, ФП относится к наиболее распространенным нарушениям ритма сердца, и встречается в общей популяции населения в 1–2% случаев, причем с возрастом частота ФП растет. Многоцентровые исследования выявили, что распространенность этой патологии составляет ~ 0,5% в возрасте < 60 лет, > 60 лет — 5%, > 75 лет > 10%. Также показано, что ФП чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Пароксизмы ФП составляют > 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности [3], в т.ч. в связи

с увеличением продолжительности жизни населения, отмечается рост распространенности ФП в среднем на 13% за последние 20 лет. При этом прогнозируется, что распространенность ФП удвоится в ближайшие 50 лет. Согласно данным ААС (Американской Ассоциации сердца) в США ФП страдают от 2,7 млн до 6,1 млн взрослых американцев и это число, как ожидается, удвоится в течение следующих 25 лет. Ранее считалось, что основная причина ФП — порок сердца (стеноз митрального клапана). В настоящее время в качестве основного этиологического фактора ФП рассматривают артериальную гипертензию (АГ). Увеличивается количество больных с идиопатической ФП [4].

Прогноз больных с ФП в первую очередь связан с гемодинамическими и тромбогенными осложнениями самой аритмии, но также зависит от возраста пациента, наличия и тяжести сопутствующей патологии. Опасность ФП для жизни пациента связана, прежде всего, с риском развития тромбоэмболических осложнений и дисфункцией миокарда, приводящей к прогрессированию сердечной недостаточности (СН).

По результатам исследования REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), в котором > 63 тыс. больных с ФП, кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, потребность в госпитализации в связи с прогрессированием симптомов СН у них имели место значительно чаще, чем у больных без ФП [5]. Установлено, что ~ 1/3 всех инсультов связана с ФП. Частота инсульта у пациентов с неклапанной ФП, не принимающих антикоагулянты, составляет в среднем 5% в год, что в 2–7 раз выше, чем у лиц без ФП. Цереброваскулярные осложнения ФП особенно часто возникают у пациентов старшего возраста. По данным Фремингемского исследования (n=5070 пациентов на протяжении 34 лет), риск развития инсульта в возрасте 50–59 лет повышается в 4 раза, 60–69 лет — в 2,6 раза, 70–79 лет — в 3,3 раза, 80–89 лет — в 4,5 раза. Весомым фактором риска развития инсульта является наличие митрального порока сердца, прежде всего стеноза митрального клапана. При ФП неклапанного генеза возникновению инсульта способствуют такие факторы, как перенесенные ранее эмболии или инсульты, АГ, возраст > 65 лет, ИМ в анамнезе, сахарный диабет, выраженная систолическая дисфункция левого желудочка и/или застойная СН, увеличенный размер левого предсердия (> 50 мм), наличие тромба в левом предсердии [6].

ФП является фактором как первично провоцирующим, так и усугубляющим течение СН. Наличие ФП повышает риск развития СН в 3–4 раза. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) при ФП приводит к нарушениям гемодинамики за счет уменьшения наполнения желудочков, снижения коронарного кровотока, снижения сократимости и дилатации желудочков. Сохранение ЧСС > 130 уд./мин в течение 10–15% длительности суток может привести к развитию тахикардической кардиомиопатии с тяжелой застойной СН. Однако даже при нормальной ЧСС потеря вклада предсердий в сердечный выброс и нерегулярный ритм существенно ухудшают гемодинамику. При этом ударный объем сердца уменьшается в среднем на 20%, сердечный выброс — на 0,8–1,0 л/мин, а давление заклинивания в легочной артерии увеличивается на 3–4 мм рт. ст.

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы оказывают значительное влияние на прогноз у пациентов с ФП. У пациентов с АГ при наличии ФП риск развития осложнений на протяжении 5 лет > в 2 раза, развитие левожелудочковой недостаточности чаще в 5 раз, инсульта — в 3 раза, смертности — в 3 раза. При ИМ летальность повышается в 2 раза, смертность — в 1,8 раза. По данным разных исследований, наличие ФП у пациентов с СН повышает смертность в 2,7–3,4 раза, при этом риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений удваивается [7].

Основные положения европейских и российских рекомендаций по лечению и профилактике осложнений

Последние Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению больных с ФП опубликованы в 2012 г. Национальные Рекомендации по диагностике и лечению ФП, предложенные Российским кардиологическим обществом (РКО), Всероссийским научным обществом аритмологов и ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России также в последний раз пересмотрены и опубликованы в 2012 г. Следует отметить, что в последних Национальных рекомендациях собрана и оценена вся имеющаяся информация по этой проблеме, в т.ч. изложенная в совместных рекомендациях Американской ассоциации сердца и американской коллегии кардиологов, а также рекомендации ЕОК.

После выпуска предшествующей редакции рекомендаций в 2011 г. произошли существенные

изменения взглядов относительно стратегий контроля ритма и частоты сокращений, а также вопросов профилактики инсульта и тромбоземболических осложнений. Изложенное в первую очередь было вызвано публикацией результатов 3 крупных исследований: ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) и PALLAS (The Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy) [8, 9]. Первые два исследования касаются новых антикоагулянтов — ривороксабана и аписабана, показания к назначению которых существенно расширились. Исследование PALLAS, в которое были включены 3236 больных, прекращено досрочно из-за увеличения частоты достижения первой конечной точки (инсульта) с 1,2% на фоне приема плацебо до 2,6% среди больных, принимавших дронедазон (ОР 2,29; $p=0,002$), а также частоты ИМ с 4,1% на фоне приема плацебо до 7,8% среди больных, принимавших дронедазон (ОР 1,97; $p=0,001$). Одновременно было отмечено статистически значимое увеличение ОР возникновения нарушения функции печени на фоне приема дронедазона по сравнению с плацебо — 3,8% и 1,7%, соответственно ($p<0,001$) [10].

Эпидемиологическая характеристика ФП в обеих рекомендациях показывает ее распространенность до 2% общей популяции. При этом в качестве основной причины ее развития рассматривается АГ. В рекомендациях ЕОК подчеркивается значимость активного выявления ФП в профилактике инсульта. Данное утверждение основано на ряде исследований, где показано, что даже короткие эпизоды и т.н. «скрытая» ФП увеличивают риск развития инсульта. Поэтому, у лиц > 65 лет для своевременной диагностики аритмии, необходим скрининг, заключающийся в пальпации пульса и последующей регистрации электрокардиограммы.

При классификации ФП помимо используемых длительное время 4 типов: впервые выявленной, пароксизмальной, персистирующей и постоянной, также рекомендуется выделять т.н. длительно персистирующую ФП. Этот тип аритмии диагностируется в том случае, когда ФП длится > 1 года, и выбрана стратегия восстановления и сохранения синусового ритма [2].

Для количественной оценки симптомов ФП рекомендуется использование шкалы EHRA (European

heart rhythm association), согласно которой выделяют 4 класса симптомов. Такая шкала была разработана относительно недавно, и позволяет оценивать именно те симптомы, которые связаны с аритмией, а также оценивать их динамику после восстановления синусового ритма [11].

Остается неизменной позиция, утверждающая, что стратегическая попытка сохранения синусового ритма не имеет преимуществ перед «невмешательством» в естественное течение аритмии при условии контроля частоты. В то же время, доказано, что избыточный контроль частоты также не улучшает прогноз у больных. Однако, касаясь вопросов медикаментозной терапии ФП, стоит отметить, что данный раздел рекомендаций ЕОК требует некоторой адаптации к реальной клинической практике в России. В рекомендациях ЕОК, положения, касающиеся отдельных антиаритмических препаратов, основаны на результатах крупных международных исследований. В то же время в России, как и ряде государств постсоветского пространства с успехом применяются не используемые на западе отечественные антиаритмические препараты: аллапинин, этацизин, прокаинамид.

В разделе антиромбоцитарной терапии больных ФП выделяют т.н. «новые пероральные антикоагулянтные препараты» (НОАК): прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха фактора. НОАК являются альтернативой антагонистов витамина К и имеют перед последними ряд преимуществ, такие как: предсказуемый антикоагулянтный эффект без необходимости постоянного контроля коагулограммы, меньшая степень взаимодействия с лекарственными и пищевыми продуктами, а также лучшее соотношение эффективности и безопасности. Выдвинуто ключевое положение относительно ацетилсалициловой кислоты (АСК). Отмечается, что профилактическая эффективность АСК невысока, при этом сохраняется риск крупных кровотечений, особенно у пожилых. Комбинированная терапия АСК с клопидогрелом должна быть ограничена небольшим количеством больных, которые отказываются принимать НОАК.

Естественно, актуальной остается стратификация риска у больных с ФП в отношении тромбоземболических осложнений, инсульта — в частности. В течение длительного времени с данной целью пользовались шкалой CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)).

В последних рекомендациях предлагается более всеобъемлющая шкала CHA₂DS₂-VASc (Congestive

Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), согласно которой по одному баллу присваивается при наличии: СН, АГ, сахарного диабета, сосудистых заболеваний — перенесенный ИМ, атеросклероз сосудов нижних конечностей, атеросклероз аорты, возраста 65–74 лет и женского пола. А за возраст ≥ 75 лет и перенесенный инсульт или транзиторные ишемические атаки, или тромбозы — по 2 балла. По сравнению с CHADS₂ шкала CHA₂DS₂-VASc для ФП неклапанной этиологии имея более широкий диапазон баллов (от 0 до 9), включает большее число факторов риска: женский пол, возраст 65–74 лет и заболевания сосудов. Согласно данной шкале женщины, например, не могут получить индекс риска CHA₂DS₂-VASc равный 0 баллов. Общеизвестно, что шкала CHA₂DS₂-VASc помогает более детально и точно оценить степень риска развития инсульта, особенно у лиц с низким риском [2].

В рекомендациях ЕОК и РКО определена более значимая роль радиочастотной абляции (РЧА), в т. ч. стартовой терапии при выраженных симптомах и тяжелом течении ФП. У пациентов с рецидивирующей пароксизмальной ФП, сопровождающейся симптомами и нарушениями гемодинамики при стратегии контроль ритма первоначально целесообразно выполнять катетерную абляцию до назначения антиаритмических препаратов, естественно после взвешивания пользы и риска.

Новые тенденции в лечении ФП: результаты клинических исследований

Большинство рецидивов ФП после изоляции легочных вен обусловлены восстановлением проводимости между ними и левым предсердием. В исследовании UNDER-ATP (UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate) [12] оценивалась возможность снижения риска рецидива ФП путем дополнительного приложения РЧА во время первой процедуры абляции в зонах проведения, индуцированного введением аденозинтрифосфата (АТФ). После рандомизации 2113 больных с пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей ФП подвергали изоляции легочных вен с использованием АТФ (n=1112) или по стандартной методике (n=1001). Первичной конечной точкой являлся рецидив предсердной тахикардии продолжительностью > 30 с или требующий повторной абляции, госпитализации, а также применения антиаритмических

препаратов I или III классов в период от 90 сут. до 1 года после абляции. В группе изоляции легочных вен с применением АТФ (0,4 мг/кг массы тела) проводимость между легочными венами и левым предсердием индуцировалась у 307 (27,6%) пациентов, но устранялась дополнительным приложением РЧА в 302 (98,4%) случаях. В течение 1 года события первичной конечной точки не регистрировались со сходной частотой — у 68,7% больных в группе изоляции легочных вен с применением АТФ и у 67,1% пациентов в группе стандартной изоляции легочных вен; скорректированный ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,74 до 1,09 (p=0,25).

Значительная часть ранних рецидивов после абляции ФП обусловлена послеоперационной уязвимостью левого предсердия. В исследовании EAST-AF (Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation trial) [13] оценивали способность антиаритмических препаратов, применявшихся в течение первых 90 сут. после абляции, снижать риск раннего рецидива ФП, уменьшать ремоделирование левого предсердия и улучшать отдаленные клинические исходы. После катетерной РЧА 2038 пациентов с пароксизмальной, персистирующей или длительной персистирующей ФП рандомизировали для 90-суточного лечения препаратами I или III классов (n=1016) или отказа от их применения (n=1022). Первичная конечная точка включала рецидив предсердной тахикардии продолжительностью ≥ 30 с, необходимость повторной абляции, госпитализацию или использование антиаритмических препаратов I или III классов с 90 сут. до 1 года после абляции. В течение первых 90 сут. после абляции отсутствие рецидивов предсердной тахикардии чаще отмечалось в группе антиаритмической фармакотерапии — 59,0% vs 52,1% в контроле — ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,96 (p=0,01), однако в последующий период наблюдения количество больных с отсутствием событий первичной конечной точки в сопоставлявшихся группах существенно не различалось — 69,5% и 67,8% соответственно; скорректированный ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,79 до 1,09 (p=0,38). Применение антиаритмических препаратов в течение 90 сут. после абляции ФП снижает частоту рецидива предсердных тахикардий в период лечения, но не приводит к улучшению клинических исходов в более поздней фазе наблюдения.

При длительной персистирующей ФП изоляции легочных вен часто недостаточно для успеха абляции. В исследовании BELIEF (Effect of Empirical Left

Atrial Appendage Isolation on Long-term Procedure Outcome in Patients With Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation) [14] у 173 пациентов с длительной персистирующей ФП после рандомизации выполняли стандартную изоляцию легочных вен (n=88) или дополняли ее электрической изоляцией ушка левого предсердия (n=85) при средней продолжительности процедуры 77 vs 93 мин, соответственно. Больные, подвергавшиеся электрической изоляции ушка левого предсердия, значительно чаще были свободны от ФП в течение года наблюдения — 56% vs 28%; ОР 1,92 (p=0,001). Пациентам обеих групп с рецидивами ФП проводили повторную абляцию, включавшую изоляцию ушка левого предсердия. При 2-летнем наблюдении ФП не регистрировалась у 76% больных с первоначальной изоляцией ушка левого предсердия и 56% пациентов, которым она проводилась при повторном вмешательстве (p=0,003). Изоляция ушка левого предсердия при длительной персистирующей ФП представляется обоснованной и требует патофизиологических исследований.

