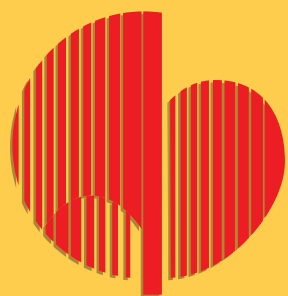


РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 4, 2014

Том IX



ISSN 2077-6764

ЛЕЧЕНИЕ ХСН И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инспра®
эплеренон

снижает риск,
сохраняет жизнь!

При
постинфарктной
сердечной
недостаточности,

А теперь и при
хронической сердечной
недостаточности,
добавь Инспру,
сохрани жизнь!

МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ?

Инспра® – первый и единственный селективный блокатор рецепторов альдостерона в России^{1,2}:

- Улучшает прогноз выживаемости
- Снижает риск смертности
- Уменьшает возможную частоту госпитализаций

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®
Торговое название: Инспра®, Международное непатентованное название: эплеренон, Регистрационный номер: ЛСР-004052/10, Фармакологические свойства: эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению: Инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда.
Хроническая сердечная недостаточность: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$).
Противопоказания: повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата; клинически значимая гиперкалиемия; содержание калия в сыворотке крови в начале лечения более 5,0 ммоль/л; умеренная или тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин) у пациентов с ХСН со II ФК по классификации

NYHA; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, ритонавира, неффинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона; редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; концентрация креатинина в плазме крови $>2,0$ мг/дл (или >177 мкмоль/л) у мужчин или $>1,3$ мг/дл (или >159 мкмоль/л) у женщин; опыт применения препарата у детей в возрасте до 18 лет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.
С осторожностью: сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (КК менее 50 мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; сильных индукторов изофермента CYP3A4; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплеренон. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза – 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка.

Возможное нежелательное влияние эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестно, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.
Побочное действие: Наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гиперкалиемия, дегидратация, гипотензия, гипертриглицеридемия, головкружение, обморок, инфаркт миокарда, снижение АД, кашель, тошнота, диарея, запор, нарушение функции почек, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах ног; мышечно-скелетные боли. **Формы выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг или 50 мг по 14 таблеток в блистере; по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в блистере; по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Литература

- Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра®, ЛСР-004052/10-150714.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-2.

WRUJNSAD14025



000 «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00



Доступ к информации о рецептурных препаратах компании Pfizer на интернет-сайте: www.pfizermedinfo.ru

РЕКЛАМА

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 4' 2014
Том IX

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
КОМПЛЕКСА

Основан в 1985 г. как
БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук.

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Импакт фактор журнала – 0,679.

Издатель ООО "ИнтерМедсервис"
e-mail: kardiostestnik@cardioweb.ru

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77–24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7 (495) 414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15a.
phone: +7(495)414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано
«Комплект Сервис»
«Пресса России»
подписной индекс 29573

Подписано в печать 08.09.2014г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Ю.Е. Ефремова (Москва, Россия) *к.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, член-корр. РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалевский (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

| | |
|--|----|
| 1. ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| 2. ТЕРМИНОЛОГИЯ | 5 |
| 3. НЕКОТОРЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ОКСПСТ(ИМПСТ) | 7 |
| 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА | 7 |
| 5. ДИАГНОСТИКА ИМПСТ | 9 |
| 6. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ИМПСТ | 12 |
| 7. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ (ПРОГНОЗА) БОЛЬНОГО В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | 16 |
| 8. ЛЕЧЕНИЕ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | 17 |
| 9. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ | 23 |
| 10. ОСЛОЖНЕНИЯ ИМ | 28 |
| 11. ЛЕЧЕНИЕ В ОБЫЧНЫХ ПАЛАТАХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ | 39 |
| 12. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО ПЕРЕД ВЫПИСКОЙ ИЗ СТАЦИОНАРА | 41 |
| 13. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИМПСТ ПОСЛЕ ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА | 43 |
| 14. ПРИЛОЖЕНИЯ | 47 |
| 15. СПИСОК ЧЛЕНОВ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ | 60 |

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

| | |
|--|----|
| <i>В.С. Шишкина, М.А. Челомбитко, Ю.Е. Ефремова, А.В. Федоров, О.П. Ильинская, Э.М. Тарарак</i> ЦИТОКИНЫ ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ СУБПОПУЛЯЦИЙ МАКРОФАГОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ И СТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В СОННЫХ АРТЕРИЯХ ЧЕЛОВЕКА | 62 |
| <i>А.К. Тихазе, О.А. Одинокова, Г.Г. Коновалова, Л.В. Недосугова, В.З. Ланкин</i> САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАВЛЯЕТ ИНТЕНСИФИКАЦИЮ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 | 72 |

ОБЗОР

| | |
|--|-----|
| <i>Синкевич Н.С., Талицкий К.А., Стукалова О.В., Карпов Ю.А.</i> МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ | 78 |
| <i>О.Н. Герасимова, Е.Н. Данковцева, С.Н. Наконечников, Д.А. Затеищиков</i> ВОСПАЛЕНИЕ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ | 86 |
| <i>К.А. Груздев, А.А. Марголина, М.Г. Лепилин</i> АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТРАНСФЕМОРАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ | 94 |
| <i>В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, О.Ю. Нарусов, С.Н. Терещенко</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ | 100 |

| | |
|---|-----|
| КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ | 108 |
|---|-----|

| | |
|-------------------------------|-----|
| ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ | 114 |
|-------------------------------|-----|

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCTION | 5 |
| 2. TERMINOLOGY | 5 |
| 3. PATHOPHYSIOLOGY OF ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (STE-ACS) (ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI)) | 7 |
| 4. CLINICAL PRESENTATION | 7 |
| 5. DIAGNOSTICS OF STEMI | 9 |
| 6. GENERAL ORGANIZATIONAL GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF STEMI PATIENTS | 12 |
| 7. ASSESSMENT OF SEVERITY (PROGNOSIS) OF THE PATIENTS IN THE INITIAL STAGE OF THE DISEASE | 16 |
| 8. MANAGEMENT OF THE INITIAL STAGE OF THE DISEASE | 17 |
| 9. RECOVERY OF CORONARY PERFUSION | 23 |
| 10. COMPLICATIONS OF MYOCARDIAL INFARCTION | 28 |
| 11. MANAGEMENT IN ORDINARY WARDS OF A CARDIOLOGY DEPARTMENT | 39 |
| 12. PRE-DISCHARGE ASSESSMENT OF A PATIENT | 41 |
| 13. OUT-PATIENT MANAGEMENT OF STEMI PATIENTS AFTER DISCHARGE | 43 |
| 14. ADDENDUM | 47 |
| 15. LIST OF MEMBERS OF THE EXPERT COMMITTEE | 60 |

ORIGINAL ARTICLES

| | |
|--|----|
| <i>V.S. Shishkina, M.A. Chelombitko, Yu.E. Efremova, A.V. Fedorov, O.P. Ilyinskaya, E.M. Tararak</i> CYTOKINES OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MACROPHAGES SUBPOPULATIONS AND THEIR ROLE IN FORMATION AND STABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN HUMAN CAROTID ARTERIES | 62 |
| <i>A.K. Tikhaze, O.A. Odinkova, G.G. Konvalova, L.V. Nedosugova, V.Z. Lankin</i> THE INTENSIFICATION OF FREE RADICAL PEROXIDATION OF LOW DENSITY LIPOPROTEINS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 | 72 |

REVIEW

| | |
|--|-----|
| <i>Sinkevich N.S., Talitskiy K.A., Stukalova O.V., Karpov Y.A.</i> DIAGNOSTIC AND THERAPY EFFICIENCY EVALUATION OF CHRONIC LIMB ISCHEMIA PERFORMED BY MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY | 78 |
| <i>O.N. Gerasimova, E.N. Dankovtsev, S.N. Nakonechnikov, D.A. Zateyshchikov</i> INFLAMMATION AND CHRONIC HEART FAILURE: THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR | 86 |
| <i>K.A. Gruzdev, A.A. Margolina, M.G. Lepilin</i> ANAESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT OF TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION | 94 |
| <i>V.N. Protasov, A.A. Skvortsov, D.E. Koshkina, O.Y. Narusov, S.N. Tereshchenko</i> USE OF NEW BIOMARKERS IN RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH HEART FAILURE | 100 |

| | |
|---|-----|
| INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES | 108 |
|---|-----|

| | |
|--------------------------------|-----|
| INSTRUCTION FOR AUTHORS | 114 |
|--------------------------------|-----|

Клинические рекомендации

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Clinical guidelines

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ST- SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

*Разработаны по поручению Минздрава России,
утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии
и профильной комиссией по кардиологии*

Рабочая группа по подготовке рекомендаций:

д.м.н., проф. Руда М.Я. (председатель), д.м.н. Аверков О.В., д.м.н., проф. Голицын С.П.,
д.м.н., проф. Грацианский Н.А., д.м.н. Комаров А.Л., д.м.н., проф. Панченко Е.П.,
к.м.н. Певзнер Д.В., д.м.н. Явелов И.С.

Working group:

MD Ruda M.Ya. (head of working group), MD Averkov O.V., MD Golitsyn S.P., MD Graciansky N.A.,
MD Komarov A.L., MD Panchenko E.P., PhD Pevzner D.V., MD Yavelov I.S.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|---|--|
| АБ – атеросклеротическая бляшка | ПЖ – правый желудочек |
| АВ – атриовентрикулярная | ПНПГ – правая ножка пучка Гиса |
| АВС – активированное время свертывания крови | ПЭТ – позитронная эмиссионная томография |
| АГ – артериальная гипертония | РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| АД – артериальное давление | РФ – Российская Федерация |
| АСК – ацетилсалициловая кислота | САД – систолическое АД |
| АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время | СД – сахарный диабет |
| Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов | СМП – скорая медицинская помощь |
| БРИТ – блок реанимации и интенсивной терапии | СН – сердечная недостаточность |
| БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты | ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания |
| в/в – внутривенно | ст. – степень |
| в/м – внутримышечно (-ые) | ТГ – триглицериды |
| ВГН – верхняя граница нормы | ТЛТ – тромболитическая (фибринолитическая) терапия |
| ВСС – внезапная сердечная смерть | ТП – трепетание предсердий |
| ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ | ТФН – толерантность к физической нагрузке |
| ЖТ – желудочковая тахикардия | ТЭ – тромбоэмболия |
| ЖЭ – желудочковые экстрасистолы | ТЭЛА – ТЭ легочной артерии |
| иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента | УЗИ – ультразвуковое исследование |
| ИБС – ишемическая (коронарная) болезнь сердца | ФВ – фракция выброса ЛЖ |
| ИВЛ – искусственная вентиляция легких | ФЖ – фибрилляция желудочков |
| ИВР – искусственный водитель ритма | ФК – функциональный класс |
| ИМ – инфаркт миокарда | ФН – физическая нагрузка |
| ИМnST – инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST ЭКГ | ФП – фибрилляция предсердий |
| ИМТ – индекс массы тела | ФР – факторы риска |
| КА – коронарные артерии | ХС – холестерин |
| КАГ – коронарная ангиография | ХС ЛНП – холестерин ЛНП |
| КТ – компьютерная томография | ХСН – хроническая СН |
| КФК – креатинфосфокиназа | ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства: лечебные вмешательства на коронарных артериях, осуществляемые с помощью вводимого чрескожно катетера (обычно выполняется транслюминальная баллонная ангиопластика/стентирование). Является синонимом транслюминальной баллонной ангиопластики |
| КШ – коронарное шунтирование | ЗИТ – электроимпульсная терапия |
| ЛА – легочная артерия | ЭКГ – электрокардиография (-мма, -ческий, -ая, -ое) |
| ЛВП – липопротеины высокой плотности | ЭКС – электрокардиостимулятор |
| ЛГ – легочная гипертония | ЭС – электрическая стимуляция сердца |
| ЛЖ – левый желудочек | ЭФИ – внутрисердечное электрофизиологическое исследование |
| ЛКА – левая коронарная артерия | ЭхоКГ – эхокардиография |
| ЛНП – липопротеины низкой плотности | BiPAP – bi-level positive pressure support (двухуровневая поддержка с положительным давлением) |
| ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса | CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях) |
| МВ КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы | Нв – гемоглобин |
| МЖП – межжелудочковая перегородка | НвA _{1c} – гликозилированный гемоглобин |
| МНО – международное нормализованное отношение | Нт – гематокрит |
| МРТ – магнитно-резонансная томография | MDRD – Модификация диеты при заболеваниях почек |
| МС – метаболический синдром | МЕТ – metabolic equivalent (метаболический эквивалент, величина потребления кислорода) |
| МТ – масса тела | NYHA – Нью-йоркская ассоциация сердца |
| неQ-ИМ – ИМ без зубца Q на ЭКГ | Q-ИМ – ИМ с зубцом Q на ЭКГ |
| НМГ – низкомолекулярный гепарин | |
| НФГ – нефракционированный гепарин | |
| ОИМ – острый ИМ | |
| ОКС – острый коронарный синдром | |
| ОКСбпST – ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ | |
| ОКСпST – ОКС с подъемом сегмента ST ЭКГ | |
| п/к – подкожно | |

1. ВВЕДЕНИЕ

Последние отечественные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) датируются 2007 г. Основы диагностики и лечения этих больных, изложенные в 2007 г., сохраняют свою силу и сегодня. Вместе с тем за прошедшие годы появились новые данные, новые лекарственные препараты и диагностические подходы, которые позволяют успешнее лечить больных ИМ. Еще более очевидной стала важность раннего контакта больного с медицинским работником, раннего начала терапии вообще и реперфузионной терапии в частности. Отсюда – важнейшее значение организации лечения, тесного взаимодействия догоспитального и последующих этапов медицинской помощи. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения преимущества ангиопластики со стентированием коронарных артерий как метода восстановления коронарного кровотока. Однако, следует помнить, что и тромболитическая терапия, проведенная в первые часы, высокоэффективный метод лечения, который может и должен использоваться там, где своевременное проведение ангиопластики недоступно.

В реальной жизни эти рекомендации не всегда могут быть реализованы полностью. Практический врач нередко встреча-

ется с ситуациями, которые не позволяют буквально следовать рекомендациям. В таких случаях особенно важен персональный опыт, знания врача, умение реализовать современную идеологию лечебного процесса в конкретных условиях.

За последнее время опубликовано несколько международных и национальных рекомендаций по лечению больных с острым коронарным синдромом и по смежным дисциплинам (например, по коронарной ангиографии и коронарной ангиопластике или чрескожным коронарным вмешательствам и пр.). Некоторые из них переведены на русский язык и изданы Российским кардиологическим обществом и другими обществами. Все они, также, как и настоящие рекомендации, основаны на принципах доказательной медицины и учитывают результаты, в основном, одних и тех же многоцентровых исследований, метаанализов и регистров. Естественно, что оценка эффективности лечебных и диагностических подходов, рекомендуемые препараты, их дозировка и пути введения во всех этих источниках могут совпадать или быть очень близкими. В настоящем издании излагаются современные подходы к диагностике и лечению больных ИМпST в форме, учитывающей некоторые особенности и традиции отечественной медицины.

2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Термин “ОКС” используют для обозначения обострения ИБС. Этим термином объединяют такие клинические состояния, как ИМ и нестабильная стенокардия. Эксперты Всероссийского научного общества кардиологов приняли следующее определение ОКС и нестабильной стенокардии (2001г.): “ОКС – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или нестабильную стенокардию. Включает в себя понятия ОИМ, ИМпST, ИМбпST ЭКГ, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам, и нестабильную стенокардию”.

Термин “ОКС” был введен в клиническую практику, когда выяснилось, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности ТЛТ, должен решаться быстро, нередко до окончательного диагноза ИМ. Установлено, что, во многом, характер и срочность вмешательства для восстановления коронарной перфузии определяется положением сегмента ST относительно изоэлектрической линии на ЭКГ – при смещении сегмента ST вверх (подъемеST) – методом выбора восстановления коронарного кровотока является коронарная ангиопластика, но при невозможности ее проведения в соответствующие сроки эффективна и, соответственно, показана, ТЛТ. Восстановление коронарного кровотока при ОКСпST должно проводиться безотлагательно. При ОКСбпST ТЛТ неэффективна, а сроки проведения коронарной ангиопластики (в редких случаях операции КШ) зависят от степени риска (прогноза) заболевания. Если у больного с явным обострением ИБС от наличия или отсутствия подъемаST зависит выбор основного метода лечения, то с практической точки зрения стало целесообразным при первом контакте врача с больным, у которого имеется подозрение на развитие ОКС, применение

следующих диагностических терминов (выделение следующих форм ОКС): “ОКСпST” и “ОКСбпST”.

Подъем сегмента ST – как правило, следствие трансмуральной ишемии миокарда и возникает при наличии полной окклюзии одной из магистральных КА. Другие изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессияST, изменения зубца T) обычно наблюдаются при неполной окклюзии КА пристеночным тромбом, однако, из этого правила нередки исключения.

ОКСпST и ОКСбпST

ОКСпST диагностируется у больных с ангинозным приступом или другими неприятными ощущениями (дискомфортом) в грудной клетке и стойким (сохраняющимся не <20 мин) подъемом сегмента ST или «новой» (впервые возникшей или предположительно впервые возникшей) блокадой ЛНПГ на ЭКГ. Как правило, у больных, у которых заболевание начинается как ОКСпST, позже появляются признаки некроза миокарда – повышение уровней биомаркеров и изменения ЭКГ, включая образование зубцовQ.

Появление признаков некроза означает, что у больного развился ИМ. Термин “ИМ” отражает гибель (некроз) клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов) в результате ишемии (Приложение 1). В соответствии с международными согласительными документами, ИМ диагностируется, если имеется клиническая картина ОКС и:

1. Определяется повышение и/или снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда – предпочтительного сердечного тропонина при условии, что хотя бы одно из-

мерение превысит 99-й перцентиль верхнего уровня нормы, + по меньшей мере, один из нижеперечисленных признаков:

- симптомы ишемии;
- новые или предположительно новые значительные изменения ST-T или вновь развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- признаки новой потери жизнеспособного миокарда с помощью визуализирующих методов или новые нарушения локальной сократительной функции ЛЖ;
- обнаружение коронарного тромбоза при КАГ или на аутопсии.

2. Сердечная смерть на фоне симптомов, предполагающих ишемию миокарда, и предположительно новыми изменениями ЭКГ ишемического типа или новую БЛНПГ, наступившая до забора проб крови для определения биомаркеров некроза миокарда или до того, как они становятся диагностически значимыми.

3. ИМ, обусловленный коронарной ангиопластикой (ЧКВ), диагностируется по договоренности при повышении уровня сердечного тропонина >5 раз выше 99-го перцентиля верхнего лимита нормы у больных с исходно нормальным его уровнем или увеличение более, чем на 20%, если исходно уровень сердечного тропонина был стабильно повышен или снижался. Кроме того, необходимы или 1) симптомы, заставляющие подозревать ишемию миокарда, или 2) новые изменения ЭКГ ишемического типа, или 3) ангиографические признаки осложнения, обусловленного процедурой, или 4) признаки новой потери жизнеспособного миокарда с помощью визуализирующих методов или вновь появившиеся нарушения локальной сократительной функции стенки желудочка.

4. Тромбоз стента, приведший к развитию ИМ, диагностируется при КАГ или на аутопсии на фоне клинической ишемии миокарда с повышением и/или снижением уровня биохимических маркеров некроза миокарда с превышением 99-го перцентиля верхнего уровня нормы хотя бы в одной из проб.

5. ИМ, развившийся вследствие операции КШ, диагностируется по договоренности при увеличении содержания сердечного тропонина >10 раз выше 99-го перцентиля верхнего лимита нормы у больных с их исходно нормальным уровнем. Кроме того, необходимы или 1) появление новых патологических зубцов Q или новой БЛНПГ, или 2) ангиографически подтвержденная новая окклюзия шунта или нативной коронарной артерии, или 3) подтвержденная визуализирующими методами новая потеря жизнеспособного миокарда или появление новых нарушений локальной сократительной функции.

ОКСбпST. Это больные с ангинозным приступом и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъема сегмента ST. У них может отмечаться стойкая или преходящая депрессия ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубцов T. ЭКГ при поступлении бывает и нормальной. Во многих случаях обнаруживается неокклюзирующий (пристеночный) тромбоз КА. В дальнейшем у части больных появляются признаки некроза миокарда, обусловленные (кроме первоначальной причины развития ОКС) эмболиями мелких сосудов миокарда фрагментами тромба и материалом из разорвавшейся АБ. Однако зубец Q на ЭКГ появляется редко, и развившееся состояние обозначают как "ИМ без подъема сегмента ST".

Стратегия ведения таких больных заключается в устранении ишемии и симптомов, наблюдении с повторной реги-

страцией ЭКГ и определением маркеров некроза миокарда: сердечных тропонинов и/или MB фракции КФК. В лечении таких больных тромболитические агенты неэффективны и не используются. Лечебная тактика зависит от степени риска, обусловленной тяжестью состояния и прогнозом больного.

О соотношении диагностических терминов "ОКС" и "ИМ"

Термин "ОКС" используется, когда диагностическая информация еще недостаточна для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде.

Соответственно, ОКС – это рабочий диагноз в первые часы и сутки заболевания, тогда как понятия "ИМ" и "нестабильная стенокардия" (ОКС, не закончившийся появлением признаков некроза миокарда) сохраняются для использования при формулировании окончательного диагноза.

Если признаки некроза миокарда обнаруживаются у больного с ОКС, у которого на начальных ЭКГ отмечены стойкие подъемы сегмента ST, это состояние обозначают как ИМпST. В дальнейшем зависимости от ЭКГ картины, пиковой активности ферментов, или/и данных методов, регистрирующих движения стенки сердца, ИМ может оказаться крупноочаговым, мелкоочаговым, с зубцами Q, без зубцов Q и т.д. Рубрика МКБ-10 для ОКС представлены в Приложении 3.

Соотношение между ЭКГ и патоморфологией ОКС.

ОКСпST и ОКСбпST ЭКГ могут закончиться без развития очагов некроза миокарда, с развитием очагов некроза, но без формирования в последующем патологических зубцов Q на ЭКГ и с формированием зубцов Q. При ИМ с глубокими зубцами Q, особенно при формировании зубцов QS, некроз обычно носит трансмуральный характер, захватывая на определенном участке всю толщу стенки ЛЖ. При ИМ без образования патологического зубца Q чаще находят поражение субэндокардиальных слоев стенки сердца. Обычно некроз при Q-ИМ имеет больший размер, чем при неQ-ИМ. В связи с этим неQ-ИМ иногда трактуют как «мелкоочаговый», а Q-ИМ как «крупноочаговый». Однако при патоморфологическом исследовании размер некроза при неQ-ИМ может оказаться сравнимым по размерам с Q-ИМ. Четких морфологических различий по размерам между «мелкоочаговым» и «крупноочаговым» ИМ не установлено.

ОКСпST ЭКГ чаще заканчивается появлением зубцов Q, чем ОКСбпST, особенно при естественном течении заболевания.

Таким образом, ОКС по своим ЭКГ характеристикам и морфологическим исходам весьма разнообразен. Изменения ЭКГ на начальном этапе не определяют окончательный диагноз. Однако они позволяют ответить на принципиально важный вопрос: показано ли в данном случае неотложное начало реперфузионной терапии?

3. НЕКОТОРЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ОКСПСТ(ИМПСТ)

ОКСнST ЭКГ – как правило, следствие окклюзирующего тромбоза КА. Тромб возникает чаще всего на месте разрыва так называемой ранимой (нестабильной) АБ с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА над АБ. В большинстве случаев окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза КА.

В КА больных с ОКС обычно находят несколько ранимых АБ, в т.ч. имеющих надрывы. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА при лечении этих больных локальные воздействия в области АБ, обусловившей развитие клинической картины ОКС, должны комбинироваться с общими лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности тромбоза.

Тромб может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза. Кроме того, мелкие эмболы препятствуют восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии) после устра-

нения окклюзии крупной КА.

Патоморфологически ИМ делят на три периода: ОИМ, заживающий (рубцующийся) ИМ и зарубцевавшийся ИМ. Острый период характеризуется наличием полиморфноядерных лейкоцитов. В первые 6 часов заболевания этих клеток может быть мало, или они полностью отсутствуют. Наличие мононуклеарных клеток и фибробластов характерно для периода рубцевания. И, наконец, заживший ИМ – это рубцовая ткань без клеточной инфильтрации. В среднем заживление (рубцевание) ИМ наступает через 5-6 недель.

Следствием ИМ является процесс ремоделирования сердца. Образование очага некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки ЛЖ, а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция изменившего форму ЛЖ ухудшается, и это способствует развитию СН. Наиболее выраженная форма ремоделирования ЛЖ при обширных ИМ связана с образованием аневризмы стенки ЛЖ.

В последнее время предложено различать и другие типы ИМ, отличающиеся механизмами развития (Приложение 2).

4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Периодика ИМ. На основании клинических, морфологических и других признаков согласительный документ, принятый рядом международных кардиологических сообществ в 2007г., предлагает разделить течение ИМ на несколько периодов:

- развивающийся ИМ – от 0 до 6 часов;
- ОИМ – от 6 часов до 7 суток;
- заживающий (рубцующийся) ИМ – от 7 до 28 суток;
- заживший ИМ – начиная с 29 суток.

Относительность такого деления очевидна, однако оно может оказаться полезным для статистических и исследовательских целей.

Под повторным понимают ИМ, развившийся после 28 суток от предыдущего. Если же этот срок меньше, то речь идет о рецидивирующем ИМ.

4.1. Прединфарктный период. Нестабильная стенокардия

ИМпST нередко развивается как внезапная катастрофа без продромальных синдромов. Вместе с тем тщательный расспрос позволяет установить, что за несколько дней и даже недель более чем у половины больных наблюдаются симптомы, которые ретроспективно могут быть расценены как признаки появления или обострения коронарной недостаточности. Нередко их серьезность недооценивается больным, и он не обращается за медицинской помощью. Но не менее 75% этих больных приходят к врачу с соответствующими жалобами, и они во многих случаях неправильно интерпретируются.

Как правило, речь идет о стенокардии, которая в период, предшествующий развитию ИМ, нередко изменяет свой характер: приступы могут учащаться (иногда они следуют с интервалом в несколько минут), становиться более интен-

сивными, изменять или расширять область иррадиации, появляться при меньшей нагрузке. К стенокардии напряжения нередко присоединяется стенокардия покоя, в т.ч. ее ночные приступы. Особенно неблагоприятны прогностически затяжные (10-15 и более мин) ангинозные приступы, сопровождающиеся выраженной вегетативной реакцией, нарастанием признаков СН, аритмиями. Такая форма стенокардии называется «нестабильной». К нестабильной относят и впервые появившуюся, особенно усугубляющуюся по своим клиническим проявлениям, стенокардию (III-IV класса по Канадской классификации) (условно, в течение первых 4 недель), а также раннюю постинфарктную стенокардию. Изменения ЭКГ – частый, но не обязательный признак нестабильной стенокардии. Вместе с тем, стенокардия, сопровождающаяся изменениями на ЭКГ: депрессией сегмента ST, кратковременной элевацией сегмента ST, изменениями полярности – обычно инверсией – зубцов T, имеет худший прогноз.

В ряде случаев продромальный период ИМ проявляется неспецифическими для коронарной недостаточности симптомами: повышенной утомляемостью, общей слабостью и т.п. Интерпретация такой клинической картины особенно затруднительна, и истинная ее причина может быть заподозрена после регистрации ЭКГ.

«Нестабильная стенокардия» и «прединфарктное состояние» – не синонимы, хотя нестабильная стенокардия важна именно как возможный предвестник ИМ: при естественном течении заболевания или неадекватном его лечении у 15-20% больных этой группы ИМ развивается в течение ближайших 4-6 недель.

Нестабильная стенокардия, особенно наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные ее формы, требует безотлагательного начала лечения и немедленной госпитализации.

4.2. Классический (типичный) вариант ИМпST

Классическое начало ИМпST характеризуется появлением ангинозного приступа, встречаясь в 75-80% случаев. По характеру боль сходна с таковой при приступе стенокардии, но отличается по силе и продолжительности. В большинстве случаев она полностью не купируется приемом нитроглицерина, а иногда и повторными инъекциями наркотических анальгетиков. Интенсивность болевого синдрома при ИМпST может быть различной – от незначительной до невыносимой. Характер болевых ощущений разнообразен: сжимающий, давящий, жгучий. Наиболее типично чувство сжатия или давления за грудиной. Может наблюдаться иррадиация боли в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий и т.д. Иногда больные предъявляют жалобы на атипичные боли только в области иррадиации, например, в левой руке. При ИМпST боль может носить волнообразный характер и продолжается от 20 мин до нескольких часов.

Болевой синдром часто сопровождается чувством страха («страх смерти»), возбуждением, беспокойством, а также вегетативными нарушениями, например, повышенным потоотделением.

Крайне важно знать время начала ИМ, за которое принимают появление наиболее интенсивного болевого приступа. От этого зависит выбор тактики лечения.

4.3. Атипичные формы ИМпST

Астматический вариант чаще развивается при повторном ИМ. Он обычно встречается у больных пожилого и старческого возраста, особенно на фоне предшествующей ХСН, при повторных ИМ. При этом ангинозные боли могут быть не очень интенсивными или вовсе отсутствовать, и приступ сердечной астмы или отек легких являются первым и единственным клиническим симптомом ИМ.

Абдоминальный вариант чаще наблюдается при диафрагмальном ИМ. Для него характерны боль в верхней части живота, диспепсические явления – тошнота, рвота, метеоризм, а в ряде случаев парез желудочно-кишечного тракта. При пальпации живота может иметь место напряжение брюшной стенки. При абдоминальной форме ИМ клиническая картина напоминает острое заболевание пищеварительного тракта. Неправильно поставленный диагноз бывает причиной ошибочной лечебной тактики. Известны случаи, когда таким больным делают промывание желудка и даже производят оперативное вмешательство. Поэтому у каждого больного с подозрением на «острый живот» необходимо зарегистрировать ЭКГ.

Об **аритмическом варианте** говорят в тех случаях, когда в клинической картине преобладают нарушения ритма и проводимости – пароксизмы суправентрикулярной либо ЖТ, полная АВ блокада. При аритмической форме ИМ болевой синдром может отсутствовать или быть выраженным незначительно. Если же тяжелые нарушения ритма возникают на фоне типичного ангинозного приступа или одновременно с ним, говорят не об атипичной форме ИМ, а его осложненном течении, хотя условность такого деления очевидна. Некоторые формы нарушения ритма затрудняют ЭКГ диагностику ИМ.

Цереброваскулярный вариант наиболее часто встречается у пациентов пожилого возраста с исходно стенозированными

экстракраниальными и внутричерепными артериями, нередко с нарушениями мозгового кровообращения в прошлом. Он может проявляться обмороком, головокружением, тошнотой, рвотой, иногда признаками преходящего нарушения мозгового кровообращения, а порой носить характер тяжелого, протекающего параллельно, инсульта.

Ишемия мозга развивается у пациентов как результат снижения минутного объема сердца из-за поражения ЛЖ или сопутствующих нарушений ритма и проводимости. В последнем случае она может носить характер приступов Морганьи-Эдамса-Стокса.

В некоторых случаях тяжелые ишемические инсульты развиваются вследствие ТЭ мозговых сосудов из-за фрагментации тромба в ЛЖ, образовавшегося вследствие обширного ИМ. В подобных случаях, по-видимому, правильнее говорить об осложнении ИМ, а не о клиническом варианте дебюта.

Особая глава – геморрагические инсульты при ИМ, которые наблюдаются у 0,8-1,5% больных, нередко носят ятрогенный характер и являются следствием активной, плохо контролируемой антитромботической терапии.

Малосимптомная (безболевая) форма ИМ наблюдается часто: по некоторым данным в 25% всех случаев ИМ он оказывается неожиданной находкой на аутопсии у умерших от других причин. В некоторых из них, по-видимому, речь идет о случаях ИМ, произошедших в условиях, когда соответствующее медицинское обследование было невозможно, а впоследствии больные забывали об этих эпизодах или по каким-то иным причинам не обращались к врачу.

Однако у существенной части больных симптомы ИМ, в т.ч. болевой синдром, могут быть настолько слабо выраженными, что практически незаметно проходят для больного. Такой вариант начала ИМ чаще наблюдается при СД, у женщин, у лиц пожилого возраста, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения. В некоторых случаях со стертой клиникой протекают периоперационные ИМ и ИМ, развивающийся у психически больных.

Атипичные и малосимптомные варианты дебюта ИМ приводят к диагностическим ошибкам и являются частой причиной задержки начала адекватного лечения. Летальность в этой группе больных значительно выше, чем среди лиц с типичной картиной заболевания. Поэтому особенно важно своевременно и тщательно обследовать на предмет ОКС тот контингент, где вероятность атипичного начала ИМ особенно велика. Необходим поиск больных, перенесших ИМ, но не знающих об этом. Они проходят соответствующее обследование и получают лечение (см. ниже). Это одна из важных функций диспансеризации.

5. ДИАГНОСТИКА ИМПСТ

5.1. Анамнез

При сборе анамнеза у больных ИМПСТ необходимо выяснить наличие ИБС (ранее перенесенный ИМ, стенокардия напряжения или покоя), а также ФР ИБС и ИМ (атеросклероз других сосудистых областей, АГ, курение, СД, ожирение и др.).

Следует расспросить больного или родственников о периоде, непосредственно предшествующем развитию ИМ (продромальном периоде), а также о факторах, спровоцировавших развитие настоящего заболевания: чрезмерная ФН, психоэмоциональное напряжение, инфекции и т.п.

Важна информация о ССЗ ближайших (кровных) родственников. Раннее проявление атеросклероза или ИБС у родителей делают диагноз ИБС более вероятным.

5.2. Физикальное исследование

Физикальное исследование в остром периоде ИМ редко позволяет найти симптомы, специфичные для этого заболевания. Шум трения перикарда или необычная звуковая картина, иногда наблюдающиеся при аневризме сердца, обычно появляются позже первых часов болезни, когда особенно важно суждение о диагнозе для выбора правильной тактики лечения.

Значительно более существенные данные физикальное исследование дает для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Кожные покровы могут быть бледны и повышенной влажности, особенно на высоте ангинозного приступа, слизистые умеренно цианотичны. Более выраженный цианоз, потливость и снижение кожной температуры, особенно кистей и стоп, наблюдаются при острой СН.

Иногда, в частности, при обширном поражении передней локализации, пальпация и даже осмотр позволяют определить прекардиальную пульсацию, которая является следствием ишемии и нарушения локальной сократительной функции соответствующей области ЛЖ. Ее появление не обязательно означает развитие острой аневризмы. Она может со временем (и довольно быстро) исчезнуть при восстановлении сократительной способности миокарда, например, на фоне реперфузии этой области. Расширение перкуторных границ сердца как следствие ремоделирования ЛЖ может наблюдаться позже, через 1-2 суток и более.