В отличие от антагонистов витамина К, НОАК имеют короткий период полураспада, что требует высокой приверженности лечению. В рандомизированном исследовании AEGEAN (Assessment of an Education and Guidance program for Eliquis Adherence in Non-valvular atrial fibrillation) [15] участвовали больные с ФП, использующие апиксабан после проведения образовательной программы: информационный буклет, специальный брелок для ключей, напоминания по мобильному телефону, доступ к виртуальной коагулологической клинике (n=579), или получения обычной информации о болезни и ее лечении (n=583). Соблюдение режима приема апиксабана 2 раза в сут. контролировали с помощью электронного устройства, находящегося в упаковке препарата. В течение 24 нед. пациенты ежедневно регулярно принимали антикоагулянт в 88,3% и 88,5% случаев (p=0,89), не прерывали его прием на 30 сут. в 91,1% и 90,5% случаев (p=0,76) в группах образовательной программы и контроля соответственно. Работа не выявила дополнительной пользы образовательной программы при лечении апиксабаном у больных с ФП.

При стандартной электрокардиостимуляции возможны смещение, нарушение целостности и функции электрода, развитие инфекции, перфорация сердца, венозная окклюзия, трикуспидальная регургитация. В исследовании LEADLESS II (The

LEADLESS Pacemaker IDE Study) [16] 300 пациентам, нуждающимся в постоянной однокамерной электрокардиостимуляции, нехирургическим путем (катетером трансфеморально) имплантировали в правый желудочек полностью автономный безводной кардиостимулятор цилиндрической формы длиной 42 мм и диаметром 6 мм. Первичной конечной точкой эффективности являлись приемлемые порог $\leq 2,0$ В с длительностью 0,4 мс, и амплитуда стимуляции через 6 мес., а первичной конечной точкой безопасности — отсутствие серьезных побочных эффектов, связанных с устройством, через 6 мес. Первичные конечные точки эффективности и безопасности достигались у 90% и 93,3% больных, соответственно. За 6 мес. отмечались смещение устройства (1,7%), перфорация сердца (1,3%), неэффективность стимуляции, потребовавшая замены устройства (1,3% случаев). В дальнейшем устройство имплантировали еще 226 пациентам, и частота осложнений имела тенденцию к снижению. Расчетный период работы батареи составляет 15 лет. Не решен вопрос о тактике при выходе из строя подобного кардиостимулятора — удалять устройство или имплантировать еще одно новое.

Заключение

Рост распространения ФП и его осложнений обуславливают продолжение исследований по изучению эффективности тех или иных методов контроля сердечного ритма и частоты сокращений желудочков, а также антитромботических препаратов у данной категории больных. А результаты исследований, доложенных на прошедшем осенью 2015 г в Лондоне конгрессе ЕОК, безусловно, найдут отражение в новых редакциях рекомендаций по ведению больных с ФП.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Kushakowski MS, Grishin YN. Cardiac arrhythmias. М.: Foliant; 2014, 720 p. Russian (Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. М.: Фолиант; 2014, 720 с).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC, RSC and CSA. Moscow: 2012, 100 p. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. РКО, ВНОА и АССХ. Москва: 2012, 100 стр.).
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation:

- An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; 33:2719-47.
4. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *JACC.* 2014;64(21):2246-80.
 5. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I., et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):86-92.
 6. Oganov RG, Salimov VA, Bokeria LA, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation. *Bulletin arrhythmology.* 2010; 59: 53-77. Russian [Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии.* 2010;59: 53-77].
 7. Sychev O. Atrial fibrillation. Modern approaches to the treatment and prevention of complications in patients with concomitant heart disease. *Ukrain. Med. J.* 2011; 10-12: 54-8. Russian [Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца. *Укр. мед. ж.* 2011;10-12:54-8].
 8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
 9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvularatrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
 10. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedaronе in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:2268-76.
 11. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2007;28: 2803-17.
 12. Kazuaki K, Koichi I, Atsushi K, et al. Slides of the Summary Presentation of the «UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 13. Atsushi K, Koichi I, Kazuaki K, et al. Slides of the Summary Presentation of the « Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation trial» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 14. Luigi Di Biase. Slides of the Summary Presentation of the «Effect of Empirical Left Atrial Appendage Isolation on long-term procedure outcome in patients with Long-Standing Persistent AF undergoing Catheter Ablation: Results from the BELIEF Randomized Trial» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 15. Montalescot G, Brotonos C, Cosyns B, et al. Slides of the Summary Presentation of the «Assessment of an education and guidance program for apixaban adherence in non-valvular atrial fibrillation: the randomised AEGEAN study» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.
 16. Reddy VY, Bunch TJ, Cantillon DJ, et al. Slides of the Summary Presentation of the « Safety and Efficacy of a Leadless Pacemaker: Results from the LEADLESS II clinical trial» presented on 30th August 2015 at Hotline Session at the European Society of Cardiology Congress 2015.



Новые возможности снижения высокого сердечно-сосудистого риска

Барышникова Г.А.* ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, строение 1а.

Автор:

Барышникова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ;

Резюме

В настоящее время одним из основных направлений лечения артериальной гипертонии стала комбинированная антигипертензивная терапия, особенно с использованием фиксированных комбинаций. К числу наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов относится комбинация ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция. Поскольку почти у 70% больных выявляется повышение уровня холестерина, целесообразно присоединение к проводимому лечению препаратов из группы статинов. За рубежом в последние годы широко обсуждается создание полипиплюли – фиксированной комбинации ≥ 3 компонентов, воздействующих на различные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К полипиплюле можно отнести фиксированную комбинацию, в состав которой входят ИАПФ лизиноприл, антагонист кальция амлодипин и гиполипидемический препарат из группы статинов розувастатин. Использование полипиплюли, как ожидается, позволит повысить приверженность лечению и, соответственно, эффективность терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова

Артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск, полипиплюли.

New features reduce the high cardiovascular risk

Baryshnikova G.A.* , Lyalina S.V.

Authors:

Baryshnikova G.A., MD, professor of family medicine department with a course of clinical laboratory diagnostics at Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

* Автор, ответственный за переписку. Тел. 8916-310-45-72. E-mail: bargalan@mail.ru

Summary

Combined antihypertensive therapies, especially fixed-dosed, have become a major approach in the management of arterial hypertension. angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/calcium antagonist combination is among the most effective ones. Statin group drugs involvement into this combination is advisable since almost 70 % of patients have increased serum cholesterol levels. Creation of polypill, fixed combination of 3 and more drugs impacting various risk factors of cardiovascular pathology, is widely discussed last years. fixed combination of Lisinopril (ACE inhibitor), Amlodipin (calcium antagonist) and Rosuvastatin (a hypolipidemic drug from statin group) can be considered as a polypill. It is expected that application of such polypill should increase patient compliance and accordingly improve therapy efficiency in patients with high cardiovascular risk.

Keywords

Arterial hypertension, cardiovascular risk, polypill

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АГП	— антигипертензивные препараты	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
АД	— артериальное давление	ССР	— сердечно-сосудистый риск
АК	— антагонисты кальция	ФР	— факторы риска
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ХС ЛВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ХС ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ИМ	— инфаркт миокарда		

Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) давно и хорошо известны; в первую очередь — это артериальная гипертония (АГ), дислипидемия и курение. Давно доказано, что снижение выраженности имеющихся ФР приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но частота назначения медикаментов, эффективность терапии и, особенно, приверженность лечению в группах высокого и очень высокого риска малы. В России АГ страдают ~ 40% взрослого населения, почти у половины выявляется дислипидемия, > 60% мужчин являются курильщиками [1]. В то же время проблема приверженности больных назначенному лечению стоит весьма остро [2]. В 2003 г Wald N.J. и Low M.R. [3] предложили создать фиксированную комбинацию антиагреганта, статина и препаратов для снижения уровня артериального давления (АД) и назвали ее полипилюлей (Polypil). С тех пор проблема создания, состава, применения полипилюли активно обсуждается на международных форумах, в т. ч. таких авторитетных, как ежегодный Европейский конгресс кардиологов.

Сначала в состав полипилюли была включена фолиевая кислота в дозе 0,8 мг с целью снижения по-

вышенного уровня такого известного ФР, каковым является гомоцистеин, но ее эффективность в снижении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта доказана не была [4] и в дальнейшем от нее отказались. Авторы идеи создания полипилюли на основании мета-анализа 15 крупных исследований рассчитали, что при использовании полипилюли у всех лиц > 55 лет возможно снижение частоты ССЗ на 80%. Именно с этого мета-анализа началось формирование концепции «Полпилюли» в первичной профилактике ССЗ. По мнению авторов [3], если полипилюлю начнет принимать пациент в возрасте 55–64 лет, не имеющий ССЗ (независимо от наличия у него ФР), в течение ближайших 10–12 лет он будет защищен от развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Одновременное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1,8 ммоль и уровня диастолического АД на 11 мм приведет к снижению риска ИБС на 88%, инсульта — на 80%. При этом, по мнению авторов, частота побочных эффектов при использовании такой полипилюли не будет превышать 8–15% с необходимостью отмены в 1–2% случаев.

Эффективность полипилюли зависит от исходной степени сердечно-сосудистого риска (ССР): у

пациентов с высоким ССР полипиплюля, состоящая из четырех компонентов: антиагрегант, статины, гидрохлортиазид и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), снизит риск развития ИБС на 62 %, инсульта — на 60 %, у пациентов с низким ССР — на 44 % и 21 %, соответственно.

Позднее в США было рассчитано, что широкое применение полипиплюли предупредит развитие ИБС за 10 лет у ~ 2 млн человек, инсульта — у 1 млн человек, у которых соответственно не придется лечить эти тяжелые заболевания. По мнению авторов мета-анализа применение полипиплюли экономически выгодно. Известно, что при длительной терапии антигипертензивными препаратами (АГП) приверженность терапии фиксированными комбинациями на 21 % выше по сравнению со свободными комбинациями.

Появились и противники полипиплюли, которые с полным основанием полагают, что фиксированные дозы входящих в состав полипиплюли компонентов не позволят достигнуть целевых уровней липидов и уровня АД. Но ведь даже если при использовании полипиплюли удастся снизить ХС ЛНП на 1 ммоль/л, то риск снижения ИБС может составить 40 %, инсульта — 10 %, а при снижении диастолического АД только на 10 мм рт. ст. риск ИБС снизится на 40 %, а инсульта — на 60 %.

В дальнейшем стали изучать возможности использования полипиплюли не только в первичной (у лиц с различной степенью риска сердечно-сосудистых осложнений) но и во вторичной (после перенесенного ИМ) профилактике. В зависимости от контингента больных, менялся предполагаемый состав полипиплюли. Например, у больных, перенесших ИМ, в состав полипиплюли, помимо статина и антиагреганта, предлагалось включить β-адреноблокатор и ИАПФ, поскольку было показано, что выживаемость после перенесенного ИМ достоверно выше, если пациенты принимают три или четыре препарата, и не меняется, если пациенты принимают один или два препарата [5].

По расчетам Всемирной организации здравоохранения при сочетании ацетилсалициловой кислоты, двух АГП и статина у пациентов с ССР, удастся вдвое уменьшить смертность, увеличив продолжительность жизни на 2 года. Уже разработаны европейские программы оценки концепции «Полипиплюли» во вторичной профилактике. Начата реализация «Фокус-проекта» (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) в пяти странах: Аргентине, Франции,

Италии, Испании и Швейцарии. На первом этапе («Фокус-1») оценивалась приверженность пациентов обычной стандартной многокомпонентной терапии (препараты, используемые по отдельности). На втором этапе программы («Фокус-2») у ~ 1500 пациентов оценивалась приверженность терапии фиксированной комбинацией, содержащей аспирин, ИАПФ рамиприл и симвастатин и безопасность полипиплюли указанного состава. Приверженность терапии фиксированной комбинацией, как и ожидалось, оказалась достоверно выше — 68 % vs 58 % ($p < 0,049$) [6].

По данным исследования TIPS (The Indian Polycap Study) [7] стоимость полипиплюли (в развитых странах составляет около 1 доллара США/сут.) в малоразвитых странах может быть уменьшена до 20 центов в сут. за счет использования дженериков, снижения стоимости упаковки, дистрибьютерских и маркетинговых затрат, а также уменьшения количества визитов к врачу и необходимости лабораторного контроля [8–10].

За последние десятилетия привыкли к использованию при лечении АГ фиксированных комбинаций, например, таких как комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция (АК). Чем же полипиплюля отличается от фиксированных комбинаций препаратов для лечения АГ, к которым мы привыкли за последние десятилетия? Дело в том, что в подавляющем большинстве АГП содержится 2 компонента, а полипиплюлей называют лекарственный препарат, содержащий ≥ 3 компонентов. Опыт применения полипиплюли есть: к ней можно отнести комбинацию резерпина с гидралазином, гидрохлортиазидом и метилэргокристином и хлоридом калия. Эта комбинация была не лишена ряда недостатков, и, сыграв в свое время определенную роль в лечении АГ, в настоящее время устарела морально.

Кроме того, высокая распространенность коморбидных состояний требует создания и применения именно полипиплюли, когда кроме антигипертензивных, даже весьма эффективных компонентов, в препарат будут включены, например, статины или антиагреганты, а пациент вместо 3–4 препаратов, да еще со сложной схемой приема, будет принимать только одну таблетку в сутки. Ожидается, что применение полипиплюли позволит решить проблему повышения приверженности пациентов лечению.

Еще один важный аспект — включение в состав полипиплюли не оригинальных субстанций, а дже-

нериков способно сделать полипилюлю доступной широким слоям населения. Могут быть созданы полипилюли для лиц с ИБС (ацетилсалициловая кислота, статины, β-адреноблокатор, амлодипин), хронической болезнью почек (блокатор РААС, статины и препарат для лечения анемии), сахарным диабетом 2 типа (блокатор РААС, индапамид, статины, ацетилсалициловая кислота, метформин).

Вернемся к проблеме профилактики ССЗ. Имеющаяся связь между АГ артериальной гипертензией и дислипидемией требует одновременного воздействия на эти ФР. Однако уменьшить выраженность указанных факторов риска только изменением образа жизни удается далеко не всегда, и подчас без лекарственных средств с доказанной профилактической эффективностью не обойтись, тем более, что готовность пациентов к существенному изменению диеты, значительному повышению физической активности, отказу от курения крайне низки [11].

За рубежом и в России есть опыт применения фиксированной комбинация амлодипина и аторвастатина в лечении и вторичной профилактике ССЗ у больных АГ и сопутствующей гиперлипидемией. Созданию этого препарата предшествовало осознание того факта, что максимально успешным может быть только одновременное воздействие на несколько ФР, т.е. профилактика должна быть многофакторной. Эффективность одновременного воздействия на уровень АД и дислипидемию была подтверждена в исследовании ASCOT-LL (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering): добавление к антигипертензивной терапии всего 10 мг аторвастатина привело к дополнительному снижению суммарного риска нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36%, риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 29% [12]. Кроме того, существуют доказательства, что добавление статина к проводимой антигипертензивной терапии повышает эффективность последней [13]. Включение в состав комбинации амлодипина, несомненно, было отличным решением, т.к. амлодипин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных с точки зрения доказательной медицины дигидропиридиновых АК. Амлодипин относится к АК III поколения, отличается максимальным среди прочих АК периодом полувыведения (35–52 ч.), плавным нарастанием и снижением концентрации в плазме, высокой антигипертензивной эффективностью, доказанным антиишемическим [14] и антиатерогенным [15] действием. Не случайно

показанием для применения амлодипина является не только АГ, но и ИБС. Амлодипин является одним из немногих АК, применение которых с целью получения антигипертензивного либо антиангинального эффекта разрешено при хронической сердечной недостаточности, благодаря отсутствию у него отрицательного инотропного эффекта. В ряде исследований — ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в которых изучалась эффективность комбинации ИАПФ и АК, последним обычно был именно амлодипин [16,17]. Причем в обоих исследованиях была подтверждена не только антигипертензивная эффективность комбинации амлодипина с ИАПФ, но и ее влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, у многих из которых были сопутствующие ИБС, сахарный диабет, ожирение, т.е. имел место высокий ССР. Причем в исследовании ACCOMPLISH при одинаковом контроле уровня АД в группе больных, получавших ИАПФ и АК амлодипина, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оказался на 20% ниже по сравнению с больными, получавшими комбинацию ИАПФ и диуретика; по сути — это было прямое соревнование амлодипина и тиазидного диуретика, в котором более эффективным оказался амлодипин.

После исследования ASCOT и ACCOMPLISH был сделан вывод о высокой эффективности комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК. Стали создаваться фиксированные комбинации ИАПФ с АК, которым, как правило, был амлодипин. Одной из таких высокоэффективных комбинаций является фиксированная комбинация амлодипина и ИАПФ лизиноприла, который также является по-своему уникальным. Это единственный гидрофильный ИАПФ, являющийся активным препаратом (drug), в отличие от большинства других ИАПФ (prodrug), когда «работает» не сам препарат, а его активный метаболит. В связи с этим активность лизиноприла не зависит от функции печени, что делает его препаратом выбора, например, у больных с жировым гепатозом, циррозом печени и пр. Другими словами, лизиноприл обладает более предсказуемым действием при патологии печени, не конкурирует с другими препаратами за микросомальные ферменты печени, а значит, не вступает в фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, не снижает своей эффективности у курящих пациентов; как известно, никотин является мощным индуктором микро-

сомальных ферментов печени, и может ускорять биотрансформацию ряда АГП.

В известном исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (> 42 тыс. пациентов, страдающих АГ), лизиноприл не только снижал уровень АД, но и уменьшал риск развития тяжелых осложнений (смерть, мозговой инсульт, ИМ), новых случаев сахарного диабета, и даже оказался эффективнее амлодипина в отношении профилактики развития хронической сердечной недостаточности [18].

В последние годы применение комбинированной антигипертензивной терапии, особенно в виде фиксированных комбинаций, получило широкое распространение, поскольку преимущества его неоспоримы: повышение эффективности и, соответственно, возможность достижения целевых уровней АД у подавляющего большинства больных; нивелирование возможных побочных эффектов и в целом хорошая переносимость из-за применения препаратов или входящих в состав фиксированной комбинации компонентов в меньшей дозе; повышение приверженности назначенной терапии благодаря максимально упрощенному режиму приема (в идеале — соблюдение девиза «один день — одна таблетка»). У больных с высоким и очень высоким дополнительным риском осложнений рекомендации предписывают уже на старте использование комбинированной терапии [19,20]. В целом монотерапия эффективна не более чем у 30% больных АГ.

В настоящее время ожидается регистрация препарата, в состав которого помимо амлодипина и лизиноприла входит розувастатин — один из самых мощных и безопасных на сегодняшний день статинов. Розувастатин не только замедляет прогрессирование атеросклероза: исследование REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), но и приводит к его регрессу — исследование ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound — Derived coronary atheroma burden) [21,22]. Важно, что помимо снижения уровня ХС ЛНП до целевого уровня у ~ 80% больных, розувастатин достоверно снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 8–10% [23]. Одним из самых известных исследований розувастатина при первичной профилактике является исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in

Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В этом исследовании назначение розувастатина в дозе 10 мг/сут. больным без выраженной дислипидемии, но имеющим повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, который включен в число ФР ССЗ, через 5 лет привело к достоверному снижению риска коронарных осложнений, инсульта, необходимости осуществления реваскуляризации, и, главное, снижению общей смертности на 20%. Кроме того, было достигнуто значительное снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка [24].

Статины главным образом применяют у больных с дислипидемией, но следует напомнить, что у больного АГ даже в отсутствие дислипидемии, но при риске по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) $\geq 5\%$, необходимость назначения статинов такая же, как и у больных с установленным диагнозом ИБС. Следовательно, комбинацию амлодипина, лизиноприла и розувастатина можно будет назначать больным АГ и с высоким/очень высоким дополнительным риском сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня ХС ЛНП. Важно учитывать, что статины — это не только препараты для устранения дислипидемии, но, главным образом, препараты для повышения выживаемости больных.

Эффективность и безопасность комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина изучена в исследовании ROZALIA [25], причем лизиноприл и амлодипин назначали в виде фиксированной комбинации (в дозах 10 мг/5 мг, 20 мг/5 мг и 20 мг/10 мг), к которой добавляли розувастатин (10 мг или 20 мг). В исследование были включены 2452 больных АГ 1–2 степени, имеющих гиперхолестеринемию и высокий (93,2%) либо очень высокий (6,8%) ССР, определяемый по наличию у пациентов сахарного диабета, метаболического синдрома, поражения артерий нижних конечностей (рисунок 1). Через 6 мес. оценили частоту достижения целевого уровня АД (рисунок 2) и целевого уровня ХС ЛНП (рисунок 3), в т.ч. у пациентов, у которых не удалось это сделать ранее. К окончанию исследования целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. был достигнут у 91% больных, причем у 57% больных уровень АД был ниже 130/80 мм рт. ст. Среди лиц ≥ 80 лет к концу исследования целевой уровень АД (<150/90 мм рт. ст.) зарегистрирован у 94%. Эффективность антигипертензивной терапии не отличалась в подгруппах больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом и заболеванием

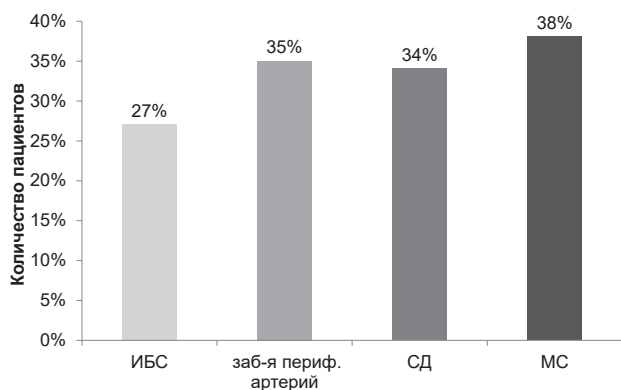


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний в исследовании ROSALIA

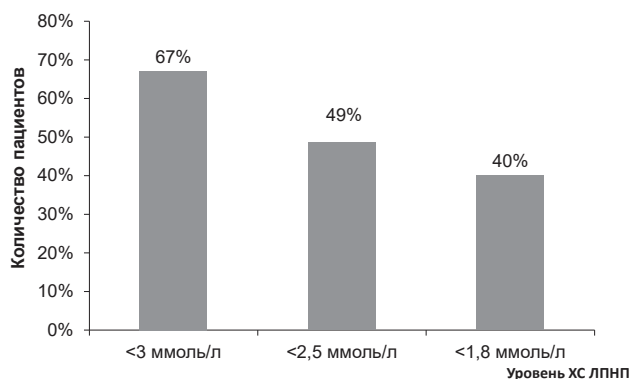


Рис. 3. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в исследовании ROSALIA

периферических артерий и не зависела от ранее проводимой терапии.

Уже через 1 мес. была отмечена выраженная динамика уровней общего ХС и ХС ЛНП. К концу исследования (через 6 мес.) изменения нарастали в соответствии с титрацией дозы розувастатина, кроме того, достоверно ($p < 0,05$) снизился уровень триглицеридов (на 23%), повысился уровень ХС ЛВП (на 6%). В итоге целевой уровень ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л был достигнут у 67%, $< 2,5$ ммоль/л у 49% больных, $< 1,8$ ммоль/л у 40% больных. Эффективность липид-корректирующей терапии не отличалась в подгруппах больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Следует отметить, что эффект был выражен и у 48% больных, которые ранее получали статины, но не достигали целевого уровня ХС ЛНП. Кроме того было отмечено снижение таких важных в прогностическом отношении показателей как С-реактивный белок, мочевая кислота, глюкоза крови, выраженность микроальбуминурии. Как известно, при комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК уменьшается частота новых случаев сахарного диабета по срав-

нению с комбинацией β -адреноблокатора с диуретиком [16].

Повышение уровня креатинфосфокиназы было зарегистрировано у 0,92% больных, уровня трансаминаз у 0,9% больных. Переносимость терапии у подавляющего большинства больных была отличной и хорошей, отмечено улучшение качества жизни. Напротив, серьезных побочных эффектов отмечено не было: сухой кашель — у 3,1% больных, отеки голеней и стоп — у 2,2% больных, боли в мышцах — у 1,1% больных. Авторы пришли к выводу, что фиксированная комбинация лизиноприл/амлодипин в сочетании с розувастатном эффективна и безопасна у лиц с мягкой и умеренной АГ и гиперхолестеринемией и высоким/очень высоким ССР.

В России также изучена комбинация лизиноприла/амлодипина с розувастатином [26–28]. В ходе программы ТРИУМВИРАТ (координатор Ю.А. Карпов) оценивались эффективность и безопасность терапии фиксированными комбинациями АГП амлодипин/лизиноприл и липид-снижающего препарата розувастатина у пациентов с неконтро-

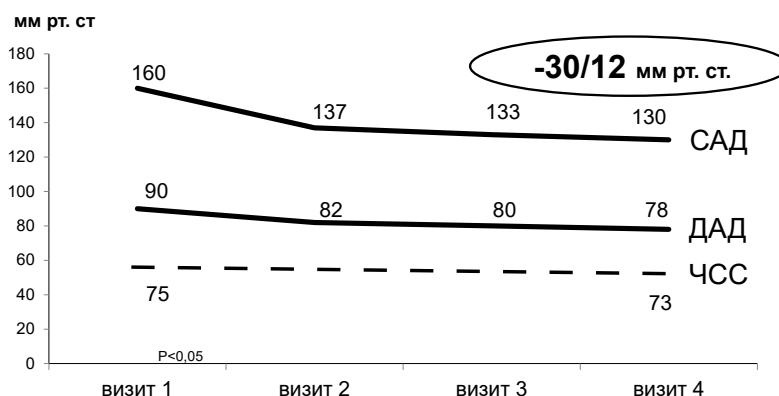


Рис. 2. Динамика АД в исследовании Rosalia

лируемой АГ и гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики [28]. В программу включали пациентов > 18 лет с эссенциальной АГ, как с впервые выявленной АГ (АД \geq 160/100 мм рт. ст.), так и с недостаточным контролем АД (АД \geq 140/90 мм рт. ст.), несмотря на прием любых АГП, в т. ч. комбинации 2 и 3 АГП. Пациентам, включенным в программу, назначали фиксированную комбинацию амлодипин/лизиноприл 1 раз в сут., утром, в одном из дозовых режимов: 5/10 мг (пациентам без предшествующего лечения или принимавшим ранее 1 препарат), 5/20 мг (принимавшим 2 препарата) или 10/20 мг (принимавшим 3 препарата). Наряду с этим пациентам, у которых уровень ХС ЛНП не соответствовал целевому при имеющейся степени риска [29], назначали розувастатин, дозу которого подбирали в зависимости от исходного и целевого уровней ХС ЛНП; доза розувастатина у разных пациентов варьировала от 5 до 40 мг. Розувастатин в дозе 20–40 мг/сут. обеспечивал снижение уровня ХС ЛНП на \geq 50%. Через 3 мес. терапии целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 80% больных. Комбинированная терапия амлодипином с лизиноприлом с добавлением розувастатина привела не только к значительному улучшению контроля уровня АД и липидных показателей, но и значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В России, как известно, отмечается низкая приверженность как к антигипертензивной терапии, так и терапии статинами. Есть основания считать, что максимальное упрощение схемы терапии (в идеале — однократное применение препарата в сутки), уменьшение количества препаратов (с этой задачей успешно справляется полипиллюля), снижение стоимости терапии в результате более широкого применения качественных дженериков будет способствовать повышению приверженности лечению.

В настоящее время ожидается появление полипиллюли, в состав которой будут входить лизиноприл, амлодипин и розувастатин — компоненты с доказанной эффективностью в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Chazova IE, Scherbakov Yu, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology*. 2014;54 (10): 4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54 (10): 4–12).
- Chukaeva II. What is the commitment to treatment and what can be done to improve it (for example, hypertension). *Lechebnoe delo*. 2012; 2: 21–6. Russian (Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии). *Лечебное дело*. 2012;2:21–6).
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326: 1419–23.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. The NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *NEJM*. 2006;354:1578–88.
- Danchin N, Cambou JP, Hanania G, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J*. 2005;150:1147–53.
- Castellano JM1, Sanz G2, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *JACC*. 2014; 5;64 (20): 2071–82.
- Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. The Indian Polycap Study (TIPS) (2009). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middleaged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341–51.
- Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet*. 2007;370:2054–62.
- Dudl RJ, Wang MC, Wong M Bellows. Preventing myocardial infarction and stroke with a simplified bundle of cardioprotective medications. *Am J Manag Care*. 2009;15:e88–94.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679–86.
- Kumar A, Fonarow GC, Eagle KA, et al. Regional and practice variation in adherence to guideline recommendations for secondary and primary prevention among outpatients with atherothrombosis or risk factors in the United States: a report from the REACH Registry. *Crit Pathw Cardiol*. 2009;8:104–11.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter N, et al for the ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *Lancet*. 2003;361:1149–58.
- Morgado M, Rolo S, Macedo AF, Castelo-Bran-co M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *J Cardiovasc. Dis. Res*. 2011; 2 (1): 44–9.