Аускультативная картина при развивающемся неосложненном ИМ малоспецифична. Часто отмечаемое понижение звучности тонов сердца - более характерная находка после первых суток заболевания, также как и шум трения перикарда. Нередко выслушивается систолический шум как проявление митральной регургитации. В некоторых случаях он весьма груб. Внезапное развитие систолического шума у больного ИМ, особенно сопровождающегося прогрессирующей СН - важный признак внутренних разрывов сердца или ишемического поражения сосочковой мышцы. Частая аускультативная находка, особенно при обширных ИМ, протодиастолический ритм галопа (S3), свидетельствующий о существенном нарушении функциональной способности ЛЖ.

Для острого периода ИМ, особенно на фоне продолжаю-

щегося ангинозного приступа, характерна нейрогуморальная активация, преимущественно характеризующаяся гиперсимпатикотонией. Поэтому синусовая тахикардия и наклонность к повышению АД - нередкая находка при неосложненном ИМ¹.

При нижних (диафрагмальных) поражениях в силу вовлечения в процесс блуждающего нерва часто наблюдается брадикардия и расширение венозной части русла, уменьшения притока к сердцу, - снижение АД. Снижение АД и синусовая тахикардия - частые спутники таких осложнений ИМ, как острая СН, массивные кровотечения и некоторые другие.

Аускультация легких при неосложненном течении заболевания не дает какой-то специальной симптоматики. Появление влажных хрипов в нижних отделах легких свидетельствует о левожелудочковой недостаточности.

Физикальное обследование других органов и систем при неосложненном ИМПСТ обычно малоинформативно, однако, оно, безусловно, должно быть проведено достаточно полно, чтобы служить «точкой отсчета» при последующем контроле за состоянием больного.

5.3. Клеточный состав крови и СО2

При ИМПСТ увеличивается содержание лейкоцитов в крови (нейтрофилов) до 12-15×10⁹/л, а иногда и более. Выраженный лейкоцитоз считается неблагоприятным прогностическим признаком. Для ИМ характерен умеренный палочкоядерный сдвиг влево и анэозинофилия. Скорость оседания форменных элементов крови увеличивается к концу 1-й недели заболевания и - за редкими исключениями - не имеет существенного прогностического значения.

5.4. Повышение температуры тела

Характерный симптом крупноочагового ИМ - повышение температуры тела. Она обычно повышается к концу первых суток заболевания, достигает субфебрильных цифр и сохраняется в течение 3-5 дней. В последнее время все чаще наблюдается abortивное течение заболевания, при котором температура остается повышенной не более 2-3 дней, а иногда сохраняется нормальной в течение всего заболевания. Повышенная температура тела, сохраняющаяся более 7 дней, температура >38,0-38,5°C, большая амплитуда между данными утреннего и вечернего измерений заставляют искать осложнения заболевания (пневмония, флебит и т.п.).

5.5. ЭКГ

ЭКГ - важнейший инструментальный метод диагностики ИМ. Для ИМПСТ характерно возникновение подъема ST как минимум в двух последовательных отведениях, который оценивается на уровне точки Jи составляет ≥0,2 мВ у мужчин или ≥0,15 мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥0,1 мВ в других отведениях (в случаях, когда нет блокады ЛНПГ и ГЛЖ).

При подозрении на ОКС ЭКГ в 12-ти отведениях следует зарегистрировать как можно раньше. Необходимо, чтобы это

¹Обострение коронарной недостаточности иногда провоцируется гипертоническим кризом, который может быть ответственен за развитие и неврологической симптоматики.

было сделано уже на догоспитальном этапе. Интервал между первым контактом с медицинским работником и регистрацией ЭКГ не должен превышать 10 мин. Несмотря на высокую диагностическую ценность ЭКГ, следует учитывать, что она оказывается информативной далеко не в 100% случаев. ЭКГ – динамичный показатель, и диагностически значимые изменения при ОКС могут произойти существенно позже первых клинических проявлений. Поэтому госпитализировать больных следует, не дожидаясь ЭКГ-подтверждения диагноза ОКС, а уже при обоснованном подозрении на него.

Чтобы своевременно обнаружить диагностически значимые изменения ЭКГ, рекомендуются не только как можно более ранняя ее регистрация, но и повторные записи в течение суток (иногда с интервалом в несколько десятков минут), особенно если у больного возобновляются ангинозные приступы. В неясных случаях полезно мониторирование степени смещения сегмента ST в 12-ти отведениях в режиме реального времени. Уточнению ЭКГ диагностики ИМ способствует использование дополнительных отведений, например V3R и V4R при ИМ ПЖ, по задней подмышечной, лопаточной и околопозвоночной линиям (V7–V9), в IV межреберье и пр. ЭКГ признаки истинного заднего ИМ, требующего реперфузионную терапию – высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессии сегмента ST в отведениях V1–V4 с направленным вверх зубцом T. Депрессия сегмента ST >0,1 mV в 8 и более отведениях при подъеме сегмента ST в отведении aVR и/или V1 предполагает поражение ствола ЛКА или многососудистое поражение бассейна ЛКА. Важный диагностический прием – сравнение с ЭКГ, зарегистрированной до наступления настоящего коронарного приступа. Поэтому следует приложить максимум усилий, чтобы предыдущая ЭКГ оказалась в Вашем распоряжении. Важно помнить, что подъем сегмента ST могут наблюдаться не только при ИМ, но и при синдроме ранней реполяризации, полной блокаде ЛНПГ, обширных рубцовых изменениях в миокарде (хронической аневризме ЛЖ), перикардите, синдроме Бругада и пр. (Приложение 4). Поэтому диагноз ИМ должен основываться на комплексе признаков и всегда соотноситься с клинической картиной заболевания.

5.6. Биохимические маркеры некроза миокарда

При некрозе миокарда содержимое погибшей клетки поступает в общий кровоток и может быть определено в пробах крови. Выбор маркеров некроза миокарда определяется их диагностической ценностью, в первую очередь чувствительностью и специфичностью. Важны также и такие характеристики, как время появления в диагностически значимых концентрациях в крови и время, в течение которого их концентрация (или активность) сохраняется повышенной.

Наиболее высокой специфичностью и чувствительностью обладают сердечные тропонины I и T. Для диагностики крупноочагового ИМ, каким, как правило, бывает ИМпST, достаточно чувствительность и МВ КФК. В последние годы предпочтительным считается определение на активности, а массы МВ КФК.

Преимущество МВ КФК – более раннее, чем у тропонинов, повышение в крови до диагностически значимого уровня. Рано поступает в кровь и такой биохимический маркер некроза миокарда, как белок, связывающий жирные кислоты

(БСЖК)², который может быть обнаружен уже через 2 часа от начала приступа, а в некоторых случаях и ранее. Вместе с тем, при использовании современных высокочувствительных тест-систем для определения сердечных тропонинов диагностически значимое повышение их уровня в крови можно определить уже через 3 часа от начала приступа, а повторный забор пробы еще через 3 часа позволяет получить диагностически значимый результат практически у всех больных, в том числе в ситуациях, когда в 1-й пробе уровень сердечного тропонина выше нормы и требуется исключить некоронарные причины его повышения (Приложение 5). Отрицательный тест на сердечный тропонин в сроки, когда ожидается его повышение, даже при стертой клинической картине и неопределенных изменениях ЭКГ позволяет исключить диагноз ИМ.

Важное свойство сердечных тропонинов – длительный период повышения концентрации в крови: до 10 суток для тропонина I и до 14 суток для тропонина T. Для целей диагностики повторных некрозов миокарда, если они развиваются в ближайшие 2 недели, могут быть использованы «короткие» маркеры: МВ КФК, миоглобин, БСЖК².

Использование общей КФК для диагностики ИМ не рекомендуется.

Позитивный результат определения биохимического маркера некроза миокарда – необходимый компонент комплексной диагностики ИМ. Вместе с тем, начало соответствующего лечения, в т.ч. реперфузионной терапии, не следует откладывать до подтверждения диагноза: оно должно быть начато немедленно, как только появятся необходимые критерии, например, достаточно выраженный подъем сегмента ST в определенных сроки после возникновения соответствующей клиники.

При взятии проб крови для определения биохимических маркеров некроза миокарда обязательно учитываются их изменения в динамике. Например, нормальная активность МВ КФК в пробе, полученной через 3 ч от начала приступа – ожидаемый факт, и он не отрицает диагноз развивающегося ИМ. Поэтому в течение первых суток анализы крови на биохимические маркеры некроза миокарда должны забираться неоднократно, например, с интервалом в 4–6 ч (это не относится к определению тропонинов). Причем определение концентрации тропонина или МВ КФК в пробе, взятой заведомо ранее того времени, когда можно ожидать их повышения, можно считать оправданным: это дает необходимую точку отсчета. При анализе повторных проб можно получить кривую, отражающую типичную картину повышения, а затем и снижения концентрации (активности) маркеров. Это необходимо не только для уточнения диагноза собственно ИМ, но также для выявления рецидива ИМ.

Концентрация сердечного тропонина в крови может повышаться не только при ИМ, но и при других поражениях сердца и даже внесердечных заболеваниях (Приложение 5). Более часто это наблюдается при использовании современных высокочувствительных тест-систем. Поэтому «золотое правило» – диагноз ИМ устанавливается на основании комплекса данных и с учетом клинической картины заболевания – сохраняет свою силу и при использовании таких маркеров некроза миокарда, как сердечные тропонины.

²Используется в Российской Федерации

5.7. Рентгенография органов грудной клетки

Всем больным ИМпST рекомендуется рентгеновское исследование грудной клетки непосредственно в БРИТ. Это исследование позволяет уточнить состояние органов грудной клетки, выявить сопутствующие заболевания и осложнения, которые могут повлиять на выбор лечебной тактики. Особенно велика роль рентгенографии в диагностике застоя в малом круге кровообращения, в т.ч. в той стадии, когда он не может быть диагностирован с помощью физикальных методов.

5.8. УЗИ

УЗИ сердца – важнейший дополнительный метод диагностики крупноочагового ИМ, особенно в стадии развития, когда исследование биохимических маркеров некроза миокарда еще неинформативно, а ЭКГ диагностика затруднена. Выявление локальных нарушений сократимости ЛЖ (а нередко и ПЖ) на фоне соответствующей клинической картины – важный признак очагового поражения миокарда. Следует помнить, что локальные нарушения сократительной функции желудочков сердца могут наблюдаться и при тяжелой ишемии, не приведшей к развитию некроза, например, при нестабильной стенокардии, а также в случае рубцового поражения после ранее перенесенного ИМ.

Велико значение УЗИ сердца для оценки функции и геометрии ЛЖ, а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз полости, разрывы сердца, нарушение функции клапанов, в частности, митральная регургитация, ИМ ПЖ, перикардит. Существенна роль УЗИ в диагностике расслоения аорты и ТЭЛА. Оценка динамики локальной и глобальной функции сердца помогает уточнить эффективность лечения и прогноз.

5.9. Радионуклидные методы

Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом – дополнительный метод диагностики, который показан для верификации некроза миокарда преимущественно в тех случаях, когда имеются существенные затруднения в интерпретации изменений ЭКГ в связи с наличием блокады ножек пучка Гиса, пароксизмальных нарушений сердечного ритма или признаков перенесенного в прошлом ИМ. Диагностика некроза миокарда с помощью сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом (технецием) основана на свойстве пирофосфата накапливаться в некротизированной ткани. Повышенное содержание радиоактивного ^{99m}Tc , определяемое с помощью гамма-камеры, обычно появляется через 12 ч от начала приступа и сохраняется в течение 10-14 суток, если процессы рубцевания протекают обычно. При их замедлении (у больных СД, при формировании аневризмы сердца и т.п.) «свечение» наблюдается значительно дольше (до нескольких месяцев) и может служить основанием для коррекции темпов физической реабилитации.

Некоторые радионуклидные препараты (^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI и пр.) позволяют оценить перфузию миокарда и могут быть использованы как для определения очагов некроза, так и жизнеспособного миокарда.

5.10. Мультиспиральная компьютерная томография. Магнитно-резонансная томография.

Компьютерная томография не относится к числу стандартных методов обследования в остром периоде ИМ. Однако, она может оказаться весьма полезной для дифференциальной диагностики, если другие методы недостаточно информативны (расслоение аорты, ТЭЛА, пневмоторакс, плеврит и пр.). Включение МСКТ с контрастированием коронарного русла в алгоритм обследования пациентов с острой болью в грудной клетке и низкой или промежуточной вероятностью ОКС (даже после исследования БМНМ и ЭКГ) приводит к существенному сокращению сроков диагностики и пребывания в стационаре.

МРТ – эффективный метод визуализации очагов некроза и фиброза в миокарде (исследование с гадолинием). МРТ – лучший метод для уточнения локализации и объема поражения даже при относительно небольших размерах очага (очагов) некроза. Он позволяет дифференцировать ишемическую или воспалительную (миокардиты) природу поражения. МРТ является эталонным методом трехмерной оценки морфологии и функции камер сердца, а также оценки клапанного аппарата. Дополнительное преимущество метода МРТ – отсутствие лучевой нагрузки. К сожалению, технические сложности его выполнения ограничивают его применение в самом остром периоде заболевания.

5.11. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ИМпST следует проводить с ТЭЛА, расслоением аорты, острым перикардитом, острым миокардитом, плевропневмонией, пневмотораксом, межреберной невралгией, заболеванием пищевода, желудка и 12-перстной кишки (язвенной болезнью), других органов верхних отделов брюшной полости (диафрагмальная грыжа, печеночная колика при желчно-каменной болезни, острый холецистит, острый панкреатит), тромбозом мезентериальных сосудов, стресс-индуцированной кардиомиопатией (синдром Такоцубо), опоясывающим лишаем.

Для ТЭЛА характерна внезапно возникшая одышка, которая не усугубляется в горизонтальном положении. Боль обычно локализуется в боковых отделах грудной клетки, часто связана с дыханием и может сопровождаться кровохарканьем. Во многих случаях имеются ФР тромбоза вен ног. Важны результаты ЭКГ, однако при локализации изменений в правых грудных отделах дифференциальная диагностика может представлять определенные трудности. Важную диагностическую информацию дает УЗИ. Как правило, отвергнуть наличие ТЭЛА позволяет невысокое содержание D-димера в крови. Наиболее информативны многодетекторная спиральная КТ с введением контраста и ангиография легочной артерии.

В дифференциальной диагностике ИМпST и *расслоения аорты* следует учитывать особенности болевого синдрома: многочасовой упорный болевой синдром, локализация боли по центру грудной клетки, в спине, распространение боли вниз по позвоночнику, а также выявление асимметрии пульса и АД на крупных сосудах, диастолического шума аортальной недостаточности, признаков внутреннего кровотечения (включая снижение уровня Hb и Ht). Часто само расслоение происходит на фоне значительного повышения АД. У многих

больных в анамнезе имеется АГ. Обязательно проведение рентгенографии грудной клетки, которая позволяет выявить аневризму восходящего отдела или дуги аорты, расширение средостения. Трансторакальная ЭхоКГ полезна в диагностике надклапанного расслоения и разрыва аорты, однако наиболее информативны чреспищеводное УЗИ, КТ, визуализация с использованием МРТ и ортография. При вовлечении в процесс расслоения аорты устьев КА возможно появление типичной картины ИМпST. Расслоение аорты или спонтанная диссекция КА – нередкий механизм возникновения ИМпST у беременных.

Дифференциальная диагностика ИМпST и *острого перикардита* основывается на анализе особенностей болевого синдрома (для перикардита характерна связь боли с дыханием, кашлем, положением тела), изменений ЭКГ – для перикардита типичны конкордантные подъемы сегмента ST и смещения сегмента PR в противоположную сторону от направления зубцов R, результаты ЭхоКГ. Важно установить соответствие между продолжительностью заболевания и характером повреждения миокарда (многоочасовой болевой синдром с подъемом сегмента STЭКГ при отсутствии признаков серьезного повреждения миокарда свидетельствует против остро возникшей стойкой окклюзии КА).

В последние годы описан синдром *стресс-индуцированной кардиомиопатии* (синдром Такоубо), в некоторых случаях на начальном этапе весьма напоминающий клинику ИМ с умеренными или тяжелыми болями в области сердца, иногда с выраженной сердечной недостаточностью (вплоть до картины шока). Обычно развивается вслед за эмоциональным или физическим стрессом. Изменения ЭКГ (в том числе ее динамика) менее характерны, чем при ИМпST, а уровень биохимических маркеров ниже ожидаемых, судя по нарушениям функции ЛЖ. Для дифференциального диагноза велика роль визуализирующих методов, в первую очередь УЗИ сердца. Для синдрома Такоубо характерно расширение и дисфункция апикальных отделов («баллонирование», форма кувшина) сердца и компенсаторной гиперкинезией базальных сегментов. Отличительная черта стрессорной кардиомиопатии – несоответствие локализации выраженных нарушений локальной сократимости зонам кровоснабжения миокарда той или иной коронарной артерии. При недостаточной информативности других методов, не следует откладывать проведение КАГ.

Боль *при плеврите* острая, режущая, ее интенсивность ме-

няется при дыхании. Отсутствуют ЭКГ, УЗ и другие признаки поражения сердца. Пневмоторакс обычно сопровождается острой болью в боковых отделах грудной клетки, имеет характерные физикальные признаки и диагностируется при рентгенографии. При межреберной невралгии боль, как правило, резкая, локализуется по ходу межреберных промежутков, связана с дыханием, положением тела, воспроизводится при пальпации и может сопровождаться локальной припухлостью или покраснением. При спазме пищевода может напоминать ишемическую и часто проходит после глотка холодной воды. Заболевания органов верхнего отдела брюшной полости обычно сопровождаются различными проявлениями диспепсии (тошнота, рвота) и болезненностью живота при пальпации. ИМ может имитировать прободная язва, поэтому при осмотре в обязательном порядке следует проводить пальпацию живота, обращая особое внимание на наличие симптомов раздражения брюшины. В дифференциальной диагностике указанных заболеваний важнейшее значение имеет ЭКГ, а также другие клинические, лабораторные и инструментальные методы, упомянутые выше.

5.12. Оценка размеров очага поражения

Современные методы оценки размеров очага поражения в клинических условиях дают лишь приблизительные результаты, особенно если пытаться оценить объем некротизированного миокарда в граммах. Более доступна полуколичественная оценка. При ЭКГ исследовании обращают внимание на количество отведений, в которых регистрируются признаки некроза миокарда, и в какой-то степени их выраженность («глубина» зубца Q). Для этой же цели используют серийное исследование биомаркеров некроза (МВ КФК) и об объеме поражений судят по максимуму содержания (активности) фермента или пользуются специальными формулами расчета по площади под кривой содержания (активности).

УЗИ сердца дает косвенное представление о величине очага поражения миокарда, однако на его результат могут влиять поражения сердечной мышцы, имевшие место ранее. Более точные данные могут быть получены с помощью таких методов как томография: МРТ и ПЭТ. Минус последних – относительно методическая сложность, которая реально позволяет оценивать размер очага поражения ретроспективно.

6. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ИМпST

Важнейшая характеристика ИМпST и других форм ОКС – быстрота развития патологического процесса и значительно более высокая вероятность возникновения опасных для жизни осложнений и летального исхода в первые минуты и часы заболевания. До 50% смертей от ОКС наступает в первые 1,5–2 ч от начала ангинозного приступа и большая часть этих больных умирает до прибытия бригады СМП. Существенная часть этих людей, умирающих чаще всего от первичной ФЖ, могла бы быть спасена, если бы рядом находился медицинский работник с электрическим дефибриллятором. Поэтому самые большие усилия должны быть предприняты, чтобы первая медицинская помощь была оказана больному как можно раньше, и чтобы объем этой помощи был оптимален.

Важнейший показатель, оказывающий влияние на эффективность лечения больных ИМпST, время от момента возникновения приступа до начала реперфузионной терапии (начало ТЛ или введение проводника в пораженную КА при первичном ЧКВ) – общая продолжительность ишемии. Он подразделяется на несколько периодов.

1) *Задержка больного*. Это время от появления первых симптомов заболевания до обращения за медицинской помощью. Во многих случаях позднее обращение – главная причина задержки с началом лечения. Для его сокращения желательно знакомить население с симптомами ОКС и объяснять порядок действий в этой ситуации. В первую очередь это относится к группе наиболее высокого риска (перенесшие ИМ,

страдающие ХИБС и пр.) и их родственникам.

2) *Системная задержка* – от обращения за медицинской помощью до начала реперфузионной терапии. В рамках этого отрезка выделяют: а) время доезда бригады «скорой медицинской помощи» (СМП) (обращение в СМП – оптимальный вариант не только потому, что он наиболее быстрый, но и потому, что бригада СМП может практически безотлагательно начать соответствующее лечение); б) время постановки предварительного диагноза. Считается, что от времени первого контакта с медицинским работником до регистрации ЭКГ не должно проходить более 10 мин, до времени начала лечения (если это ТЛТ) – не более 30 мин. Если планируется первичное ЧКВ, то его проведение оптимально в ближайшие 90 минут, а если речь идет о раннем периоде заболевания (первые 2 часа), то целевые сроки сокращаются до 60 минут. В стационарах с возможностью проведения первичного ЧКВ время от момента поступления до начала вмешательства не должно превышать 60 минут. Анализ сроков оказания помощи больным с ОКС – один из важнейших при оценке качества работы системы в целом. С целью уменьшения системной задержки при планируемом первичном ЧКВ важно, чтобы стационар был как можно скорее проинформирован о направлении туда соответствующего больного.

Каждая бригада СМП, в т.ч. фельдшерская, должна быть готова к проведению активного лечения больного ИМпСТ. Двухступенная система, когда при подозрении на ИМ линейная бригада СМП вызывает на себя «специализированную», которая, собственно, начинает лечение и транспортирует больного в стационар, ведет к неоправданной потере времени. В крупных городах может быть 1-2 бригады СМП, выполняющие консультативные функции, но основные задачи по лечению и транспортировке этих больных лежат на обычных линейных бригадах.

Любая бригада СМП, поставив диагноз ОКС, определив показания и противопоказания к соответствующему лечению, должна купировать болевой приступ, начать анти тромботическое лечение, включая введение тромболитиков (если в течение ближайших 1,5-2-х часов невозможно проведение первичного ЧКВ), а при развитии осложнений – необходимую терапию, включая мероприятия по сердечно-легочной реанимации. Схема лечения неосложненного ИМпСТ на догоспитальном этапе представлена в Приложении 6.

Необходимо как можно быстрее транспортировать больного в ближайшее специализированное учреждение, в котором будет уточнен диагноз и продолжено лечение.

Таким образом, лечение больного ИМпСТ представляет собой единый процесс, начинающийся на догоспитальном этапе, продолжающийся в стационаре и после выписки из него. Для этого бригады СМП, стационары, куда поступают больные с ОКС и амбулаторные учреждения, принимающие их после выписки, должны работать по единому алгоритму, основанному на единых принципах диагностики, лечения и единому пониманию тактических вопросов.

Бригады СМП в каждом населенном пункте должны иметь четкие инструкции, в какие стационары необходимо транспортировать больных ИМпСТ или с подозрением на ИМпСТ. Врачи этих стационаров при необходимости оказывают СМП соответствующую консультативную помощь в сложных и спорных случаях. Фельдшерские бригады СМП могут передать в стационар (или другой консультативный пункт) ЭКГ для уточнения диагностики или, например, решения вопроса о проведении ТЛТ.

Персонал бригад СМП должен пройти подготовку по диагностике и лечению больных с ОКС.

Каждая линейная бригада СМП должна быть оснащена необходимым оборудованием, в т.ч.:

1. Портативный ЭКГ с автономным питанием;
2. Портативный аппарат для ЭИТ с автономным питанием и желательной возможностью контроля за ритмом сердца с собственных электродов;
3. Набор для проведения сердечно-легочной реанимации, включая аппарат для проведения ручной ИВЛ;
4. Оборудование для инфузионной терапии, включая приспособления для точного дозирования лекарств;
5. Набор для установки в/в катетера;
6. Кардиомонитор;
7. ЭКС;
8. Удобные носилки с приспособлением для перекладывания тяжелобольных;
9. Система для дистанционной передачи ЭКГ;
10. Система мобильной связи;
11. Отсос;
12. Аппаратуру общего освещения и освещения операционного поля.

Лекарства, необходимые для базовой терапии больных ИМпСТ (в соответствии с настоящими рекомендациями), целесообразно иметь в специальной упаковке.

Вторая составная часть системы оказания помощи больным с ОКС – стационар. Необходимо, чтобы абсолютное большинство больных поступало в крупные специализированные центры, в которых может быть круглосуточно обеспечена диагностика и лечение больных ИМпСТ с использованием всех современных методов, включая эндоваскулярные вмешательства. Создание таких центров (городских и межрайонных) оправдано с организационной и экономической точек зрения, если население региона, из которого происходит госпитализация, составляет ≈ 500 тыс. Если больной поступает в стационар, не имеющий базы для эндоваскулярных вмешательств, нужно приложить максимум усилий для его быстрого перевода в учреждение с возможностями для выполнения ЧКВ, независимо от выбранной стратегии реперфузионного лечения специализированным транспортом и в соответствующие сроки.

Стационарное лечение больных ИМпСТ в остром периоде заболевания проводится в БРИТ.

6.1. БРИТ для коронарных больных

Чем меньше прошло времени после начала ангинозного приступа, тем выше вероятность осложнений ИМ. Вместе с тем, успешное вмешательство при первичной ФЖ возможно лишь, если оно начато в ближайшие 1-2 мин. Этот же принцип – чем раньше диагностировано осложнение, чем раньше начато его лечение, тем лучше результат – справедлив при ИМ и для других клинических ситуаций. Поэтому в наиболее опасный период большой ИМ должен находиться в условиях интенсивного контроля за основными физиологическими параметрами (ритм сердца, состояние гемодинамики и т.п.), в которых возможна не только своевременная диагностика, но и эффективное лечение. Это обеспечивается соответствующим диагностическим и лечебным оборудованием, сконцентрированным в специально отведенном помещении, и высококвалифицированным дежурным персоналом. Такие

подразделения получили название блоков реанимации и интенсивной терапии (БРИТ) для коронарных больных. В настоящее время БРИТ кроме собственно палат, где размещаются больные, имеют ряд других функциональных помещений для дежурного персонала, для хранения аппаратуры, санитарные комнаты и пр., отдельные помещения для проведения некоторых манипуляций, включая внутрикоронарные вмешательства, диагностические процедуры и пр.

БРИТ является функциональным подразделением отделения неотложной кардиологии, в состав которого входят и обычные палаты, где больные ИМ проходят последующее лечение и начальный этап реабилитации.

Соотношение между количеством коек в БРИТ и в обычных палатах отделения 1:4-5.

Количество коек в БРИТ в основном определяется величиной популяции в зоне охвата медицинского учреждения. В среднем это 6 коек на 200 тыс. населения, однако международные эксперты предлагают иметь 4-5 коек на 100 тыс. населения. По организационным и экономическим причинам при прочих равных условиях оправдана организация БРИТ с количеством коек от 6 и более. Большой поток больных, требующий развертывания 20-24 и более коек БРИТ, делает оправданным организацию круглосуточного дежурства специалистов для проведения экстренных внутрикоронарных вмешательств и других сложных диагностических и лечебных процедур.

В стационарах, не имеющих специализированного отделения неотложной кардиологии, в которые невелика, больные ИМ (или подозрением на него) могут поступать в отделения реанимации широкого профиля с тем, что если имеются или появляются показания к какому-то лечению, которое может быть осуществлено только в специализированном стационаре, больной туда будет переведен. Безусловное преимущество за госпитализацией в специализированный стационар, если это не сопряжено с неприемлемой потерей времени.

6.1.1. Расположение и планировка БРИТ

Больной с ОКС, доставленный в стационар, должен как можно скорее поступить в БРИТ, минуя этап предварительного осмотра в приемном отделении, а если необходимость в проведении первичной ТАБ очевидна, то напрямую направляться в рентген-операционную, минуя БРИТ. Оптимальный вариант, если машина СМП доставит больного непосредственно на территорию отделения неотложной кардиологии в специально подготовленное, отапливаемое помещение, расположенное рядом с БРИТ.

Возможны различные варианты планировки БРИТ. Он должен иметь один или несколько постов, осуществляющих постоянный контроль за основными физиологическими параметрами больных по экранам мониторов. Желательно, чтобы каждый из больных БРИТ находился в зоне прямого визуального контроля персонала. Целесообразно, чтобы каждый больной в БРИТ находился в изолированной палате. Площадь каждой палаты должна позволять расположить в ней разнообразное оборудование (монитор, дефибриллятор, аппараты для ИВЛ, контрпульсации, ЭКГ, УЗИ и т.п.), а также обеспечить возможность работы до 4-5 человек персонала одновременно. Согласно международным стандартам она не может быть <25 м².

Задачи, стоящие перед персоналом БРИТ в зависимости от состояния поступающих больных, неодинаковы. В одних

случаях речь идет собственно об интенсивном лечении и контроле, например, когда течение ИМ осложняется острой СН. В других, при ИМ, протекающем без осложнений или после стабилизации состояния, лечение менее интенсивно, и контролируется меньшее количество параметров. В-третьих, больные должны находиться под контролем до уточнения диагноза. Поэтому считается оправданным в границах БРИТ выделить несколько зон в зависимости от степени интенсивности контроля. Наиболее тяжелые больные помещаются в зону (палату) собственно интенсивной терапии. Желательно, чтобы каждая койка в этой зоне обеспечивала возможность контроля не только за ЭКГ, но и за основными параметрами гемодинамики, содержанием кислорода в крови и пр., была обеспечена оборудованием для длительной ИВЛ и т.п. Менее тяжелые больные, состояние которых стабилизируется, больные, у которых диагноз ОКС уточняется, могут находиться в другой зоне относительно менее интенсивного контроля (контроль «промежуточной» интенсивности).

6.1.2. Оборудование БРИТ

1. Система для мониторингового наблюдения за основными физиологическими параметрами больного, состоящая из прикроватных мониторов по числу коек в БРИТ, центрального пульта, на который выводятся все контролируемые показатели от каждого больного в цифровой и аналоговой форме. Желательно, чтобы было можно зарегистрировать показатели на бумажном или электронном носителе, как на центральном посту, так и непосредственно у кровати каждого больного, а экраны с данными больных дублировались в комнате дежурных врачей.

Мониторная система должна обеспечивать не только визуальный, но и автоматический контроль и выдавать сигнал тревоги при выходе контролируемых показателей за заданные пределы.

Количество контролируемых параметров (т.е. набор модулей) каждого прикроватного монитора может колебаться в зависимости от состояния больного и объема решаемых задач.

2. Электрические дефибрилляторы (1 на 2 койки собственно интенсивного контроля и 1 на 3-4 койки в зоне контроля промежуточной интенсивности).

3. Оборудование для длительной ИВЛ (не менее 2-х аппаратов при количестве коек в БРИТ до 12).

4. Функциональные кровати (все). Из них не менее 2-х (при количестве коек в БРИТ до 12) должны быть оборудованы противопролежневыми матрасами.

5. Централизованная система подвода кислорода и вакуума.

6. ЭКС и наборы электродов для трансвенозной эндокардиальной и наружной (чрескожной) стимуляции сердечных сокращений.

7. ЭКГ.

8. Передвижной рентгенографический аппарат.

9. Рентгеновский аппарат с электронно-оптическим преобразователем и монитором.

10. Два аппарата для УЗИ сердца (один из них передвижной).

11. Лабораторное оборудование. Оптимально, если наиболее востребованные анализы могут быть произведены непосредственно в БРИТ.

12. Инфузионные насосы (4 на каждую койку собственно интенсивного контроля и 1-2 на каждую койку для контроля

промежуточной интенсивности).

13. Наборы для интубации трахеи.

14. Мобильный реанимационный набор, включающий аппарат для ручной ИВЛ.

15. Система связи с бригадами СМП.

16. Наборы и приспособления для малых хирургических вмешательств (артерио- и веносекция и -пункция, трахеостомия и т.п.).

17. Приспособление для взвешивания тяжелобольных.

18. Каталки, включая кресла-каталки, приспособления для перекладывания тяжелобольных.

19. Аппарат для вспомогательного кровообращения (контрпульсации).

20. Достаточное количество электрических розеток с заземлением (10-12 шт.), в т.ч. обеспечивающих работу рентгеновских аппаратов.

В каждой палате должна быть подводка воды с удобной раковиной и арматурой. Хотя бы в 2-х помещениях БРИТ полезно иметь подводку воды, подходящей для диализа.

6.1.3. Персонал БРИТ

Старший врач БРИТ (1 ставка), старшая медицинская сестра БРИТ (1 ставка), не менее 2 одновременно дежурящих врачей (9 ставок) в БРИТ до 12 коек.

В крупных центрах, в которые идет госпитализация из районов с населением 500 тыс. и более, необходимо постоянное дежурство бригады (врач + операционная сестра + технический помощник), обеспечивающей проведение диагностических и лечебных внутрисосудистых вмешательств.

Специально подготовленные медицинские сестры, владеющие техникой работы с оборудованием БРИТ и знакомые с основными принципами ведения больных с ОКС и сердечно-легочной реанимации – важная составляющая коллектива БРИТ. Международные нормативы рекомендуют, чтобы постоянно работало не менее 1 медицинской сестры на 1-2 койки собственно интенсивного контроля (для больных, находящихся на длительной ИВЛ или вспомогательном кровообращении – 1 медицинская сестра на 1 больного) и 1 медицинская сестра на 3-6 коек контроля промежуточной интенсивности.

Кроме того, необходимы сестра-хозяйка, рентгенолаборант (возможность вызова круглосуточно), санитарки, инженер по медицинскому оборудованию.

6.1.4. Некоторые вопросы организации работы БРИТ

Сортировка больных с диагнозом ИМпST, поступающих в стационар, осуществляется в соответствии со спецификой лечебного учреждения, на основе диагноза врача бригады СМП, наличия у больного соответствующих изменений ЭКГ, оценки тяжести его состояния.

Обследование и подготовка к проведению лечебных мероприятий ускоряются, если основные сведения о больном врач бригады СМП передает с помощью мобильной связи дежурному персоналу БРИТ еще до прибытия бригады в стационар. Это способствует выполнению ориентировочных нормативов, принятых в настоящее время для реперфузионной терапии. Бригада СМП сообщает дежурному врачу БРИТ наиболее существенные анамнестические сведения о больном, диагностические предположения, оценку состояния, данные о прове-

денном лечении и его результатах, и передает документацию, включая ЭКГ. Врач стационара осуществляет диагностический поиск на основании полученной информации, физического обследования и регистрации ЭКГ. Безотлагательно делаются заборы проб крови для исследования биохимических показателей, включая маркеры некроза миокарда, электролиты, креатинин, и клинического анализа. Диагностический потенциал этих исследований реализуется позже и план неотложных лечебных мероприятий составляется до получения их результатов. В случаях, когда ЭКГ малоинформативна, существенные данные можно получить с помощью УЗИ сердца. Его рекомендуется провести незамедлительно и в диагностически ясных случаях для уточнения функционального состояния сердца.