14. Watanabe K, Izumi T, Miyakita Y, et al. Efficacy of amlodipine besilate therapy for variant angina: evaluation by 24-hour Holter monitoring. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1993;7:923–8.
15. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation.* 2000; 102:1503–10.
16. Dahlof B, Sever P S, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895–906.
17. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL et al: on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorotiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2417–28.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288 [23]: 2981–97.
19. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Moscow: 2013; 64 p. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Москва: 2013; 64 с.).
20. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Eurasian Journal of Cardiology.* 2014;1: 7–76. Russian (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC. Евразийский кардиологический журнал. 2014; 1: 7–76).
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071–80.
22. Nissen, SE, Nicholls, SJ, Sipahi I, et al: ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556–65.
23. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. *Am J Cardiol.* 2003; 92:152–60.
24. Emerging Risk Factors Collaboration: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375: 132–40.
25. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations. *Cardiologia Hungarica.* 2015;45:71–83.
26. Drapkina OM, ON Korneev, Zyatenskova EV, et al. Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: effects on microcirculation and the properties of the pulse wave. *Lech. vrach.* 2013;3:1–4. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. и др. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. *Лечащий врач.* 2013;3:1–4).
27. Galiev ZM, Galyavich AS. The fixed combination lisinopril amlodipine in combination with rosuvastatin in patients with hypertension and coronary heart disease. *Ter arkhiv.* 2014;9:71–6. Russian (Галеева З.М., Галявич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Тер архив.* 2014;9: 71–6).
28. Karpov YA, Lyalina SV. The TRIUMVIRATE Study: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Cardiology.* 2015;55 (9): 10–5. Russian (Карпов Ю.А., Лялина С.В. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология.* 2015;55 (9): 10–5).
29. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V review. Moscow 2012; 48 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Москва 2012; 48 с.).



Особенности течения поражений сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом легких

Арабидзе Г.Г.^{1*}, Григорьев Ю.Г.²

¹Кафедра госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

²Кафедра фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Авторы:

Арабидзе Григорий Гурамович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава РФ;

Григорьев Юрий Генадьевич, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Резюме

Цель

Изучить особенности течения сердечно-сосудистых нарушений у больных туберкулезом легких в различные периоды заболевания.

Материал и методы. Изучены особенности патологии сердечно-сосудистой системы у 39 больных с различными формами туберкулеза легких с тяжелым, быстро прогрессирующим течением туберкулезной инфекции по данным электрокардиографии, коагуляционного гемостаза, клинической картины заболевания у больных без анамнеза ишемической болезни сердца.

Результаты

Выявлены выраженные ишемические изменения миокарда левого желудочка (67,5%) на фоне активного бронхолегочного процесса, сопровождавшегося нарушениями коагуляционного компонента гемостаза (68% случаев) в виде активации свертывающей системы крови и снижения ее фибринолитической активности.

Заключение

Полученные результаты показали, что в генезе сердечно-сосудистых нарушений у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких ведущим является токсико-инфекционное воздействие на миокард с развитием

миокардиодистрофии. Дистрофические изменения миокарда левого желудочка появляются довольно рано, что отражается на электрокардиограмме преимущественно изменениями зубца Т.

Ключевые слова

Туберкулез, коагуляционный гемостаз, сердечно-сосудистые осложнения, миокардиодистрофия, электрокардиография

The features of cardiovascular lesions in patients with pulmonary tuberculosis

Arabidze G.G., Grigoryev Y.G.

Authors:

Arabidze G.G., MD, Professor of Internal Medicine Department Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Moscow, Russia;

Grigoryev Y.G., MD, Professor of Phthisis and pulmonology Department Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Moscow, Russia.

Summary

Objective

To study the features of cardiovascular events in patients with pulmonary tuberculosis at different stages of the disease.

Methods

The features of the cardiovascular system disturbances in 39 patients with various forms of pulmonary tuberculosis with severe, rapidly progressive course of infection according to ECG, coagulation haemostasis, clinical profile of the disease in patients without a history of coronary heart disease.

Results

There was a substantial ischemic changes in myocardium of the left ventricle (67.5%) against the background of active bronchopulmonary process, accompanied by disturbances of coagulation hemostasis (68%) in the form of activation of blood coagulation and reduce its fibrinolytic activity.

Conclusion

The results showed that in the genesis of cardiovascular events in patients with acute progressive pulmonary tuberculosis is the leading infectious-toxic effects on the myocardium with the development of myocardial dystrophy. Degenerative changes in the left ventricle appear quite early, which is reflected primarily in the electrocardiogram T wave changes.

Список сокращений

АД	— артериальное давление	ОЦК	— объем циркулирующей крови
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	СДЛА	— систолическое давление в легочной артерии
МБТ	— микобактерии туберкулеза	ЭКГ	— электрокардиография
ОПТЛ	— остро прогрессирующий туберкулез легких		

При туберкулезе легких уже на ранних стадиях развития специфического процесса отмечаются изменения сердечно-сосудистой системы. Давно установлена высокая чувствительность сосудистой системы к туберкулезной интоксикации [2, 10].

При сочетании активного туберкулезного процесса с сердечно-сосудистой патологией возникают большие затруднения в связи с необходимостью

проведения комплексной антибактериальной терапии по поводу туберкулеза и одновременного лечения сопутствующих заболеваний, в т.ч. сосудистой патологии.

Цель работы — изучение особенностей течения сердечно-сосудистых поражений у больных туберкулезом легких в различные периоды заболевания. Особый интерес представляет изучение измене-

ний правых и левых отделов сердца в тех случаях, когда на основании клинико-рентгенологического и электрокардиографического исследования не обнаруживаются признаки гипертонии.

При сочетании активного туберкулезного процесса с сердечно-сосудистой патологией возникают большие затруднения в связи с необходимостью проведения комплексной антибактериальной терапии по поводу туберкулеза и одновременного лечения сопутствующих заболеваний, в т.ч. сосудистой патологии.

Известно, что последние годы отмечается значительный рост числа больных с особо тяжелым, быстро прогрессирующим течением туберкулезной инфекции, объединенных единым названием «Остро прогрессирующий туберкулез легких» (ОПТЛ). Это понятие включает в себя различные клинические формы туберкулеза легких, характеризующиеся схожей клинической картиной.

Объединяющим разные по генезу клинические формы туберкулеза являются острое начало, резко выраженный интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления заболевания, которые в различной степени сочетаются с дыхательной недостаточностью, сопутствующей неспецифической инфекцией, кровохарканием, легочным кровотечением и другими осложнениями. Обычное течение заболевания у больных этой группы состоит в постепенном развитии прогрессирующей инвалидизирующей одышки с альвеолярной гипервентиляцией. У больных этой группы имеется наиболее высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В случае преобладания экссудативной тканевой реакции, быстро развиваются дистрофические и некротические процессы, которые представлены казеозным некрозом легочной ткани и миокардиодистрофией.

Материал и методы

Под наблюдением находились 39 больных ОПТЛ. Из них мужчин 29 и 10 женщин. Средний возраст — 36 лет. Всем пациентам были проведены комплексное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. Исследовали коагуляционный компонент системы гемостаза: содержание фибриногена в плазме и фибриногена В, как признака появления в плазме продуктов распада фибриногена; тромбин-тест, как скрининг состояния коагуляции, который определяется по интенсивности образования фибринового сгустка [9].

Результаты и обсуждение

В результате обследования все пациенты оказались бактериовыделителями. У 60% диагностирован лекарственно-устойчивый туберкулез с резистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к основным противотуберкулезным препаратам. При наличии бронхообструктивного синдрома на первый план выступали симптомы длительно протекающих легочных нарушений: кашель, приступы удушья типа бронхиальной астмы, субфебрильная температура. В легких постоянно выслушивалась масса сухих и влажных звонких хрипов разного калибра. При явлениях очагового процесса, хрипы выслушивались на определенном участке. Исследования показали, что наиболее часто возбудителями воспалительного процесса в бронхах, кроме МБТ, являются условно-патогенные микробы. Присоединение вторичной бронхолегочной инфекции, как правило, в ассоциации грамотрицательных кокков, грамположительных палочек и грибов, приводит к образованию больших и гигантских каверн с признаками абсцедирования, т.е. с формированием разрушенного легкого. Впервые выявленным пациентам, при отсутствии сведений о лекарственной устойчивости МБТ, интенсивную фазу химиотерапии начинали с 5 основных препаратов. Коррекцию лечения с заменой основных препаратов на резервные проводили по мере поступления сведений о лекарственной резистентности МБТ. В этот период кроме специфической терапии назначали бронхорасширяющие и противовоспалительные средства, муколитики, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, селективные бета-адреноблокаторы.

При анализе результатов электрокардиографии (ЭКГ) у 29 больных с казеозными поражениями легочной ткани при ОПТЛ, выявлена депрессия сегмента ST у 11 (40%) больных в среднем на $0,2 \pm 0,13$ мВ ($M \pm s$), подъем сегмента ST у 8 (27,5%) больных в среднем на $0,18 \pm 0,09$ мВ. Полученные данные свидетельствуют о выраженных ишемических изменениях миокарда левого желудочка у этих больных (67,5%), не имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС). Интервал QRS у данных больных, в среднем регистрировался до $0,08 \pm 0,017$ сек. ($M \pm \sigma$), а PQ — $0,15 \pm 0,11$ сек. ($M \pm \sigma$), что говорит об отсутствии выраженных нарушений проводимости.

Токсико-аллергические изменения при туберкулезе характеризуются появлением сосудистых микроциркуляторных изменений. В случае преобладания экссудативной тканевой реакции быстро

развиваются дистрофические и некротические процессы в сосудах, вызывая различные вазомоторные расстройства, развитие эндотелиальной дисфункции. За последние годы выявлено, что клетки сосудистого эндотелия легких продуцируют мощные вазодилататорные субстанции: простагландин, эндотелиальный и гиперполяризующий факторы, в связи с чем появились новые данные о природе легочной гипертензии, как ведущем факторе формирования легочного сердца [1]. Данные о значении эндотелиального расслабляющего фактора в качестве модулятора мышечной стенки легочных сосудов, изменили оценку его влияния на регуляцию легочного кровообращения, легочного артериального давления (АД) и легочно-сосудистого сопротивления. Вазодилатационные факторы, располагающиеся в эндотелиальных клетках легких, тесно связаны с их сократительными гладкомышечными элементами. При альвеолярной гипоксии и падении парциального напряжения кислорода в крови наступает ухудшение освобождения релаксирующего фактора, что оказывает геморегулирующее влияние на сосуды.

Пониженная функция может стать причиной сужения сосудов легких и возникновения гипертензии. Расстройства микроциркуляции сопровождаются тканевой гипоксией и метаболическим ацидозом. Большое значение имеют также повышение проницаемости сосудистой стенки, выход во внесосудистое пространство жидкой части крови, сладжирование эритроцитов, активация тромбоцитов и тканевых факторов свертывания крови с образованием фибриновых сгустков.

Нарушения системы гемостаза имеют фазовый характер. В начале процесса наблюдается гиперкоагуляция, обусловленная гиперфибриногемией и подавлением фибринолиза. В условиях нарушения микроциркуляции, попадании в кровь тканевых и тромбоцитарных факторов свертывания крови, активации тромбоцитов формируются микротромбы. Внутрисосудистые изменения проявляются застоем и замедлением кровотока. Возникает функциональная недостаточность тромбоцитов и эритроцитов в виде усиления агрегации и адгезивной способности [6, 8]. В зонах легких, с наличием пареза сосудов в местах локализации туберкулезных изменений, развивается пневмосклероз.

Наблюдения за сканографическими данными легких при туберкулезе [5] показали, что при свежих процессах редукция капилляров в легких невелика, но затем усиливается. Далее, при тромбо-

образовании, изменения в легких подвергаются трансформации — развивается пневмосклероз. Этим можно объяснить дальнейшие нарушения в системе микроциркуляции, повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА). При обширных поражениях с вовлечением в процесс $\geq 50\%$ капиллярного русла на стороне поражения наступает генерализованное повышение тонуса мелких артериальных сосудов, развивается легочная артериальная гипертензия.

Нарушения в системе гемостаза, которые могут привести к повышенному риску возникновения тромбозов и тромбоэмболии, выявлены в 68% случаев. При этом следует отметить, что по ряду показателей у больных с ОПТЛ имелись выраженные нарушения свертываемости крови. Как показали исследования коагулограмм — гиперкоагуляция у больных, вне зависимости от клинических вариантов, имеет сходный механизм и обусловлена активным туберкулезом легких [3].

На формирование претромботического состояния крови указывают такие показатели, как увеличение концентрации фибриногена (до 5,5–6,6 г/л) и появление патологического фибриногена В 66% случаев, высокая степень тромботеста (VI, VII степени — свидетельство повышенной свертываемости крови) у 79–89% больных. Активация свертывающей системы крови и снижение фибринолитической активности отражают наличие латентно протекающего процесса внутрисосудистого свертывания крови [10]. Для профилактики тромбозов, тромбоэмболий у таких пациентов применяли антикоагулянты (п/к гепарин) и антиагреганты.

Вследствие ранних дистрофических изменений миокарда, вызванных инфекцией и интоксикацией, длительной гипоксией, нарушенной внутрисердечной гемодинамикой, сердечная недостаточность у больных остroteкущими формами туберкулеза может развиваться, минуя фазу гипертрофии.

При волнообразном течении воспалительных изменений в легких легочное сердце развивается в виде признаков «подострого легочного сердца», в начале — обратимых у части больных.