В зависимости от ситуации больной может быть:

- оставлен в БРИТ для продолжения лечения;
- немедленно переведен в кабинет ангиографии для проведения КАГ и, возможно, ЧКВ;
- направлен в зону контроля промежуточной интенсивности до уточнения диагноза или немедленно направлен с этой же целью в соответствующие диагностические подразделения (например, при подозрении на расслоение аорты и т.п.);
- переведен в другие подразделения в соответствии с уточненным диагнозом;
- выписан домой.

Практически одновременно с регистрацией ЭКГ и забором проб крови начинается мониторинг за основными физиологическими параметрами. В первую очередь больного подсоединяют к аппаратуре, обеспечивающей контроль за ритмом сердца в реальном масштабе времени. Выбор остальных параметров для динамического наблюдения определяется состоянием больного и возможностями лечебного учреждения. Налаживают постоянный доступ к венозному руслу для введения лекарств и забора проб крови. Учитывая высокую вероятность применения активной антитромботической терапии, не рекомендуется использовать для этой цели некомпрессируемые сосуды (в частности, подключичные вены). Последовательность остальных диагностических, контрольных и лечебных мероприятий определяется состоянием больного, предшествующим лечением и его результатами, необходимостью уточнения диагноза и выработанным планом дальнейшего лечения.

Если диагноз ИМпST представляется достоверным, а лечение на догоспитальном этапе было адекватным, принимается решение о проведении (продолжении) реперфузионной терапии, предпринимают соответствующие организационные шаги в зависимости от принятого плана лечения – проведение ее на месте или экстренный перевод в другой стационар (более подробно о выборе тактики реперфузионной терапии в разделе 9).

Если диагноз ИМпST остается сомнительным, необходимо углубить диагностический поиск прежде, чем принимать ответственные решения по лечению. В подобной ситуации выполнение диагностической ангиографии может стать ключевым элементом дифференциальной диагностики с возможностью быстрой организации реперфузионной терапии при подтверждении окклюзии коронарной артерии.

Мониторинг ритма и ЭКГ проводится непрерывно в течение всего времени пребывания больного в БРИТ. Основные физиологические параметры должны фиксироваться в истории болезни каждые 90 мин (или при любом существен-

ном изменении) до стабилизации состояния и каждые 4-6 ч после стабилизации в течение всего периода пребывания в БРИТ.

Повторно регистрируется стандартная ЭКГ. В первые сутки с интервалами в 6-9 ч, на 2-е и 3-и сутки – не менее 1 раз в день. Дополнительная регистрация ЭКГ необходима для контроля за результатами реперфузионной терапии: при ТЛТ – до ее начала, через 60, 90 и 180 мин; при ЧКВ – до процедуры и через 30 мин после ее окончания. ЭКГ необходимо зарегистрировать при всех существенных изменениях в состоянии больного, например, при повторении ангинозного приступа.

Обязательное лабораторное обследование:

- Клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов: при поступлении и как минимум на 2-е сутки. На фоне лечения гепарином, в том числе низкомолекулярным, подсчет числа тромбоцитов следует осуществлять ежедневно. При использовании антикоагулянтов Hb и Ht следует определять ежедневно. При необходимости (изменения в состоянии больного, подозрение на кровотечение, применение блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и т.п.) клинический анализ крови или отдельные его компоненты контролируются повторно, как правило, в режиме cito! (например, исследование Hb, количества эритроцитов, Hti т.п.).

- Биохимический анализ крови с определением электролитов (калий, натрий, магний), креатинина, глюкозы, АСТ, АЛТ, билирубина, белка. Для оценки риска неблагоприятного исхода и геморрагических осложнений необходимо рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации (методика расчета в Приложении 9).

- Биохимические маркеры некроза миокарда исследуются

повторно. При очевидном ИМпST исследование тропонинов добавляет мало диагностической информации.

- Газы крови по необходимости.

Кроме вышеперечисленного в первые часы после госпитализации рекомендуется произвести УЗИ сердца, сделать рентгеновский снимок органов грудной клетки, общий анализ мочи. Необходимо контролировать поступление жидкости в организм и величину диуреза. Следует также хотя бы визуальное контролировать кал (возможность кровотечения, особенно при использовании антикоагулянтов и ТЛТ).

6.1.5. Длительность пребывания в БРИТ

Длительность пребывания в БРИТ определяется диагнозом, состоянием больного и временем, прошедшим от начала заболевания. Если диагноз ИМ не подтверждается, в частности, если через 12 ч после начала приступа (через 3 часа при использовании высокочувствительных тестов) содержание сердечных тропонинов в крови нормально, приступы ишемии не повторяются или диагноз ОКС отвергается вообще, больной может быть переведен из БРИТ. Больные, у которых на протяжении последних 12 ч ситуация стабильна, нет осложнений (отсутствуют рецидивы ишемии миокарда, признаки СН, аритмий, сопровождающихся нарушением гемодинамики) и – особенно – после успешной реваскуляризации могут быть переведены в зону контроля промежуточной интенсивности, а через 24 ч – в обычную палату отделения. Средние сроки пребывания в БРИТ больных ИМпST 2-3 суток.

7. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ (ПРОГНОЗА) БОЛЬНОГО В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Оценка тяжести состояния (риска неблагоприятного исхода) необходима не только для уточнения прогноза заболевания, но и для выработки тактики лечения, сроков пребывания в БРИТ, длительности пребывания в стационаре. Риск больного ИМ в период госпитализации необходимо постоянно пересматривать и уточнять в зависимости от изменений состояния и результатов обследования. Он определяется множеством факторов, среди них:

1. Демографические показатели. Так, летальность напрямую зависит от возраста больного. Она значительно выше у пожилых, а после 80 лет особенно высока. Заболевание более неблагоприятно протекает у женщин.

2. Состояние больного до настоящего приступа, в частности, наличие сопутствующих заболеваний. Значительно ухудшает прогноз сопутствующий СД, почечная недостаточность и т.п. Он хуже при повторных ИМ, у лиц с ХСН. У лиц с малой МТ (<70 кг) выше вероятность геморрагических осложнений и т.п.

3. Размеры, локализация, осложнения ИМ. Например, прогноз при ИМпST передней локализации хуже, чем при нижней. ИМпST нижней локализации с сопутствующим поражением ПЖ протекает тяжелее, чем нижний ИМ без вовлечения ПЖ. При прочих равных условиях, чем больше размер очага некроза, тем выше вероятность развития СН и неблагоприятного исхода.

Любые осложнения ИМпST ухудшают прогноз. Особенно неблагоприятны с прогностической точки зрения кардиоген-

ный шок, острая митральная регургитация, обусловленная ИМ и/или разрывом папиллярной мышцы, прочие внутренние разрывы сердца, полная поперечная блокада при ИМ передней локализации, рецидивирующие пароксизмы устойчивой ЖТ, повторяющаяся ФЖ.

4. Время, прошедшее от начала ангинозного приступа. В раннем периоде ИМ все больные относятся к группе высокого риска (этим, в основном, и диктуется необходимость их пребывания в БРИТ). Чем позднее начато лечение, тем меньше его эффективность и хуже прогноз. В особенно жесткой зависимости от фактора времени находятся результаты лечения первичной ФЖ и реперфузионной терапии.

5. Осложнения, обусловленные ятрогенными воздействиями, возникшие в процессе лечения, или безуспешность врачебных манипуляций. Геморрагические осложнения как следствие агрессивной антитромботической терапии (особенно геморрагический инсульт) резко ухудшают прогноз. Отсутствие ЭКГ критериев реперфузии в совокупности с сохраняющимися признаками ишемии миокарда делает летальный исход более вероятным, чем после успешного восстановления коронарного кровотока и т.д.

При прочих равных условиях, чем выше риск неблагоприятного исхода, тем более активное лечебное вмешательство оправдано.

В группу низкого риска в ранний период ИМпST относят больных, у которых размеры ИМ относительно невелики, а

само заболевание протекает без осложнений. Значительно лучше прогноз при раннем и успешном восстановлении коронарного кровотока.

Предложено несколько индексов для прогнозирования течения ИМпST, которые позволяют оптимизировать подход к стратификации риска в ранние сроки заболевания. Например, индекс, предложенный группой TIMI (Приложение 9). Наиболее информативной на сегодняшний день представляется шкала GRACE, позволяющая оценить риск смерти или суммы случаев смерти и повторного ИМ в период госпитализации и на протяжении в ближайшие 6 месяцев на основании данных,

полученных при поступлении в стационар, а также риск смерти или суммы случаев смерти и повторного ИМ в ближайшие 6 месяцев при использовании данных, доступных при выписке (с учетом проведенного лечения). Существует усовершенствованная шкала GRACE (GRACE 2,0), позволяющая оценить в том числе более отдаленный прогноз заболевания, а также шкала "mini-GRACE" для оценки прогноза в случаях, когда уровень креатинина и/или класс по Killip еще не известны. Соответствующие калькуляторы размещены в Интернете на сайте <http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>.

8. ЛЕЧЕНИЕ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

8.1. Обезболивание. Седативная терапия

Быстрое и полное устранение болевого синдрома, приводящего к увеличению симпатической активности, и мучительного субъективно – важнейшая составляющая раннего лечения ИМ.

Если ангинозный приступ не ослабевает через несколько минут после прекращения действия провоцирующего фактора (физическая нагрузка) или если он развился в покое, больному следует принять нитроглицерин в дозе 0,4-0,5 мг в виде таблеток под язык или аэрозоля (спрея). Если симптомы не исчезают через 5 мин, а препарат удовлетворительно переносится, рекомендуется использовать его повторно. Если боль в грудной клетке или дискомфорт, расцениваемый как ее эквивалент, сохраняются в течение 5 мин после повторного приема нитроглицерина, необходимо немедленно вызвать СМП и снова принять нитроглицерин. Исключение может быть сделано только для случаев, когда для купирования ангинозного приступа у данного больного обычно требуется прием нескольких доз нитроглицерина и при условии, что выраженность и продолжительность болевого синдрома не изменились.

Сохранение ангинозного приступа после использования короткодействующих нитратов – показание для введения наркотических анальгетиков. Их следует вводить только в/в. Средством выбора является морфин (кроме документированных случаев гиперчувствительности к препарату). Помимо обезболивания морфин способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина гидрохлорида или сульфата разводят как минимум в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия или дистиллированной воды. Первоначально следует ввести в/в медленно 2-4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5-15 мин по 2-4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

При использовании морфина возможны следующие осложнения:

- выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в вводится

0,9% раствор хлорида натрия или другие плазмозекспандеры. В редких случаях – прессорные препараты;

- выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином (в/в 0,5-1,0 мг);
- тошнота, рвота; устраняется производными фенотиазина, в частности, метоклопрамидом (в/в 5-10 мг);
- выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном (в/в 0,1-0,2 мг, при необходимости повторно каждые 15 мин), однако при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.

Опиаты могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочеиспускание, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы.

Применять лекарственные средства для профилактики осложнений наркотических анальгетиков не следует.

Предложены также другие способы обезболивания, в частности, сочетание наркотического анальгетика фентанила с нейролептиком дроперидолом (дегидробензоперидолом). Первоначальная доза фентанила, как правило, составляет 0,05-0,1 мг, дроперидола 2,5-10 мг (в зависимости от уровня АД). При необходимости препараты вводятся повторно в более низких дозах.

Уменьшению болевого синдрома способствуют быстрое восстановление проходимости КА, кровоснабжающей зону ИМ, устранение гипоксемии, использование нитратов и β-адреноблокаторов.

Для уменьшения страха обычно достаточно создать спокойную обстановку и ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении могут потребоваться транквилизаторы (например, диазепам в/в 2,5-10 мг). Важное значение для эмоционального комфорта больного имеет соответствующий стиль поведения персонала, разъяснение диагноза, прогноза и плана лечения.

У больных с сохраняющимся беспокойством и нарушенным поведением, а также симптомами отмены при никотиновой зависимости разумно использовать транквилизаторы (минимальные дозы производных бензодиазепина на ограниченный период времени). При тяжелых симптомах, связанных с отменой никотина, может потребоваться заместительная терапия. При возбуждении и делирии достаточно эффективно и безопасно в/в введение галоперидола. Изменение восприятия, особенно после введения фибринолитика, подозрительно в отношении внутричерепного кровоизлияния, которое следует исключить до применения седативных препаратов.

При беспокойстве и депрессии, сохраняющихся несмотря

на психологическую поддержку медперсонала и общение с посетителями, может потребоваться консультация специалиста и специфическое медикаментозное лечение.

8.2. Кислородотерапия

Дыхание кислородом через носовые катетеры со скоростью 2-8 л/мин показано при артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом менее 95%), острой СН. При тяжелой СН, отеке легких или механических осложнениях ИМпСТ для коррекции выраженной гипоксемии могут потребоваться различные способы поддержки дыхания, включая интубацию трахеи с ИВЛ.

Убедительных свидетельств пользы от применения кислорода у больных с неосложненным ИМпСТ нет.

8.3. Органические нитраты

Органические нитраты – в первую очередь нитроглицерин – средство уменьшения ишемии миокарда. Нитроглицерин – мощный вазодилататор. Поэтому его можно использовать для устранения или уменьшения выраженности ишемии миокарда, снижения повышенного АД и лечения СН. При сохраняющейся ишемии миокарда (повторные ангинозные приступы), АГ или застойной СН инфузию нитратов можно продлить до 24-48 ч и более. Убедительных свидетельств в пользу применения нитратов при неосложненном течении ИМпСТ нет.

Нитроглицерин быстро и эффективно действует при применении внутрь (стандартные таблетки по 0,4 мг под язык с интервалом 5 мин). Может использоваться также аэрозоль (спрей) нитроглицерина в той же дозе и с теми же интервалами. Однако, как можно скорее следует наладить в/в инфузию, т.к. именно при этом способе введения легче подобрать индивидуальную дозировку препарата. Критерий адекватно подобранной скорости введения (дозировки) – уровень САД, который может быть снижен на 10-15% у нормотоников и на 25-30% у лиц с АГ, но не ниже 100 мм рт. ст. Обычная начальная скорость введения препарата 10 мкг/мин. При ее неэффективности скорость инфузии увеличивается на 10-15 мкг/мин каждые 5-10 мин, пока не будет достигнут желаемый эффект.

Снижение САД <90-95 мм рт. ст., развитие бради- или тахикардии свидетельствует о передозировке. В этом случае введение нитроглицерина следует приостановить. Т.к. период полужизни препарата короток, АД, как правило, восстанавливается в течение 10-15 мин. Если этого не происходит, следует предпринять стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу (приподнять нижние конечности; в более упорных случаях возможно в/в введение 0,9% раствора хлорида натрия, других плазмозаксепандеров и даже прессорных аминов). Если артериальная гипотензия препятствует применению надлежащих доз β-адреноблокаторов или ИАПФ, от применения нитратов можно отказаться.

При длительной инфузии может развиться толерантность к нитроглицерину. Наиболее реальный путь борьбы с ней – увеличение скорости введения. Если достичь целевого уровня снижения АД не удается, даже увеличив скорость инфузии до 200 мкг/мин, от введения препарата следует отказаться.

Противопоказания для нитратов при ИМпСТ: артериальная гипотензия (САД <90-95 мм рт. ст.); выраженная индуцированная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин) или тахикардия (ЧСС

>100 уд/мин у больных без выраженного застоя в легких), ИМ ПЖ, прием ингибиторов фосфодиэстеразы V в предыдущие 48 ч.

8.4. Антиагреганты

АСК. АСК обладает доказанным положительным влиянием на летальность и частоту повторного ИМ, начиная с ранних сроков заболевания. Поэтому все больные с подозрением на ИМпСТ, не имеющие противопоказаний и в предыдущие несколько суток регулярно не принимавшие АСК, должны как можно быстрее принять таблетку, содержащую 250 мг действующего вещества. Препарат быстрее всасывается при разжевывании. Со следующих суток показан неограниченно длительный (пожизненный) прием АСК внутрь в дозе 75-100 мг 1 раз/сут. Действие таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, наступает медленно, поэтому они не подходят для раннего лечения ИМпСТ (если доступны только они, таблетку следует обязательно разжевать). Способность забуференных или покрытых кишечнорастворимой оболочкой таблеток АСК реже вызывать желудочно-кишечные кровотечения, не доказана. При невозможности приема АСК внутрь возможно ее в/в введение, при этом с учетом фармакологических особенностей препарата при данном способе введения может быть достаточно дозы 80-150 мг.

АСК следует использовать с осторожностью при заболеваниях печени, она противопоказана при аллергии или непереносимости, обострении язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, продолжающемся серьезном кровотечении, геморрагических диатезах.

Блокаторы P2Y12 рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату. У всех больных, не имеющих противопоказаний, независимо от проведения реперфузионной терапии (кроме случаев, когда необходима срочная операция КШ) в добавление к АСК должны использоваться блокаторы P2Y12 рецептора тромбоцитов.

Клопидогрел. Действие клопидогрела развивается медленно. Для ускоренного проявления эффекта целесообразно начинать лечение как можно раньше с нагрузочной дозы. Обычная величина нагрузочной дозы составляет 300 мг; при планирующемся первичном ЧКВ ее следует увеличить до 600 мг. Оправданность применения нагрузочной дозы у лиц старше 75 лет, которым не предполагается проведение первичного ЧКВ, не установлена (рекомендуемая величина первой дозы клопидогрела в этих случаях – 75 мг). Очевидно, у больных, не получающих реперфузионного лечения, можно использовать нагрузочную дозу 300 мг, хотя клинических данных для подтверждения этого мнения нет. Поддерживающая доза клопидогрела – 75 мг 1 раз/сут. После первичного ЧКВ со стентированием для снижения частоты неблагоприятных исходов и предупреждения тромбоза стента на 2-7-е сутки можно рассмотреть возможность применения клопидогрела в дозе 150 мг 1 раз/сут, однако этот подход сопряжен с повышенной опасностью крупных кровотечений.

При одновременном применении АСК и клопидогрела перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами клопидогрел следует отменить за 5-7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.

Клопидогрел может использоваться вместо АСК, когда ее применение невозможно из-за аллергии или выраженных же-

лудочно-кишечных расстройств в ответ на прием препарата.

При применении клопидогрела у ряда больных степень угнетения функциональной активности тромбоцитов оказывается ниже желаемой, что сопряжено с повышенным риском возникновения тромбоцитарных осложнений (прежде всего – тромбоза стента). Целесообразность выявления подобных больных с помощью генетического тестирования или определения агрегации тромбоцитов, а также роль коррекции лечения на основании результатов подобного тестирования (в частности, переход на тикагрелор или прасугрел) продолжают уточняться.

Тикагрелор. Тикагрелор показан только при планируемой первичном ЧКВ. Подробности изложены в разделе 9.10. Перейти на прием тикагрелора (дать нагрузочную дозу) можно и у больных, получивших клопидогрел. Прием тикагрелора не исключает возможность применения блокаторов ГП IIb/IIIa при выполнении ЧКВ.

При одновременном применении АСК и тикагрелора перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами тикагрелор следует отменить за 5-7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.

Прасугрел. В настоящее время имеются данные о применении прасугрела только после предварительной КАГ, при ЧКВ со стентированием (первичной или выполняемой как минимум через 24 часа после введения фибрин-специфичного тромболитика и 48 часов после введения стрептокиназы). Подробности изложены в разделе 9.10. Применение прасугрела у больных, получивших клопидогрел, а также догоспитальное начало приема препарата не изучены. Прием прасугрела не исключает возможность применения блокаторов ГП IIb/IIIa при выполнении ЧКВ.

При одновременном применении АСК и прасугрела перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами прасугрел следует отменить за 7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.

Блокаторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов. Блокаторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов используются у больных с ИМнST только при ЧКВ. Подробности изложены в разделе 9.10.

Применение блокаторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов сопряжено с увеличением риска крупных кровотечений; возможно также возникновение тромбоцитопении. Уровень Hb, Ht и число тромбоцитов следует определить исходно, через 2, 6, 12, 24 ч от начала введения препарата. При снижении числа тромбоцитов <100000 в мм³ может потребоваться отмена антитромботической терапии, <50000 в мм³ – инфузия тромбоцитарной массы.

8.5. Парентеральное введение антикоагулянтов

Парентеральное введение антикоагулянтов следует использовать у всех больных ИМнST, не имеющих противопоказаний. Выбор лекарственного средства и длительности его введения определяется подходом к реперфузионному лечению и риском возникновения клинически значимых кровотечений. Во всех случаях необходимо обеспечить надлежащую преемственность лечения, избегая неоправданной смены препаратов.

НФГ. При ИМнST НФГ применяется во время ЧКВ, при ТЛТ,

для профилактики и лечения артериальных или венозных тромбозов и ТЭ.

Во время ЧКВ НФГ вводят в/в болюсами, добиваясь поддержания определенных значений АВС (Приложение 12).

Как сопроводжение ТЛТ НФГ используется в течение 24-48 ч. При этом первоначально вводят в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ) и начинают постоянную в/в инфузию с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч). В последующем дозу НФГ подбирают, ориентируясь на значения АЧТВ, которое должно находиться в диапазоне 50-70 секунд или превышать ВГН для лаборатории конкретного лечебного учреждения в 1,5-2 раза. Чтобы уменьшить риск серьезных кровотечений, в начале лечения важно контролировать АЧТВ достаточно часто (через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата). Подобное краткосрочное применение НФГ уступает в эффективности более длительному подкожному введению эноксапарина и в настоящее время применяется в основном у больных с тяжелой почечной недостаточностью, высоким риском кровотечений.

Те же дозы применяются для профилактики кардиоэмболических осложнений и лечения артериальных или венозных тромбозов и ТЭ. Необходимость в этом возникает при наличии тромба в полости ЛЖ, при предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, ФП/ТП, механических и в отдельных случаях биологических протезах клапанов сердца (если больной не продолжает принимать антагонисты витамина К). Если необходимо длительное использование антикоагулянтов, в ближайшие дни следует перейти на пероральный прием антагониста витамина К (Приложение 13).

При необходимости профилактики венозных тромбозов и ТЭ рекомендуется доза 5000 ЕД 2-3 раза/сут, которую вводят во время госпитализации до прекращения постельного режима (если нет необходимости в применении более высоких доз антикоагулянтов по другим показаниям).

НМГ. При лечении ИМнST применяется эноксапарин.

Первичное ЧКВ может быть выполнено после в/в введения болюса эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг. По эффективности и безопасности этот подход как минимум не уступает использованию НФГ.

При ТЛТ наиболее эффективно длительное (вплоть до 8-ми суток или короче при ранней выписке из стационара или успешно выполненном ЧКВ) п/к введение эноксапарина, доза которого подбирается в учетом возраста и функции почек (Приложение 12). Длительное применение эноксапарина при ТЛТ изучено у больных с уровнем креатинина в крови <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) для мужчин и <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) для женщин. Если во время лечения эноксапарином возникает необходимость в ЧКВ, процедуру можно осуществлять без дополнительного введения других антикоагулянтов: в пределах 8 ч после подкожной инъекции при ЧКВ дополнительных антикоагулянтов не вводить не следует; в пределах 8-12 ч после подкожной инъекции или если была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина – перед процедурой необходимо ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг. Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 6-8 ч после последней п/к инъекции эноксапарина и через 4 ч после в/в введения препарата.

Те же дозы эноксапарина применяются для профилактики кардиоэмболических осложнений и лечения артериальных или венозных тромбозов и ТЭ (показания аналогичны НФГ).

При необходимости профилактики венозных тромбозов и

ТЭ рекомендуется доза эноксапарина 40 мг 1 раз/сут, которую вводят во время госпитализации до прекращения постельного режима (если нет необходимости в применении более высоких доз антикоагулянтов по другим показаниям). В профилактике венозных тромбозов и ТЭ могут использоваться и другие НМГ – далтепарин и надропарин (Приложение 12).

Важным преимуществом НМГ перед НФГ является простота введения и отсутствие необходимости в регулярном коагулологическом контроле при использовании высоких (лечебных) доз.

Фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия – синтетический пентасахарид, избирательный антагонист активированного X фактора свертывания крови.

Фондапаринукс не рекомендуется использовать при первичном ЧКВ.

При ТЛТ наиболее эффективны длительные (вплоть до 8-ми суток или короче при ранней выписке из стационара или успешно выполненном ЧКВ) п/к инъекции фондапаринукса, первая доза которого вводится в/в болюсом (Приложение 12). Доказательства пользы фондапаринукса получены при применении стрептокиназы, а также в случаях, когда реперфузионное лечение не проводится. Данный подход к лечению излучен у больных с уровнем креатинина в крови $<3,0$ мг/дл (265 мкмоль/л) и характеризуется низкой частотой геморрагических осложнений. Так же, как и при использовании НМГ, при лечении фондапаринуксом нет необходимости в регулярном коагулологическом контроле. В отличие от гепарина фондапаринукс не взаимодействует с кровяными пластинками и практически не вызывает тромбоцитопению. По большинству показаний вводится в дозе 2,5 мг 1 раз/сут п/к вне зависимости от МТ; противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин.

Для профилактики тромботических осложнений при ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, во время процедуры рекомендуется в/в вводить стандартные дозы НФГ (Приложение 12).

Фондапаринукс может применяться для профилактики и лечения венозных тромбозов и ТЭ сосудов малого круга кровообращения (при лечении тромбоза глубоких вен и ТЭЛА следует использовать более высокие дозы препарата, подобранные по МТ).

Бивалирудин. Бивалирудин – прямой избирательный антагонист тромбина. Отличается очень коротким периодом полувыведения (в среднем 25 минут). Применяется при первичном ЧКВ. Подробности изложены в разделе 9.10.

Бивалирудин может также применяться у больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином. Его использование не предполагает коагулологического контроля; при почечной недостаточности дозу следует уменьшить (при тяжелой бивалирудин противопоказан).

Осложнения при использовании парентеральных антикоагулянтов. Наиболее частым осложнением при использовании антикоагулянтов являются кровотечения. Поэтому во время лечения необходимо активно искать признаки кровотечения, определять состав красной крови (включая тромбоциты) и Ht. При геморрагических осложнениях обычно бывает достаточно прекратить введение антикоагулянта, однако в случае тяжелого кровотечения может потребоваться нейтрализовать эффект введенного препарата. Антикоагулянтное действие НФГ устраняется протамином сульфатом (1 мг протамина сульфата для нейтрализации 1 мг или 133 МЕ препарата); протамином сульфатом нейтрализует не более 60% активности НМГ.

У фондапаринукса и бивалирудина антидот отсутствует. При выраженной анемии (Hb <75 г/л), усугублении ишемии миокарда, нарушениях гемодинамики требуется переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Для выбора дозы и выявления противопоказаний к использованию НМГ, фондапаринукса и бивалирудина необходимо учитывать функцию почек. Клиренс креатинина (или скорость клубочковой фильтрации) следует определить в начале их использования и в дальнейшем регулярно переоценивать.

НФГ и НМГ могут стать причиной иммунной тромбоцитопении. Это опасное осложнение. При снижении количества тромбоцитов в крови <100000 в мм³ или более чем наполовину от исходного, введение гепарина следует прекратить. В большинстве случаев после этого количество тромбоцитов постепенно нормализуется. Если выраженная тромбоцитопения приводит к тяжелым геморрагическим осложнениям, возможно введение тромбоцитарной массы.

Пероральные антикоагулянты. Антагонисты витамина К. Если ИМпСТ развился на фоне приема антагониста витамина К и значения МНО ≥ 2 , от парентерального введения антикоагулянтов следует воздержаться. При этом ЧКВ и ТЛТ могут выполняться на фоне сохранения терапевтических значений МНО; при ЧКВ предпочтителен доступ через лучевую артерию. Если МНО к моменту начала лечения не достигает 1,5, можно использовать обычные дозы парентеральных антикоагулянтов.

Если антагонисты витамина К до развития ИМпСТ не использовались, у больных с показаниями к длительному применению антикоагулянтов подбор дозы следует начать не откладывая, на фоне продолжающегося парентерального введения антикоагулянтов (правила перехода с парентерального введения антикоагулянтов на антагонисты витамина К изложены в Приложении 13).

Новые пероральные антикоагулянты. Опыта лечения ИМпСТ на фоне приема аписабана, дабигатрана этексилата или ривароксабана пока не накоплено.

По-видимому, при использовании этих препаратов предпочтительна первичное ЧКВ доступом через лучевую артерию. При этом разумно использовать стандартные дозы парентеральных антикоагулянтов с возможным предпочтением бивалирудина (наиболее короткодействующий препарат, в/в инфузию которого можно прекратить после окончания процедуры). Если доступна только тромболитическая терапия, при принятии решения о возможности ее проведения стоит учитывать значения показателей, характеризующих содержание и активность нового антикоагулянта в крови (тромбиновое время в разведении, экариновое время свертывания крови или АЧТВ для дабигатрана этексилата; протромбиновое время для аписабана и ривароксабана), которое не должно быть выше ВГН. При этом (как и при отсутствии реперфузионного лечения) начало дополнительного введения парентеральных антикоагулянтов следует отложить до исчезновения эффекта новых пероральных антикоагулянтов (как минимум 12 часов после приема последней дозы и дольше при наличии почечной недостаточности, в особенности при приеме дабигатрана этексилата).

8.6. Блокаторы β -адренергических рецепторов

Блокаторы β -адренергических рецепторов (β -адреноблокаторы) в остром периоде ИМпСТ за счет сни-

жения потребности миокарда в кислороде и улучшения коронарного кровотока способствуют уменьшению ишемии миокарда, ограничению размеров ишемического поражения и, как следствие, уменьшают летальность, частоту повторных ИМ, угрожающих жизни нарушений ритма, включая ФЖ, а по некоторым данным и частоту разрывов сердца. Эффекты β-адреноблокаторов наиболее хорошо изучены у больных, не получавших реперфузионного лечения; в меньшей степени это касается ТЛТ. В ранние сроки ИМпST важнейшее значение имеет выбор приемлемой дозы препарата, которая не должна быть слишком большой при опасности возникновения осложнений (прежде всего – наличии СН).

Польза от β-адреноблокаторов тем выше, чем раньше начата терапия и чем быстрее проявляется их действие. Поэтому первоначальная доза может быть введена в/в, особенно у больных с АГ, сохраняющейся ишемией, тахикардией при отсутствии признаков СН с последующим переходом на прием препаратов внутрь. При в/в введении препарата точнее и быстрее удается подобрать индивидуальную дозу, о достаточности которой обычно судят по желаемой ЧСС. Она не должна быть ниже 44-46 ударов в 1 мин в ночные часы в покое. В рандомизированных, контролируемых исследованиях в ранние сроки ИМ более детально изучены атенолол и метопролол, при достаточно длительном применении – карведилол, метопролол и пропранолол (Приложение 12). Однако есть основания считать, что благотворное действие при ИМ свойственно всем препаратам этого класса, за исключением обладающих внутренней симпатомиметической активностью.

Обычные дозы β-адреноблокаторов приведены в Приложении 12. В нем указаны ориентировочные дозы, которые могут быть меньше или несколько выше указанных, в зависимости от достигнутого эффекта. Во время введения препаратов следует контролировать АД, ЭКГ, симптомы СН (одышка, влажные хрипы в легких) и бронхоспазма.

Наиболее быстрого эффекта можно достичь при в/в введении эсмолола, существенным преимуществом которого является короткий период полувыведения.

Абсолютные противопоказания к использованию β-блокаторов при ИМпST: кардиогенный шок, тяжелая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, АВ блокада II-III ст. у больных без функционирующего искусственного водителя ритма сердца, аллергия. Относительные противопоказания: клинические проявления СН, свидетельства наличия низкого сердечного выброса, САД <100 мм рт. ст., ЧСС <60 ударов в 1 мин, удлинение интервала PQ>0,24 сек, обструктивная болезнь легких в анамнезе, наличие факторов риска возникновения кардиогенного шока. У больных с существенным нарушением сократимости ЛЖ начинать лечение следует с минимальных доз β-адреноблокаторов. При наличии упорной тахикардии до начала использования β-адреноблокаторов желательно выполнить ЭхоКГ.

При наличии противопоказаний к β-адреноблокаторам в ранние сроки ИМпST возможность их назначения следует регулярно переоценивать. Титрование дозы препаратов для приема внутрь разумно начать через 24-48 ч после исчезновения выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, выраженной СН, АВ блокады.

При передозировке β-адреноблокаторов быстрый положительный результат дают агонисты β-адренергических рецепторов, например, в/в инфузия изопроterenола (1-5 мкг/мин).

8.7. Ингибиторы РААС

ИАПФ широко применяются как в остром периоде ИМпST, так и после выписки из стационара. Кроме профилактики ремоделирования ЛЖ, они обладают широким спектром действия и уменьшают летальность. ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, сниженной сократительной способностью ЛЖ (ФВ ≤40%), симптомами СН, СД. Положительное влияние на смертность отмечается с самого начала ИМ и увеличивается при продолжении использования ИАПФ.

ИАПФ следует применять с первых суток заболевания. Учитывая, что у многих больных ИМпST в первые часы гемодинамика относительно нестабильна, рекомендуется начинать лечение с минимальных доз. Для наиболее часто используемого в ранние сроки заболевания каптоприла начальная доза составляет 6,25 мг. Если эта дозировка не вызывает нежелательного снижения АД (для нормотоников САД <100 мм рт. ст.), через 2 ч доза может быть удвоена и затем доведена до оптимальной, не вызывающей выраженного снижения САД. ИАПФ оказывают положительный эффект на фоне любой сопутствующей терапии, в т.ч. АСК. Общий принцип лечения – постепенно увеличивать (титровать) дозу до рекомендуемой (целевой), которая по данным клинических исследований обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно, до максимально переносимой (Приложение 12). Наиболее частое осложнение при использовании иАПФ – артериальная гипотензия. В случаях выраженного снижения АД на фоне лечения следует исключить наличие гиповолемии, уменьшить дозу сопутствующих препаратов, а если это не помогает или нежелательно, снизить дозу иАПФ. При САД <100 мм рт. ст. иАПФ следует временно отменить, а после восстановления АД возобновить прием, уменьшив дозу препарата. В процессе лечения иАПФ необходимо контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно у больных со сниженной функцией почек.

Противопоказания для использования иАПФ: САД <100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан). Опыт использования блокаторов рецептора ангиотензина II при ИМпST значительно меньше, чем иАПФ. По имеющимся данным при ИМпST, осложнившимся снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ ≤40%) и/или признаками СН, валсартан оказывает эффект, сравнимый с эффектом иАПФ. Начальная доза валсартана составляет 20 мг/сут; при хорошей переносимости дозу препарата постепенно увеличивают вплоть до 160 мг 2 раза в сутки. Учитывая, что ни монотерапия блокаторами рецептора ангиотензина II, ни их комбинация с иАПФ не имеет видимых преимуществ перед монотерапией иАПФ, применение блокаторов рецептора ангиотензина II ограничивается случаями, когда у больных ИМпST со сниженной сократительной функцией ЛЖ или АГ имеется непереносимость иАПФ.

Антагонисты альдостерона. Применение эплеренона в добавление к оптимальной медикаментозной терапии, включавшей β-адреноблокаторы и иАПФ, показано больным с ФВ ≤40% в сочетании с признаками СН или СД. В большинстве случаев титрование дозы можно начать на 3-14 сутки заболевания при условии, что уровень креатинина в крови у муж-

чин составлял <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин, а уровень калия в крови <5 ммоль/л. Альтернативой эплеренону может быть спиронолактон.

8.8. Профилактика ФЖ

Надежных симптомов – предвестников ФЖ нет. Вместе с тем, учитывая высокую вероятность ее развития в первые часы заболевания, желательнее иметь универсальный метод профилактики хотя бы в начальном периоде. Ранее широко распространенная тактика профилактического введения лидокаина практически у всех больных с диагнозом ИМ не оправдала себя: несмотря на уменьшение количества случаев первичной ФЖ, общая летальность не снизилась, а возросла за счет побочных эффектов препарата.

Снижению частоты первичной ФЖ способствует раннее применение β -адреноблокаторов. Целесообразно также поддерживать концентрацию калия в крови в диапазоне $4,0 \pm 0,5$ ммоль/л, магния >1 ммоль/л. Нарушение содержания электролитов в крови, в частности снижение концентрации калия, при ИМпСТ наблюдается настолько часто, что в/в инфузия препаратов солей калия – почти универсальное мероприятие в начальном периоде заболевания. Тем не менее, введение солей калия рекомендуется назначать после уточнения содержания электролитов в крови.

8.9. «Метаболическая» терапия и контроль уровня глюкозы в крови

Введение «поляризующих смесей», содержащих глюкозу, калий и инсулин, не оправдало себя так же, как и применение антиоксидантов.

Предпочтительный подход к контролю уровня глюкозы в крови у больных с СД и/или гипергликемией при ИМпСТ остается не выясненным. В настоящее время в ранние сроки ИМпСТ рекомендуется поддерживать уровень глюкозы в крови ≤ 11 ммоль/л (200 мг/дл), для чего в некоторых случаях может потребоваться в/в инфузия инсулина. При этом важно избежать гипогликемии (уровень глюкозы в крови <5 ммоль/л или 90 мг/дл). В последующем следует индивидуализировать лечение, подбирая сочетание инсулина, его аналогов и гипогликемических препаратов для приема внутрь, обеспечивающее наилучший контроль гликемии. У больных с тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA) не следует использовать производные тиазолидиндиона, способные вызвать задержку жидкости, устойчивую к мочегонным.

При наличии гипергликемии в ранние сроки ИМпСТ у больных без диагностированного ранее СД следует определить уровень глюкозы в крови натощак, HbA1c, а при их сомнительном результате выполнить тест на толерантность к глюкозе, предпочтительно как минимум через 4 дня после госпитализации.

8.10. Соли магния

Применение солей магния у больных без снижения его содержания в крови и пароксизмов ЖТ типа «пируэт» не оправдано.

8.11. Блокаторы кальциевых каналов

Широкое применение блокаторов кальциевых каналов при ИМпСТ скорее ухудшает исходы заболевания и поэтому не рекомендуется. Тем не менее, при ИМпСТ верапамил или дилтиазем можно использовать для устранения ишемии миокарда (приступов стенокардии), а также контроля частоты желудочковых сокращений при ФП или ТП в случаях, когда β -адреноблокаторы недостаточно эффективны или противопоказаны (например, при очевидном бронхоспазме). Верапамил или дилтиазем могут использоваться только в отсутствие симптомов СН, существенной сократительной дисфункции ЛЖ, нарушений синоатриальной и АВ проводимости и брадикардий. Если контролировать стенокардию или АГ другими средствами не удастся, возможно применение длительно действующих производных дигидропиридина в дополнение к β -адреноблокаторам.

8.12. Статины

Убедительных свидетельств в пользу широкого применения статинов в первые 24-48 часов от начала лечения нет. Однако для повышения приверженности к лечению высокую дозу статина (в частности, аторвастатин в дозе 80 мг 1 раз/сут) рекомендуется назначать в ранние сроки госпитализации у всех больных, не имеющих противопоказаний.

Кровь для определения липидного профиля натощак надо взять как можно быстрее после поступления в стационар, поскольку в более поздние сроки заболевания содержание ХС в крови снижается и не отражает его истинного значения в период стабильного течения ИБС.

8.13. Физическая активность

В первые сутки ИМ больные должны соблюдать постельный режим, т.к. это уменьшает потребность миокарда в кислороде. Вместе с тем, постельный режим после стабилизации состояния (ликвидации ангинозного приступа, острой СН и опасных для жизни нарушений ритма сердца) не исключает свободных поворотов в кровати и использования для дефекации прикроватного стульчака. Продление постельного режима у стабильных больных >24 ч не рекомендуется.

8.14. Диета

В первые сутки заболевания аппетит у больного, как правило, снижен. В это время нет никаких оснований его стимулировать, т.к. высока вероятность различных вмешательств, которые лучше переносить натощак. В раннем периоде ИМпСТ – фактически в период пребывания в БРИТ – вряд ли большой смысл имеет строгое ограничение животных жиров и прочие рекомендации, которые дают по диете больным ИБС на более поздних этапах. Количество и характер пищи не должны провоцировать такие нежелательные последствия, как вздутие живота, отрыжка и т.п. Опасность кофе и чая, по-видимому, преувеличена. Во всяком случае, нет основания отказывать в 2-3 чашках напитка в день тому, кто к этому привык и чувствует себя без кофе или чая дискомфортно. При признаках застойной СН количество потребляемой жидкости и поваренной соли следует ограничить (с учетом получаемой паренте-

рально). Сопутствующие заболевания (например, СД) должны приниматься во внимание при составлении рекомендаций по диете.

8.15. Регуляция физиологических отправлений

Мочеиспускание и особенно дефекация в начальном периоде ИМпST – один из самых неприятных и даже мучительных моментов для больного, как физически, так и эмоционально. Кроме того, сильное напряжение, вызванное дефека-

цией, особенно в положении лежа, опасно из-за активизации блуждающего нерва (фактически это проба Вальсальва). Поэтому, как только стабилизируется состояние больного, уже в первые сутки заболевания следует разрешить пользоваться прикроватным стульчаком (с помощью персонала). Как правило, не следует стимулировать дефекацию в первые сутки после ангинозного приступа. В дальнейшем для ее облегчения широко используются мягкие слабительные, а при необходимости прибегают к небольшим по объему (до 50-100 мл) клизмам.

9. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ

9.1. Общая концепция

Непосредственной причиной развития ИМпST является окклюзия КА, как правило, тромботического происхождения, соответствующей области поражения миокарда¹. Поэтому основой лечения этих больных является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и, в конечном итоге, к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Поэтому все больные ИМпST должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока.

9.2. Значение фактора времени

Повреждение миокарда в результате окклюзии КА развивается быстро, и уже через 4-6 ч от начала первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Поэтому очень важно провести реперфузионную терапию как можно раньше. Только восстановление коронарного кровотока в первые 12 ч от начала первых симптомов болезни (за исключением особых случаев – см. ниже) достоверно улучшает прогноз. Оптимальные результаты наблюдаются, если реперфузионная терапия проводится в первые 2 ч. Восстановление коронарного кровотока в течение первого часа после начала приступа в ряде случаев предотвращает развитие ИМ или делает размеры очага некроза минимальными (ИМ без образования патологических зубцов Q на ЭКГ).

Эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до начала лечения при использовании любого метода реперфузионной терапии – ТЛТ или ЧКВ. Опыт применения реперфузионной терапии позволил выработать временные нормативы: следует стремиться к тому, чтобы ТЛТ начиналась не позднее 30 мин после первого контакта больного ИМпST с медицинским персоналом, а ЧКВ осуществлялась в пределах ближайших 90 мин. В среднем первичное ЧКВ рекомендуется предпочесть ТЛТ, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧКВ пройдет не более 120 минут, а в ранние сроки ИМпST (в первые 2 часа от начала симптомов) – не более 90 минут при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда (Приложение 7).

¹Значительно реже в основе развития ИМпST лежат другие механизмы, например, тромбоз стента и т.д.

9.3. Показания к реперфузионному лечению.

При определении показаний к реперфузионному лечению ОКСпST учитывается время, прошедшее после появления первых симптомов и наличие характерных изменений на ЭКГ.

Реперфузионное лечение показано в первые 12 часов после появления симптомов. Однако при клинической картине сохраняющейся ишемии или жизнеопасных осложнениях эти границы могут быть расширены до 24 часов. В эти сроки ОКСпST предпочтительна первичное ЧКВ. Не исключена также польза первичного ЧКВ у стабильных больных через 12-24 часа от начала симптомов. Проведение ЧКВ после 24 часов от начала симптомов у стабильных больных без признаков сохраняющейся ишемии миокарда не рекомендуется.

ЭКГ критериями для начала реперфузионной терапии являются стойкие подъемы сегмента ST $\geq 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ ($\geq 0,25$ мВ у мужчин до 40 лет/0,2 мВ у мужчин старше 40 лет и $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях V2-V3) при отсутствии гипертрофии левого желудочка или (предположительно) остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса (особенно при конкордантных подъемах сегмента ST в отведениях с положительным комплексом QRS). При наличии депрессии сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в отведениях V1-V3, особенно с позитивными зубцами T, рекомендуется зарегистрировать ЭКГ в отведениях V7-V9 (выявление подъемов ST $\geq 0,05$ мВ/ $\geq 0,01$ мВ у мужчин моложе 40 лет является основанием для реперфузионного лечения).

Сочетании депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ во многих отведениях $>0,1$ мВ в сочетании с подъемами сегмента ST в отведениях aVR и/или V1, свидетельствующих о многососудистом поражении или поражении ствола левой коронарной артерии. В этих случаях предпочтительна срочная КАГ для уточнения тактики лечения – ЧКВ или операция КШ (в зависимости, например, от анатомии коронарного русла, предшествующей антитромботической терапии и пр.).

9.4. ТЛТ. Показания, противопоказания

Суть ТЛТ заключается в медикаментозном разрушении тромба. Оно обеспечивается введением препаратов, активирующих эндогенный фибринолиз. Сроки проведения ТЛТ и показания к ней обсуждаются выше в разделе 9.3.

ТЛТ снижает госпитальную летальность при ИМпST.

ТЛТ следует начать на догоспитальном этапе в машине

СМП. Это существенно сокращает время и значительно повышает его эффективность

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- повреждения ЦНС или ее новообразования или артериовенозные мальформации;
- недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3-х недель);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);
- геморрагический диатез (кроме menses);
- расслоение аорты;
- пункция некомпенсируемых сосудов (биопсия печени, спинно-мозговая пункция) в течение предыдущих 24 часов.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 месяцев;
- наличие плохо контролируемой АГ (в момент госпитализации – САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- травматичная или длительная (>10 мин) сердечно-легочная реанимация;
- для стрептокиназы – введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, более 5 суток назад или известная аллергия на нее;
- беременность и 1-я неделя после родов;
- обострение язвенной болезни;
- прием антагонистов витамина К (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола, возраста больного, сопутствующего СД, АД (если САД <180 мм рт.ст.), ЧСС и перенесенных ранее ИМ.

9.5. Тромболитические препараты. Схемы лечения

В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплазу) и его модификацию – теноктеплазу, модифицированную (рекомбинантную) проурокиназу (пуролазу®).

Стрептокиназа вводится в/в в дозе 1500000 МЕ за 30-60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия. Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55% случаев.

При использовании стрептокиназы, особенно недостаточно очищенных препаратов, может наблюдаться снижение АД, брадикардия, анафилактическая реакция, вплоть до шока. Стрептокиназа – чужеродный для организма белок, ее введение вызывает выработку антител. Это делает повторное ее использование позже 5 дней и в последующие годы неэффективным и даже опасным. Стрептокиназа относится к так называемым нефибринспецифичным тромболитикам. Она приводит к более выраженному снижению уровня фибриногена в общем кровотоке, чем фибринспецифичные (обладающие сродством к фибрину тромба) препараты.

Преимущество рекомбинантного тканевого активатора

плазминогена и его производных, а также Пуролазы заключается в отсутствии антигенности, что позволяет повторно вводить препараты в любое время, как только в этом появляется необходимость, и в тропности к фибрину тромба, что повышает частоту восстановления коронарного кровотока при их использовании до 70%.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза) вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Доза препарата 1 мг/кг МТ (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 часа).

Отличие *тенектеплазы* от алтеплазы в том, что более длительный период полувыведения из организма позволяет использовать препарат в виде однократного болюса, что особенно удобно при лечении на догоспитальном этапе. Дозировка определяется МТ больного: 30 мг при МТ <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг, 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при МТ >90 кг.

Пуролаза^{®2} вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Болюс составляет 2000000 МЕ; последующая инфузия 6000000 МЕ в течение 30-60 мин.

9.6. Сопутствующая терапия

Независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении ИМпST, присоединение АСК (нагрузочная доза 250 мг регос с последующим приемом 75-100 мг 1 раз в сутки) и *клопидогрела* (первая доза внутрь больных не старше 75 лет 300 мг, в остальных случаях 75 мг; поддерживающая доза 75 мг 1 раз в сутки) улучшает прогноз.

Тромболитические препараты должны сочетаться с парентеральным введением антикоагулянта. При использовании стрептокиназы возможно применение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ, при введении алтеплазы или теноктеплазы – только эноксапарина или НФГ, а при лечении пулолазой[®] – НФГ. Внутривенная инфузия НФГ осуществляется в течение 24-48 ч (инфузия может быть более длительной у больных с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или ТЭЛА) (Приложение 12).

9.7. Осложнения ТЛТ

Наиболее частое осложнение ТЛТ – кровотечения (большие и малые), а самое тяжелое из них – геморрагический инсульт, который наблюдается на фоне ТЛТ у 1,2% больных (в контрольной группе 0,8%). К ФР геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую МТ (<70 кг), САД >180 мм рт.ст. Риск кровотечения возрастает в зависимости от увеличения количества вышеперечисленных факторов (от 1 до 4). Риск больших кровотечений (требующих переливания крови) составляет 4-13%. Он более значителен у лиц >75 лет, у женщин, при МТ <70 кг, а также на фоне передозировки антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений – места пункции сосудов, однако нередко развиваются и внутренние

²Используется в Российской Федерации

кровотечения – из желудочно-кишечного тракта, почек. Иногда кровь изливается забрюшинно – в паранефральную клетчатку и по ходу подвздошно-поясничной мышцы. Все эти факторы должны учитываться при решении вопроса о проведении ТЛТ у больных с относительными противопоказаниями. При прочих равных условиях, чем больше относительных противопоказаний к проведению ТЛТ, тем выше вероятность кровотечений и тем больше оснований для восстановления коронарного кровотока с помощью ЧКВ. Следует помнить, что появление неврологической симптоматики в первые 24 ч после проведения ТЛТ, как правило, бывает следствием внутричерепного кровоизлияния, и поэтому прием антикоагулянтов, тромболитических и антитромбоцитарных средств должен быть немедленно прекращен. Тактика обследования и лечения больного согласуется с неврологом. Необходимо стабилизировать состояние больного, в частности с помощью введения свежезамороженной плазмы, протаминсульфата, тромбоцитарной массы, криопреципитата. Таков же подход к лечению и других кровотечений.

Критерии тяжести кровотечений, предложенные группами TIMI и GUSTO представлены в Приложении 10.

Тактика после проведения ТЛТ

Во всех случаях, где это возможно, рекомендуется перевод больного с ИМпСТ в стационар с возможностями проведения эндovasкулярных вмешательств из стационара, где такое лечение невозможно.

Если по косвенным признакам (снижение сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ через 60-90 минут после начала ТЛТ на 50% и более от исходного) после ТЛТ реперфузия достигнута и состояние больного стабильно, проведение КАГ для решения вопроса о необходимости ЧКВ рекомендуется осуществить через 3-24 часа (Приложение 7).

При симптомах повторной ишемии, тяжелой недостаточности кровообращения, шоке КАГ с целью уточнения дальнейшей тактики лечения, проводится безотлагательно.

«Спасительное» ЧКВ при отсутствии признаков реперфузии в течение 60-90 минут после ТЛТ должна проводиться безотлагательно.

9.8. Диагностика и оценка восстановления перфузии миокарда

Для диагностики состояния кровотока по КА, используют прямой – КАГ и косвенные методы. КАГ – наиболее точный метод диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления (оценка степени коронарного кровотока по критериям TIMI представлена в Приложении 11). Важное преимущество КАГ – возможность детальной оценки коронарной анатомии и выработка оптимальной тактики последующего лечения. Очевидный минус – методическая сложность, опасность развития осложнений.

Наиболее эффективный и доступный из косвенных методов – контроль динамики комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных («коронарных») зубцов T. Более полному и раннему восстановлению коронарного кровотока соответствует большее снижение ST. О динамике сегмента ST судят через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST >50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ с 90% вероятностью

свидетельствует о реперфузии. При раннем наступлении полноценной реперфузии вольтаж зубцов R может остаться сохранным, поражение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ минимальным, а увеличение биохимических маркеров некроза миокарда незначительным (т.н. «абортный» ИМ). Быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии – свидетельство спонтанного разрушения тромба и восстановления коронарного кровотока. В этой ситуации ТЛТ нецелесообразно, показано выполнение экстренных КАГ и ЧКВ. Другие косвенные признаки реперфузии при ИМпСТ (реперфузионные аритмии, динамика биохимических маркеров некроза миокарда и пр.) дают менее четкие результаты. Контроль динамики ЭКГ дает более точную, чем КАГ, информацию о состоянии микроциркуляции в миокарде пораженной зоны и, в частности, позволяет судить о развитии феномена “no-reflow”.

9.9. Реперфузионный синдром. Феномен “no-reflow”

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардиальным артериям у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается неполностью. Это связано с поражением мелких сосудов и капилляров и так называемым «реперфузионным» повреждением миокарда. При реперфузионной терапии (ТЛТ и ЧКВ) происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда. В процессе реперфузии миокарда под влиянием свободных радикалов, перегрузки клеток миокарда ионами кальция, нарушением функции и морфологии эндотелия, активируются процессы апоптоза ишемизированных клеток, усиливается неспецифическое воспаление и ряд других, не до конца расшифрованных патологических процессов, которые препятствуют восстановлению нормальной циркуляции в мелких сосудах миокарда (что может быть подтверждено методом сцинтиграфии миокарда с радиоактивными изотопами и некоторыми другими) и, соответственно, функции миокарда. Этот феномен в англоязычной литературе получил название “no-reflow”. Вероятность развития осложнений, в первую очередь СН, а также прогноз для жизни у этих больных примерно такой же, как у больных, у которых не происходит восстановления кровотока по магистральным коронарным сосудам. ЭКГ отражение феномена “no-reflow” – отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (соответствующем критериям TIMI 2-3 ст.) кровотоке по магистральной КА, снабжающей пораженную область миокарда. Эффективные методы борьбы с реперфузионным повреждением миокарда и феноменом “no-reflow” не разработаны, но известно, что они менее выражены при раннем восстановлении коронарного кровотока.

9.10. ЧКВ

Первичное ЧКВ

ЧКВ – эффективный метод восстановления кровотока по окклюзированной КА при ИМпСТ. Если реперфузионная тера-

пия начинается с него, ЧКВ называется первичной. Первичное ЧКВ при ИМпST имеет ряд преимуществ перед ТЛТ. Она обеспечивает более частое (до 90-95%) и более полное, чем ТЛТ, восстановление кровотока по окклюзированной КА. При ЧКВ существенно реже наблюдаются геморрагические осложнения. Наконец, ЧКВ может быть использовано во многих случаях, когда имеются противопоказания к ТЛТ. Как следствие, первичное ЧКВ в опытных руках (не менее 200 случаев ЧКВ в учреждении в год, из которых не менее 36 первичные ЧКВ личный опыт оператора – не менее 50 плановых и 11 первичных процедур ЧКВ в год) дает достоверно лучший результат, чем ТЛТ. Особенно очевидны преимущества первичного ЧКВ в случаях осложненного течения ИМпST (например, на фоне острой СН), а также в тех случаях, когда реперфузионная терапия начинается с существенной задержкой после начала заболевания (позже 3 ч). Первичное ЧКВ – метод выбора в диагностически сомнительных случаях. Если больной, которому показано ЧКВ, доставлен в стационар, в котором это вмешательство не проводится, его следует срочно перевести в учреждение, где ЧКВ может быть осуществлено, при условии, что транспортировка не приведет к неприемлемой потере времени. Отсутствие хирургической поддержки не является абсолютным противопоказанием к первичному ЧКВ. Настоятельным показанием к переводу больного в стационар, где такая поддержка есть. Существенный минус ЧКВ – методическая сложность, требующая дорогостоящего оборудования, а также бригады опытных операторов. Такое лечение невозможно на догоспитальном этапе.

Оптимальный результат достигается, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧКВ (первого раздувания баллона или введения проводника в просвет окклюзированной КА) проходит не более 90 мин.

Естественно, что ТЛТ терапия может быть начата существенно раньше, чем ЧКВ. Какова допустимая разница, чтобы потенциальные преимущества ЧКВ были оправданы? Длительность этого «окна» точно не определена и зависит от многих факторов, начиная от сроков заболевания, возраста больного и заканчивая квалификацией дежурного персонала рентгенэндоваскулярной лаборатории. В среднем первичное ЧКВ рекомендуется предпочесть ТЛТ, если от первого контакта с медперсоналом до начала ЧКВ пройдет не более 120 минут, а в ранние сроки ИМпST (в первые 2 часа от начала симптомов) – не более 90 минут при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда (Приложение 7).

Как и ТЛТ, проведение первичное ЧКВ показано в первые 12 ч заболевания. В ряде случаев при сохраняющейся ишемии миокарда, остром застое в малом круге кровообращения, шоке, электрической нестабильности оправдана попытка ЧКВ и позже. Первичное ЧКВ у больных с тяжелыми осложнениями ИМпST (кардиогенный шок, отек легких, электрическая нестабильность) может быть более успешной, если проводится на фоне вспомогательного кровообращения (например, внутриаортальной баллонной контрпульсации).

В большинстве случаев при первичном ЧКВ выполняют стентирование сосудов.

Первичное ЧКВ. Некоторые технические аспекты.

Предпочтение отдается стентам с антипролиферативным покрытием, особенно у больных с СД. При использовании современных стентов такого типа риск их тромбоза таков же, как и у «непокрытых» при условии поддерживающей двойной

антитромбоцитарной терапии в последующие 12 месяцев.

В неосложненных случаях рекомендуется ограничиться вмешательством только на том сосуде, поражение которого обусловило развитие ИМ, даже если при КАГ обнаруживается многососудистое поражение, в том числе с подходящими для ЧКВ гемодинамически значимыми стенозами. Однако, если у больного течение заболевания осложнилось шоком и обнаруживаются критические ($\geq 90\%$ диаметра) или другие, представляющие по мнению оператора непосредственную опасность стенозы в других ветвях, многососудистое вмешательство оправдано. Оно необходимо и у больных, у которых после пластики «виновного» сосуда сохраняются очевидные признаки ишемии.

Первичное ЧКВ, как правило, происходит на фоне многокомпонентной антитромботической терапии. Поэтому вероятность геморрагических осложнений существенно больше, чем при плановом ЧКВ у больных с хронической ИБС. Отсюда преимущества использования доступа через лучевую артерию перед стандартным бедренным.

Мнения о целесообразности аспирации тромба при первичном ЧКВ неоднозначны и во многом остаются на решение оператора. При прочих равных условиях преимущество на стороне ручных методов.

Применение вспомогательного кровообращения (в частности, контрпульсации) в неосложненных случаях мало оправданно, но оно может оказаться полезным, если ЧКВ проводится на фоне осложнений (острая сердечная недостаточность, тяжелая ишемия миокарда) или в сложных случаях поражения общего ствола ЛКА.

Антитромботическая терапия при первичном ЧКВ

Первичное ЧКВ проводится на фоне двойной антиагрегантной терапии (АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату). Доза АСК, которую следует разжевать во рту, 250 мг; поддерживающая доза 75-100 мг 1 раз/сут. Если больной не может получить препарат через рот, его можно ввести внутривенно.

Наилучшие результаты при первичном ЧКВ получены при использовании в качестве второго антиагреганта тикагрелора или прасугрела. Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза/сут) оказался более эффективным, чем клопидогрел, и практически столь же безопасным в плане кровотечений. Важное преимущество тикагрелора – быстрое начало антиагрегантного эффекта и отсутствие толерантности к препарату. Тикагрелор может вызывать преходящее ощущение одышки и малосимптомную брадикардию, которая обычно исчезает в течение недели. Эффективность тикагрелора в группе больных, обращавших внимание на одышку, связанную с его приемом, не отличалась от таковой в группе в целом (в частности, по снижению смертности). Тикагрелор не следует применять у перенесших геморрагический инсульт или больного с заметным поражением печени.

Опыт использования прасугрела в России пока невелик. Его нагрузочная доза составляет 60 мг, поддерживающая 10 мг 1 раз/сут. В сравнительном исследовании с клопидогрелом при первичном ЧКВ у больных ИМпST он оказался более эффективным и при этом мало возрастал риск серьезных кровотечений. Прасугрел противопоказан у лиц с нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Его не рекомендуют применять у лиц ≥ 75 лет и старше, при малой МТ (< 60 кг). Прасугрел применяют после предварительной КАГ (чтобы не помешать проведению

операции КШ, если она окажется необходимым!) и только при коронарном стентировании.

Если по каким-то причинам не используются эти два препарата, к АСК добавляют клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг и поддерживающей 75 мг 1 раз/сут. После коронарного стентирования в ближайшие 7 дней оправдано применение клопидогрела в дозе 150 мг/сут, если нет высокого риска кровотечений.

При решении о назначении двойной антитромбоцитарной терапии, ее продолжительности и дозировке препаратов следует учитывать риск кровотечений (см. Приложение 11).

Роль блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (абсиксимаб, монафрам^{®3}, эптифибатид) на фоне двойной антитромбоцитарной терапии снизилась. Однако они остаются востребованными при первичном ЧКВ в случае возникновения тромботических осложнений или высокого, по мнению оператора, риска их развития или когда нет уверенности, что к началу проведения ЧКВ удастся добиться нужного антиагрегантного действия с помощью препаратов для приема внутрь.

При ИМпСТ наиболее велик опыт применения *абсиксимаба* в комбинации с АСК и НФГ. Если по каким-то причинам больной заранее не получил один из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов к аденозиндифосфату, и к началу ЧКВ их действие не успеет проявиться, возникают дополнительные основания к применению абсиксимаба, который вводится в/в болюсом 0,25 мг/кг с немедленным началом инфузии 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин). Введение следует начать за 10-60 мин до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 12 ч.

Сравнение результатов первичном ЧКВ при ИМпСТ под защитой трех групп антиагрегантов в сочетании НФГ с результатами того же лечения, но без абсиксимаба, не проводилось. *Монафрам[®]* обладает тем же механизмом действия, что и абсиксимаб, однако имеет больший период полувыведения и поэтому может вводиться в виде однократного болюса 0,25 мг/кг МТ.

Сопутствующая антикоагулянтная терапия представлена НФГ, НМГ (эноксапарин) и бивалирудином. Если первичное ЧКВ проводится на фоне фондапаринукса, необходимо добавление НФГ в стандартной дозировке из-за повышенного риска тромбоза стента и подводящих коммуникаций.

НФГ используется в стандартной для ЧКВ дозировке (в/в, первый болюс 70-100 МЕ/кг или 50-60 МЕ/кг, если предполагается использование блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов).

Эноксапарин вводится внутривенно (0,5 мг/кг).

Препарат выбора для антикоагулянтной поддержки ЧКВ – бивалирудин, в первую очередь за счет уменьшения риска кровотечений (по сравнению с комбинацией НФГ с блокатором IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Догоспитальное введение НФГ не является препятствием для использования бивалирудина. Бивалирудин вводится по схеме «болюс+инфузия» (болюс – 0,75 мг/кг, инфузия со скоростью 1,75 мг/кг/час). Продолжительность инфузии в неосложненных случаях – до окончания ЧКВ. Дозу препарата следует уменьшить при сниженной функции почек.

Терапию антикоагулянтами в неосложненных случаях рекомендуют прекращать сразу после окончания ЧКВ.

«Подготовленное» ЧКВ

Попытки улучшить результаты ЧКВ у больных ИМпСТ с помощью предварительного введения блокаторов ГП IIb/IIIa ре-

цепторов тромбоцитов или ТЛТ не оправдали себя.

9.11. Хирургическая реваскуляризация миокарда

Хирургическая реваскуляризация миокарда показана при невозможности использовать первичное ЧКВ и ТЛТ и при наличии опытной хирургической бригады. Операция АКШ-МКШ обычно проводится и в случаях хирургического лечения «механических» осложнений ИМ. С расширением показаний к ЧКВ частота хирургической реваскуляризации при ИМпСТ снизилась до 3-5%.

Если состояние больного позволяет (например, СН не прогрессирует, а ишемию миокарда удается стабилизировать), предпочтительно операцию КШ отсрочить. Через 2-3 недели после ИМпСТ риск КШ примерно такой же, как и в более отдаленном периоде (через 3-6 месяцев). У больных ИМпСТ и удовлетворительной функцией ЛЖ при повторяющихся ишемических приступах операция КШ может быть выполнена в ближайшую неделю после ИМ с риском, не превышающим риска плановой операции.

К числу факторов, увеличивающих риск неблагоприятного исхода операции КШ, относится антитромботическая терапия, особенно антиагрегантная. Вместе с тем, не следует преувеличивать опасность кровотечений от применения антиагрегантов и считать факт их использования абсолютным противопоказанием к операции КШ, если состояние больного остается нестабильным (рецидивирующая тяжелая ишемия, острая СН, угрожающие жизни желудочковые аритмии). Более того, АСК не целесообразно отменять не только перед неотложной, но и плановой операцией КШ. Если же такое решение было принято, лечение АСК следует возобновить в ближайшие 24 ч после операции. Это существенно снижает вероятность таких послеоперационных осложнений, как повторный ИМ, инсульт, почечная недостаточность, практически не увеличивая вероятности кровотечений.

Для снижения риска кровотечений клопидогрел и тикагрелор рекомендуют отменить за 5 суток до предполагаемой операции АКШ, а прасугрел – даже за 7 суток. В случаях, не терпящих отлагательства, эти сроки могут быть сокращены. В экстренных случаях для снижения вероятности геморрагических осложнений при проведении операции КШ на фоне сохраняющегося действия блокатора ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

Фибринолитические препараты существенно увеличивают опасность операционных и послеоперационных кровотечений, и к оперативному лечению после их применения не следует прибегать раньше, чем восстановится содержание фибриногена крови (обычно 24-48 ч).

Для снижения риска кровотечений введение НМГ желателно прекратить за 12-24 ч до операции КШ, фондапаринукса – за 24 ч. При необходимости в этот период следует использовать в/в инфузию НФГ.

³Используется в Российской Федерации

10. ОСЛОЖНЕНИЯ ИМ

10.1. Острая СН

СН – одно из наиболее частых осложнений ОИМ. Как правило, она является результатом снижения функциональной способности ЛЖ вследствие тяжелой ишемии и некроза миокарда соответствующей его области. Практически любой крупноочаговый ИМ приводит к нарушению функции ЛЖ. Однако клинические признаки снижения функции ЛЖ находят у 40-50% больных. Сердечная недостаточность может вызываться или усугубляться нарушениями ритма сердца или «механическими» осложнениями ИМ (например, разрывом межжелудочковой перегородки и т.п.), сопутствующими заболеваниями. Недостаточность кровообращения – важнейший независимый предиктор плохого прогноза ИМ как в госпитальном, так и в отдаленном периоде.

Чаще всего имеет место острая СН. Если ИМ происходит на фоне ранее существовавшего заболевания сердца, можно наблюдать усугубление ХСН. У такого больного находят клинические признаки как острой СН, так и ХСН.

Различают 2 основные формы острой СН: застой крови в малом круге кровообращения (крайний его вариант – альвеолярный отек легких) и шок¹.

В наиболее тяжелых случаях присутствуют клинические признаки и отека легких, и шока.

Простейшая и наиболее широко используемая классификация сердечной недостаточности при ИМ – по Killip:

Класс I. Клинические признаки сердечной недостаточности (в том числе хрипы в легких и III-й тон сердца) отсутствуют;

Класс II. Влажные хрипы выслушиваются менее, чем над 50% области легких. Может присутствовать тахикардия, III-й тон сердца;

Класс III. Отек легких. Влажные хрипы выслушиваются более, чем над 50% области легких;

Класс IV – кардиогенный шок.

10.1.1. Шок

Шок – это острая форма СН, в основе которой лежит критическое уменьшение сердечного выброса, а важнейшими симптомами являются снижение АД (САД ≤ 90 мм рт.ст.) и резкое ухудшение перфузии органов и тканей, проявляющееся, в частности, снижением кожной температуры, особенно кистей рук и стоп, акроцианозом, а также олигурией или анурией вследствие уменьшения перфузии почек. Мочеотделение при шоке < 30 мл/ч. Шок – клинический синдром. Обнаружение у больного ИМ лишь одного из симптомов шока, например, снижение САД < 90 мм рт.ст., недостаточно для постановки диагноза «шок». Термины «кардиогенный шок» и «шок при ИМ» не синонимы, но в каждом случае шока у больного ИМ речь идет о кардиогенном шоке².

¹Некоторые клиницисты в качестве самостоятельной формы острой СН при ИМ предлагают рассматривать обморок.

²Следует иметь в виду и другие варианты шока у больных ИМ (или комбинации причин шока). Например, нередкое осложнение ИМ – кровотечения (в т.ч. ятрогенные). В подобных случаях следует учитывать вклад каждой из причин в развитие синдрома шока, т.к. это существенно влияет на тактику лечения.

В основе развития шока при ИМ могут лежать различные механизмы. Их уточнение определяет тактику лечения. Уменьшение минутного объема сердца может быть обусловлено нарушениями ритма (как тахикардиями, так и брадикардиями, включая АВ блокаду высокой степени). В этих случаях восстановление гемодинамически приемлемой частоты сокращений желудочков сердца является обязательным условием улучшения кровообращения. Если после оптимизации частоты сокращений желудочков гемодинамика не улучшается, это свидетельствует об обширности ишемического поражения миокарда и комбинации причин снижения сердечного выброса.

В качестве непосредственной причины развития артериальной гипотензии и других симптомов шока может выступать относительная гиповолемия, обуславливающая недостаточный приток венозной крови к сердцу. В основе этого состояния чаще всего лежат рефлекторные влияния, сопутствующее поражение ПЖ (ИМ ПЖ); реже – обильная рвота, передозировка некоторых лекарств (диуретики, периферические вазодилататоры, наркотические анальгетики) и пр. Возможная причина гиповолемии – внутреннее кровотечение, вероятность которого существенно увеличивается на фоне мощной антитромботической терапии.

Наиболее частый механизм шока при ИМ – снижение сердечного выброса вследствие обширности ишемического поражения и резкого снижения пропульсивной способности ЛЖ. Летальность в этой группе без использования реперфузионной терапии достигает 80% и более.