При повторном обострении эти признаки становятся постоянными, и постепенно усиливаются. Наиболее часто дистрофия миокарда, проявляется недостаточностью сократительной функции сердца, нарушением сердечного ритма и проводимости. Устранение инфекционно-воспалительного процесса, как правило, приводит к уменьшению токсического воздействия на миокард, и является

одной из предпосылок борьбы с дистрофией миокарда. Соответственно, такие больные требуют применения патогенетической терапии, направленной на сохранение сосудов, на терапию миокардиодистрофии, длительного наблюдения не только фтизиатра, но и кардиолога. При отсутствии положительных результатов химиотерапии в течение первых месяцев, а также при легочном кровотечении и спонтанном пневмотораксе ставился вопрос о хирургическом лечении.

Волнообразно протекающий в течение многих лет туберкулез легких, приводит к дальнейшему распространению пневмосклероза, на фоне которого развивается неспецифическая инфекция. Своевременно выполненная противовоспалительная терапия — аэрозолями, антибиотиками, бронхолитиками, учет профессиональных вредностей и курения, устраняют инфекционно-воспалительный процесс, что, как правило, сопровождается снижением токсического воздействия на миокард. Соответственно такие больные требуют применения патогенетической терапии, направленной на сохранение сосудов, на улучшение процессов микроциркуляции.

Клинико-лабораторный анализ у 26 больных с малоэффективным начальным лечением показал, что в этой группе преобладали больные с выраженной и умеренной активностью интоксикационного синдрома и выраженностью признаков со стороны бронхолегочной системы. При статистическом анализе показателей ЭКГ, в данной группе больных отмечено, что у них отсутствуют четкие признаки гипертрофии правого предсердия — амплитуда зубца PII = $0,168 \pm 0,05$ мВ ($M \pm s$) (в норме до $0,25$ мВ), причем, для гипертрофии характерно увеличение $> 0,25$ мВ.

Вместе с тем определяются некоторые признаки гипертрофии правого желудочка и неполной блокады правой ножки пучка Гиса — зубец S1 = $0,13 \pm 0,15$ мВ ($M \pm \sigma$) (нет увеличения) и Rv1 + Sv5,6 = $0,53 \pm 0,34$ мВ (для гипертрофии $> 1,05$ мВ), но отмечается увеличение зубца Rv1 = $0,25 \pm 0,34$ мВ ($M \pm \sigma$) (1 мВ = 10 мм, т.е. $2,5 \pm 3,4$ мм) — тип rSR; широкий комплекс QRS — $107,4 \pm 23,24$ мс (в норме до 90 мс) ($M \pm \sigma$); отмечаются признаки повреждения миокарда ишемического генеза — смещение сегмента ST вверх $> 0,1$ мВ или 1 мм (по данным ЭКГ у всех 26 больных, в среднем $1,2 \pm 0,6$ мм), (без депрессии интервала ST $> 0,05$ мВ или 0,5 мм — по данным ЭКГ у всех 26 больных ($0,3 \pm 0,3$ мм)); также отмечается отрицательная фаза зубца T, проявляющаяся

в большем количестве стандартных и грудных отведениях у всех больных (не оценивались отриц. T avR, V1) — $0,8 \pm 0,6$ мм ($M \pm s$), по сравнению с положительными зубцами T — в среднем $5,3 \pm 2,3$ мм ($M \pm s$) в остальных отведениях на ЭКГ.

Таким образом, выявлены как признаки гипертрофии правого желудочка, так и признаки ишемического повреждения миокарда, в виде смещения сегмента ST вверх $> 0,1$ мВ или 1 мм — $1,2 \pm 0,6$ мм ($M \pm s$) и отрицательного зубца T в стандартных и грудных отведениях, величиной до $0,8 \pm 0,6$ мм ($M \pm \sigma$).

Как правило, для данной группы больных рекомендуют проведение холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии сердца, магнитно-резонансной томографии сердца и сосудов — для дифференциальной диагностики ишемического и легочного генеза кардиоваскулярной патологии.

При появлении легочной гипертензии и начинающейся мышечной гипертрофии правого желудочка больные отмечали физическую слабость, расстройства сердечного ритма при кашле, испуге, перемене положения тела. У них выявляли пастозность тыльных поверхностей стоп и лодыжек. Недостаточность правого желудочка сердца, сочетающаяся с легочной гипертензией, свидетельствует о формировании синдрома хронического легочного сердца.

В работах Ершова А.И. (1996), Ларичевой К.А. (2010) [4, 7] при исследовании тканевой перфузии установлено, что по мере развития хронического легочного сердца происходит снижение роли активных и увеличение роли пассивных механизмов регуляции гемодинамики. На фоне уменьшения вазомоторной активности микрососудов и резерва капилляров основной регулятор кровотока по малому кругу кровообращения — гипоксический рефлекс Эйлера-Лильестранда ослабевает.

При дальнейшем прогрессировании туберкулезного процесса спазм периферических сосудов сменяется вазодилатацией, прежде всего венул и венозной части капилляров с депонированием в них крови и уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК), что приводит к падению АД и декомпенсации кровообращения. До применения противотуберкулезных препаратов у больных ОПТЛ нередко развивался т.н. «коллаповидный» вариант декомпенсации — сосудистый коллапс в результате токсического пареза вазомоторных нервов. Клинически это проявляется развитием цианоза, снижением сократительной функции миокарда.

Тоны сердца при аускультации приглушены или глухие. Раскрытие артерио-венозных анастомозов разгружает правый желудочек (снижается давление в легочной артерии), но зато уменьшается насыщение артериальной крови кислородом, что, неблагоприятно влияя на миокард, ведет к падению периферического сопротивления и углублению коллапса. Промедление в проведении интенсивной терапии в этот период, применение малоэффективных лечебных средств оборачивается потерями, связанными с замедлением регрессии процесса, усилением развития дистрофических изменений в миокарде, в т.ч. и сосудах. При неадекватной терапии огромные усилия и расходы на патогенетическую и симптоматическую терапию в итоге могут оказаться неоправданными.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что в генезе сердечно-сосудистых изменений у больных ОПТЛ ведущим является токсико-инфекционное воздействие на миокард с развитием миокардиодистрофии. Дистрофические изменения миокарда левого желудочка наблюдаются довольно рано, что документируется на ЭКГ преимущественно изменениями зубца Т.

При волнообразном течении туберкулезных процессов гипертрофия правого желудочка развивается не во всех случаях, что объясняется тем, что нормальная проходимость анастомозов облегчает работу сердца, а при развитии гипертрофии не только правого, но и левого желудочков сердца ЭКГ признаки гипертрофии правого желудочка нередко сглаживаются. В связи с этим, даже при наличии выраженной дыхательной недостаточности и развитии декомпенсации легочного сердца, легочная гипертония не достигает высоких цифр.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (new version 2009) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
2. Abricosov AI. Allergic changes in blood vessels in the area of local inflammatory processes. *Archives of Pathology.* 1985;4:3-9. Russian (Абрикосов А.И. Аллергические изменения кровеносных сосудов в районе местных воспалительных процессов. *Архив патологии.* 1985;4:3-9).
3. Grigoryev YG, Guseva TM. On condition, the clotting in patients with pulmonary tuberculosis to be complicated haemorrhagic syndrome. *Problems of tuberculosis.* 1980;5-s:43-6. Russian (Григорьев Ю.Г., Гусева Т.М. О состоянии гемокоагуляции у больных туберкулезом легких, осложненным геморрагическим синдромом. *Проблемы туберкулеза.* 1980;5:43-6).
4. Ershov AI, Eevstafyev YA, Grigoryev YG, Sobkin AL. Value exacerbations of lung disease in developing chronic pulmonary heart and their treatment. *Problems of tuberculosis.* 1996;4-s:14-6. Russian (Ершов А.И., Евстафьев Ю.А., Григорьев Ю.Г., Собкин А.Л. Значение обострений легочных заболеваний в развитии хронического легочного сердца и их лечение. *Проблемы туберкулеза.* 1996;4:14-6).
5. Eevstafyev YA, Ershov AI, Grigalūnas A, et al. Distribution of radioactive isotopes in inhalation and intravenous in patients with tuberculosis. *Problems of tuberculosis.* 1980;4:10-3. Russian (Евстафьев Ю.А., Ершов А.И., Григалюнас А.П. и др. Распределение радиоактивных изотопов при ингаляционном и внутривенном введении у больных туберкулезом. *Проблемы туберкулеза.* 1980;4:10-3).
6. Kaminskaya GO, Martynova EV, Serebryanai BA, Mishin VY. Intravascular coagulation of blood as a typical satellite active of pulmonary tuberculosis. *Problems of tuberculosis.* 1997;3-s:42-6. Russian (Каминская Г.О., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Мишин В.Ю. Внутрисосудистая коагуляция крови как характерный спутник активного туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза.* 1997;3:42-6).
7. Laricheva KA. Correction of angiotensin-converting enzyme inhibitors of oxidative stress and inflammation in chronic pulmonary heart. Ph.d. dissertation. M., 2009. Russian (Ларичева К.А. Коррекция ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента оксидативного стресса и воспаления при хроническом легочном сердце. Автореферат канд. дисс. М., 2009).
8. Martynova EV. The clinical significance of the changes of platelet functional status in patients with pulmonary tuberculosis. Ph.d. dissertation. M., 2000. Russian (Мартынова Е.В. Клиническое значение изменений функционального статуса тромбоцитов у больных туберкулезом легких. Автореферат канд. дисс. М., 2000).
9. Pervushin YV, Rogova SH, Kovalevich NI, et al. Laboratory methods of examination the hemostatic disorders and diagnosis of coagulation system break. Text-book. Stavropol-Moscow Publishers. M.: 2009. p.46. Russian (Первушин Ю.В., Рогова С.Ш., Ковалевич Н.И. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушения системы гемокоагуляции. Учебное пособие. Издательство Ставрополь-Москва. М.: 2009. 46 стр.).
10. The pathological anatomy: text-book. Strukov AI, Serov VV. - 5 Ed., Litterra Publishers, M.: 2010; p.73. Russian (Струкров А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. 5-е изд., стр. М.: Литтерра, 2010; 73 стр.).



Клапанный синдром: дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогноз течения

Друк И.В., Нечаева Г.И.*

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Омский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ
644043, Омск, ул. Ленина, 12

Авторы:

Друк Инна Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России;

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России.

Резюме

Цель

Анализ течения клапанного синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в ходе проспективного наблюдения пациентов молодого возраста с недифференцированной формой ДСТ.

Материал и методы

В исследование были включены 549 человек, имеющих признаки ДСТ, в возрасте 18–45 лет: 330 (60,11%) мужчин и 219 (39,89%) женщин. Клапанный синдром был выявлен у 281 пациента (51,18%; 95%ДИ 46,91–55,43), в сочетании с аритмическим (71,89%) и сосудистым (63,35%) синдромами ДСТ.

Результаты

Субъективный статус пациентов с клапанным синдромом характеризовался множеством жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и общего характера при низком уровне информативности. Степень выраженности ДСТ выступала предиктором формирования клапанного синдрома. Среди пациентов с клапанным синдромом чаще, чем у лиц без клапанных проявлений, регистрировалась низкая толерантность и/или развитие дистонических реакций на физическую нагрузку, диастолической дисфункции левого желудочка. Прогрессирование клапанного синдрома наблюдалось в 2,85% наблюдений (8/281), средний возраст выявления прогрессирования — 27,13±3,94 лет. Среди пациентов с неблагоприятным

течением клапанного синдрома ДСТ чаще диагностировались арахнодактилия, сочетанная патология клапанов, пролапс обеих створок митрального клапана (МК), миксоматозная дегенерация клапана.

Заключение

В группе пациентов молодого возраста с недифференцированной ДСТ клапанный синдром выявляется в 51% случаев, часто сочетаясь с врожденными аномалиями подклапанных структур, аритмическим и сосудистым синдромами ДСТ. Клапанный синдром характеризуется многообразием и неспецифичностью жалоб, ассоциируется с высокой степенью выраженности ДСТ, оказывает влияние на формирование диастолической дисфункции левого желудочка, дезадаптивных реакций на физическую нагрузку. Предикторами прогрессирующего течения клапанного синдрома служат сочетанная патология клапанов, пролапс обеих створок МК, миксоматозная дегенерация МК, арахнодактилия.

Ключевые слова

Дисплазия соединительной ткани, клапанный синдром, течение.

Valve the syndrome of connective tissue dysplasia: characteristic clinical manifestations, the prognosis of the course

Druk I.V., Nechaeva G.I.

State budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation.

Autors:

Druk Inna Viktorovna, PhD, associate Professor of internal medicine and family medicine. State budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation;

Nechaeva Galina Ivanovna, MD, Professor, Head the Department of internal medicine and family medicine. State budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation.

Summary

Objective

To conduct a prospective study of young patients with undifferentiated form of connective tissue dysplasia and analyze their valve syndrome course.

Materials and methods

Five hundred forty nine (549) patients aged 18–45 years (men = 330, 60.11%; women = 219, 39.89%) were enrolled in the study. They all had symptoms of connective tissue dysplasia (CTD). Valve syndrome was indicated in 281 patients (51.18%; 95% CI 46.91–55.43) combined with arrhythmic (71.89%) and vascular (63.35%) CTD syndromes.

Results

Subjective status of patients with valve syndrome was characterized by numerous cardiovascular and other, less informative adverse effects.

The severity of CTD predicted valve syndrome formation. Low tolerance to physical activity and subsequent formation of dystonic reactions and left ventricle diastolic dysfunction were revealed more often among patients with valve syndrome. Valve syndrome progression was revealed in 2.85% of cases (8/281), average age of progression detection — 27.13±3.94 years. Arachnodactyly, combined valve pathology, bicuspid mitral valve prolapse, valve myxomatous degeneration were revealed more often among patients with severe form of valve syndrome and CTD.

Conclusion

Valve syndrome is revealed in 51% of young patients with undifferentiated CTD and is often combined with congenital subvalvular anomalies, arrhythmic and vascular CTD disorders. Valve syndrome is characterized by diverse and non-

specific complaints. It's associated with greater CTD severity, exerts regular influence on formation of left ventricle diastolic dysfunction and maladaptive reactions to physical activity. Combined valve pathology, bicuspid mitral valve prolapse, mitral valve myxomatous degeneration and arachnodactyly are predictors of progressive form of valve syndrome.