Особые варианты развития острой СН при ИМ наблюдаются при внутренних и внешних разрывах сердца, сопутствующих поражениях перикарда, ИМПЖ, папиллярных мышц.

10.1.2. Застой крови в малом круге кровообращения. Отек легких

Другой вариант острой СН при ИМ – застой крови в малом круге кровообращения. Его наиболее выраженная форма – отек легких. Повышение давления крови в капиллярах малого круга приводит к поступлению жидкой компоненты крови из внутрисосудистого русла в ткань легких, обуславливая их повышенную гидратацию – отек легких. Различают интерстициальный и альвеолярный отек легких. При альвеолярном отеке жидкость, богатая белком, проникает в альвеолы и, перемешиваясь с вдыхаемым воздухом, образует стойкую пену, заполняющую дыхательные пути, резко затрудняющую дыхание, ухудшающую газообмен и нередко приводящую к асфиксии. Проникновением жидкости в бронхи объясняется и такой характерный признак отека легких как влажные хрипы и клокочущее, слышное на расстоянии, дыхание. Обычно отек легких начинается, когда гидростатическое давление в капиллярах легких $> 26-28$ мм рт.ст. (величина онкотического давления крови). Поэтому неотложные лечебные мероприятия в первую очередь направлены на снижение гидростатического давления в легких и улучшение оксигенации крови.

Начальная фаза ОЛ может развиваться малосимптомно и не сопровождаться жалобами больного. Важнейшую диагностическую информацию о развивающемся застое (отеке)

легких дает рентгеновское исследование, которым рекомендуется широко пользоваться в первые часы ИМnST.

Контроль за центральной гемодинамикой инекторными другими физиологическими показателями

Наряду с физикальными методамиважный компонент диагностики, контроля за состоянием больных, выбора плана лечения и оценки его адекватности при острой СН – мониторинг исследование параметров центральной гемодинамики. Инвазивная их оценка с помощью катетеров Swan-Ganz сегодня используется гораздо реже, чем ранее. Тем не менее, она оправдана в случаях, когда проводимое лечение недостаточно эффективно. Физикальные и инструментальные, например, рентгенография, признаки отека легких значительно менее динамичны, чем уровень заклинивающего давления в капиллярах легких. После активной терапии диуретиками и периферическими вазодилататорами давление в малом круге может быстро нормализоваться, но при этом еще нередко выслушиваются влажные хрипы, а на рентгенограммах сохраняются признаки отека легких. Если ориентироваться только на физикальные данные и продолжать «разгрузочную» терапию, можно ввести больного в состояние гиповолемии и спровоцировать таким образом артериальную гипотензию. Анализ кривых давления в ЛА позволяет диагностировать некоторые «механические» осложнения ИМ, например, сопровождающиеся выраженной митральной регургитацией, а исследование оксигенации крови в пробах, полученных из различных камер сердца, уточнить наличие внутренних разрывов сердца и оценить величину сброса.

Кроме этого, у больных ИМ, осложнившимся острой СН, необходимо проводить повторное УЗИ сердца (контроль за глобальной и локальной сократительной функцией, и их изменениями в процессе лечения, а также геометрией ЛЖ, наличием «механических» осложнений ИМ – внутренних и наружных разрывов сердца, наличия и количества жидкости в полости перикарда, дифференциальная диагностика с расщеплением аорты, ТЭЛА и некоторыми другими состояниями. Необходим контроль за рН и газовым составом крови, почасовым мочеотделением (с помощью катетеризации мочевого пузыря), уровнем креатинина и электролитов крови. Практическая значимость определения в остром периоде ИМ таких маркеров сердечной недостаточности, как BNP (proBNP) остается спорной.

10.2. Лечение острой СН

10.2.1. Лечение шока

10.2.1.1. Лечение артериальной гипотензии и кардиогенного шока, в основе которых лежит относительная или абсолютная гиповолемия

Положение больного в кровати с приподнятыми ногами. Лечение начинают с в/в введения плазмозаменителей. Объем и скорость введения растворов, предварительно подогретых до температуры тела, определяется клиникой и показателями центральной гемодинамики (центральное давление или давление в правом предсердии, диастолическое давление в ЛА или заклинивающее давление в капиллярах легких), а также АД. Целесообразно ввести 200-250 мл 0,9% раствора хлорида натрия за 5-10 мин. При сохранении артериальной гипотонии возможны повторные введения до общего объема

0,5-1,0 л. В случае появления одышки или влажных хрипов в легких инфузию жидкости следует прекратить.

Если на фоне введения плазмозаменителей не удается стабилизировать АД, это может свидетельствовать о какой-то дополнительной причине его снижения (например, кровотечении). В качестве такой причины может выступать значительное уменьшение пропульсивной функции ЛЖ. В этой ситуации прибегают к в/в инфузии вазоконстрикторов (вазопрессоров) допамина и норадреналина, которые кроме собственно вазоконстриктивного действия, обладают и позитивным инотропным действием. Инфузия допамина начинается со скоростью 5 мкг/кг/мин, в зависимости от гемодинамического ответа она постепенно может быть увеличена до 10-15 мкг/кг/мин. Норадреналин начинают вводить со скоростью 2 мкг/мин, которую при необходимости увеличивают (ориентир – уровень САД, который должен достичь 80-90 мм рт.ст.).

Если эффективность такого лечения неудовлетворительна, следует еще раз проанализировать возможность дополнительных причин, поддерживающих состояние гиповолемии и артериальной гипотензии. Иметь в виду возможность внутреннего кровотечения (контроль за соответствующими показателями крови!), тампонады сердца вследствие перикардита или разрыва сердца (УЗИ сердца!), других осложнений, например, ТЭЛА и т.п. Определенные особенности развития и течения артериальной гипотензии и шока имеют место при изолированном или сопутствующем ИМ ПЖ.

10.2.1.2. Лечение шока, обусловленного снижением функциональной способности ЛЖ

В основе развития этого варианта шока лежит резкое уменьшение пропульсивной способности ЛЖ либо в силу особенно обширного поражения миокарда (как правило, не менее 40-50% массы миокарда ЛЖ), либо при меньшем очаге (очагах), развившемся у человека, ранее уже страдавшего болезнью сердца. Более редкая причина развития кардиогенного шока – внутренние и внешние разрывы сердца.

Медикаментозное лечение шока при ИМnST начинается с введения добутамина и допамина. Добутамин обладает умеренно выраженным периферическим артериодилатирующим эффектом (в малых дозах – 2-10 мкг/кг/мин), который при больших скоростях введения (до 20 мкг/кг/мин) может смениться вазоконстрикторным, и умеренным позитивным инотропным действием. Допамин обладает сходными характеристиками, но в отличие от добутамина, обладает более выраженным вазоконстрикторным действием (при средних и высоких дозировках >10 мкг/кг/мин). Важное свойство допамина – снижение сосудистого сопротивления в почках и других внутренних органах при малых скоростях инфузии (2-5 мкг/кг/мин). Допамин в малых дозах усиливает действие диуретиков и эта комбинация применяется, если эффективность монотерапии мочегонными средствами недостаточна.

В некоторых случаях шока при ИМnST при неэффективности каждого из этих препаратов рекомендуется их совместное введение. Оптимальная дозировка допамина и добутамина подбирается индивидуально под контролем параметров центральной гемодинамики, причем желателен и контроль величины сердечного индекса. Доза симпатомиметиков должна быть снижена при развитии тахикардии, аритмии или усугублении ишемии миокарда.

При выраженной и стабильной артериальной гипотензии

рекомендуется инфузия норадреналина (начальная скорость 2 мкг/кг/мин, которая постепенно может быть увеличена до 10 мкг/кг/мин), обладающего более сильным позитивным инотропным и вазоконстрикторным действием, чем допамин и добутамин.

Действие симпатомиметических аминов значительно ослабляется на фоне лечения β-адреноблокаторами.

Сердечные гликозиды неэффективны.

Медикаментозное лечение шока, описанное выше, в большинстве случаев мало влияет на исход (госпитальная летальность достигает ≥80%).

Из немедикаментозных методов чаще используется внутриаортальная баллонная контрпульсация. Как самостоятельный метод лечения, контрпульсация имеет ограниченное значение. Но она может быть полезной для временной стабилизации гемодинамики, пока предпринимаются другие, более радикальные меры. На фоне контрпульсации можно проводить диагностические и лечебные процедуры, такие как КАГ и ЧКВ.

Наибольшие успехи в лечении шока достигнуты при восстановлении коронарного кровотока в ишемизированной области. ЧКВ все более широко применяется при лечении ИМпST, осложненного острой сердечной недостаточностью, даже при многососудистом поражении и поражении ствола ЛКА (наряду с операцией КШ). В опытных руках эти вмешательства – наиболее реальный метод лечения больных с кардиогенным шоком. В этих случаях реваскуляризация оправдана и в более поздние, чем обычно сроки. Рекомендуется максимально полная реваскуляризация (в отличие от неосложненных случаев, когда, как правило, в остром периоде вмешиваются на сосуде, ответственном за развитие ИМ).

Такого больного на фоне поддерживающей терапии следует экстренно перевести в учреждение, где возможно проведение ЧКВ и/или операции КШ, если этих методов нет в стационаре, куда был первично госпитализирован больной ИМпST.

Если в основе развития шока при ИМ лежит внутренний или внешний разрыв сердца, единственный метод лечения – хирургический. Оперативное лечение должно проводиться безотлагательно (чем раньше, тем лучше).

10.2.1.3. Лечение артериальной гипотензии и шока при тахи- и брадиаритмиях

Чаще всего к тяжелым нарушениям гемодинамики приводят ЖТ, ФП/ТП с высокой кратностью желудочкового ответа, высокая степень АВ блокады, особенно при передних ИМ. В отдельных случаях ФП на фоне тяжелого поражения ЛЖ тоже может развиваться клиника шока. Обязательное условие стабилизации гемодинамики в этих случаях – обеспечение приемлемой частоты желудочковых сокращений. Из этого следует, что иногда желаемый эффект может быть достигнут и без восстановления собственно синусового ритма, но наилучший результат обычно дает синусовый ритм за счет гемодинамического вклада предсердий. Метод выбора восстановления синусового ритма при всех формах острой СН – ЭИТ.

При АВ блокаде, сопровождающейся острой СН, лучший результат дает трансвенозная эндокардиальная ЭС сердца. Преимущество за бифокальной последовательной ЭС предсердий и желудочков или ЭС желудочков, управляемой импульсами предсердий, т.к. именно такие варианты ЭС сердца позволяют использовать гемодинамический вклад предсердий

и максимально приближаются по эффективности к синусовому ритму с нормальным АВ проведением. Экстренность ситуации обычно требует как можно более быстрого результата, поэтому чаще начинают с однокammerной стимуляции ПЖ в режиме «по требованию» и лишь при ее гемодинамической неэффективности переходят к двухкамерной. В особенно неотложных ситуациях можно вначале использовать наружную ЭС.

10.2.2. Лечение отека легких

Основные задачи при лечении отека легких – улучшение оксигенации крови и снижение давления в капиллярах легких.

Первая из них решается с помощью ингаляции кислорода (обычно через носовые катетеры) с объемной скоростью 4-8 л/мин с тем, чтобы сатурация артериальной крови была не менее 90%.

Если дыхание кислородом не обеспечивает достаточной сатурации артериальной крови (контроль за газовым составом крови!), может быть использовано дыхание через маску в режимах CPAP или BiPAP.

В наиболее тяжелых случаях прибегают к интубации трахеи и ИВЛ. Если она проводится с положительным давлением на выдохе, ограничивается приток крови к сердцу, что служит дополнительным фактором коррекции давления в капиллярах легких. Наконец, метод ИВЛ позволяет значительно уменьшить энергозатраты больного, связанные с усиленными дыхательными движениями.

Показания к ИВЛ с интубацией трахеи:

- признаки слабости дыхательных мышц (уменьшение частоты дыхания в сочетании с нарастанием гиперкапнии и угнетением сознания);
- тяжелое нарушение дыхания;
- необходимость защиты дыхательных путей от регургитации желудочного содержимого;
- устранение гиперкапнии и гипоксемии у больных без сознания после длительных реанимационных мероприятий или введения лекарственных средств;
- необходимость санации трахеобронхиального дерева для предупреждения обтурации бронхов и ателектазов.

Наиболее существенный эффект при отеке легких дают методы, обеспечивающие разгрузку малого круга кровообращения, снижение давления в капиллярах легких. Это происходит при уменьшении венозного возврата к сердцу, а также облегчения пропульсивной работы ЛЖ за счет снижения АД, если его уровень позволяет это делать, и уменьшения периферического сосудистого сопротивления.

Больной, как правило, принимает сидячее положение. При этом уменьшается приток крови к сердцу. Задача медицинского персонала – сделать пребывание больного в положении ортопноэ комфортным, требующим минимальных физических усилий. Следует уделить особое внимание тому, чтобы у больного с отеком легких были полностью исключены любые физические и насколько это возможно – эмоциональные нагрузки.

Медикаментозная терапия первой линии – препараты, уменьшающие приток крови к сердцу: органические нитраты, морфин, диуретики.

Органические нитраты (в частности, нитроглицерин) – эффективные венодилататоры. В более высоких дозах они приводят к расширению артериол; с успехом могут использоваться при нормальном и повышенном АД. Важное, особенно

в условиях острой коронарной недостаточности, свойство нитратов – их антиишемическое действие. Поскольку эффект даже таблетированного нитроглицерина проявляется уже в ближайшие 1-3 мин, такое лечение может быть начато практически немедленно, пока налаживается его в/в инфузия или если отек легких развивается в условиях, в которых парентеральное введение невозможно. Начальная скорость в/в инфузии нитроглицерина 10 мкг/мин; она может увеличиваться на 5-10 мкг/мин через каждые 5-10 мин. Критерий для подбора оптимальной скорости введения нитроглицерина – уровень САД, которое не должно снижаться более чем на 10-15% у нормотоников, на 20-25% у лиц с АГ и не должно быть <90-95 мм рт.ст. Важное положительное свойство нитроглицерина – его короткий период полувыведения, что значительно облегчает подбор индивидуальной скорости инфузии. Основное противопоказание для нитратов – исходно низкий уровень АД (САД <90 мм рт.ст.).

Нитропруссид натрия можно отнести к препаратам выбора, если отек легких развивается на фоне повышения АД. Принципы подбора дозы препарата те же, что и для нитратов.

Морфин не только уменьшает приток крови к сердцу вследствие вазодилатации, но обладает мощным обезболивающим и седативным действием. Его следует вводить в/в в виде болюса, причем первоначальная доза препарата не должна превышать 4-5 мг. Это правило особенно важно соблюдать у пожилых людей, у которых побочное действие морфина (угнетение дыхательного центра, трудноконтролируемая артериальная гипотензия вследствие избыточной венодилатации и пр.) может проявляться уже на фоне небольших доз. При недостаточном эффекте и отсутствии побочного действия препарат можно вводить повторно дробными дозами по 2-4 мг до достижения лечебного эффекта или возникновения побочных проявлений, не позволяющих увеличить дозу.

Важный компонент терапии отека легких – диуретики. Используют в/в болюсное введение фуросемида. Рекомендуемая первоначальная доза 40 мг. При развернутой картине альвеолярного отека легких, признаках задержки жидкости в организме, почечной недостаточности начальная доза может быть увеличена до 60-80 мг. При недостаточной эффективности начальной дозы фуросемида, при повторном введении она может быть увеличена (в 2 раза и более). Опасность, связанная с применением больших доз, если реакция больного на препарат неизвестна, – гиповолемия вследствие избыточного диуреза с последующей артериальной гипотензией и нарушения ритма, спровоцированные изменением содержания электролитов, в первую очередь калия. При неэффективности диуретической терапии, особенно у больных с гипонатриемией, может быть использована ультрафильтрация.

При лечении застоя в малом круге кровообращения у больных ИМ с нормальным или повышенным АД следует как можно раньше подключать иАПФ, особенно с относительно коротким периодом полувыведения, начиная с минимальных доз (например, каптоприл в разовой дозе 6,25 мг), и стремиться увеличивать дозу, ориентируясь на уровень САД (не должно быть <100 мм рт.ст.).

Определенное значение у этой группы больных имеют и средства, обладающие положительным инотропным действием – допамин, добутамин (дозировки и способы введения см. в разделе 10.2.1). Обычно препараты этой группы присоединяют к лечению отека легких, если терапия вазодилататорами, морфином, диуретиками, ингаляцией кислорода

не дает стабильного результата и клинические и гемодинамические признаки отека легких сохраняются через 60 мин и более от начала лечения. Эффективность симпатомиметических аминов снижается, если больной получал блокаторы β-адренергических рецепторов. В этих случаях, если нет артериальной гипотензии, возможно применение левосимендана.

Сердечные гликозиды при острой СН у больных ИМпСТ малоэффективны.

Обязательный компонент лечения больных ИМ, осложнившимся отеком легких – восстановление коронарного кровотока, причем ЧКВ имеет преимущества перед ТЛТ. Показания к операции КШ при отеке легких такие же, как и при кардиогенном шоке.

Методы вспомогательного кровообращения при отеке легких используются в тех же целях, что и при шоке. Особенно велика их роль при отеке легких, развивающемся на фоне внутреннего разрыва сердца или инфаркта сосочковой мышцы. Больные ИМ, у которых отек легких развивается на фоне или вследствие внутренних разрывов сердца, нуждаются в безотлагательном оперативном вмешательстве, т.к. стабилизировать гемодинамику в этих случаях обычно не удается, и госпитальная летальность приближается к 100%.

10.3. Разрывы сердца

Разрывы сердца наблюдаются в 2-6% всех случаев ИМпСТ и являются второй по частоте непосредственной причиной смерти больных в стационаре. Обычно разрывы сердца происходят в течение первой недели заболевания, но в некоторых случаях наблюдаются и позже (до 14 дня).

Чаще всего наступает разрыв свободной стенки ЛЖ. Второе по частоте из этих осложнений – разрыв МЖП. Разрыв сосочковой мышцы происходит не более чем в 1% случаев, а разрывы ПЖ и предсердий казуистически редки.

Реперфузионная терапия, проведенная в рекомендуемые сроки, уменьшает угрозу разрыва сердца.

Важнейший клинический признак разрывов сердца – внезапное ухудшение состояния больного вплоть до ВС. Для внутренних разрывов сердца характерно значительное изменение аускультативной картины – появление систолического шума, обычно грубого и занимающего всю или почти всю систолу. Максимум шума и области его распространения зависит от локализации и геометрии разрыва. и при возможности использования инструментальных методов характер звуковой картины имеет меньшее значение для дифференциальной диагностики.

Из инструментальных методов при разрывах сердца наибольшее значение имеет УЗИ (как трансторакальное, так и чреспищеводное). Важную дополнительную информацию может дать катетеризация правых отделов сердца и ЛА. КАГ рекомендуют проводить непосредственно перед хирургическим вмешательством – единственным эффективным методом лечения разрывов сердца, к которому следует прибегать как можно раньше, даже если гемодинамика больного относительно стабильна.

10.3.1. Разрыв МЖП

При разрыве МЖП больной может пожаловаться на внезапное появившуюся боль в груди, одышку, слабость. Обращает на себя внимание ранее не выслушивавшийся грубый

систолический шум, наиболее выраженный в V точке (в редких случаях разрыва МЖП аускультативная картина меняется мало). Важнейшие диагностические данные предоставляет УЗИ сердца: выявление собственно дефекта МЖП, потока крови слева направо, признаки перегрузки ПЖ. Содержание кислорода в пробах крови из ПЖ заметно выше, чем из правого предсердия. В большинстве случаев разрыв МЖП приводит к быстро нарастающей лево- и правожелудочковой недостаточности, сопровождающейся отеком легких и, нередко, картиной шока. При небольших размерах отверстия и, соответственно, сброса крови слева направо в течение некоторого времени гемодинамика может оставаться относительно стабильной. Это не должно успокаивать врачей и служить основанием для отказа от экстренного хирургического вмешательства, т.к. размер разрыва, как правило, со временем увеличивается, а гемодинамика существенно ухудшается. Тем не менее, единой точки зрения на оптимальные сроки хирургического лечения высока (до 50%), но она существенно ниже, чем у больных, которые лечатся консервативно (до 90%). Для стабилизации гемодинамики рекомендуется в/в инфузия препаратов, обладающих положительным инотропным действием и вазодилататоров (препарат выбора – нитропруссид натрия), дозировки которых подбираются индивидуально, в зависимости от клинической картины и параметров центральной гемодинамики, для исследования которых оправдан инвазивный контроль. Важный метод стабилизации гемодинамики у этих больных – внутриаортальная баллонная контрпульсация и другие методы вспомогательного кровообращения, на фоне которых желательно проводить и КАГ.

10.3.2. Инфаркт сосочковой мышцы; разрыв сосочковой мышцы

В силу анатомических особенностей чаще наблюдается инфаркт и разрыв задней сосочковой мышцы у больных с диафрагмальным поражением. Клинически это обычно выражается резким нарастанием признаков недостаточности ЛЖ у пациента с ранее относительно стабильной гемодинамикой. Для инфаркта и, особенно, разрыва сосочковой мышцы характерно бурное нарастание отека легких, который во многих случаях сопровождается и шоком. Обычно появляется выраженный систолический шум как проявление митральной регургитации. Важную диагностическую информацию дает УЗИ сердца: картина дисфункции или разрыва сосочковой мышцы, разрыва хорд, большая амплитуда движения стенок ЛЖ, митральная регургитация 3–4 ст. при цветном Допплеровском исследовании. В отличие от разрывов МЖП, нет существенной разницы в содержании кислорода в пробах крови из ПЖ и правого предсердия. Характерно появление гигантской волны V и высокого давления заклинивания в капиллярах легких.

Как правило, больные нуждаются в хирургическом лечении (при разрыве папиллярной мышцы – всегда). Предоперационная стабилизация гемодинамики – по схеме, описанной в разделе 6.3.1.

В некоторых случаях выраженная митральная регургитация развивается у больных ИМ без разрыва или инфаркта сосочковой мышцы, как следствие обширного поражения ЛЖ с его последующей дилатацией и расширением митрального кольца или ишемией сосочковой мышцы, степень которой не приводит к ее некрозу, но является причиной тяжелой дис-

функции. У этих больных обычно на фоне интенсивной медикаментозной терапии и, особенно, успешного тромболизиса или ЧКВ, постепенно (через несколько дней) удается стабилизировать гемодинамику. Однако если в дальнейшем сохраняется выраженная митральная регургитация (3–4 ст.), следует вернуться к вопросу об оперативном лечении.

10.3.3. Разрыв наружной стенки ЛЖ (внешний разрыв сердца)

Наиболее часто встречающийся вариант разрыва сердца при ИМ (до 5–6% госпитализированных с ИМпST). Ведет к развитию тампонады сердца и быстрой смерти больного. В редких случаях внешний разрыв сердца приводит к излиянию крови в ограниченное спайками пространство полости перикарда с образованием так называемой «ложной» аневризмы сердца, основание которой представляет стенка ЛЖ, а боковые стенки и верхушка образованы перикардальными спайками и париетальным листком перикарда.

Внешний разрыв сердца чаще наблюдаются при первом обширном переднем ИМ. Он более характерен для лиц пожилого возраста, скорее женщин, чем мужчин, и страдающих СД. Своевременное применение реперфузионной терапии уменьшает частоту внешних разрывов сердца.

Внешний разрыв сердца может проявляться повторным ангинозным приступом, ЭКГ динамикой (резкий подъем сегментов ST, повторное развитие монофазности). Дальнейшее во многом зависит от темпов развития разрыва. Если он останавливается на стадии надрыва (нетрансмурального) или узкого щелевидного разрыва, через который поступает в полость перикарда минимальное количество крови, процесс может приостановиться или растянуться на несколько часов – время, достаточное для уточнения диагноза (в первую очередь УЗИ) и подготовки оперативного вмешательства. Однако в большинстве случаев внешние разрывы сердца быстро приводят к тампонаде сердца, электромеханической диссоциации и скоростной смерти. Описаны отдельные случаи успешного оперативного вмешательства (экстренный перикардицентез с возвратом крови больному и последующая пластика разрыва), даже при катастрофически быстром развитии наружного разрыва сердца.

10.4. Острая аневризма ЛЖ

Острая аневризма ЛЖ развивается обычно при обширных ИМ передней стенки ЛЖ. Наблюдается значительно реже при адекватном использовании реперфузионной терапии.

При острой аневризме ЛЖ увеличивается вероятность разрыва сердца, а также таких осложнений, как СН, нарушение ритма сердца, перикардит, тромбоз полости ЛЖ, периферические ТЭ.

Возможности физикальной диагностики аневризмы ЛЖ значительно уступают инструментальным методам, в первую очередь, УЗИ сердца, которое позволяет не только уточнить особенность геометрии и локальной сократительной функции ЛЖ, но и оценить такие сопутствующие осложнения как перикардит и *тромбоз полости ЛЖ*. Последний обнаруживают практически всегда при аневризме сердца и не менее чем в половине случаев обширных передних ИМ. УЗИ сердца позволяет уточнить такие характеристики тромбоза полости ЛЖ, как его гомогенность и подвижность свободного края,

которые во многом определяют вероятность фрагментации тромба и развитие периферических ТЭ.

Для профилактики ТЭ при обширных передних ИМ, тромбе в полости ЛЖ рекомендуется продленный курс лечения антикоагулянтами (парентеральное введение с переходом на приемантагонистов витамина К в дозе, обеспечивающей поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0), который может продолжаться до исчезновения тромба (как правило, не более 6 месяцев). Применение пероральных антикоагулянтов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии существенно увеличивает опасность кровотечений и ее использование оправдано преимущественно у больных, подвергнутых коронарному стентированию. Оптимальная продолжительность тройной антитромботической терапии не известна. В таких случаях следует особенно тщательно контролировать ситуацию с учетом факторов риска кровотечений. УЗ контроль проводится чаще, чтобы прекратить тройную терапию, как только это станет возможным.

10.5. Артериальные ТЭ

ТЭ периферических и мозговых артерий диагностируются у 3-4% больных ИМпST. Предрасполагающими факторами являются обширные передние ИМ, часто сопровождающиеся развитием тромбоза полости ЛЖ, локальное атеросклеротическое поражение, протромботические изменения со стороны крови, СН, ФП.

Чаще всего наблюдаются (1-1,5%) и имеют наиболее неблагоприятный прогноз ТЭ *мозговых сосудов*. Развитие этого осложнения на фоне ТЛТ требует ее прекращения. Терапия антикоагулянтами и антиагрегантами (АСК, ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов или их комбинация, но не блокаторы G_{PIIb/IIIa} рецепторов тромбоцитов) продолжают в полном объеме. При ФП также требуется лечение антикоагулянтами, если это не было сделано до развития ТЭ. Если источником ТЭ служит распадающаяся бляшка в сонной артерии (данные УЗИ или МРТ), следует рассмотреть вопрос о стентировании соответствующего сосуда.

Ишемическое нарушение мозгового кровообращения может быть обусловлено не только ТЭ, но и *тромбозом* мелких артерий мозга, а также системными *нарушениями гемодинамики*, ведущими к артериальной гипотензии и развитию ишемического инсульта на фоне предсуществующего стенозирования артерий, снабжающих мозг кровью (в первую очередь сонных и позвоночных). Поэтому контроль за гемодинамикой, особенно у пожилых и имеющих анамнестические указания на нарушения мозгового кровообращения – важный метод профилактики ишемического мозгового инсульта.

При ИМпST описаны ТЭ практически всех периферических артерий. Чаще других отмечают ТЭ артерий *ног* и почек. ТЭ бедренной и даже подколенной артерии может сопровождаться тяжелыми болями и существенно влиять на общую гемодинамику. В этих случаях наряду с медикаментозной терапией (гепарин, антиагреганты и пр.), решается вопрос об оперативном лечении – эмболэктомии. Эффективность ТЛТ оценивается неоднозначно.

ТЭ *почечных* артерий может сопровождаться болями в поясничной области (иногда выраженными) и в животе, гематурией. При поражении крупной ветви почечной артерии может наблюдаться подъем АД, обычно преходящий, и временная олигурия. Специального лечения, кроме обезболивания, как

правило, не требуется. При массивной гематурии следует прекратить введение антикоагулянтов. ТЭ с окклюзией ствола почечной артерии встречается крайне редко.

ТЭ *мезентериальных* артерий проявляется болями в животе, парезом кишечника; при неблагоприятном развитии – некрозом кишечника. К этому может присоединиться перитонит. У пожилых и ослабленных больных клиническая картина часто стерта и диагноз затруднителен. Оперативное вмешательство в этой ситуации переносится тяжело, но является единственным реальным методом лечения.

10.6. ТЭЛА

ТЭЛА и ее ветвей ранее была одним из наиболее частых осложнений ИМпST. В настоящее время эта проблема стала менее актуальной, т.к. на фоне современной терапии и, особенно, более быстрой активизации больного ТЭЛА диагностируется не более чем в 3-5% случаев.

Источник эмболов – как правило, тромбы глубоких вен ног и таза.

Если у больного имеются факторы, предрасполагающие к развитию тромбоза глубоких вен таза и ног (СН, хроническое заболевание вен ног и малого таза, ситуации, требующие длительного пребывания на постельном режиме, анамнестические указания на ТЭЛА), рекомендуется их активная профилактика, заключающаяся в использовании антикоагулянтов. Дополнительный метод профилактики тромбоза вен ног – компрессионная терапия. Продолжительность профилактики венозного тромбоза при ИМпST не установлена; ее разумно осуществлять в период госпитализации как минимум до прекращения постельного режима.

Диагностика и лечение ТЭЛА и тромбоза глубоких вен ног проводится по общим правилам.

10.7. Перикардит

Перикардит – частое осложнение ИМ, особенно трансмурального. В последние десятилетия он диагностируется реже, что связывают с широким использованием реперфузионной терапии. Иногда перикардит развивается как следствие медленного прогрессирующего разрыва сердца.

Перикардит появляется в сроки от первых суток до нескольких недель после начала ИМ. В последнем случае обычно речь идет об особой его форме (аутоиммунной), известной как составная часть *синдрома Дресслера*.

Клинически перикардит проявляет себя характерной болью в груди, которая иногда напоминает ишемическую. Нередко эта боль связана с дыханием и может меняться по интенсивности при перемене положения тела. Характерный аускультативный симптом перикардита – шум трения перикарда – выявляется менее чем у половины больных. Возможно, в ряде случаев это обусловлено его кратковременностью. Нередко перикардит при ИМ может сопровождаться появлением жидкости в перикарде, однако лишь в исключительных случаях выпот столь значителен, что оказывает влияние на гемодинамику. Перикардиту, как правило, сопутствуют изменения ЭКГ – подъем сегмента ST с характерной вогнутостью и депрессией интервала PR. В менее выраженных случаях изменения ЭКГ могут ограничиваться динамикой зубца T. Выпотной перикардит может сопровождаться снижением амплитуды зубцов QRS во всех отведениях ЭКГ. Накопление жидкости в

перикарде, также как и контроль за изменением ее количества, осуществляется с помощью УЗИ. Это особенно важно, в частности, для решения вопроса о возможности продолжения лечения антикоагулянтами (при быстром накоплении жидкости рекомендуется их отмена). Изменения маркеров некроза миокарда при перикардите малоинформативны.

В большинстве случаев сам перикардит не оказывает влияния на прогноз заболевания. Вместе с тем он обычно сопутствует обширным трансмуральным поражениям, при которых чаще наблюдаются СН и другие осложнения. Поэтому прогноз у этой группы больных в целом менее благоприятен, чем при ИМпST без перикардита.

Лечение перикардита при ИМ начинают с назначения АСК, доза которой при упорных болях доходит до 2,0-3,0 г/сут (0,5 г каждые 4-6 ч), парацетамола или колхицина. Хорошим обезболивающим эффектом обладают нестероидные противовоспалительные препараты, но применение их следует свести к минимуму. Мощным анальгетическим действием обладают глюкокортикоиды, однако, их относят к препаратам резерва из-за неблагоприятного влияния на процессы рубцевания и, возможно, увеличения вероятности разрыва сердца.

10.8. ИМ правого желудочка

Изолированный инфаркт ПЖ встречается редко, но его содружественное поражение при ИМпSTнижней стенки ЛЖ наблюдается не менее, чем у 25% больных. Клинически для него характерны артериальная гипотензия, набухание вен шеи при отсутствии признаков застоя в малом круге. Важный метод диагностики – регистрация ЭКГ в отведении V1 и, особенно, V3R и V4R (элевация ST ≥ 1 мм). Дополнительную информацию можно получить при УЗИ (расширение полости ПЖ, невысокое давление в легочной артерии, трикуспидальная регургитация, уменьшение динамики диаметра нижней полой вены в разные фазы дыхания). Относительная гиповолемия в отдельных случаях может сопровождаться клинической картиной шока. Основным методом лечения – увеличение притока крови к правым отделам сердца (плазмозекспандеры). В более тяжелой ситуации – симпатомиметические амины. Ликвидация факторов, способствующих гипотензии (мерцание предсердий, АВ в блокады и пр.). При ИМ ПЖ следует избегать диуретиков и, особенно, периферических вазодилататоров.

10.9. Повторная ишемия миокарда. Ранняя постинфарктная стенокардия. Повторный ИМ

Повторная ишемия миокарда (ранняя постинфарктная стенокардия) нередко наблюдается у перенесших ИМ еще в период госпитализации. Она проявляется ангинозными приступами покоя или малых напряжений и не обязательно сопровождается динамикой ЭКГ. Следует отличать раннюю постинфарктную стенокардию от болей, обусловленных перикардитом (характер боли, схожесть приступа с имевшими место до развития ИМ, реакция на нитроглицерин и пр.). В большинстве случаев ранняя постинфарктная стенокардия обусловлена ухудшением коронарного кровотока в той же области, в которой развился ИМ, послуживший основанием для госпитализации, особенно, если больному не проводилось ЧКВ. В её основе может лежать как ретромбоз (частичный или

полный), так и сопутствующие обстоятельства, такие как повышение АД, нарушения ритма сердца вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде или анемия, снижающая кислородную емкость крови. В некоторых случаях ретромбоз и даже реокклюзия коронарного сосуда протекают без яркой клинической картины и остаются нераспознанными. Ишемия в раннем постинфарктном периоде может иметь в своей основе другую нестабильную бляшку, иногда расположенную в другой КА. Ранняя постинфарктная стенокардия рассматривается как вариант нестабильной стенокардии.

В ряде случаев повторная ишемия миокарда приводит к распространению первичного очага поражения. Постановка диагноза рецидива ИМ тем труднее, чем короче промежутки времени между этими двумя событиями. Это объясняется тем, что ЭКГ и биохимические изменения крови, обусловленные первичным поражением, могут препятствовать распознаванию новых участков некроза. Диагноз повторного ИМ выставляют при ангинозном приступе, длящемся не менее 20 мин и новом подъеме уровня биомаркеров некроза миокарда в крови (Приложение 1). Ангинозный приступ нередко сопровождается динамикой ЭКГ.

Повторный ИМ часто сопровождается развитием или прогрессированием СН и нарушениями ритма сердца. Прогноз больных с ранней постинфарктной стенокардией и, тем более, повторным ИМ значительно ухудшается.

Метод выбора при ранней постинфарктной стенокардии и при повторном ИМ – безотлагательное проведение КАГ и срочная реваскуляризация миокарда.

10.10. Нарушения ритма и проводимости сердца

10.10.1. Наджелудочковые аритмии

Лечить суправентрикулярные экстрасистолы не надо.

ФП у больных ИМп ST возникает чаще (до 25% случаев), чем ТП и *суправентрикулярная тахикардия*. Причины ФП при ИМпST многообразны. Она чаще встречается при обширных ИМ, СН, ИМ предсердий, перикардите. При нижнем ИМ ФП может возникнуть после окклюзии артерии, снабжающей синоатриальный узел. Предрасполагает к развитию ФП гипокалиемия, нередко наблюдающаяся в остром периоде заболевания. Появление ФП свидетельствует о худшем прогнозе.

В значительной части случаев ФП хорошо переносится и не требует специального лечения. Если ФП или ТП устойчивы и протекают на фоне артериальной гипотензии, выраженной СН, тяжелой ишемии миокарда, оптимальный метод лечения – синхронизированная с зубцом R электрическая кардиоверсия. Энергия монофазного разряда составляет как минимум 200 Дж для ФП или 50 Дж для ТП; при необходимости энергию разряда увеличивают на 100 Дж вплоть до 400 Дж. В случае использования разряда двухфазной формы его величину снижают примерно наполовину. Чтобы уменьшить повреждение миокарда, интервалы между электрическими разрядами не должны быть <1 мин. Некоторые клиницисты предпочитают сразу наносить разряд большей мощности, чтобы уменьшить суммарную энергию разрядов. Процедуру проводят на фоне кратковременного наркоза или в/в введения седативных препаратов. В отведении ЭКГ, выбранном для мониторинга, должны быть хорошо выражены как зубцы R, так и зубцы P, чтобы можно было быстро оценить результат процедуры.

В случае неэффективности электрической кардиоверсии или быстром возобновлении аритмии показаны антиаритмические препараты. Предпочтительно в/в введение амиодарона в дозе 300 мг (или 5 мг/кг) за 10-60 мин, в последующем при необходимости повторно по 150 мг каждые 10-15 мин или начало суточной инфузии препарата в дозе 900 мг (при необходимости на фоне инфузии возможны дополнительные введения препарата по 150 мг). Общая доза за сутки не должна превышать 2,2 г. На любом этапе введение амиодарона должно быть прекращено при увеличении продолжительности интервала QT>500 мс.

Если ФП или ТП не вызывает значительного ухудшения состояния больного и не требует немедленного восстановления синусового ритма, для контроля ЧСС при отсутствии СН и тяжелой обструктивной болезни легких предпочтительно применение β-адреноблокаторов. Например, в/в введение метопролола (2,5-5 мг каждые 2-5 мин до общей дозы 15 мг за 10-15 мин) или пропранолола (по 2-3 мг каждые 2-3 мин до общей дозы 10 мг). Нарастивание дозы прекращают при достижении эффекта, снижении САД <100 мм рт.ст., возникновении выраженной брадикардии (ЧСС <50 ударов в 1 минуту), появлении или усугублении СН, бронхоспазма. Если β-адреноблокаторы противопоказаны, нет тяжелой СН, выраженного нарушения сократимости ЛЖ, возможно в/в введение дилтиазема (20 мг [0,25 мг/кг] за 2 мин с последующей инфузией 10 мг/ч) или верапамила (2,5-10 мг в течение 2 мин, при необходимости повторно 5-10 мг через 15-30 мин). До принятия решения о возможности использования лекарственных средств с отрицательным инотропным действием желательно оценить функцию ЛЖ с помощью ЭхоКГ. Для контроля ЧСС у больных с выраженной сократительной дисфункцией ЛЖ и СН возможно применение дигоксина в/в 8-15 мкг/кг (0,6-1,0 мг у больного с МТ70 кг; половина дозы сразу, оставшаяся дробно в последующие 4 часа). Дигоксин не способствует восстановлению синусового ритма и начинает действовать медленно (эффект проявляется через 30-60 мин). При невозможности добиться адекватного контроля ЧСС с помощью лекарственных средств, возможно проведение электрической кардиоверсии.

При пароксизмах ФП, особенно часто рецидивирующих и сопровождающихся усугублением ишемии миокарда или СН, наилучшие результаты дает амиодарон, который предпочтителен и для удержания синусового ритма.

ФП и ТП повышают риск инсульта и других артериальных ТЭ и являются показанием к антикоагулянтной терапии. Например, в/в инфузия НФГ в дозе, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5-2 раза выше лабораторной нормы, или п/к введение НМГ. Недлительные эпизоды аритмии после восстановления синусового ритма не требуют использования антикоагулянтов.

Эпизоды *суправентрикулярной тахикардии* чаще купируются спонтанно. Для устранения устойчивого пароксизма могут использоваться следующие подходы:

- В/в введение аденозина (6 мг за 1-2 с, при сохранении аритмии через 1-2 мин 12 мг, при необходимости через 1-2 мин еще 12 мг).
- В/в введение β-адреноблокаторов (метопролола до 15 мг, пропранолола до 10 мг дробно за несколько приемов).
- В/в введение дилтиазема 20 мг (0,25 мг/кг) за 2 мин с последующей инфузией 10 мг/ч.
- В/в введение дигоксина 8-15 мкг/кг (0,6-1,0 мг у больного весом 70 кг), половина дозы сразу, оставшаяся дробно в последующие 4 часа.

10.10.2. Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии, особенно ЖЭ, при ИМпСТ встречаются в 80-90% случаев.

10.10.2.1. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ)

Гипотеза, что некоторые формы ЖЭ являются предвестниками ФЖ, не подтвердилась. Поэтому медикаментозное лечение ЖЭ (одиночных, парных, коротких пробежек неустойчивой ЖТ), не вызывающих нарушения гемодинамики, не рекомендуется. Необходимо оценить и при необходимости нормализовать содержание калия и магния в крови (уровень калия должен быть в диапазоне 4,0±0,5 ммоль/л, магния – выше 1 ммоль/л).

10.10.2.2. Желудочковая тахикардия (ЖТ)

Выделяют неустойчивую (длительностью <30 с) и устойчивую ЖТ (длительностью >30 с и/или с нарушением гемодинамики, требующую немедленного вмешательства). Кроме того, по характеру ЭКГ выделяют мономорфную и полиморфную ЖТ.

Короткие пробежки мономорфной или полиморфной ЖТ (<5 комплексов) при ИМпСТ наблюдаются достаточно часто. Они не увеличивают риск устойчивой ЖТ и ФЖ и не нуждаются в лечении.

Большинство эпизодов ЖТ и ФЖ возникает в первые 48 ч после начала заболевания. Устойчивая ЖТ и ФЖ в более поздние сроки ИМпСТ может указывать на наличие субстрата для возникновения угрожающих жизни аритмий и значительно ухудшает прогноз. При этом целесообразно уточнение ситуации с помощью ЭФИ и определение дальнейшей тактики лечения. Многим из этих больных, особенно с выраженным нарушением сократительной функции ЛЖ, показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Методика нанесения электрических разрядов для устранения устойчивой полиморфной ЖТ, сопровождающейся остановкой кровообращения или нарушением гемодинамики, такая же, как при ФЖ (см. ниже). Используются не синхронизированные с зубцом R электрические разряды большой энергии, как при ФЖ. При устойчивой полиморфной ЖТ необходимо устранить ишемию миокарда (одно из показаний к реваскуляризации миокарда и внутриаортальной баллонной контрпульсации) и чрезмерную адренергическую активность (β-блокаторы), нормализовать уровень калия и магния в крови. У больных с ЧСС <60 в мин при синусовом ритме или удлиненном корригированном интервале QT может быть начата временная ЭКС для учащения ритма желудочков.

Эпизоды устойчивой мономорфной ЖТ, сопровождающейся стенокардией, усугублением СН или снижением АД <90 мм рт.ст., устраняются синхронизированным с зубцом R электрическим разрядом на фоне кратковременного наркоза или в/в введения седативных препаратов. Начальная энергия монофазного разряда составляет 100 Дж. При неэффективности первой попытки энергию разряда увеличивают до 200, а затем при необходимости до 300 и 360 Дж. Неотложная кардиоверсия обычно не нужна при ЖТ с частотой <150 в мин, не вызывающей нарушений гемодинамики.

Устойчивая мономорфная ЖТ, не провоцирующая ангинозных приступов, отека легких или снижения АД <90 мм

рт.ст. может быть купирована синхронизированным с зубцом R электрическим разрядом на фоне кратковременного наркоза или в/в введения седативных препаратов. В ряде случаев эта форма ЖТ может быть устранена медикаментозно. Препарат выбора – амиодарон: 300 мг (или 5 мг/кг) за 10-60 мин, в последующем при необходимости повторно по 150 мг каждые 10-15 мин или начало суточной инфузии препарата в дозе 900 мг (при необходимости на фоне инфузии возможны дополнительные введения препарата по 150 мг). Общая доза за сутки не должна превышать 2,2 г. На любом этапе введение амиодарона должно быть прекращено при увеличении продолжительности интервала QT>500 мс. Возможно использование прокаинамида: в/в в дозе 12-17 мг/кг в виде 3-4 болюсов с интервалом 5 мин, скорость поддерживающей в/в инфузии 2-6 мг/мин до общей дозы 1000-2000 мг.

Неустойчивая ЖТ редко вызывает нарушения гемодинамики и, как правило, не требует неотложного лечения. Вместе с тем ее возникновение после 4 суток ИМпСТ у больных со сниженной ФВ может свидетельствовать о наличии аритмогенного субстрата и повышенном риске ВС. Очень редко неустойчивая ЖТ с высокой частотой сопровождается снижением перфузии мозга. В этих случаях может использоваться медикаментозное лечение, как и при устойчивой ЖТ.

Пароксизмы ЖТ типа «пируэт» в сочетании с удлинением интервала QT – показание к в/в введению сульфата магния (1-2 г в течение 5-10 мин под контролем уровня АД, при сохранении аритмии – повторные введения, при необходимости, до суммарной суточной дозы 16 г).

10.10.2.3. Ускоренный идиовентрикулярный ритм

Ускоренный идиовентрикулярный ритм характеризуется широкими комплексами QRS с регулярным ритмом, более частым, чем синусовый, но обычно <110 в мин. В ряде случаев его появление свидетельствует о реперфузии. Ускоренный идиовентрикулярный ритм не ухудшает прогноз; специального лечения не требует.

Ускоренный узловой ритм характеризуется регулярными узкими комплексами QRS с частотой >60 в мин, которым не предшествует электрическая активность предсердий. Его появление может свидетельствовать о гликозидной интоксикации и чаще отмечается при нижнем ИМпСТ. Как правило, лечения не требуется.

10.10.2.4. Фибрилляция желудочков (ФЖ)

ФЖ – основной механизм остановки сердца в остром периоде заболевания. Чем больше времени прошло от начала ИМпСТ, тем меньше вероятность ее развития. Особенно часто ФЖ наблюдается в первые 4 ч заболевания. Учитывая, что без экстренной медицинской помощи это осложнение практически всегда является фатальным, необходимо, чтобы срок прибытия бригады СМП был минимальным. Необходимо также, чтобы бригада СМП, в т.ч. и неврачебная, была оснащена электрическим дефибриллятором и монитором.

Различают первичную и вторичную ФЖ. Первичная ФЖ развивается вследствие нарушения электрофизиологических свойств миокарда. При этом фоном для ее развития не обязательно служит резкое снижение сократительной функции ЛЖ. Вторичная ФЖ, как правило, наблюдается при тяжелой, прогрессирующей СН (отек легких, шок) и во многих случаях

фактически является агональным ритмом. К вторичным относятся случаи ФЖ, возникшие как следствие врачебных манипуляций и медикаментозных воздействий. Прогноз при первичной и вторичной ФЖ различен: при немедленной дефибрилляции у больных с первичной ФЖ успех достигается более чем в 50% случаев, при вторичной – менее чем в 5%.

Кроме того, различают раннюю и позднюю ФЖ. К поздней относят случаи ФЖ, развившиеся после 48 ч от начала заболевания. При поздней ФЖ в последующем значительно увеличивается вероятность ВС.

Профилактика ФЖ, в т.ч. повторных ее эпизодов, заключается в раннем использовании β-адреноблокаторов, нормализации электролитного состава (в первую очередь калия и магния), кислотно-основного равновесия. По-видимому, ранняя реперфузионная терапия, адекватное обезболивание и седативные средства также снижают вероятность развития ФЖ.

Действие β-адреноблокаторов начинается быстрее, если первоначальная доза вводится в/в. Для пропранолола она составляет 0,1 мг/кг и вводится за 2-3 приема с интервалами как минимум 2-3 мин; обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут за 4 приема внутрь. Метопролол вводится в/в по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 2-4 приема внутрь (та же доза однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм).

Профилактическое применение лидокаина при остром ИМ не оправдало себя, т.к., несмотря на снижение частоты первичной ФЖ, летальность увеличивается за счет более частого развития асистолии. Вместе с тем, применение лидокаина возможно для предотвращения повторных случаев первичной ФЖ, во всяком случае, в течение ближайших 24 ч (см. ниже).

Внимание!! Время, в течение которого можно рассчитывать на эффективную дефибрилляцию (если не проводится массаж сердца и ИВЛ), исчисляется 3-4 минутами, причем с каждой минутой вероятность успеха уменьшается в геометрической прогрессии. Поэтому чрезвычайно важно, чтобы организационно, методически и психологически была максимальная готовность к ее немедленному проведению. Счет идет на секунды!

В случаях, когда ФЖ или ЖТ с остановкой кровообращения возникли при свидетелях, а дефибриллятор сразу не доступен, возможно нанесение прекардиального удара. При наличии дефибриллятора необходимо как можно быстрее нанести один несинхронизированный электрический разряд монофазной формы 360 Дж или двуфазной формы 150-360 Дж (необходимая энергия зависит от модели аппарата; при отсутствии информации следует использовать разряд максимальной энергии). Если после развития ФЖ прошло несколько минут или давность ее возникновения не известна, необходимо начать сердечно-легочную реанимацию и продолжать ее до попыток дефибрилляции как минимум 2 мин. После каждой попытки дефибрилляции следует осуществлять как минимум 5 циклов закрытого массажа сердца до оценки ее эффективности и необходимости нанесения повторного электрического разряда. Если аритмия сохраняется, перед 3-м разрядом рекомендуется в/в болюсно ввести адреналин в дозе 1 мг (при необходимости повторно каждые 3-5 мин), перед 4-м разрядом – амиодарон в дозе 300 мг (при необходимости повторно еще 150 мг), а при недоступности амиодарона – лидокаин в дозе 1-1,5 мг/кг (при необходимости повторно 0,5-0,75 мг/кг каждые 5-10 мин до максимальной дозы 3 мг/кг). При низкоамплитудной ФЖ вероятность успешной дефибрилляции очень мала; в этих случаях целесообразно продолжать сердечно-легочную реанимацию в сочетании с введением адреналина.

При высоком риске возобновления ФЖ или устойчивой ЖТ возможно профилактическое в/в введение амиодарона (после болюсов – инфузия в дозе 900 мг/сут.) или лидокаина (после введения первых двух болюсов инфузия со скоростью 2-3 мг/мин). При выраженной СН и нарушенной функции печени доза лидокаина уменьшается. Если было начато введение антиаритмических препаратов, его следует продолжать не дольше 6-24 ч и в эти сроки повторно оценить целесообразность продолжения такого лечения.

Специальная проблема – лечение больных, перенесших остановку сердца (ФЖ, асистолия) на догоспитальном этапе, у которых удалось восстановить сердцебиение и, в какой-то степени, гемодинамику. Обычно сердечно-лёгочная реанимация на догоспитальном этапе начинается с опозданием и успешность её не превышает 10%. Из-за этой задержки даже у выживших часто наблюдаются признаки постреанимационной болезни. Эффективность лечения этих больных значительно повышается, если им безотлагательно проводят ЧКВ. КАГ для уточнения дальнейшей тактики лечения следует провести даже если на ЭКГ не будет типичных для ИМпST изменений – после реанимации динамика ЭКГ может отклоняться от стандартной.

Другое важное мероприятие в этих условиях – терапевтическая гипотермия, которая оказывается весьма эффективной, особенно у больных с нарушенным сознанием. Начав как можно раньше, её продолжают до 24 ч (некоторые протоколы рекомендуют продлевать этот срок). Температура тела поддерживается на уровне 32-34°C. Широкое распространение автоматических дефибрилляторов (особенно в местах массового скопления людей) и обучение некоторых профессиональных групп и населения в целом методом сердечно-лёгочной реанимации – одно из важных направлений борьбы с остановкой сердца на догоспитальном этапе.

10.10.3. Брадиаритмии

10.10.3.1. Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия нередко отмечается в остром периоде ИМпST. Особенно часто она возникает в первые часы нижнего ИМпST и при реперфузии правой КА за счет повышения тонуса блуждающего нерва.

Нарушение функции синусового узла при ИМпST может быть вызвано ухудшением его кровоснабжения, рефлекторными влияниями, медикаментозными препаратами (β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов). Синусовая брадикардия, приводящая к существенным нарушениям гемодинамики, паузы >3 сек или синусовая брадикардия с ЧСС <40 ударов в мин в сочетании с артериальной гипотонией или недостаточностью кровообращения – показание к в/в введению атропина (по 0,5-1,0 мг каждые 5 мин; общая доза не должна превышать 0,04 мг/кг). При сохранении гемодинамически значимой брадикардии следует начать временную чрескожную или эндокардиальную ЭС (предпочтительно предсердную). При сохранении выраженной дисфункции синусового узла на протяжении нескольких суток следует оценить целесообразность постоянной ЭС.

10.10.3.2. Нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости

АВ блокады значительно чаще развиваются при нижнем ИМ. Уровень нарушения АВ проводимости при нижних и передних ИМ различен. Отсюда во многом различия в прогнозе, клинической значимости и тактике лечения. При нижнем ИМ нарушение проводимости обычно происходит в области АВ соединения. Это обусловлено тем, что данная область в значительном большинстве случаев снабжается правой КА. Источник замещающего ритма находится в нижней части АВ соединения (блокада “проксимального типа”). Он обычно достаточно стабилен, частота ритма желудочков составляет 50-60 в мин, что при относительно менее обширном поражении миокарда обеспечивает у многих больных стабильную гемодинамику. Характерный ЭКГ признак – при полной поперечной блокаде комплекс QRS не расширен или слегка расширен ($\leq 0,11$ сек) и сохраняет характерный “наджелудочковый” вид. С клинической точки зрения важно, что полная поперечная блокада при этом варианте развивается постепенно. Как промежуточная ситуация, для нее характерна АВ блокада II степени типа Мобиц I. Постепенное развитие блокады дает время на подготовку соответствующих лечебных мероприятий. Как правило, АВ блокада проксимального типа преходяща (от нескольких минут до нескольких дней) и при современном уровне оказания лечебной помощи имеет относительно благоприятный прогноз.

Существенно отличается картина при АВ блокаде “дистального типа”, характерной для передних ИМ. Нарушение проводимости происходит в ветвях пучка Гиса. Для поражения всех трех ветвей – а это условие развития полной поперечной блокады – поражение миокарда должно быть достаточно обширным, что само по себе предопределяет высокую вероятность СН. Сокращение желудочков сердца происходит под влиянием водителей третьего порядка, частота импульсации которых, как правило, невелика (≤ 35 в 1 мин) и нестабильна. Комплекс QRS широкий. Поперечная блокада дистального типа развивается очень быстро, скачкообразно, нередко сразу переходит от I ст. к III (полная блокада), а в некоторых случаях – при особенно низкой активности водителя ритма – сразу принимает форму асистолии. Для блокады этого типа характерна стабильность. Вышесказанное делает этот вариант осложнения весьма неблагоприятным, также, как и его прогноз даже при своевременном использовании ЭС. Предвестник развития поперечной блокады – признаки нарушения проводимости по двум ветвям пучка Гиса. При нарушении проводимости по трем ветвям (например, сочетание блокады ЛНПГ, т.е. передней и задней ветвей, с АВ блокадой I ст.), полная поперечная блокада становится настолько вероятной, что оправданно профилактическое введение электрода для ЭС, в то время как сам стимулятор может быть установлен в режим “по требованию”.

Блокада ветвей пучка Гиса (внутрижелудочковая блокада) – частое осложнение ИМпST: его можно встретить в среднем у 10% больных. В некоторых случаях она значительно затрудняет диагностику ИМ. Этот вариант нарушения проводимости обычно свидетельствует об обширном поражении миокарда. У таких больных прогноз хуже, даже если затем не развивается поперечная блокада сердца. Особое внимание привлекают случаи, когда известно, что блокада ветвей – результат недавнего приступа, а не следствие хронического заболевания сердца.

Методы лечения блокады ветвей пучка Гиса не разработаны.

Лечение поперечных блокад – в первую очередь, речь идет о полной поперечной блокаде – требуется тогда, когда имеется выраженная СН (и есть основания предполагать, что одна из причин ее развития – брадикардия), когда на фоне низкой активности водителя ритма второго порядка появляются пароксизмы ЖТ или ФЖ, когда частота сокращения желудочков сердца <45 в мин, а также при полной поперечной блокаде у больных с передним ИМ. Во всех этих случаях безоговорочное преимущество имеет метод трансвенозной эндокардиальной ЭС. Чрескожная ЭС – метод экстренной помощи, а не стабильного поддержания ЧСС. Лучшие результаты с точки зрения эффективности пропульсивной функции сердца дает последовательная стимуляция предсердий и желудочков. При отсутствии правильного ритма предсердий обычно останавливаются на стимуляции желудочков. Выбирается та частота ЭС, при которой оптимален гемодинамический эффект. При ОИМ учащение сердечбиения – один из механизмов компенсации гемодинамики. Поэтому, как правило, частота ЭС не должна быть <70 в мин.

В других случаях полной поперечной блокады ЭС сердца – не обязательный компонент лечения. У ряда больных следует профилактически ввести (или наложить при использовании чрескожного метода) электроды и присоединить их к ЭС, работающему в режиме «по требованию». Это всегда необходимо при неполной трехпучковой блокаде при переднем ИМ, а также рекомендуется в случаях, когда нет уверенности, что ЭС может быть начата достаточно быстро.

Медикаментозное лечение поперечных блокад сердца менее эффективно. Лучший результат дает в/в введение атропина (по 0,5-1 мг каждые 5 мин до общей дозы, не превышающей 0,04 мг/кг). Улучшение проведения при этом наблюдается далеко не во всех случаях и только при блокаде «проксимального типа». Гемодинамика у этих больных обычно достаточно стабильна и такое лечение следует скорее использовать как промежуточное в процессе налаживания ЭС, если клиника диктует необходимость учащения сердечбиения. У отдельных больных атропин вызывает парадоксальный эффект, когда существенно учащается синусовая импульсация, а снижение функции АВ соединения не позволяет проводить эти импульсы к желудочкам. В результате степень АВ блокады может даже возрасти.

Другие препараты, например, изопроterenол, не рекомендуются, т.к. их эффект сомнителен и трудноуправляем; они обладают аритмогенным действием и могут усугубить ишемию миокарда, увеличивая его потребность в кислороде.

При полной АВ блокаде, сохраняющейся в течение 10-14 суток, необходимо принятие решения об имплантации постоянного ИВР. Все больные, имеющие показания к постоянной ЭС сердца после ИМ, подлежат оценке возможных показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а также бивентрикулярного стимулятора для сердечной ресинхронизирующей терапии.

10.11. Психические расстройства

Развитие ОИМ, связанная с этим экстренная госпитализация, осознание опасности болезни, строгий постельный режим, мониторинговое наблюдение в первые часы и сутки заболевания сопровождаются выраженным стрессом с возмож-

ным появлением психопатологических нарушений у 5-12% больных. Эти нарушения обычно проявляются тревожными расстройствами, соматогенными психозами (обычно в остром периоде заболевания), депрессивными расстройствами (чаще в подостром периоде).

Тревожные расстройства проявляются в первые часы и сутки заболевания. Болевой синдром нередко сопровождается страхом смерти, беспокойством, вегетативными реакциями (озноб, потливость, тошнота). В этой ситуации важное психотерапевтическое значение имеет характер действий врача. Необходимо успокоить пациента. Спокойное, уверенное поведение врача и всего медицинского персонала вместе с купированием боли наркотическими анальгетиками позволяет остановиться развитию тревожного расстройства. При сохраняющемся возбуждении и чувстве тревоги рекомендуется парентеральное введение транквилизаторов (диазепам 1-2 мл 0,5% р-ра). В дальнейшем при нарушениях сна показано плановое назначение транквилизаторов (альпрозолам, нозепам, диазепам, феназепам) в минимальных дозах курсами, длительность которых обычно не превышает 2-х недель.

Соматогенный психоз (делирий) обычно развивается в остром периоде, часто связан с нарушениями кровообращения и выраженностью гипоксии мозга, особенно при их комбинации с органическим поражением центральной нервной системы. Факторами риска развития психоза являются старческий возраст, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами. Психоз манифестирует острым помрачением сознания, утратой ориентировки в месте, времени и собственной личности. Спутанность сознания часто сопровождается психомоторным возбуждением, нередко агрессивностью. Как правило, эти симптомы нарастают в вечернее и ночное время, часто сопровождаются бредом и галлюцинациями. Для купирования делирия рекомендуется парентеральное введение диазепама (2-6 мл 0,5% р-ра дробными дозами). В случае его недостаточной эффективности или преобладания галлюцинозаторможенной симптоматики – галоперидол (1-2 мл 0,5% р-ра). Дальнейшее ведение этих больных необходимо проводить совместно с психиатром. При лечении делирия кроме психотропных средств необходимы дезинтоксикация (в/в введение изотонических растворов глюкозы, хлорида натрия), оксигенотерапия, коррекция осложнений ИМ (в первую очередь недостаточности кровообращения) как патогенетических факторов соматогенного психоза. Нежелательно использование нейролептиков фенотиазинового ряда (амиазин и его производные) в связи с возможным неблагоприятным влиянием на гемодинамику (гипотония, тахикардия) и аритмогенным действием.

Депрессивные расстройства. Депрессии – частое осложнение ИМ (до 25% всех случаев). Они существенно ухудшают отдаленный прогноз. Депрессию можно предполагать при сохраняющихся нарушениях сна, сниженном настроении, заторможенности больного продолжительностью более 2-х недель. Появление суицидальных мыслей – нередкое проявление депрессивного состояния. При депрессиях с высоким суицидальным риском следует безотлагательно госпитализировать больного в психосоматическое отделение. В отличие от острых психозов, депрессивные расстройства характеризуются длительным течением и тенденцией к хронизации, являются серьезным барьером для выполнения врачебных рекомендаций. Для фармакотерапии депрессии у больных, перенесших ИМ, следует использовать антидепрессанты –

селективные ингибиторы захвата серотонина с низкой вероятностью развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (сертралин 50 мг/сут, эсциталопрам 5-10 мг/сут, флувоксамин 50-100 мг/сут). Эти препараты эффективны как в отношении депрессивных, так и тревожных расстройств. Применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин и др.) нежелательного из-за потенциального

проаритмического эффекта, влияния на ЧСС, риска гипотонии. Обычно требуется длительная медикаментозная коррекция депрессии. Она должна проводиться под наблюдением психиатра. Работа с этими больными продолжается на санаторном и амбулаторном этапах реабилитации и должна сочетаться с элементами психотерапии.

11. ЛЕЧЕНИЕ В ОБЫЧНЫХ ПАЛАТАХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

11.1. Антиагреганты

АСК. Прием АСК в дозе 75-100 мг/сут (при отсутствии противопоказаний) должен быть продолжен в течение всего периода пребывания в стационаре и затем неопределенно долго. Отмена АСК в связи с хирургическими вмешательствами, включая КШ, считается нецелесообразной. При невозможности применять АСК из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных расстройств, рекомендуется использовать клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз/сут.

Блокаторы P2Y12 рецептора к аденозиндифосфату. Практически всем больным без противопоказаний как минимум до выписки показано совместное использование АСК и одного из блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов (тикагрелора, клопидогрела или прасугрела). У абсолютного большинства больных сочетанное применение их должно быть продолжено и после выписки. Клопидогрел показан больным, получившим ТЛТ или не получившим реперфузионного лечения, а прасугрел или тикагрелор больным, у которых выполнено ЧКВ. Поддерживающие дозы для блокаторов АДФ рецепторов тромбоцитов составляют: тикагрелор 90 мг 2 раза/сут, клопидогрел 75 мг 1 раз/сут, прасугрел 10 мг 1 раз/сут. В случае ЧКВ в первую неделю после процедуры суточная доза клопидогрела может составлять 150 мг 1 раз/сут.

Если больному планируется операция КШ, с целью снижения частоты геморрагических осложнений блокатор P2Y12 рецепторов тромбоцитов следует отменить за 5-7 суток до предполагаемого вмешательства. Исключение составляют больные с крайне высоким риском ишемических событий, подвергаемые КШ на фоне сохраняющихся ангинозных приступов. У них отмена блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов нежелательна.

11.2. Антикоагулянты

Парентеральное введение антикоагулянтов. Если в остром периоде было начато лечение эноксапарином или фондапаринуксом, п/к инъекции этих препаратов следует продолжить до 8 дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. Исключение – успешно выполненное ЧКВ, после которого антикоагулянты разрешается отменить.

В/в инфузия НФГ, как альтернатива применению эноксапарина и фондапаринукса, с поддержанием АЧТВ в интервале 50-70 секунд или в 1,5-2 раза выше ВГН для конкретной лаборатории, целесообразна у больных с невозможностью применения эноксапарина и фондапаринукса. В/в инфузия НФГ обычно

заканчивается в БРИТ, до перевода в обычную палату кардиологического отделения. Крайне нежелательно менять парентеральный антикоагулянт в пределах одной госпитализации.

У больных с высоким риском артериальных ТЭ (тромбоз полости левого желудочка, ФП/ТП, механические и в ряде случаев биологические протезы клапанов сердца), тромбозом вен ног или ТЭЛА парентеральное введение лечебных доз антикоагулянтов должно быть продолжено до достижения терапевтических значений МНО на фоне одновременного приема антагониста витамина К (Приложение 13).

Эноксапарин и фондапаринукс имеют преимущество перед НФГ из-за возможности п/к введения и отсутствия необходимости в коагулологическом контроле. Эноксапарин предпочтителен у больных, получивших фибринспецифичный тромболитик, а фондапаринукс у больных, получивших стрептокиназу или у больных, не получивших реперфузионного лечения. В случае выполнения отсроченного ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом обязательно использование в/в болюса НФГ непосредственно перед процедурой (Приложение 12).

В редких случаях (например, при необходимости длительно соблюдать постельный режим) оправдана профилактика тромбоза вен ног и ТЭЛА с помощью п/к введения антикоагулянтов (Приложение 12).

Антикоагулянты для приема внутрь. Показаниями к длительному использованию антагонистов витамина К (преимущественно варфарина) после ИМнСТ являются ФП/ТП, предшествующие эпизоды артериальных ТЭ, наличие тромба в ЛЖ, механические и в ряде случаев биологические протезы клапанов сердца, венозный тромбоз и ТЭЛА. Допускается одновременное применение АСК, клопидогрела и варфарина. При этом необходимо сократить продолжительность совместного применения трех препаратов настолько, насколько возможно. Поэтому у больных с показанием для приема антагониста витамина К считается предпочтительной установка голометаллических, а не выделяющих лекарства стентов, т.к. в последнем случае требуется более длительное использование сочетания антитромбоцитарных средств. При применении антагонистов витамина К обязателен контроль МНО (в том числе после выписки из стационара).

После окончания парентерального введения антикоагулянта у больных с низким риском кровотечения, не имеющих показаний к продолжению использования более высоких доз антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбозоболоческих осложнений, для снижения риска ишемических событий, включая тромбоз стента и смерть, в дополнение к АСК и клопидогрелу на длительное время (до 2-х лет) может быть назначен ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.

11.3. Блокаторы β-адренергических рецепторов

Больные, получавшие β-адреноблокаторы в БРИТ, при отсутствии побочных эффектов, должны продолжить их прием в отделении. Если больные при отсутствии противопоказаний не получали их в период пребывания в БРИТ, следует их назначить.

Считается, что через 24-48 часов после исчезновения противопоказаний, имевших место в остром периоде ИМпST (выраженная брадикардия, АВ блокада, выраженные признаки СН) β-адреноблокаторы могут быть назначены внутрь в постепенно возрастающих дозах, начиная с малых. Позитивное влияние β-адреноблокаторов в остром периоде ИМ и в последующем – класс-эффект этой группы препаратов с исключением для средств с внутренней симпатомиметической активностью.

11.4. Органические нитраты

Рутинное использование нитратов в этот период не рекомендуется. Однако применение их в/в или внутрь оправданно в случае сохранения у больного ангинозных приступов или выраженных проявлений СН, но при условии, что их применение не препятствует использованию надлежащих доз β-адреноблокаторов и иАПФ.

Нитраты не следует использовать при САД <90 мм рт.ст., выраженной брадикардии (ЧСС <50 ударов в мин) или тахикардии (ЧСС >100 ударов в мин, у больных без выраженного застоя в легких), ИМ ПЖ, приеме ингибиторов фосфодиэстеразы V в предыдущие 48 ч.

При склонности больного к гипотонии и невозможности одновременно назначить β-адреноблокаторы и нитраты, предпочтение следует отдать β-адреноблокаторам.

11.5. Блокаторы РААС

иАПФ. Прием иАПФ, начатый в остром периоде ИМпST, следует продолжить после перевода больного в обычную палату отделения. Если по каким-то причинам больной не получал иАПФ в остром периоде заболевания, при отсутствии противопоказаний он должен быть назначен. В рандомизированных, контролируемых исследованиях в ранние сроки ИМ более детально изучены каптоприл, лизиноприл и зофеноприл, при достаточно длительном применении – каптоприл, рамиприл и трандолаприл. Однако не исключено, что благотворное действие при ИМ свойственно всем препаратам этого класса,

Как и во многих других случаях, эффективность иАПФ существенно выше при осложненном течении заболевания, особенно при снижении сократительной функции ЛЖ (ФВ ≤40%) или клинически выраженных признаках СН. Не следует медлить с назначением иАПФ, т.к. существенная доля снижения летальных исходов наблюдается в первые дни заболевания.

Результаты клинических испытаний показывают, что при отсутствии противопоказаний лечение иАПФ желательно продолжать неопределенно долго, в т.ч. у больных без значительного снижения сократительной функции ЛЖ.

Блокаторы рецептора ангиотензина II. При ИМпST, сопровождающемся снижением функции ЛЖ (ФВ ≤40%) и/или при-

знаками СН, блокатор рецепторов ангиотензина II (валсартан) практически также эффективен, как иАПФ. Комбинированная терапия иАПФ и блокатором рецепторов ангиотензина II крайне нежелательна: допускается ее использование у больных с явной СН и непереносимостью антагонистов альдостерона.