Keywords

Connective tissue dysplasia, valve syndrome, course of disease

Список сокращений

ВДСТ	— выраженная форма дисплазии соединительной ткани	НССП	— неблагоприятные сердечно-сосудистые проявления
ДИ	— доверительный интервал	ПМК	— пролапс митрального клапана
ДСТ	— дисплазия соединительной ткани	ст.	— степень
МВДТ	— маловыраженная форма дисплазии соединительной ткани	ЭКГ	— электрокардиография
МК	— митральный клапан	ЭхоКГ	— эхокардиография

Введение

Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — клапанный, сосудистый, аритмический, способны нести непосредственную угрозу здоровью и жизни пациентов вследствие прогрессирующего течения с развитием клинически значимых, неблагоприятных проявлений, таких как аневризмы и/или диссекции аорты, артерий различной локализации, жизнеугрожающие нарушения ритма, отрыв миксоматозно измененных хорд левого желудочка, прогрессирующая недостаточность клапанов сердца, ранняя и внезапная смерть [1–3]. Наиболее подробно в настоящее время изучены естественное течение и неблагоприятные исходы сердечно-сосудистых проявлений синдромных форм ДСТ — синдрома Марфана, Элерса-Данло, Лойеса-Дитца и других [4, 5]. В последнее время появились убедительные данные о том, что недифференцированные формы ДСТ могут проявляться развитием тех же кардиоваскулярных синдромов и осложнений с повышением частоты ранней и внезапной смерти по сравнению с общей популяцией, что не позволяет поддерживать точку зрения об однозначно благоприятном течении недифференцированной ДСТ, и подразумевает, по меньшей мере, прогностическую неоднородность этой группы пациентов. Имеется явное противоречие между современными знаниями об императивной клинической значимости сердечно-сосудистых проявлений ДСТ в определении индивидуальных перспектив жизни и здоровья и отсутствием возможности прогнозировать течение кардиоваскулярных синдромов в связи

с недостаточностью сведений о факторах, ассоциированных с их формированием и течением.

Цель исследования — провести анализ течения клапанного синдрома ДСТ в ходе проспективного наблюдения пациентов молодого возраста с недифференцированной формой ДСТ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Западно-сибирский медицинский центр» ФМБА РФ (г. Омск), БУЗОО «Клинический диагностический центр», БУЗОО «Областная клиническая больница» в период 2004–2013 гг. Проведено скрининговое обследование 752 пациентов, в результате которого в соответствии с критериями включения/исключения в исследование были включены 549 человек, имеющих признаки дисморфогенеза соединительной ткани, в возрасте 18–45 лет: 330 (60,11 %) мужчин и 219 (39,89 %) женщин. Критерии включения в исследование: наличие признаков недифференцированной ДСТ; возраст 18–45 лет; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие заболеваний, лежащих в основе патологии аорты — атеросклероз, сифилитический аортит, болезнь Такаюсу, гигантоклеточный артериит, микотическая аневризма, травма грудной клетки, и/или церебральных артерий — черепно-мозговая травма, атеросклероз; употребление наркотических средств, злоупотребление алкоголем на момент включения; наследственные синдромы патологии соединительной ткани у пациента и/или родственников первой линии. Включение в исследование осуществлялось при обследовании пациентов, самостоятельно обратившихся за

медицинской помощью, при обследовании пациентов, ранее состоявших под специализированным медицинским наблюдением и направленных на осмотр врачами-специалистами. Диагноз ДСТ устанавливался по совокупности фенотипических признаков дисморфогенеза соединительной ткани [6]. Средний возраст в группе $23,51 \pm 8,67$ (95% ДИ 22,78–24,24).

Методы обследования больных включали общеклинические, лабораторные, инструментальные, в т.ч. электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца, двухмерную и трехмерную доплероэхокардиографию (ЭхоКГ), стресс-доплероэхоКГ, велоэргометрию, ультразвуковую доплерографию магистральных сосудов головы и интракраниальных артерий мозга, транскраниальную доплерографию с применением функциональных нагрузок, дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, магнитно-резонансную томографию и магнитно-резонансную ангиографию).

Динамическое наблюдение подразумевало выполнение актуальных лечебно-профилактических мероприятий [7–9].

Статистические методы включали процедуры описательной статистики, аналитической статистики — параметрической (t-критерий), анализа таблиц сопряженности — точный критерий Фишера, χ^2 , дисперсионного анализа — однофакторный дисперсионный анализ качественных (бинарных) признаков. Для оценки взаимосвязи различных факторов и клинических исходов рассчитывали следующие показатели статистики связи: относительный риск (RR), чувствительность (Se), специфичность (Sp). В качестве границ клинической значимости принимались значения RR в 1,2 для фактора риска и 0,8 для фактора с протективным действием. Оценка информативности и расчет прогностического (диагностического) коэффициента признака с построением суммарных прогностических таблиц проводили с использованием метода Кульбака и неоднородной последовательной статистической процедуры распознавания [10]. Статистическая обработка материалов осуществлялась с использованием программных пакетов анализа Microsoft Excel, Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В структуре диспластических изменений в наблюдаемой группе пациентов проявления со стороны сердечно-сосудистой системы были на втором ме-

Таблица 1

Характеристика распределения проявлений ДСТ

Система/орган	Абс. (n)	%
Костно-мышечная система	549	100,00
Сердечно-сосудистая система	413	75,23
Кожные проявления	169	30,78
Дыхательная система	119	21,68
Глазные проявления	120	21,86
Мочеполовая система	87	15,85
Желудочно-кишечный тракт	81	14,75

сте по частоте регистрации после проявлений со стороны костно-мышечного аппарата (таблица 1).

При этом у абсолютного большинства пациентов (88,71%; $n=487$) проявления ДСТ затрагивали 2–4 системы: 2 системы — 35,52% ($n=195$), 3 системы — 36,43% ($n=200$), 4 системы — 16,76% ($n=92$). Поражения 1 и 5 систем, включая орган зрения и кожу, регистрировались в 6,19% ($n=34$) и 4,74% ($n=26$) случаев, соответственно. Значительно реже встречалась вовлеченность 6 указанных выше систем органов (0,36%; $n=2$). Вовлеченность каждой системы выглядела следующим образом: костно-мышечная система — 3,00 (2,00–4,00) признака, сердечно-сосудистая система — 1,00 (1,00–2,00) признак. Количество признаков со стороны дыхательной системы, кожи ранжировалось от 0 до 3; пищеварительной системы — от 0 до 4; орган зрения — от 0 до 2; мочеполовая система — от 0 до 1. Средний диагностический коэффициент в общей группе пациентов составил $28,84 \pm 10,76$ (95% ДИ 27,94–29,74). Было выявлено преобладание пациентов с выраженной формой ДСТ (ВДСТ) ($n=339$, 61,75%). Средний диагностический коэффициент в подгруппе пациентов с «маловыраженной» формой ДСТ (МВДСТ) ($n=210$, 38,25%) — $20,12 \pm 2,07$ (95% доверительный интервал (ДИ) 34,19–42,48); в подгруппе пациентов с ВДСТ — $34,25 \pm 10,65$ (95% ДИ 33,10–35,39; t -value 19,321; $p=0,000$). Балл системной вовлеченности в группе составил 3,00 (2,00–4,00). При оценке признаков ДСТ в соответствии с Национальными рекомендациями [2012] [9] с наибольшей частотой регистрировались повышенная диспластическая стигматизация/повышенная преимущественно висцеральная диспластическая стигматизация (59,19%), синдром пролапса митрального клапана (ПМК) — 28,23%, реже определяли доброкачественную гипермобильность суставов (8,93%), марфаноидную внешность (1,46%), элерсоподобный фенотип (1,46%), неклассифицируемый фенотип (0,55%), MASS-фенотип (0,18%).

Таблица 2

Характеристика клапанного синдрома: клинические проявления, n=281

Признак	Абс. (n)/%
Пролапсы клапанов сердца	204/72,60
ПМК, классический	77/27,40
ПМК не классический	124/44,13
Пролапс трикуспидального клапана	20/ 7,12
Пролапс аортального клапана	1/0,36
Сочетанные пролапсы	18/6,41
Миксоматозная дегенерация клапанов	106/37,72
Изолированная миксоматозная дегенерация	29/10,32
Сочетание с пролапсами клапанов	77/ 27,40
Клапанная регургитация	157/55,87
МК: регургитация 1 ст.	69/24,56
МК: регургитация 2 ст.	11/3,91
Трикуспидальный клапан: регургитация 1 ст.	54/19,22
Трикуспидальный клапан: регургитация 2 ст.	1/0,36
Аортальный клапан: регургитация 1 ст.	28/ 9,96

Примечание: МК — митральный клапан.

Клапанный синдром был диагностирован у 281 пациента — 51,18%; 95%ДИ 46,91–55,43. Наиболее часто определяемым клапанным проявлением ДСТ был ПМК (98,53% всех клапанных пролапсов), который в 47,76% (n=96) случаев сочетался с наличием АХЛЖ (аномальные хорды левого желудочка), в 35,32% (n=71) случаев — с миксоматозной дегенерацией клапана 1–2 степени (ст.). В абсолютном большинстве случаев регистрировался ПМК 1 ст. (n=181; 90,05%), значительно реже — ПМК 2 ст. (n=20; 9,95%). При всех вариантах клапанной регургитации — митральная, трикуспидальная, аортальная, ее выраженность не превышала 2 ст. (таблица 2).

Субъективный статус пациентов с клапанным синдромом ДСТ характеризовался обилием жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиалгии, неопределенный дискомфорт в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца и др., и общего характера — общая слабость/утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок, головная боль, несистемное головокружение, при невысоком уровне информативности (0,52–0,80), значимый диагностический порог не был достигнут: суммарный диагностический коэффициент <+13.

В большинстве случаев (n=202; 71,89%) пациенты с клапанным синдромом имели сердечные аритмии, в 63,35% (n=178) были выявлены сосудистые проявления ДСТ. Не были отмечены гендерные различия между пациентами с клапанными проявлениями и без таковых — мужской пол: n=166; 59,07% и n=164; 61,19%, в соответствующих груп-

пах; (χ^2 0,18; p=0,675). Наличие клапанного синдрома значимо не влияло на формирование ортостатических реакций у пациентов (n=47; 16,73%); (χ^2 2,641; p=0,104). В то же время, среди пациентов с клапанным синдромом при физической нагрузке (велоэргометрия) достоверно чаще, чем у лиц без клапанных признаков, регистрировалась низкая толерантность: 79/28,11% и 46/17,16%, соответственно (χ^2 8,74; p=0,003). Наличие клапанного синдрома повышало шанс снижения толерантности к физической нагрузке и/или развития дистонических реакций на физическую нагрузку в 2 раза (χ^2 8,741; p=0,004); OR 1,89 (95%ДИ 1,23–2,91); Se 0,63 (95%ДИ 0,55–0,71); Sp 0,52 (95%ДИ 0,50–0,55). Клапанный синдром оказался значимым фактором развития диастолической дисфункции — (χ^2 110,406; p=0,001); OR 10,06 (95%ДИ 6,13–16,56); Se 0,77 (95%ДИ 0,69–0,83); Sp 0,75 (95%ДИ 0,73–0,77) с достаточно высокой силой влияния на формирование разнообразия резульативного признака — 25,7% (F=140,486, p=0,000; df1=1; df2=547; η^2 =0,257). Предикторами формирования клапанного синдрома были общая степень выраженности ДСТ: признак «вовлеченность \geq 3 систем» (F=25,777, p=0,000; η^2 =0,045); «ДК \geq 23» (F=27,091, p=0,000; η^2 =0,047).

В общей группе пациентов с ДСТ у 156 (28,42%) пациентов было зафиксировано 217 клинически значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений (НССП) ДСТ при средней длительности наблюдения 7,49 \pm 3,44 лет, 95%ДИ 7,21–7,79. Средний возраст в группе на контрольном визите — 31,01 \pm 8,58 лет, 95%ДИ 30,29–31,73. Наиболее частыми НССП были расширение/аневризма грудной аорты (27,19%), симптомная сосудистая патология головного мозга — артериовенозные мальформации, интракраниальные артериальные аневризмы (26,73%), клинически значимые нарушения ритма (23,04%). Прогрессирование клапанного синдрома: увеличение степени ПМК и недостаточности МК, отрыв хорд спонтанный, наблюдалось в 2,85% (8/281) наблюдений, средний возраст определения прогрессирования — 27,13 \pm 3,94 лет, 95%ДИ 23,7–27,3. Оценка проявлений ДСТ показала, что среди пациентов с неблагоприятным течением клапанного синдрома ДСТ в сравнении с прочими пациентами, имеющими клапанные признаки, чаще определяют сочетанную патологию клапанов — 4/50,00% и 14/4,98%, соответственно (χ^2 19,155; df =1; p=0,001), пролапс обеих створок МК — 2/25,00% и 4/1,47%, соответственно (χ^2 10,878; df=1; p=0,002), миксоматозная дегенерация клапана — 6/75,00%

и 59/21,61%, соответственно (χ^2 9,637; df =1; p =0,003), арахнодактилия — 2/25,00% и 4/1,47%, соответственно (χ^2 10,880; df =1; p =0,001). Риск неблагоприятного течения клапанного синдрома повышался при наличии сочетанной клапанной патологии в виде пролапсов в 10 раз — RR 9,97 (95%ДИ 1,88–70,85); Se 0,75 (95%ДИ 0,36–0,96); Sp 0,78 (95%ДИ 0,77–0,79), миксоматозной дегенерации МК в 15 раз — RR 14,61 (95%ДИ 3,22–65,24); Se 0,50 (95%ДИ 0,18–0,82); Sp 0,95 (95%ДИ 0,94–0,96), пролабирования обеих створок МК в 15 раз — RR 15,28 (95%ДИ 2,22–54,75); Se 0,25 (95%ДИ 0,05–0,54); Sp 0,98 (95%ДИ 0,98–0,99), а также была отмечена значимость фактора «арахнодактилия» — RR 33,81 (95%ДИ 4,45–179,25); Se 0,33 (95%ДИ 0,06–0,72); Sp 0,99 (95%ДИ 0,98–0,99). Для уточнения эффекта рассмотренных выше факторов (достоверность и сила влияния) была выполнена процедура однофакторного дисперсионного анализа для качественных (бинарных) признаков. Наибольшее влияние на развитие прогрессирования клапанного синдрома оказывал фактор «сочетанная патология клапанов» — 11,30% (F =61,988, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,113); далее фактор «пролапс обеих створок» — 8,50% (F =46,396, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,085); «арахнодактилия» — 8,5% (F =46,396, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,085); «миксоматозная дегенерация клапана» — 5,9% (F =32,767, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,059). Выбранная совокупность независимых факторов оказывала суммарное влияние на формирование разнообразия результативного признака «прогрессирование клапанного синдрома» в пределах 34,2%. Такие составляющие клапанного синдрома, как миксоматозная дегенерация клапанов сердца, сочетанные клапанные проявления ДСТ оказались значимыми предикторами развития клинически значимых нарушений ритма сердца: риск возникновения аритмий повышался при наличии миксоматозной дегенерации клапанов сердца в 2 раза — χ^2 6,619; p =0,011; RR 2,15; 95%ДИ 1,18–3,82; сочетанных клапанных проявлениях ДСТ в 3 раза — χ^2 5,679; p =0,018; RR 3,28; 95%ДИ 1,20–6,85.