Блокаторы рецептора альдостерона. Больным с невысоким уровнем креатинина в крови: у мужчин <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), у женщин <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л), уровнем калия не более 5 ммоль/л, имеющим ФВ ≤40% и симптомы СН или СД, рекомендуется длительный (многолетний) прием антагониста альдостерона, например эплеренона в дозе 25-50 мг 1 раз/сут. В качестве альтернативы эплеренону возможно использование аналогичных доз спиронолактона. При использовании этих средств важно контролировать уровень калия крови.

11.6. Гиполипидемическая терапия

Воздействие на липиды, прежде всего на уровень ХС, существенно снижает риск ишемических событий и смерти у больных ИБС. Основу такого воздействия составляет использование статинов. Если статины были назначены в БРИТ, то следует продолжить их прием. Наиболее изученным для данной клинической ситуации считается аторвастатин в дозе 80 мг в сутки. В случае отсроченного ЧКВ желательно начать прием высокой дозы аторвастатина до процедуры. При плохой переносимости высокой дозы статина может использоваться максимально переносимая, а при непереносимости – зетимиб. При отсутствии противопоказаний, к выписке из стационара статин должен быть назначен всем больным не только потому, что раннее применение оправдано само по себе, но и потому, что рекомендация врача стационара обеспечивает более высокую приверженность больных этому лечению.

11.7. Другие лекарственные средства

У большинства больных в период госпитализации из-за повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения, связанного с использованием агрессивного антитромботического лечения, следует использовать один из ингибиторов протонного насоса. С позиций клинической эффективности предпочтительного представителя этого класса лекарств нет и следует использовать любой из доступных.

Нецелесообразно рутинное использование препаратов магния, глюкозо-инсулино-калиевых смесей и лидокаина.

Нет доказательств пользы от применения на любом этапе ведения больного с ИМпST метаболических средств и витаминов.

У больных с сопутствующей хронической бронхообструкцией из-за угрозы проаритмического действия следует свести к минимуму применение бронходилататоров с симпатомиметическим и холинолитическим эффектом.

В период госпитализации следует избегать применения антиаритмиков I класса (исключение – непродолжительное в/в введение лидокаина в условиях непрерывного мониторинга при желудочковых аритмиях), нестероидных противовоспалительных средств и избирательных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа (коксибов) из-за увеличения риска ишемических событий.

11.8. Сроки пребывания в стационаре

В последние годы наблюдается тенденция к существенному укорочению сроков пребывания в стационаре больных с ИМпST. Это обусловлено широким использованием новых методов лечения, в первую очередь реперфузионной терапии. У этих больных более благоприятное течение заболевания и лучший прогноз. Сроки пребывания в БРИТ изложены выше. Для больных ИМпST, протекающего без осложнений, особенно после успешной реперфузионной терапии, разработаны варианты укороченного до 5-6 суток пребывания в стационаре. Критериями для ранней выписки могут быть сочетание возраста менее 70 лет, фракции выброса ЛЖ более 45%, 1-2 сосудистого поражения с успешного ЧКВ, отсутствия устойчивых аритмий и других осложнений/сопутствующих заболеваний. Выписка в этом случае может проводиться без предвыписного неинвазивного обследования (теста с нагруз-

кой). Следует помнить, что ранняя выписка из стационара существенно ограничивает возможности по обучению больного и подбору вторично-профилактических вмешательств. Следовательно, в этом случае становится крайне важной организация преемственности ведения больного после выписки в виде регулярных консультаций кардиолога с обязательной организацией амбулаторной программы реабилитации. При наличии осложнений или сопутствующих состояний сроки выписки определяются временем стабилизации состояния больного и колеблются в пределах 7-14 суток. На сроки пребывания в стационаре влияют не только медицинские, но и социальные факторы. Если больной переводится из стационара в санаторий или реабилитационное отделение, они могут быть сокращены. Если он должен выписываться домой, и организация адекватного ухода и лечения затруднительна, сроки пребывания в больнице увеличиваются.

12. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО ПЕРЕД ВЫПИСКОЙ ИЗ СТАЦИОНАРА

Перед выпиской оценивается риск развития повторных обострений ИБС, других осложнений заболевания, таких как ХСН, периферические ТЭ и пр. Такая оценка позволяет не только уточнить прогноз, но и выработать план дальнейшего обследования и лечения.

Наряду с демографическими показателями и данными осмотра и выяснением жалоб больного, следует учитывать наличие спонтанной или индуцированной ишемии, нарушений ритма сердца, функциональное состояние ЛЖ и клинические признаки СН, состояние прочих органов и систем, сопутствующие заболевания. Данные обследования перед выпиской должны включать уровень глюкозы крови натощак, характеристику функции почек (СКФ) и липидного обмена, включая оценку содержания триглицеридов. В качестве отправного (исходного) уровня ХС ЛПНП следует рассматривать его значение, определенное как можно ближе к поступлению в стационар.

Важная роль принадлежит дополнительным методам обследования и функциональным тестам. Обязательным для выполнения перед выпиской следует признать *УЗИ сердца* с целью оценки общей и локальной сократительной функции, геометрии полостей сердца, наличия и выраженности клапанной регургитации, тромба в полости ЛЖ. При недоступности эхокардиографии или невозможности ее выполнения из-за анатомических особенностей больного альтернативным методом считается магнитно-резонансное исследование сердца. Время и место выполнения других обследований, прежде всего направленных на выявление ишемии миокарда, определяется их доступностью и выполнением ЧКВ в острый период болезни. Из-за возрастающих роли и частоты использования первичных ЧКВ оценка ишемии миокарда перед выпиской оказывается не столь важной, т.к. поражение артерии, ответственное за развитие ИМ, уже устранено и стабилизировано, а наличие значимых стенозов в других артериях оценено во время коронарной ангиографии. У больных с многососудистым поражением или тех, у кого рассматривается необходимость реваскуляризации на уровне других сосудов, для выявления

ишемии и жизнеспособности миокарда необходимо выполнение *теста с нагрузкой* (стресс-тест) и визуализацией миокарда. Среди подходящих методик в порядке предпочтительности следуют: стресс-тест с перфузионной сцинтиграфией, стресс эхокардиография, позитронно-эмиссионная томография и магнитно-резонансное исследование сердца. Считается, что у больных с успешном первичном ЧКВ это обследование может быть отложено до 4-6 недели, т.е. может быть выполнено после выписки из стационара. Наиболее доступным считается тест на велоэргометре или тредмиле. Но подобные тесты с оценкой только ЭКГ (без визуализации миокарда или сократимости ЛЖ) в этот период болезни обладают ограниченной диагностической ценностью для выявления ишемии (из-за изменений ЭКГ, обусловленных недавним повреждением миокарда и неспецифической реакции конечной части желудочкового комплекса ЭКГ на нагрузку) и могут использоваться в основном для оценки ТН. ЭхоКГ с оценкой динамики общей и локальной функции ЛЖ или исследование перфузии миокарда с радиоактивными изотопами проведены при ФН, существенно повышают ее информативность для оценки функционального состояния ЛЖ и ишемии миокарда. Кроме выявления ишемии тест с ФН может проводиться с целью:

- оценки функциональной способности больного и возможности выполнять определенные действия дома и на работе;
- определения уровня ФН, который больной может использовать в процессе физической реабилитации (тренировки);
- для оценки эффективности антиангинальной терапии;
- для оценки функциональной значимости обнаруженных при КАГ стенозов в КА;
- для стратификации риска повторного ишемического эпизода;
- для дифференциального диагноза болевого синдрома в грудной клетке после перенесенного ИМ;

- если больному в остром периоде заболевания не проводилась КАГ – для определения показаний к ней.

Тест с ФН не проводят у больных с постинфарктной стенокардией, выраженной СН, опасными для жизни аритмиями, экстракардиальными состояниями, ограничивающими их физические возможности, другими противопоказаниями к ФН.

Оптимальное с точки зрения безопасности время проведения нагрузочного теста после ИМпСТ точно не определено. При заболевании, протекающем без осложнений, он может быть выполнен перед выпиской (но не ранее 5 суток после начала болезни) или после выписки в течение ближайшего месяца.

Критерии оценки результатов теста с субмаксимальной ФН: достижение ЧСС 120–130 уд/мин или 70% от максимума для данного возраста, работы 5 MET'S, появление ангинозного приступа или одышки, снижение ST на ≥ 2 мм, снижение АД, три и более последовательных ЖЭ (пароксизм неустойчивой ЖТ).

Результаты *Холтеровского мониторирования* ЭКГ для выявления ишемии у больных после ИМпСТ имеют ограниченное значение в виду возможных изменений на ЭКГ покоя у больных, перенесших ИМ. Тем не менее, проведение его целесообразно, т.к. позволяет получить существенную информацию о ритме сердца.

12.1. Оценка функции ЛЖ. Выявление и оценка жизнеспособного миокарда

Оценка функционального состояния ЛЖ после ИМпСТ – один из важнейших прогностических критериев. Она основывается на комплексе показателей, начиная с жалоб больного и данных физикального обследования (наличие одышки, кардиомегалия, ритма галопа, оценка наполненности вен шеи, их пульсации и пр.), признаков застоя в малом круге кровообращения по данным рентгенографии, величины ФВ и геометрии ЛЖ. ФВ ЛЖ, его объемы в конце систолы и диастолы могут быть определены с помощью контрастной вентрикулографии, радионуклидной вентрикулографии и УЗИ сердца. Данные, полученные с использованием разных методов, не всегда полностью совпадают, однако снижение ФВ $< 40\%$ – всегда свидетельство клинически и прогностически значимого ухудшения функции сердца. Независимо от используемого метода при прочих равных условиях, чем ниже ФВ, тем хуже прогноз.

Неинвазивность, безопасность и относительно низкая стоимость УЗИ сердца позволяют проводить повторные исследования и тем самым обеспечить динамическое наблюдение за функциональным состоянием сердца и его изменениями под влиянием проводимого лечения. Следует иметь в виду, что в остром периоде заболевания даже после успешно проведенной реперфузионной терапии потенциал сократительной функции ЛЖ обычно занижается в силу существования участков жизнеспособного, но не функционирующего миокарда (феномены гибернации и оглушения, последствия реперфузионного синдрома). Более точно о состоянии ЛЖ у больного ИМпСТ с целью отдаленного прогнозирования и построения перспективного плана лечения можно судить через 4–6 недель после начала болезни.

Для выявления и оценки жизнеспособного миокарда используются различные подходы. Один из наиболее распространенных – изучение локальной и глобальной ФВ под влиянием возрастающих доз добутамина, обычно с помо-

щью УЗИ сердца. Реакция миокарда на добутамин может быть извращена, если проба проводится на фоне приема β -адреноблокаторов. Другой подход – радионуклидное исследование перфузии миокарда и его динамика при введении дипиридамола и аденозина. В последнее время с этой целью иногда прибегают к МРТ с контрастированием и ПЭТ.

12.2. КАГ

Выполнение первичного ЧКВ или ЧКВ вслед за ТЛТ, как этого требуют современные стандарты ведения больных с ИМпСТ, существенно уменьшает долю больных, у которых требуется принять решение о повторной КАГ до выписки из стационара. У больных, не получивших реперфузию и тех, у кого реперфузия была ограничена тромболитической терапией, требуется определиться с необходимостью и возможностью реваскуляризации, выбором метода (ЧКВ или операция КШ) и времени вмешательства.

В этой группе больных КАГ показана больным с ФВ $\leq 40\%$ и/или симптомами СН, а также лицам, у которых к моменту выписки сохраняется стенокардия или имеется явная ишемия во время стресс-теста, при наличии опасных для жизни нарушений ритма сердца (или их появлении на фоне стресс-теста), при сопутствующем СД, ранее (до настоящего эпизода) перенесшим реваскуляризацию миокарда. При отсутствии в стационаре ангиографической службы, такого больного целесообразно направить в учреждение, в котором регулярно выполняется КАГ и инвазивное лечение ИБС.

12.3. Оценка и прогнозирование нарушений ритма и проводимости

Желудочковые аритмии и ВСС. При любых формах проявления желудочковой эктопической активности дисфункция ЛЖ является важнейшим фактором возрастания риска ВСС. Каждое снижение величины ФВ на 5% в диапазоне значений от 40% до 20% сопряжено с возрастанием риска аритмической смерти на 19%.

Три формы желудочковых тахикардий могут регистрироваться после ИМ: неустойчивая ЖТ, устойчивая ЖТ и остановка сердца вследствие ЖТ или ФЖ.

Большинство эпизодов неустойчивой ЖТ – важного маркера электрической нестабильности миокарда, регистрирующегося с помощью *Холтеровского мониторирования* ЭКГ, протекает без симптомов. У таких больных, при наличии сократительной дисфункции ЛЖ летальность в течение 2 лет составляет 30%, и 50% случаев смерти имеют аритмическую природу. Поэтому для уточнения степени риска ВСС таким больным целесообразно проведение внутрисердечного ЭФИ. Относительный риск ВС составляет 63%, если при ЭФИ достигается индукция устойчивого пароксизма ЖТ.

Возникновение устойчивого пароксизма ЖТ или остановки сердца в следствие ЖТ или ФЖ после 48 часов от начала ОИМ, свидетельствует, как правило, о формировании хронического аритмогенного субстрата, что сопряжено с высоким риском (до 80% в течение года) рецидива этих угрожающих жизни состояний. Риск внезапной аритмической смерти наиболее высок у больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ.

В проведении диагностического ЭФИ после ИМ нуждаются пациенты с симптоматикой (сердцебиения, предобморочные

и обморочные состояния и др.), позволяющей предполагать ЖТ, спонтанное развитие которой не удастся зарегистрировать, а также больные с тахикардиями, проявляющимися уширенными комплексами QRS, о механизме которых достоверно судить по стандартной ЭКГ невозможно.

Суправентрикулярные аритмии. Возникновение ФП и/или ТП после ИМ, как и у других категорий сердечно-сосудистых больных, сопряжено с ухудшением отдаленного прогноза жизни. Это обусловлено риском развития системных ТЭ, прежде всего кардиоэмболических инсультов, а также возможным появлением и/или прогрессированием явлений СН. При этом отсутствуют данные, указывающие на то, что устранение ФП и ее успешная профилактика средствами антиаритмической терапии после ИМ, как и при других видах патологии, способны оказать положительное влияние на прогноз.

Брадиаритмии. Основным методом выявления нарушений проводимости, а также дисфункции синусового узла, которые могут носить преходящий характер, является Холтеровское мониторирование ЭКГ. Все больные с нарушениями внутрижелудочковой проводимости после ИМ, за исключением изолированной блокады передней ветви ЛНПГ, имеют неблагоприятный отдаленный прогноз и повышенный риск ВСС. Прогноз наиболее неблагоприятен при блокаде ЛНПГ в сочетании с АВ-блокадой II или III ст., а также при блокаде ПНПГ, сочетающейся с блокадами передней или задней ветвей ЛНПГ.

Дисфункция синусового узла может быть обусловлена перенесенным ИМ, т.е. быть следствием нарушения кровоснабжения этой структуры. Проявления дисфункции синусового узла нередко наблюдаются и как результат применения β-адреноблокаторов. Клиническое и прогностическое значение этого состояния такое же, как и у других категорий больных.

13. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИМПСТ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА

Стратегия лечения после выписки из стационара направлена на предупреждение повторного развития ОКС (вторичная профилактика) и лечение осложнений перенесенного ИМпST (СН, аритмии). *Вторичная профилактика* включает в себя модификацию ФР и медикаментозную терапию.

13.1. Контроль АД

У больных с сопутствующей артериальной гипертензией систолическое АД должно быть менее 140, но не ниже 110 мм.рт.ст. Для контроля АД, наряду с общепринятыми немедикаментозными вмешательствами (снижение потребления соли, повышение физической активности и нормализация МТ), предпочтение отдается гипотензивным средствам, необходимым больным после ИМ и по другим показаниям (β-адреноблокатор, иАПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину). Если больной уже получает эти средства в рекомендуемых дозах, а целевой уровень АД не достигнут, возможно присоединение других гипотензивных средств.

13.2. Физическая активность

Необходимо поощрять больных, у которых заболевание протекает без осложнений, к расширению физической активности, стремясь довести ее до уровня регулярных физических тренировок. Рекомендации по физической активности в ближайший период после выписки из стационара могут основываться на результатах теста с ФН. В дальнейшем минимальной целью является аэробная физическая активность умеренной интенсивности (например, ходьба в умеренном темпе по ровной местности) в течение 30 мин (суммарно в течение дня) не менее 5 дней в неделю в сочетании с увеличением обычной (повседневной) физической активности.

У больных с высоким риском развития осложнений желательно расширение режима под руководством специалистов. Оптимально участие в программах пролонгированной реабилитации.

13.3. Курение

Прекращение курения является обязательным условием. Из-за вынужденного отказа от курения в первые дни болезни, период реконвалесценции является идеальным для мотивации больного к полному прекращению курения в будущем. Следует привлечь внимание окружения больного, в первую очередь, членов семьи, к этому вопросу, указав, в частности, на вред вторичного курения. Помимо психологического воздействия на больного, с целью прекращения курения возможно использование заместительной никотинсодержащей терапии, бупроприона и антидепрессантов. Имеются доказательства безопасного применения никотиновых пластырей у больных ОКС.

13.4. Диета

Современная диета, нацеленная на профилактику, в том числе и у перенесших ИМ, включает: ограничение калоража пищи, повышенное потребление фруктов и овощей, цельнозерновых злаков и хлеба грубого помола, рыбы (особенно жирных сортов), постного мяса и молочных продуктов с низким содержанием жира, замену насыщенных и транс-жиров на мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры растительного и морского происхождения. Необходимо уменьшить общее количество жиров в пище, так, что калории, поступившие в организм с жирами составляли не более 30%, а насыщенные жиры составляли не более 1/3 от всех жиров. В случае овышенного АД следует ограничить потребление соли. Нет оснований для использования после ИМ добавок с антиоксидантами, диет с низким гликемическим индексом и лечения, направленного на снижение уровня гомоцистеина. Индивидуальную диету составляют с учетом коморбидных состояний (СД, болезни почек, желудочно-кишечного тракта и пр.) и осложнений ИБС, в первую очередь СН.

13.5. Контроль массы тела

Дополнительные мероприятия по снижению МТ рекомендуются при ИМТ более 30 кг/м² и/или окружности талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин. Основные пути нормализации веса: диета с пониженной калорийностью и, при удовлетворительном состоянии, контролируемые ФН. Доказательств влияния на смертность смертности в результате снижения МТ нет, но снижение веса требуется для воздействия на другие факторы риска, связанные с ожирением.

13.6. Воздействие на липидный профиль

Влияние на уровень ХС ЛНП – обязательный компонент терапии перенесших ИМ. Важная роль в этом принадлежит диете. Но более существенен вклад медикаментозного лечения, в первую очередь, статинов.

Статины следует назначить всем больным с ИМ, независимо от уровня липидов. Их нужно назначить как можно раньше и в высокой дозе (оптимально – аторвастатин в дозе 80 мг в день). Использование низкоинтенсивной терапии статином может быть рассмотрено у больных с повышенным риском побочных эффектов (старческий возраст, нарушение функции почек и печени, указания на побочные действия статинов в прошлом и возможность лекарственных взаимодействий с компонентами обязательной терапии). Липиды должны быть оценены повторно через 4-6 недель после ИМ. Цель лечения статинами – удержание уровня ХС ЛПН ниже 1,8 ммоль/л.

Использование других липид-снижающих препаратов, включая фибраты, никотиновую кислоту, эзетимиб, в том числе в дополнение к статину, у перенесших ИМпST соответствует общим рекомендациям их применения при атеросклерозе и хронических формах ИБС. Данные о преимуществах раннего назначения этой терапии отсутствуют. При непереносимости статина предпочтение отдается эзетимибу.

После ИМпST статины, если нет противопоказаний, больные должны получать неопределенно долго

13.7. Антиагреганты

АСК. АСК должна применяться неограниченно долго у всех больных, не имеющих противопоказаний (аллергия, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, геморрагический диатез). Для длительной поддерживающей терапии рекомендуются дозы от 75 до 100 мг 1 раз/сут.

Опасения, что одновременное применение АСК и иАПФ нежелательно, не подтвердились.

К настоящему времени нет никаких оснований для принятия решения о назначении, отмене, изменении дозы АСК или замене АСК на другой антиагрегант по результатам лабораторной оценки активности тромбоцитов. АСК назначается по диагнозу, а отменяется только в случае непереносимости или побочных действий, требующих отмены.

В случаях непереносимости АСК в виде аллергии может быть предпринята попытка десенсибилизации с последующим длительным приемом АСК. Кроме того, в случае невозможности десенсибилизации или в случае непереносимости АСК другого, неаллергического характера, возможна ее замена на клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз/сут или на антагонист витамина К (предпочтительно варфарин) с целевым МНО 2,5-3,5.

При необходимости хирургических вмешательств, в т.ч. внесердечных, включая полостные, отмена АСК нежелательна. Если принимается решение о ее отмене из-за опасения геморрагических осложнений, терапия АСК у перенесших ИМ должна быть возобновлена как можно скорее и не позднее 24 часов после окончания операции.

Блокаторы P2Y₁₂ рецептора к аденозиндифосфату. В большинстве случаев после выписки у больных с ИМпST необходимо в дополнение к АСК следует использовать один из блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел), применение которого начато в стационаре.

Многие рекомендательные документы содержат пожелание использовать двойную антиагрегантную терапию в течение 1 года у всех больных, независимо от выполнения реперфузии и метода, использованного для ее реализации. При стабильном течении болезни у больных с повышенным риском кровотечений возможно сокращение длительности сочетания АСК с одним из блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов до 3-6 месяцев. Основания для сравнительно непродолжительной терапии сочетанием АСК и клопидогреля (3 месяца) есть, в частности, при использовании современных стентов, выделяющих эверолимус. При использовании голометаллических стентов минимальная длительность применения сочетания двух антиагрегантов может составлять 1 мес. Поддерживающие дозы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов составляют: клопидогрел 75 мг 1 раз/сут, прасугрел 10 мг 1 раз/сут, тикагрелор 90 мг 2 раза/сут.

Если больному планируется хирургическое вмешательство, блокатор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов следует отменить за 5-7 суток до предполагаемой операции и возобновить, как только уменьшится угроза послеоперационного кровотечения.

Лабораторная оценка активности тромбоцитов для практических целей (подбора дозы или выбора антиагреганта) пока себя не оправдала.

13.8. Антикоагулянты

Один из вариантов ведения больных после ИМпST, независимо от проведения реперфузионного лечения и метода которым она выполнена, предусматривает длительное одновременное использование АСК, клопидогреля и антикоагулянта – ингибитора Ха фактора для приема внутрь ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. Назначить ривароксабан можно только после отмены парентерального антикоагулянта, вводимого в начале лечения ИМпST. Применение ривароксабана, дополнительно уменьшающее риск тромбоза стента и смерти, может продолжаться более двух лет. Подобное сочетание неоправданно у больных с высоким риском кровотечения, Комбинация ривароксабана с тикагрелором или прасугрелом не изучена в случаях, когда вместо клопидогреля используется тикагрелор или прасугрел, а также при наличии показаний к длительному применению более высоких доз антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбозоболических осложнений.

Если больной по каким-то причинам не может принимать АСК, альтернативой ее сочетанию с клопидогрелом могут быть антагонисты витамина К. При этом МНО следует поддерживать в диапазоне 2,5-3,5.

При наличии дополнительных показаний к длительной антикоагуляции, таких как ФП/ТП, тромбоз полостей серд-

ца, прежде всего ЛЖ, механические и в ряде случаев биологические протезы клапанов сердца, венозные тромбозы или ТЭЛА следует использовать антагонисты витамина К (чаще всего варфарин), доза которых должна быть подобрана еще в стационаре. Для продолжения лечения антагонистами витамина К после выписки из стационара обязательна возможность контроля МНО в амбулаторных условиях. При наличии вышеперечисленных показаний антагонистам витамина К, они могут применяться в качестве монотерапии при целевых значениях МНО 2,5–3,5 или в сочетании с АСК при целевом МНО 2,0–2,5 (если не требуется поддержание более высоких значений МНО при наличии механического протеза клапанов сердца). У больных с высоким риском кровотечений можно использовать монотерапию антагонистом витамина К с целевым МНО 2,0–3,0.

Длительность применения антагонистов витамина К зависит от показаний и клинической ситуации. ФП/ТП и наличие протезов клапанов сердца (механических и в ряде случаев биологических) требует пожизненного лечения антикоагулянтами. При наличии тромба в полости ЛЖ, в венах нижних конечностей и при ТЭЛА продолжительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 3 месяцев, и может быть более длительной у больных с низким риском кровотечений.

Комбинация трех антитромботических препаратов – антагонистов витамина К, АСК и клопидогрела – изучена мало, но допускается у больных с показаниями к применению антагонистов витамина К, подвергаемых ЧКВ. Известно, что столь активное антитромботическое лечение сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. Если подобное сочетание лекарственных средств представляется необходимым, например при стентировании КА у больного с ФП, ТП или другими показаниями к антикоагулянтам, такую терапию следует ограничить минимальными сроками, диктуемыми конкретной клинической ситуацией.

Примерно через 1 год после ИМ при сохранении потребности в антикоагулянтах может использоваться монотерапия (без антиагрегантов) антагонистом витамина К с целевым МНО 2,0–3,0 (если не требуется поддержание более высоких значений при наличии механического протеза клапанов сердца) или осуществлен переход на новые пероральные антикоагулянты (у больных без механических протезов клапанов сердца).

13.9. Блокаторы β-адренергических рецепторов

После ИМ у больных, не имеющих противопоказаний, могут использоваться неопределенно долго, в особенности при сниженной сократимости ЛЖ. Необходимы также при электрической нестабильности сердца, клинических проявлениях ишемии миокарда. После выписки из стационара продолжают лечение, подобранное в остром периоде заболевания или начинают его, если ранее оно не использовалось. Не следует лишать больного лечения β-адреноблокатором при наличии формальных (относительных) противопоказаний, включая СД, периферический атеросклероз и обструктивные заболевания легких, не попытавшись очень осторожно в условиях тщательного контроля оценить их переносимость, начиная с минимальных доз. Предпочтение отдается препаратам селективного действия.

13.10. Ингибиторы РААС

ИАПФ. После ИМпСТиАПФ должны применяться неограниченно долго у всех больных, не имеющих противопоказаний к их использованию. Препараты этой группы особенно эффективны при сниженной сократительной функции ЛЖ (ФВ ≤40%, СН). ИАПФ улучшают прогноз и у больных без клинически значимого снижения ФВ (хотя благоприятное влияние при этом меньше). ИАПФ особенно показаны больным с АГ, СД, хроническими заболеваниями почек. Целесообразность их длительного применения не столь очевидна у больных без АГ, СН, сократительной дисфункции ЛЖ и СД.

Наиболее частое осложнение лечения иАПФ – артериальная гипотензия. При САД <100 мм рт.ст. лечение иАПФ не показано. Их следует временно отменить, а после восстановления АД вернуться к этой терапии, уменьшив дозу препарата. В процессе лечения иАПФ следует контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно у больных с нарушенной функцией почек.

Блокаторы рецептора ангиотензина II (валсартан) оказывают примерно такой же клинический эффект, как и иАПФ. Они могут использоваться вместо иАПФ при непереносимости последних, однако, опыт длительного применения блокаторов рецепторов ангиотензина II после ИМпСТ значительно меньше. Поэтому к блокаторам рецепторов ангиотензина II обычно прибегают у больных с непереносимостью иАПФ при ФВ ≤40% и/или СН, а также при наличии АГ.

Блокаторы рецептора альдостерона. У больных, перенесших ИМ, с ФВ ≤40% в сочетании с симптомами СН или СД, к лечению рекомендуется добавить эплеренон (или, возможно, спиронолактон). Обязательным условием для начала лечения является уровень креатинина в крови у мужчин <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), у женщин <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л), а также концентрация калия не более 5 ммоль/л. Начальная доза препаратов составляет 25 мг 1 раз/сут, при хорошей переносимости и ориентируясь на уровень калия, дозу можно увеличить до 50 мг 1 раз/сут. Во время лечения необходимо контролировать уровень креатинина и калия в крови (последний не должен превышать 5,5 ммоль/л). Данные о целесообразности применения препаратов этой группы более двух лет после ИМ отсутствуют.

13.11. Лечение нарушений ритма сердца и профилактика ВСС

Желудочковые аритмии и ВСС. В настоящее время отсутствуют данные о том, что подавление неустойчивой ЖТ, так же, как и ЖЭ, способствует увеличению продолжительности жизни, а использование в этих целях антиаритмических препаратов класса I и особенно IC (как и для лечения любых других форм сердечных аритмий после ИМ) противопоказано в связи с высоким риском опасных желудочковых аритмогенных эффектов.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора – наиболее эффективный способ предотвращения ВСС после ИМпСТ. Это вмешательство оправдано только у больных высокого риска. Показания к использованию прибора и оптимальные сроки вмешательства продолжают уточняться.

В настоящее время показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора формулируются следующим образом:

- ФЖ или гемодинамически значимая устойчивая ЖТ, возникшая не ранее, чем через 2 суток после ИМпST, и не связанная с преходящей или устранимой ишемией миокарда, или рецидивом ИМ.

- Больные без ФЖ или устойчивой ЖТ после первых 48 ч заболевания, перенесшие ИМпST как минимум 1 месяц назад, у которых ФВ составляет 31–40%, имеются дополнительные признаки электрической нестабильности миокарда (пробежки неустойчивой ЖТ) и ФЖ или устойчивая ЖТ провоцируется во время ЭФИ.

- Если значения ФВ <35% и имеются клинические проявления СН, соответствующие II–IV ФК по NYHA, или значения ФВ <30% при любом классе СН по NYHA, то для принятия решения о необходимости профилактической имплантации устройства поиска дополнительных критериев не требуется. При этом величину ФВ следует оценивать не ранее, чем через 1 месяц после ИМпST или 3 месяца после реваскуляризации миокарда.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора в целях первичной профилактики ВСС должна проводиться не ранее чем через 40 дней от ИМпST.

Использование комбинации амиодарона с β-блокатором является целесообразным, когда изолированное применение β-блокаторов не оказывает влияния на течение рецидивирующих пароксизмов ЖТ, в т.ч. после выполненной имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Назначение амиодарона также целесообразно при наличии пароксизмов ЖТ у больных с признаками систолической дисфункции ЛЖ, если они отказываются от имплантации кардиовертера-дефибриллятора, или эта операция не может быть выполнена по каким-либо другим причинам.

Суправентрикулярные аритмии. Перенесенный ИМ имеет принципиальное значение для выбора средств антиаритмической терапии больных с ФП и/или ТП. Из соображений безопасности в этих целях могут использоваться только препараты III класса (амиодарон, соталол) и, как было указано выше, должны быть исключены препараты I класса.

Отказ от длительной антиаритмической терапии, обязывающий к применению средств, контролирующих частоту ритма желудочков, не должен допускать использования в этих целях монотерапии сердечными гликозидами и всегда должен предполагать применение β-адреноблокаторов. Использование верапамила или дилтиазема в силу их выраженного отрицательного инотропного действия, может рассматриваться как временная мера, лишь у больных с абсолютными противопоказаниями к применению β-блокаторов и не имеющих признаков СН и дисфункции ЛЖ.

Перенесенный ИМ, наряду с возрастом (>65 лет), анамнестическими указаниями на инсульт, АГ, проявлениями СН, СД, является одним из основных дополнительных факторов, повышающих риск артериальных ТЭ у больных с ФП, что следует учитывать при определении показаний к профилактике подобных осложнений (длительное применение антикоагулянтов для приема внутрь). Общеизвестно, что использование АСК, даже в сочетании с клопидогрелем, в этих целях недостаточно.

Пароксизмы реципрокной АВ узловой тахикардии, реципрокной тахикардии обусловленных аномальными путями проведения, ТП I типа и других форм суправентрикулярной тахикардии, имеющих отчетливый анатомический субстрат развития, подлежат радиочастотной катетерной абляции.

Присутствие желудочковых экстрасистол следует рассматривать как повод к назначению или увеличению дозы β-адреноблокатора, а также к выявлению потенциально устранимых причин желудочковой эктопической активности, например гипопокалиемии. Назначение амиодарона и соталола с целью уменьшения числа экстрасистол неоправданно. Предсердная экстрасистолия лечения не требует.

Брадикардии. Постоянная ЭС сердца (имплантация ИВР) показана при персистирующей АВ блокаде II ст. на уровне системы Гиса-Пуркине при наличии бифасцикулярной блокады, а также при персистирующей блокаде III ст. на том же уровне, развившихся после острого ИМ. Такие же показания имеют больные с преходящей блокадой II или III ст., если доказано (с помощью ЭФИ), что уровень блокады, возникшей после ИМ, располагается ниже АВ узла. Наличие или отсутствие симптомов брадикардии для принятия решения у представленных выше категорий больных не имеет значения. В постоянной электрокардиостимуляции нуждаются также все больные с персистирующими АВ блокадами II–III ст., развившимися после ИМ и сопровождающимися соответствующей симптоматикой.

Помимо представленных выше нарушений АВ проводимости, обусловленных перенесенным ИМ, показаниями к имплантации ИВР сердца, могут быть и другие формы брадикардии вследствие дисфункции синусового узла и нарушений АВ проведения, которые не имеют прямой связи с ИМ. Среди них: альтернативная блокада ножек при наличии бифасцикулярной блокады; брадикардия (ЧСС <40 уд/мин в период бодрствования) и асистолии (> 3 сек) вследствие дисфункции синусового узла или АВ блокады II–III ст. (даже при отсутствии симптомов); необходимость регулярного и длительного применения лекарственных препаратов, не имеющих альтернативы, использование которых будет заведомо усугублять тяжесть брадикардии на фоне имеющихся проявлений дисфункции синусового узла или нарушений АВ проводимости.

Все больные, имеющие показания к постоянной ЭС сердца после ИМ, подлежат оценке возможных показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а также бивентрикулярного стимулятора для сердечной ресинхронизирующей терапии.

13.12. Лечение СД

Тщательный контроль за уровнем гликемии улучшает прогноз перенесших ИМпST. В последние годы появилась информация о возможном негативном влиянии на прогноз больных интенсивной терапии, несущей в себе риск гипогликемии. Выбор средств для контроля гликемии индивидуален и диктуется, прежде всего, соображениями безопасности: предпочтение отдается средствам, не вызывающим гипогликемии и не ухудшающим течение сердечной недостаточности. Учитывая известное негативное влияние препаратов сульфонилмочевины на риск ишемических событий, следует использовать их только в случае неэффективности других гипогликемических средств. Активность специфической гипогликемической терапии основывается на определении HbA_{1c}, который, согласно действующим рекомендациям эндокринологов, не должен превышать 7,0% у большинства больных и 8% у больных с эпизодами гипогликемии в прошлом, тяжелыми сосудистыми нарушениями и сопутствующими болезнями. Контролировать HbA_{1c} следует ежеквартально, если он находится вне целевых

значений, и один раз в 6 месяцев, если он близок к целевому уровню. Следует помнить, что у больных, перенесших ИМ и имеющих СД, последний является дополнительным показанием для применения статина и иАПФ.