Обсуждение

Изучению кардиоваскулярных морфофункциональных проявлений системного дисморфогенеза соединительной ткани всегда уделялось первостепенное внимание, вследствие очевидной значимости в формировании прогноза жизни и здоровья пациента. Клапанный синдром является одним из наи-

более частых проявлений ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы [11–15]. В многочисленных работах описаны распространенность, клинико-инструментальные признаки, ультраструктурная и иммуногистохимическая характеристики патологии клапанного аппарата как при синдромной форме ДСТ, так и при недифференцированной ДСТ [11, 12, 14, 16–18]. Факторы, определяющие развитие ДСТ сердца в виде клапанных поражений остаются не уточненными. Развитие ПМК, по некоторым данным, ассоциировано с дефицитом магния [19, 20]. По результатам представленного наблюдения выявленная предикторная роль в формировании клапанного синдрома ВДСТ — «вовлеченность ≥ 3 систем» и «диагностический коэффициент ДСТ ≥ 23 », скорее является подтверждением известной характеристики ДСТ, а именно, системности и типологической общности соединительнотканного дисморфогенеза. Результаты данного наблюдения подтвердили имеющиеся представления о неспецифичности жалоб, предъявляемых пациентами с ДСТ: субъективные проявления клапанного синдрома обладают низкой информативностью. В итоге, с одной стороны, можно судить о проблеме своеобразной гипердиагностики на этапе сбора и оценки жалоб, что на фоне особенностей актуального психологического состояния — повышенная тревожность, сниженная самооценка пациентов, «погружает» их в болезнь, с другой стороны, «списание» жалоб пациентов молодого возраста на проявления вегетативной дисфункции и переутомления является причиной несвоевременных лечебно-профилактических мероприятий и развития негативных, связанных с диспластикозависимыми состояниями или ассоциированной патологией, последствий для здоровья и, в исключительных случаях, жизни. Клиническое значение клапанных проявлений ДСТ определяются их включенностью в формирование диастолической дисфункции левого желудочка, дезадаптивных реакций на физическую нагрузку и прогрессированием в незначительном проценте наблюдений. Вклад клапанного синдрома в формирование диастолической дисфункции может определяться изменениями внутрипредсердного давления и объема трансмитрального потока, что ведет к изменениям фазы раннего диастолического наполнения; наличие АХЛЖ может нарушать синхронность сокращения и релаксацию левого желудочка, увеличивать объем митральной регургитации и усугублять ее последствия [21, 22]. В контексте прогнозирования те-

чения клапанного синдрома ДСТ наибольшее количество работ посвящено исследованию естественного течения ПМК, показавшему определяющую патогенетическую роль фактор некроза опухоли β (ФНО β)-индуцированноматриксного ремоделирования, фиброза и окислительного стресса [23–26], что определяет перспективы компонентов ФНО β -сигнального пути в качестве предикторов формирования и прогрессирования миксоматозной дегенерации клапана. Тем не менее, по мнению ряда авторов, в оценке прогноза прогрессирования ПМК клинические признаки более информативны [17, 27]. По представленным данным предикторами прогрессирующего течения диспластикозависимых клапанных поражений является дисморфогенетический признак — арахнодактилия, а также немодифицируемые факторы, описывающие морфофункциональное состояние клапанного аппарата, — миксоматозная дегенерация ПМК, пролабирование обеих створок, сочетание с пролапсами других клапанов сердца.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что в группе пациентов молодого возраста с недифференцированной ДСТ клапанный синдром выявляется в 51 % случаев, объективно проявляется пролапсами клапанов сердца: 72,60 %, с преобладанием ПМК 1–2 ст., с функциональной недостаточностью 1 или 2 ст. или без таковой, миксоматозной дегенерации клапанов (37,72 %) изолированной или в сочетании с пролапсом; часто сочетается с врожденными аномалиями подклапанных структур (50,89 %); аритмическим (71,89 %) и сосудистым (63,35 %) синдромами ДСТ. Клапанный синдром характеризуется многообразием и неспецифичностью жалоб, ассоциируется с большей степенью выраженности ДСТ, оказывает закономерное влияние на формирование диастолической дисфункции левого желудочка, низкой толерантности к физической нагрузке и дистонических реакций на физическую нагрузку. Предикторами прогрессирующего течения клапанного синдрома являются сочетанная патология клапанов, ПМК обеих створок, миксоматозная дегенерация МК, арахнодактилия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Shilova MA, Konev VP, Tsaregorodtsev AG. Vascular pathology in patients with connective tissue dysplasia in the aspect of sudden death. *Kazan med J.* 2007; 88 (5): 33–5. Russian (Шилова М.А., Конев В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. *Казан мед ж.* 2007; 88 (5): 33–5).
- Yakovlev VM, Karpov RS, Belan YuB. Heart rhythm and conduction disturbances in the heart connective tissue dysplasia. Omsk: Agentstvo kurer; 2001. — 160p. Russian (Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Агентство курьер; 2001. — 160с).
- Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ. *Cardiology* 3rd ed. MOSBY Elsevier; 2010. — 1878p.
- Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35 (6): 931–40.
- Vanakker OM, Hemelsoet D, De Paepe A. Hereditary Connective Tissue Diseases in Young Adult Stroke: A Comprehensive Synthesis [Electronic resource. *Stroke Res Treat.* 2011. — Access mode: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/712903>
- MakKonki E. *Human Genom.* Moskva: Tehnosfera; 2008. — 288p. Russian (МакКонки Э. Геном человека. Москва: Техносфера; 2008. — 288 стр).
- Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: a guide for doctors. Sankt-Peterburg: Elbi-SPb, 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Элби-СПб; 2009. — 704 стр).
- Nechaeva GI, Konev VP, Viktorova IA, et al. Methodology for Supervision of patients with connective tissue dysplasia family physician in terms of prevention of early and sudden death. *Rossijkie medicinskie vesti.* 2004;3:25–32. Russian (Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А. и др. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Российские медицинские вести.* 2004;3:25–32).
- Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendation (I revision). *Russ cardiol J.* 2013; 1 (99), suppl. 1: 1–32. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Росс кардиол ж.* 2013; 1 (99), прил. 1: 1–32).
- Gubler EV, Genkin AA. Application of nonparametric statistics in biomedical research. Leningrad: Meditsina; 1973. — 141 p. Russian (Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина; 1973. — 141 стр).
- Klemenov AV. Primary mitral valve prolapse. ed. 3rd, revised. N. Novgorod; 2006. — 72 p. Russian (Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. изд. 3-е, перераб. и доп. Н. Новгород; 2006. — 72 стр).

12. Martynov AI, Stepura OB, Ostroumova OD, et al. Mitral valve prolapse. Part I. The phenotypic characteristics and clinical manifestations. *Kardiologiya*. 1998;1:72–80. Russian (Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Проллапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления. *Кардиология*. 1998; 1:72–80).
13. Yakovlev VM, Nechaeva GI, Bakulina EG. Fundamentals of clinical diagnosis of connective tissue dysplasia: a guide for practitioners. Stavropol: AGRUS; 2011. — 408 p. Russian (Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Бакулина Е.Г. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани: руководство для практического врача. Ставрополь: АГРУС; 2011. — 408 стр).
14. Yakovlev VM, Karpov RS, Shvetsova EV. Connective tissue dysplasia of the mitral valve. Tomsk: Publishing House of the Siberian Publishing House, 2014. Russian (Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во Сибирский издательский дом; 2004. — 160 стр.).
15. Shabalina N. Mitral valve prolapse as display heart connective tissue dysplasia. Clinical and hemodynamic aspects. *Eur J Int Med*. 2013; 24 (Suppl. 1.): e17–8.
16. Zemtsovskiy EV. Dysplastic syndromes and phenotypes. dysplastic heart. St-Petersburg, 2007. Russian (Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург; 2007. — 80 стр.).
17. Storozhakov GI, Vereschagina NV, Malyisheva NV. Risk stratification and selection of clinical management of patients with mitral valve prolapse. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2001;6:287–90. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Н.В., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Сердечная недостаточность*. 2001;6:287–90).
18. Sho E, Sho E, Sho M, et al. Arterial enlargement in response to high flow requires early expression of matrix metalloproteinases to degrade extracellular matrix. *Exp Mol Pathol*. 2002; 73:142–53.
19. Kalacheva AG, Gromova OA, Kerimkulova NV, et al. Violations of the formation of connective tissue in children as a result of magnesium deficiency. *Lechaschiy vrach*. 2012;3:59–63. Russian (Калачева А.Г., Громова О.А., Керимкулова Н.В. и др. Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния. *Лечащий врач*. 2012;3:59–63).
20. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J. Clinical symptoms of mitral valve prolapse of related to hypomagnesemia and attenuated by maghesium supplementation. *Am J Cardiol*. 1997; 76:768–72.
21. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. Fifth Ed Elsevier, 2013. 552 p.
22. Silbiger JJ. Left Ventricular False Tendons: Anatomic, Echocardiographic, and Pathophysiologic Insights. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26:582–8.
23. Aupperle H, März I, Thielebein J, Schoon H-A. Expression of transforming growth factor-beta1, -beta2 and -beta3 in normal and diseased canine mitral valves. *J Comp Pathol*. 2008;139:97–107.
24. Hulin A, Deroanne CF, Lambert CA, et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF-β2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovascular Research*. 2012; 93:480–9.
25. Geirsson A, Singh M, Ali R, Abbas H, et al. Modulation of transforming growth factor-beta signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 2012; 126: S189–97.
26. Hagler MA, Hadley TM, Zhang H, et al. TGF-β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves. *Cardiovascular Research*. 2013;99:175–84.
27. Kühne K, Keyser B, Groene EF, et al. FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression. *Internat J Cardiol*. 2013;168 (2): 953–9.



Редкий случай вариантной стенокардии: единая коронарная артерия, исходящая из правого синуса Вальсальвы

**Mehmet Onur Omaygenc^{1*}, Ouuz Karaca¹, Mahmut Yesin², Ekrem Guler¹,
Mustafa Tabakci², Ramazan Kargin²**

¹ Кардиологическое отделение медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University),
Стамбул, Турция

² Кардиологическое отделение клиники Kartal Kosuyolu Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital,
Стамбул, Турция

Авторы:

Mehmet O. Omaygenc, доктор медицины, ассистент профессора, кардиологическое отделение
медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция;

Ouuz Karaca, доктор медицины, кардиологическое отделение медицинского факультета
Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция;

Mahmut Yesin, доктор медицины, кардиологическое отделение клиники Kartal Kosuyolu Yuksek
Ihtisas Education and Research Hospital, Стамбул, Турция;

Ekrem Guler, доктор медицины, кардиологическое отделение медицинского факультета
Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция;

Mustafa Tabakci, доктор медицины, кардиологическое отделение клиники Kartal Kosuyolu Yuksek
Ihtisas Education and Research Hospital, Стамбул, Турция;

Ramazan Kargin, доктор медицины, кардиологическое отделение клиники Kartal Kosuyolu
Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Стамбул, Турция.

Резюме

Аномальное отхождение коронарной артерии от противоположного синуса Вальсальвы встречается редко. Хотя основными причинами ишемических событий, конечно, являются интрамуральный ход коронарной артерии, острый угол отхождения и имеющийся атеросклероз, вазоспастическую стенокардию также следует принимать во внимание. Документированные преходящие подъемы сегмента ST на ЭКГ при исключении других возможных причин и отсутствии патологии на обычной и КТ коронарной ангиографии могут подразумевать такой диагноз. Насколько известно, это первый описанный в литературе случай стенокардии Принцметала на единственной коронарной артерии, отходящей от правого синуса Вальсальвы.

Ключевые слова

Вариантная стенокардия, единая коронарная артерия, коронарная аномалия.

A rare cause of variant angina: Single coronary artery arising from right sinus Valsalva

Omaygenc M.O.^{*}, Karaca O., Yesin M., Guler E., Tabakci M., Kargin R.

Autors:

Mehmet O. Omaygenc, MD, Asst.Prof., Medipol University Faculty of Medicine, Cardiology Department, Istanbul, Turkey;

Oguz Karaca, MD, Asst.Prof., Medipol University Faculty of Medicine, Cardiology Department, Istanbul, Turkey;

Mahmut Yesin, MD. Kartal Kosuyolu Yuksek Ihtisas Ed. & Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey;

Ekrem Guler, MD. Asst.Prof., Medipol University Faculty of Medicine, Cardiology Department, Istanbul, Turkey;

Mustafa Tabakci, MD. Kartal Kosuyolu Yuksek Ihtisas Ed. & Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey;

Ramazan Kargin, MD. Assoc. Prof. Kartal Kosuyolu Yuksek Ihtisas Ed. & Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey.

Resume

Anomalous origin of a coronary artery from opposite sinus Valsalva is considerably rare. Although intertruncal course, acute take-off angle and co-existing atherosclerosis are major causes of ischemic events in this population, vasospastic angina should also be appreciated. Documenting transient ST segment elevations on ECG and excluding other possible reasons with conventional and CT coronary angiograms may result in this diagnosis. To the best of our knowledge this is the first case in the literature reporting Prinzmetal's phenomenon of a single coronary artery arising from right sinus Valsalva.

Keywords

Variant angina, single coronary artery, coronary anomalie.

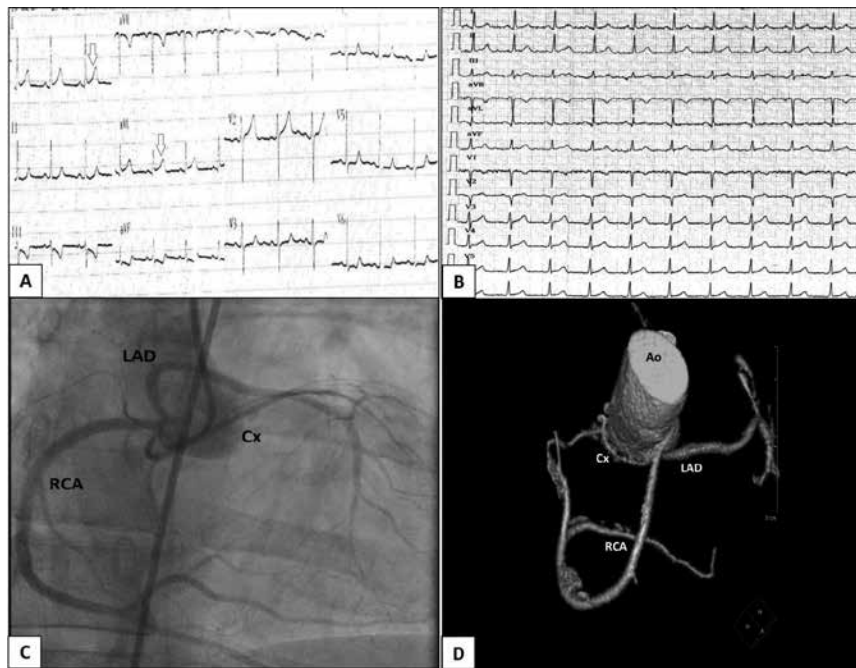
Введение

Аномальное отхождение коронарной артерии от противоименного синуса Вальсальвы встречается достаточно редко [1]. Несмотря на вероятность отсутствия симптомов этого состояния в течение всей жизни, его первым клиническим проявлением может стать даже внезапная сердечная смерть, особенно у лиц с наличием единой коронарной артерии. Оценка риска внезапной смерти и устранение потенциальных факторов развития ишемии миокарда являются ключевыми моментами алгоритма ведения пациентов с такой коронарной аномалией [2–4].

Клинический случай

Женщина 36 лет была госпитализирована с типичными проявлениями стенокардии покоя, не купирующимися в течение часа. Она страдала никотиновой зависимостью и имела отягощенную наследственность по ишемической болезни сердца. На первоначально проведенной электрокардиографии был выявлен подъем сегмента ST в отведениях I и aVL наряду с реципрокными изменениями в отведениях III и aVF (рисунок 1А).

При проведении трансторакальной эхокардиографии отмечалось сохранение систолической функции левого желудочка с умеренной гипокинезией заднебоковой стенки. После назначения антиагрегантов и сублингвальной формы нитроглицерина пациентка была направлена на коронарную ангиографию. К моменту поступления пациентки в отделение интервенционной кардиологии отмечалось полное купирование болевого синдрома и нормализация ЭКГ (рисунок 1В). Процедура была начата с введения левого катетера Джадкинса, однако проведение канюли в устье основного ствола левой коронарной артерии выполнить не удалось. Неселективное введение контрастного вещества показало, что из левого синуса Вальсальвы не отходит ни одной коронарной артерии. Правый катетер Джадкинса был успешно использован для визуализации правой коронарной, передней нисходящей и огибающей артерий, исходящих из правого синуса Вальсальвы из отдельных устьев (рисунок 1С). Клинически значимых стенозов обнаружено не было. В то же время отмечался остроугольный изгиб проксимальной части огибающей артерии. После того как болевой синдром



Примечание: А – аорта, ОА – огибающая артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка. Отмечается подъем сегмента ST в отведениях I и aVL (указано стрелками), в сочетании с реципрокными изменениями в отведениях III и aVF (А). После назначения нитроглицерина на ЭКГ в 12 отведениях отмечалась нормализация изменений сегмента ST (В). На ангиограмме выявлялось общий выход всей системы коронарного кровотока из правого синуса Вальсальвы. Отмечается наличие отдельных устьев ПНА, ОА и ПКА (С). При реконструкции изображения, полученного на КТ-ангиографии выявляется anomальное отхождение системы левых коронарных артерий и её взаимосвязь с аортой. ОА проходит кзади от аорты, а ПНА проходит кпереди от ВОПЖ (D).

Рис. 1. (А, В, С, D) Исходная ЭКГ в 12 отведениях, выполненная во время наличия у пациентки типичных загрудинных болей.

и подъем сегмента ST были полностью устранены при применении нитроглицерина, пациентке был поставлен диагноз вариантной стенокардии.

На третий день госпитализации была выполнена компьютерная томография + ангиография коронарных сосудов с целью подтверждения типа аномалии и изучения хода сосудов из системы левых коронарных артерий (рисунок 1D). Было показано, что передняя нисходящая артерия проходила кпереди от выводного отдела правого желудочка, а огибающая артерия располагалась ретроаортально. В соответствии с модифицированной классификацией Липтона, эта аномалия относится к типу RIII-C и, как правило, соответствует доброкачественным проявлениям и благоприятному прогнозу [1, 5]. Фармакологический стресс-тест в данном случае не проводился в связи с нежеланием пациентки подвергаться повторной процедуре. Больной назначено лечение с использованием комбинации дилтиазема пролонгированного действия и изосорбида мононитрата, после назначения которых не отмечалось приступов стенокардии на протяжении оставшегося периода госпитализации. При повторном осмотре спустя 6 мес. после выписки пациентка сообщила об отсутствии

симптоматики в течение всего этого периода времени.

Обсуждение

Согласно литературе, частота выявления выхода левых коронарных артерий из правого синуса по данным ангиографии составляет 0,017, в связи с чем такой анатомический вариант считается крайне редким [1]. Широко известная связь этой аномалии с ишемией объясняется возможным прохождением общей левой коронарной артерии или одной из ее главных ветвей между аортой и легочным стволом. Другие возможные варианты расположения аномальной коронарной артерии включают прохождение кзади от аорты, кпереди от легочного ствола или в области межжелудочковой перегородки. Щелевидный просвет сосуда, его интрамуральный ход и, наконец, острый угол отхождения соответствующей коронарной артерии также считаются возможными причинами неблагоприятного прогноза [4, 6]. Часто в аномально отходящей коронарной артерии выявляется клинически значимый атеросклероз. В настоящее время в различных подобных случаях возможно успешное выполнение комплексных

чрескожных коронарных вмешательств [7, 8]. Помимо осложнений, вызванных анатомическими особенностями и атеросклеротическим процессом, в литературе есть указания на возможную роль вазоспазма в острой ишемии миокарда [6, 9].

Мультиспиральная компьютерная томография–ангиография в последнее время стала неотъемлемым диагностическим методом в ведении пациентов с коронарными аномалиями не только вследствие возможности определения анатомических взаимоотношений, но и в связи с доступностью детальной визуализации проходимости сосудов и оценки других характеристик, таких как угол отхождения сосуда. Так же, как и в представленном случае, это может дать врачу ценную прогностическую информацию [2, 4].

Заключение

Учитывая, что при проведении коронарографии и компьютерной томографии–коронарографии были исключены клинически значимый стеноз просвета и механическое сдавление коронарного сосуда извне, возникновение клинических проявлений в данном случае можно объяснить коронарным вазоспазмом. Насколько известно, это первый описанный в литературе случай стенокардии Принцметала с выявленными электрокардиографическими изменениями у пациента с единой коронарной артерией типа RIII.

Благодарность

Авторы выражают благодарность профессору Ali Metin Esen, который являлся главным консультантом по ведению пациентки в стационаре.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cath Cardiovasc Diagn.* 1990;21:28–40.
2. Aldana-Sepulveda N, Restrepo CS, Kimura-Hayama E. Single coronary artery: spectrum of imaging findings with multidetector CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013;7 (6): 391–9.
3. Hoffman JI. Abnormal origins of the coronary arteries from the aortic root. *Cardiol Young.* 2014;24 (5): 774–91.
4. Krupiński M, Urbańczyk-Zawadzka M, Laskowicz B, et al. Anomalous origin of the coronary artery from the wrong coronary sinus evaluated with computed tomography: «high-risk» anatomy and its clinical relevance. *Eur Radiol.* 2014;24 (10): 2353–9.
5. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, et al. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology.* 1979; 130: 39–47.
6. Okuyan E, Dinckal MH. Left main coronary artery arising from right sinus of Valsalva: a rare congenital anomaly associated with distal vasospasm. *Kardiol Pol.* 2011;69 (5): 505–6; discussion 507.
7. Jorge C, Duarte JA, Cardoso P, et al. Acute myocardial infarction in patients with a very rare form of anomalous origin of the left main coronary artery. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66 (9): 744–6.
8. Akdeniz B, Gölddeli O, Güneri S, Baris N. Percutaneous coronary intervention in a patient with a single right coronary artery: A case report and review of the literature. *Int J Angiol.* 2007;16 (2): 66–8.
9. Utsunomiya D, Nakao K, Yamashita Y. Single coronary artery with spasm. *Radiat Med.* 2008;26 (5): 309–12.



Международный конгресс кардиологов «Великая Стена» признан лидером среди кардиологических событий Азиатско- Тихоокеанского региона: итоговый отчет

Международный конгресс кардиологов «Великая стена» (МКК-ВС) — один из крупнейших конгрессов по кардиологии в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Конгресс впервые собрался в 1990 г в качестве обычного технического учебного курса под названием «Международный учебный курс Великая Стена — китайско-американский семинар по радиочастотной абляции». В работе первого научного мероприятия приняли участие менее 100 врачей. В 1995 г МКК-ВС позиционировал себя в качестве платформы для всестороннего профессионального обучения и академического обмена, охватывающей такие направления, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертонии, интервенционная аритмология. По мнению организаторов, целью данного проекта является сближение Китая с международным кардиологическим сообществом. В настоящее время, Конгресс является масштабным, самым влиятельным и успешным событием по изучению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Азиатско-Тихоокеанском регионе.

Очередной 26-ой МКК-ВС состоялся в Пекине (Китайский национальный выставочный центр) с 29 октября по 1 ноября 2015 г под девизом «Преодоление разрыва, принимая вызов». В работе Конгресса принимали участие 17 тыс. делегатов из Китая и 30 стран мира. Для представления программы, новостей и информации использованы современные, передовые технологии. Делегаты имели доступ к академическим материалам и работе

конгресса в режиме реального времени на официальном сайте, были созданы микроблоги, мобильное приложение, мобильный текст, электронный журнал и веб-семинары.

Научная программа МКК-ВС имела 16 направлений кардиологии. В частности, обсуждался широкий спектр научных материалов: трансляционные исследования ССЗ, профилактика и контроль сердечно-сосудистого риска, коронарные вмешательства, электрофизиология сердца и стимуляция, клапанные заболевания, сердечная недостаточность и функция левого желудочка, клинические исследования, а также межрегиональное сотрудничество по исследованиям и смежные дисциплины.

В целом, в рамках Конгресса было проведено более 400 заседаний различного формата с участием свыше 20 международных организаций.

МКК-ВС с целью расширения и обмена знаниями и технологиями в области кардиологии образовал стратегический альянс с международными ассоциациями, такими как Американский колледж кардиологии, Всемирная Федерация сердца, Европейское общество кардиологов (ESC), Американская ассоциация сердца (AHA). Конгресс ежегодно расширяет участие международных научных организаций. В 2015 г наряду с вышеуказанными авторитетными обществами, прошли совместные симпозиумы с Обществом сердечного ритма (HRS), Японским обществом кровообращения (JCS), Американским обществом эхокардиографии (ASE), Китайским комитетом сердечно-сосуди-

стных заболеваний (GSC), Китайско-Американской Ассоциацией Сердца (CnAHA), Глобальным китайским колледжем кардиологии и Университета Миннесоты (G3C), Обществом ангиографии и интервенционной кардиологии (SCAI), а также авторитетными национальными обществами Италии, Великобритании, Нидерландов, Турции и др. В научную программу были включены доклады российских ученых. По приглашению оргкомитета Конгресса выступил с докладом по первичной профилактике сахарного диабета в кардиологической практике профессор Мамедов М.Н. (ГНИЦПМ, Москва). В дискуссии китайские коллеги признали эту проблему актуальной также для Китая, достигнуты договоренности о координации усилий во внедрении национальных проектов по первичной профилактике ССЗ и сахарного диабета.

Тезисы докладов, краткое содержание результатов клинических исследований и клинические случаи принимались онлайн на сайте www.gw-icc.org. Сборник научных трудов конгресса опубликован в дополнительном выпуске журнала BMJ.

В медиа-центре Конгресса были организованы тематические пресс-конференции и распространение ежедневно обновляемых пресс-релизов.

Работу Конгресса освещали более 50 региональных и международных СМИ.

Следует отметить, что оргкомитет МКК-ВС поддерживает инициативу Всемирной федерации сердца по профилактике ССЗ. На торжественном приеме была представлена презентация в поддержку проекта «Go to Red».

Фонд «Кардиопрогресс» согласно достигнутым договоренностям активно распространял информацию о Конгрессе. На официальном сайте Фонда на русском и английском языках были представлены статьи, фоторепортаж и информационное письмо Конгресса. В двух номерах Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний были опубликованы рекламные баннеры. На выставке, в рамках конгресса «Великая стена» распространялась предварительная программа V Международного форума кардиологов и терапевтов, английская версия информационного бюллетеня «Кардиопрогресс», рекламные буклеты и последние номера английской версии Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний.

Более подробно с материалами МКК-ВС можно ознакомиться на сайте <http://en.gw-icc.org>.



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 бесплатные 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 вариабельности 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.:» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер

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.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

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