13.13. Прочее медикаментозное лечение

Применяется по соответствующим показаниям. Польза рутинного применения витаминов, антиоксидантов, препаратов «метаболического» действия у перенесших ИМ не доказана.

Данные об эффектах препаратов, содержащих ω -3 полиненасыщенных жирные кислоты у больных после ИМ противоречивы и не позволяют рекомендовать их рутинное использование по этому показанию.

14. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Критерии инфаркта миокарда

Критерии ОИМ

Термин «ИМ» используется при наличии признаков некроза миокарда в клинической ситуации, указывающей на наличие ишемии миокарда. При этом для диагностики ИМ достаточно одного из следующих критериев.

1. Повышение и/или снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови (предпочтительно сердечных тропонинов), если их концентрация как минимум в одной пробе крови превышает верхнюю границу нормы, принятую в данной лаборатории¹, и имеется как минимум одно из следующих свидетельств ишемии миокарда:

- клиническая картина ишемии миокарда;
- изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда (возникновение смещений ST-T, блокады ЛНПГ);
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце;
- выявление тромба в коронарной артерии при КАГ или патологоанатомическом исследовании.

2. Сердечная смерть на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом сегмента ST или остро возникшей блокадой ЛНПГ, в случаях, когда летальный исход наступил до появления возможности забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня биохимических маркеров некроза в крови.

3. По соглашению наличие ОИМ при ЧКВ констатируется при повышении сердечного тропонина >5 раз от ВГН¹ у больных с исходно нормальными значениями этого показателя или при его повышении $>20\%$ от исходного, когда исходный уровень сердечного тропонина был повышен и стабилен или снижался, в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: симптомы, предполагающие ишемию миокарда;

¹ 99-й перцентиль значений показателя в контрольной группе здоровых лиц при условии, что коэффициент вариации лабораторных определений не превышает 10%. При определении предела нормальных значений МВ КФК следует учитывать пол.

У больных, получающих двойную антиромбоцитарную терапию или сочетание антиагрегантов с антикоагулянтом из-за повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения, следует рассмотреть возможность длительного использования ингибитора протонного насоса.

Следует избегать применения нестероидных противовоспалительных средств, избирательных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа (коксибов) и замсетительной гормональной терапии у женщин.

13.14. Профилактика гриппа

Больным, перенесшим ИМ, для снижения риска смерти и среднечерно-сосудистых событий, рекомендуется ежегодная вакцинация против вируса гриппа.

новые ишемические изменения или новая блокада ЛНПГ на ЭКГ; ангиографическая потеря проходимости крупной коронарной артерии или боковой ветви или феномен slow-/no-flow или эмболизация; новая потеря жизнеспособного миокарда или новые зоны нарушения сократимости, выявленная при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

4. Тромбоз стента, приведший к ИМ, диагностируется при наличии соответствующих свидетельств при КАГ или патологоанатомическом исследовании при наличии ишемии миокарда в сочетании с подъемом и/или снижением уровня маркеров некроза миокарда в крови, когда как минимум одно значение превышает ВГН¹.

5. По соглашению наличие ОИМ при операции КШ констатируется при повышении сердечного тропонина >10 раз от ВГН¹ у больных с исходно нормальными значениями этого показателя в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: новые патологические зубцы Q или новая блокада ЛНПГ на ЭКГ; ангиографически документированная новая окклюзия шунта или коронарной артерии; новая потеря жизнеспособного миокарда или новые зоны нарушения сократимости, выявленная при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

Критерии ранее перенесенного ИМ

- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ. Больной может помнить или не помнить предшествующие симптомы. Биохимические маркеры некроза миокарда могут нормализоваться в зависимости от времени, прошедшего с момента начала ИМ.

- Полученные с помощью визуализирующих методов свидетельства потери жизнеспособного миокарда в виде участка истончения стенки с нарушением локальной сократимости при отсутствии при отсутствии указаний на их неишемическую природу.

- Признаки перенесенного ИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

Особенности биохимической диагностики ИМ

Для диагностики ИМ следует использовать сердечные тропонины Т или I (предпочтительно) или массу МВ КФК. На

активность МВ КФК или общую КФК можно ориентироваться только в случаях, когда определение сердечных тропонинов или массы МВ КФК не доступно.

Первое определение сердечного тропонина должно быть выполнено при поступлении в стационар; при отсутствии клинически значимого повышения показателя необходимо повторное определение через 6–9 часов, а в отдельных случаях (у больных с клиническим подозрением на ОКС и сохраняющимися неясностями при диагностике) еще и через 12–24 часа от первоначальной оценки показателя.

Для диагностики ИМ после ЧКВ или операции КШ, уровень маркеров некроза миокарда в крови следует определить до вмешательства, а затем через 3–6 часов и, возможно, через 12 часов после него.

В случаях, когда уровень сердечного тропонина в крови остается повышенными после недавно перенесенного ИМ, диагноз повторного ИМ выставляют при подъеме сердечного тропонина не менее чем на 20% от уровня, отмеченного сразу после ангиозного приступа (при условии, что временной интервал до повторного забора крови составляет, как минимум, 3–6 ч).

При использовании высокочувствительных методов определения сердечного тропонина имеются следующие особенности:

- Если через 6 часов от начала симптомов уровень сердечного тропонина в крови ниже ВГН, диагноз ИМ может быть отвергнут.

- Если уровень сердечного тропонина в крови, выше ВГН или не превышает ВГН в первые 6 часов от начала симптомов заболевания, необходимо повторное определение через 3 часа. При повышении на определенную величину от исходного (конкретное значение зависит от метода определения и обычно указывается производителем реактива) может быть диагностирован ИМ при условии, что хотя бы при одном определении уровень сердечного тропонина в крови превысил ВГН.

Приложение 2. Клиническая классификация типов ИМ

Тип 1. ИМ, развившийся без видимых причин (спонтанно), в результате первичного нарушения коронарного кровотока, обусловленного образованием эрозии, разрыва, трещины или диссекции АБ с появлением тромба в просвете коронарной артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, связанной с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшения его доставки к миокарду, например, при спазме или эмболии КА, анемии, нарушениях ритма сердца, анемии, дыхательной недостаточности, АГ или гипотензии.

Тип 3. Сердечная смерть на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом сегмента ST или остро возникшей блокадой ЛНПГ, в случаях, когда летальный исход наступил до появления возможности забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня биохимических маркеров некроза в крови.

Тип 4а. ИМ, связанный с процедурой ЧКВ.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированным при КАГ или патологоанатомическом исследовании.

Тип 5. ИМ, связанный с операцией КШ.

Приложение 3. Рубрики МКБ-10 для ОКС

- 120. Нестабильная стенокардия.
- 121. Острый инфаркт миокарда.
 - 121.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.
 - 121.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.
 - 121.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.
 - 121.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.
 - 121.4. Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда.
 - 121.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.
- 122. Повторный инфаркт миокарда.
 - 122.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.
 - 122.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.
 - 122.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.
 - 122.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.
- 124. Другие формы острой ишемической болезни сердца.
 - 124.0. Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда.
 - 124.8. Другие формы острой ишемической болезни сердца.
 - 124.9. Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Приложение 4. Заболевания и состояния, затрудняющие ЭКГ диагностику ИМпST

- Синдром ранней реполяризации желудочков сердца.
- Блокада ЛНПГ.
- Возбуждение желудочков сердца по дополнительному проводящему пути.
 - ГЛЖ.
 - Синдром Бругада.
 - Перикардит, миокардит.
 - ТЭЛА.
 - Субарахноидальное кровоизлияние.
 - Метаболические нарушения (например, гиперкалиемия).
 - Кардиомиопатия.
 - Холецистит.
 - Сохраняющиеся изменения ЭКГ, свойственные молодому возрасту.
 - Неправильное наложение электродов.
 - ИМ в анамнезе с формированием патологических зубцов Q и/или сохраняющимся подъемом ST (например, хроническая аневризма ЛЖ).
 - Ритм сердца, навязанный с помощью ЭС желудочков.

Приложение 5. Причины повышения уровня сердечных тропонинов в крови

Повреждение кардиомиоцитов, связанное с первичным (спонтанным) острым нарушением коронарного кровотока

- Разрыв атеросклеротической бляшки
- Образование тромба в просвете коронарной артерии

Повреждение кардиомиоцитов, связанное с ишемией миокарда, возникшей из-за повышения потребности миокарда в кислороде и/или уменьшения его доставки к миокарду

- Тахи- или брадиаритмии, блокада сердца.
- Расслоение аорты или тяжелый порок аортального клапана.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Кардиогенный, гиповолемический или септический шок.
- Тяжелая дыхательная недостаточность.
- Выраженная анемия.
- АГ
- Спазм коронарной артерии.
- Эмболия в коронарную артерию или васкулит.
- Дисфункция эндотелия коронарных артерий без существенного обструктивного коронарного атеросклероза.

Повреждение кардиомиоцитов, не связанное с ишемией миокарда

- Травма сердца (контузия, операция, абляция, ЭС, разряды дефибриллятора и пр.).
- Воспалительные заболевания (миокардит, вовлечение миокарда при эндокардите или перикардите).
- Кардитоксическое воздействие лекарств и токсинов.

Повреждение миокарда вследствие нескольких причин или неустановленной этиологии

- СН (острая и хроническая).
- Стрессорная кардиомиопатия (Такоцубо).
- Тяжелая ТЭЛА или ЛГ.
- Сепсис и крайне тяжелое состояние больного.
- Почечная недостаточность.
- Тяжелое острое неврологическое заболевание (например, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние).
- Инфильтративное заболевание (амилоидоз, гемосидероматоз, саркоидоз, склеродермия).
- Обширные ожоги.
- Очень интенсивная ФН.

Приложение 6. Лечение неосложненного ИМнST на догоспитальном этапе

А. Базовая терапия

- Устранить болевой синдром.
- Разжевать таблетку, содержащую 250 мг АСК.
- Принять внутрь клопидогрел (300 мг; у больных старше 75 лет – 75 мг).
- При необходимости начать в/в инфузию нитроглицерина (в первую очередь больным с сохраняющимся ангинозным синдромом, АГ, острым застоем в легких).
- **Только для врачебных бригад!** Начать лечение β-адреноблокаторами (**учитывать противопоказания!**). Предпочтительно первоначальное в/в введение, особенно у боль-

ных с ишемией миокарда, которая сохраняется после в/в введения наркотических анальгетиков или рецидивирует, АГ, тахикардией или тахикармией, не имеющих СН и других противопоказаний к β-адреноблокаторам (подробно в разделе 8.8).

Б. Предполагается выполнение первичного ЧКВ

Нагрузочная доза клопидогрела должна быть увеличена до 600 мг.

Целесообразность парентерального введения антикоагулянта и выбор препарата зависит от особенностей дальнейшего лечения в стационаре:

- при планируемом ЧКВ с использованием НФГ или бивалирудина может быть в/в введен НФГ (болюсом 4000-5000 ЕД с возможным началом инфузии);
- при планируемом ЧКВ с использованием эноксапарина можно в/в ввести эноксапарин болюсом в дозе 0,5 мг/кг или отложить начало его применения до поступления в стационар.

В. ТЛТ на догоспитальном этапе

Проводится при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Начать ТЛТ следует как можно раньше, желательно в ближайшие 30 минут после прибытия бригады СМП.

При применении стрептокиназы в качестве антикоагулянта лучше использовать фондапаринукс или эноксапарин; при наличии противопоказаний к длительному использованию антикоагулянтов (тяжелая почечная недостаточность, высокий риск кровотечений) решение о целесообразности парентерального введения препаратов этой группы желательно отложить до поступления в стационар.

При применении фибринспецифических тромболитиков необходимо парентеральное введение антикоагулянтов. Предпочтительным является эноксапарин; при тяжелой почечной недостаточности, высоком риске кровотечений, предполагаемой срочной операции КШ следует использовать НФГ.

В. Предполагается ТЛТ в стационаре

От парентерального введения антикоагулянта следует воздержаться.

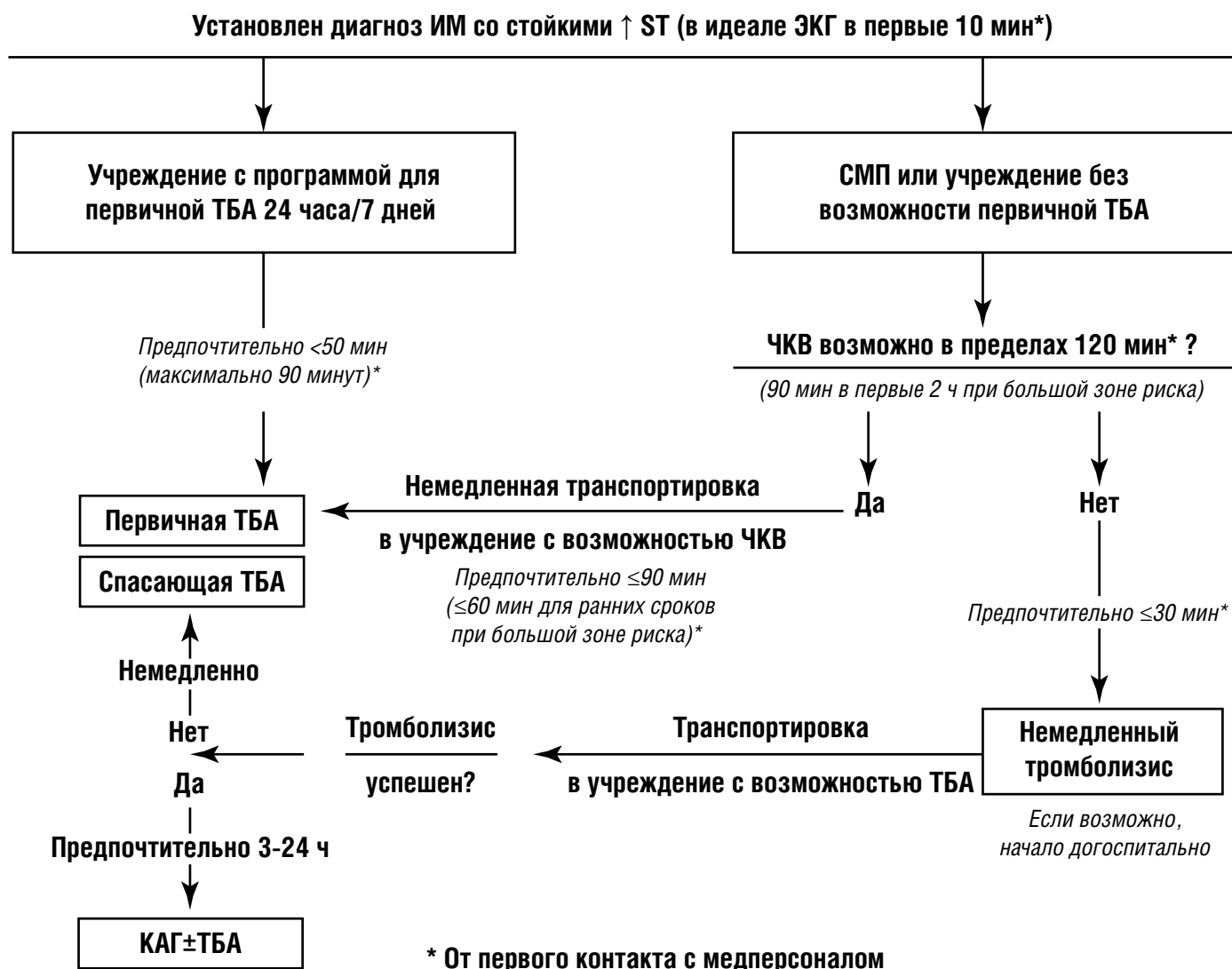
Г. Проведение реперфузионной терапии не предполагается

Решение о целесообразности парентерального введения антикоагулянтов может быть отложено до поступления в стационар.

Д. Особые ситуации

У больных, принимающих антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатрана этексилат или ривароксабан), решение о целесообразности парентерального введения антикоагулянтов должно быть отложено до поступления в стационар.

Приложение 7. Выбор реперфузионного лечения при ИМпST



Приложение 8. Оценка прогноза больного ИМпST в ранние сроки заболевания

Таблица 1. Оценка риска смерти в стационаре по критериям группы TIMI

| Фактор риска | Число баллов |
|---|--------------|
| Возраст ≥75 лет | 3 |
| Возраст 65-74 года | 2 |
| САД <100 мм рт.ст. | 3 |
| ЧСС >100 уд/мин | 2 |
| Класс по Killip II-IV | 2 |
| Подъемы сегмента ST передней локализации или блокада ЛНПП | 1 |
| СД, АГ или стенокардия в анамнезе | 1 |
| Масса тела <67 кг | 1 |
| Время начала лечения >4 часов от появления симптомов | 1 |

| Сумма баллов | Риск наступления летального исхода в ближайшие 30 суток* |
|--------------|--|
| 0 | 0,8% |
| 1 | 1,6% |
| 2 | 2,2% |
| 3 | 4,4% |
| 4 | 7,3% |
| 5 | 12,4% |
| 6 | 16,1% |
| 7 | 23,4% |
| 8 | 26,8% |
| > 8 | 35,9% |

Примечание: * - при условии проведения ТЛТ.

Таблица 2. Классы тяжести по Killip и Kimball (1967)

| | |
|-----------|---|
| Класс I | Клинические признаки сердечной недостаточности (в том числе хрипы в легких и III-й тон сердца) отсутствуют |
| Класс II | Влажные хрипы выслушиваются менее, чем над 50% области легких. Может присутствовать тахикардия, III-й тон сердца. |
| Класс III | Отек легких. Влажные хрипы выслушиваются более, чем над 50% области легких. |
| Класс IV | Кардиогенный шок. |

Таблица 3. Оценка риска смерти в стационаре с использованием шкалы GRACE.

| Фактор риска | Число баллов |
|--------------------------------------|--------------|
| Возраст (лет) | |
| ≤30 | 0 |
| 30-39 | 8 |
| 40-49 | 25 |
| 50-59 | 41 |
| 60-69 | 58 |
| 70-79 | 75 |
| 80-89 | 91 |
| ≥90 | 100 |
| ЧСС (ударов в минуту) | |
| ≤50 | 0 |
| 50-69 | 3 |
| 70-89 | 9 |
| 90-109 | 15 |
| 110-149 | 24 |
| 150-199 | 38 |
| ≥200 | 46 |
| Систолическое АД (мм рт. ст.) | |
| ≤80 | 58 |
| 80-99 | 53 |
| 100-119 | 43 |
| 120-139 | 34 |
| 140-159 | 24 |
| 160-199 | 10 |
| ≥200 | 0 |

Таблица 3. Оценка риска смерти в стационаре с использованием шкалы GRACE.

| Фактор риска | Число баллов |
|--|---------------------|
| Класс по Killip | |
| I | 0 |
| II | 20 |
| III | 39 |
| IV | 59 |
| Уровень креатинина в крови (мг/дл) | |
| 0-0,39 | 1 |
| 0,40-0,79 | 4 |
| 0,80-1,19 | 7 |
| 1,20-1,59 | 10 |
| 1,60-1,99 | 13 |
| 2,0-3,99 | 21 |
| ≥4,0 | 28 |
| Другие факторы | |
| Остановка сердца при поступлении | 39 |
| Смещения сегмента ST, инверсии зубца T | 28 |
| Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови | 14 |
| Риск смерти в стационаре | Сумма баллов |
| Низкий (<1%) | ≤125 |
| Умеренный (1-3%) | 126-154 |
| Высокий (>3%) | ≥155 |

Приложение 9. Формулы расчета клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации

Расчет клиренса креатинина (мл/мин) по формуле Cockcroft-Gault

Для мужчин: $(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})$.

Для женщин: $[(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})] \cdot 0,85$.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD¹

Для мужчин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]}^{-1,154}) \cdot (\text{возраст [в годах]}^{-0,203})$.

Для женщин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]}^{-1,154}) \cdot (\text{возраст [в годах]}^{-0,203}) \cdot 0,742$.

Для чернокожих: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]}^{-1,154}) \cdot (\text{возраст [в годах]}^{-0,203}) \cdot 1,21$.

Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл

Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л) / 88.

¹ Существуют и другие формулы расчета скорости клубочковой фильтрации.

Приложение 10. Классификации тяжести кровотечений

| Критерии группы TIMI* | |
|---|---|
| Большие кровотечения | <ul style="list-style-type: none"> • Внутричерепные кровотечения. • Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 5 г/дл или Ht на $\geq 15\%$. • Тампонада сердца. • Смерть от кровотечения. |
| Умеренные кровотечения | <ul style="list-style-type: none"> • Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 3 г/дл или Ht на $\geq 10\%$. • Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на ≥ 4 г/дл или Ht на $\geq 2\%$. |
| Минимальные кровотечения | <ul style="list-style-type: none"> • Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на 9%. |
| Критерии группы GUSTO | |
| Тяжелые или угрожающие жизни кровотечения | <ul style="list-style-type: none"> • Внутричерепные кровотечения. • Кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства. |
| Умеренные кровотечения | <ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения, требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики. |
| Легкие кровотечения | <ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения, не удовлетворяющие критериям тяжелых и умеренно тяжелых |

Примечания. По данным разных источников критерии тяжести кровотечений несколько различаются;

* если проводилось переливание крови, то оценка степени снижения уровней Hb и Ht должна проводиться следующим образом:

ΔHb (г/дл) = [исходный Hb - Hb после трансфузии] + [количество единиц перелитой крови];

ΔHt (%) = [исходный Ht - Ht после трансфузии] + [количество единиц перелитой крови • 3].

Приложение 11. Степень коронарного кровотока по критериям TIMI

| | |
|---|--|
| 3 ст. (нормальная коронарная перфузия) | Антеградный кровоток и вымывание контраста дистальнее места обструкции не отличаются от таковых в неповрежденном сосуде. |
| 2 ст. (неполная коронарная перфузия) | Полное контрастирование КА дистальнее места обструкции, однако, отмечается задержка заполнения дистального русла и/или замедление вымывания контраста. |
| 1 ст. (минимальная коронарная перфузия) | Контраст «просачивается» дистальнее места обструкции, однако дальше не поступает. Заполнение дистального русла отсутствует. |
| 0 ст. (отсутствие перфузии) | Отсутствие антеградного поступления контраста после окклюзии. |

Приложение 12. Медикаментозное лечение ИМпST

Таблица 1. Блокаторы β -адренергических рецепторов при ИМпST

| Препарат | Доза* |
|--|---|
| Лечение с 1-х суток заболевания | |
| Метопролол | В/в медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин; через 15 мин после в/в введения внутрь до 50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем 2-3 раза/сут при применении метопролола сукцината или 1 раз/сут для пролонгированных лекарственных форм. |
| Пропранолол | В/в медленно под контролем АД и ЭКГ в дозе 0,1 мг/кг за 2-3 приема с интервалами как минимум 2-3 мин; через 4 часа после в/в введения внутрь, обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут за 4 приема. |
| Эсмолол | В/в инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20–30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других бета-адреноблокаторов внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы бета-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД. |
| Лечение с более отдаленных сроков заболевания** & | |
| Карведилол [#] | Внутрь; начальная доза 3,125-6,25 мг 2 раза/сут, при хорошей переносимости увеличение дозы с интервалом 3–10 суток до 25 мг 2 раза/сут. |
| Метопролол | Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг за 2-3 приема (та же доза однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм). |
| Пропранолол | Внутрь; обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут за 4 приема, при хорошей переносимости может быть увеличена. |

Примечания: в пределах одной группы лекарственные средства перечислены по алфавиту; лечение β -адреноблокаторами, начатое в первые сутки заболевания, при отсутствии противопоказаний должно продолжаться неопределенно долго;

*указаны ориентировочные дозы, которые могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного больного;

**могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью;

[#]свидетельство положительного влияния на выживаемость получено у больных с существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$);

&положительное влияние на выживаемость больных с ХСН при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ показано для бисопролола в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки, карведилола в целевой дозе 25 мг 2 раза в сутки и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз в сутки.

Таблица 2. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ИМпST

| Препарат | Доза* |
|--|---|
| ИАПФ: лечение с 1-х суток заболевания | |
| Каптоприл | Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 часа 12,5 мг, через 10-12 часов 25 мг; целевая доза 50 мг 2-3 раза/сут. |
| Лизиноприл | Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч – 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки. |
| Зофеноприл | Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при систолическом АД >100 мм рт. ст. удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза/сут; возможен более медленный режим титрования дозы – 7,5 мг 2 раза/сут в 1–2-е сутки, 15 мг 2 раза/сут на 3–4-е сутки, затем 30 мг 2 раза/сут. |
| ИАПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания | |
| Каптоприл** | Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки. |
| Периндоприл ^{&} | Внутрь; 8 мг 1 раз/сут. |
| Рамиприл** & | Внутрь; начальная доза 1,25-2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза/сут. |
| Трандолаприл** | Внутрь; начальная доза 0,5-1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз/сут. |
| Эналаприл** | Внутрь; начальная доза per 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза/сут. |

Таблица 2. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ИМпST

| Препарат | Доза* |
|--|--|
| Блокаторы рецептора ангиотензина II | |
| Валсартан | Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза/сут. |
| Антагонисты альдостерона | |
| Эплеренон [#] | Внутрь при уровне креатинина в крови у мужчин <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин и уровень калия в крови <5 ммоль/л; первая доза 25 мг 1 раз/сут, при хорошей переносимости у больных, не принимающих амиодарон, дилтиазем или верапамил, в ближайшие 4 недели увеличение дозы до 50 мг 1 раз/сут.. |

Примечания: в пределах одной группы лекарственные средства перечислены по алфавиту; лечение иАПФ следует начать как можно раньше (с первых часов заболевания), как только стабилизируется гемодинамика (в частности, САД станет не <100 мм рт.ст.) и при отсутствии противопоказаний продолжать неопределенно долго;
^{*} особенности подбора дозы у конкретного больного зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удастся, следует использовать максимально переносимую дозу;
^{**} доказательства пользы получены у больных с существенной сократительной дисфункцией ЛЖ (СН и/или ФВ <40%);
[§] доказательства пользы получены у больных без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ*
[#]при недоступности эплеренона можно использовать спиронолактон в тех же дозах.

Таблица 3. Антитромботические препараты при ИМпST

| Препарат | Рекомендации по применению |
|--|--|
| Антиагреганты | |
| АСК | Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 250 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток по 75-100 мг 1 раз/сут. |
| Клопидогрел | Сопровождение первичного ЧКВ: внутрь; первая доза 600 мг (как можно быстрее), затем 75 мг 1 раз/сут (после стентирования у больных без высокого риска кровотечений на 2-7-е сутки возможно применение в дозе 150 мг 1 раз/сут). Сопровождение ТЛТ: внутрь; первая доза 300 мг или 75 мг у больных старше 75 лет, со 2-х суток по 75 мг 1 раз/сут. Сопровождение ЧКВ вскоре после ТЛТ: в первые 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела принять 300 мг; после 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела принять 600 мг, получившим нагрузочную дозу 300 мг в первые сутки принять еще 300 мг Отсутствие реперфузионного лечения: внутрь; 75 мг 1 раз/сут; перед ТБА в более поздние сроки заболевания нагрузочная доза 600 мг. |
| Тикагрелор | Сопровождение первичного ЧКВ: внутрь; первая доза 180 мг, через 12 часов по 90 мг 2 раза/сут (можно использовать у получивших нагрузочную дозу клопидогрела). |
| Прасургрел | Сопровождение первичного ЧКВ со стентированием: внутрь; первая доза 60 мг, со 2-х суток по 10 мг 1 раз/сут. |
| Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (используются для сопровождения ЧКВ) | |
| Абсиксимаб | В/в болюсом 0,25 мг/кг с немедленным началом инфузии 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин). Введение начать за 10-60 мин до ЧКВ, продолжать во время нее и в последующие 12 ч. |
| Руциромаб (Монофрам [®])*** | В/в; 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин за 10-30 мин до ЧКВ. |
| Эптифибатид | В/в болюсом 180 мкг/кг с последующей инфузией 2 мкг/кг/мин, через 10 мин 2-й болюс 180 мкг/кг; начать до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 18-24 ч. У больных с клиренсом креатинина ≥30 и <50 мл/мин в/в вводится болюс 180 мкг/кг и скорость инфузии снижается до 1 мкг/кг/мин; при клиренсе креатинина <30 мл/мин эптифибатид противопоказан. |

Таблица 3. Анти тромботические препараты при ИМпST

| Препарат | Рекомендации по применению |
|--|--|
| Антикоагулянты для парентерального введения** | |
| НФГ | <p>Сопровождение ТЛТ и другие показания к использованию лечебных доз антикоагулянтов: внутривенно; болюсом 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) сразу вслед за этим постоянная инфузия 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч), в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ до 50-70 секунд или в 1,5–2 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц); при сочетании с ТЛТ АЧТВ следует определить через 3, 6, 12 и 24 часа после начала инфузии НФГ, длительность инфузии 24-48 часов.</p> <p>Сопровождение ЧКВ: в/в болюсом 70-100 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350 сек; в сочетании с блокаторами гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов первый болюс 50-60 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 200-250 сек. Первое определение АВС через 2-5 мин после болюса НФГ, затем каждые 20-30 мин на протяжении всей процедуры ЧКВ. При необходимости дополнительные болюсные введения НФГ 20 МЕ/кг. Применение НФГ прекращается после успешного окончания процедуры. Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 4-6 ч при значениях АВС \leq150 с или раньше, если используется доступ через лучевую артерию.</p> <p>Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА: под кожу живота 5000 ЕД 2-3 раз/сут, если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов (контроля АЧТВ не требуется).</p> |
| Бивалирудин | <p>Сопровождение первичного ЧКВ: в/в болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч во время процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч, а затем в дозе 0,25 мг/кг/ч вплоть до 12 ч); при сниженном клиренсе креатинина скорость инфузии следует уменьшить в соответствии с инструкцией к препарату. У больных с клиренсом креатинина 30-59 мл/мин размер болюса остается прежним, а скорость инфузии следует уменьшить до 1,4 мг/кг/ч; у больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин или находящихся на диализе, бивалирудин противопоказан.</p> |
| Эноксапарин | <p>Сопровождение ТЛТ (у мужчин с уровнем креатинина в крови <2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) и женщин с уровнем креатинина в крови <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л): в/в болюс 30 мг; через 15 мин п/к живота в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше (первые 2 дозы для п/к введения не должны превышать 100 мг). У лиц \geq75 лет первоначальная в/в доза препарата не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При сниженной функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз/сут вне зависимости от возраста.</p> <p>Сопровождение первичного ЧКВ: в/в болюсом 0,5 мг/кг, при процедуре длительностью более 2 часов дополнительный болюс 0,25 мг/кг.</p> <p>ЧКВ на фоне начатого введения лечебных доз эноксапарина: если после п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, дополнительного введения антикоагулянтов не требуется (если была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина – перед процедурой ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг), после 12 ч от последней инъекции во время ЧКВ можно использовать любой антикоагулянт (в том числе эноксапарин в/в болюсом в дозе 0,5-0,75 мг/кг). Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 6-8 ч после последней п/к инъекции эноксапарина и через 4 ч после в/в введения препарата.</p> <p>Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА: под кожу живота, 40 мг 1 раз/сут (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов). Сопровождение ТЛТ стрептокиназой или отсутствие реперфузионного лечения (у больных с уровнем креатинина в крови <3,0 мг/дл или 265 мкмоль/л): в/в болюсом 2,5 мг; со 2-х суток п/к живота в дозе 2,5 мг 1 раз/сут до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. Противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин.</p> <p>Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА: под кожу живота 2,5 мг 1 раз/сут (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов).</p> |
| Фондапаринукс | <p>Сопровождение ТЛТ стрептокиназой или отсутствие реперфузионного лечения (у больных с уровнем креатинина в крови <3,0 мг/дл или 265 мкмоль/л): в/в болюсом 2,5 мг; со 2-х суток п/к живота в дозе 2,5 мг 1 раз/сут до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. Противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин.</p> <p>Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА: под кожу живота 2,5 мг 1 раз/сут (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов).</p> |

Таблица 3. Анти тромботические препараты при ИМnST

| Препарат | Рекомендации по применению |
|--|---|
| Тромболитики (фибринолитики) | |
| Алтеплаза | В/в 1 мг/кг МТ (но не более 100 мг): болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч). Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и парентеральным введением антикоагулянта. |
| Проурокиназа рекомбинантная (Пуролаза®)*** | В/в: болюс 2000000 МЕ и последующая инфузия 6000000 МЕ в течение 30-60 мин. Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и в/в введением НФГ. |
| Стрептокиназа | В/в инфузионно 1500000 МЕ за 30-60 мин. Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и парентеральным введением антикоагулянта, включая фондапаринукс. |
| Тенектеплаза | В/в болюсом за 5-10 сек: 30 мг при МТ <60 кг, 35 мг при МТ от 60 до <70 кг, 40 мг при МТ от 70 до <80 кг, 45 мг при МТ от 80 до <90 кг, 50 мг при МТ ≥90 кг. Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и парентеральным введением антикоагулянта. |

Примечания: * оправданность применения нагрузочной дозы у лиц >75 лет, которым не предполагается проведение первичного ЧКВ, пока не установлена (рекомендуемая величина первой дозы клопидогрела в этих случаях 75 мг);

** для профилактики венозного тромбоза и ТЭЛА могут использоваться также далтепарин под кожу живота в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки или надропарин под кожу живота в дозе 0,4 мл у больных с высоким риском венозного тромбоза и МТ ≤70 кг и 0,6 мл у больных с МТ >70 кг;

*** используется в Российской Федерации.

Таблица 4. Анти тромботическая терапия при различных подходах к реперфузионному лечению ИМnST

| Способ реперфузионного лечения | Анти тромботическое лечение |
|---|--|
| Тромболитическая терапия стрептокиназой | АСК + клопидогрел + парентеральное введение антикоагулянта: - оптимально: подкожные инъекции фондапаринукса или эноксапарина до 8 суток, более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ; - при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения: в/в инфузия НФГ 24-48 час с подбором дозы под контролем АЧТВ или отказ от использования антикоагулянтов |
| Тромболитическая терапия фибрин-специфичным тромболитиком | АСК + клопидогрел + парентеральное введение антикоагулянта: - оптимально: подкожные инъекции эноксапарина до 8 суток, более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ; - при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения: в/в инфузия НФГ 24-48 час с подбором дозы под контролем АЧТВ |
| Тромболитическая терапия проурокиназой рекомбинантной | АСК + клопидогрел + в/в инфузия НФГ 24-48 час с подбором дозы под контролем АЧТВ |
| ЧКВ вскоре после тромболитической терапии | (1) Продолжить АСК (2) Продолжить клопидогрел - в первые 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела принять 300 мг - после 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела принять 600 мг, получившим нагрузочную дозу 300 мг в первые сутки принять еще 300 мг (3) Продолжить начатое парентерального введение того же антикоагулянта во время ЧКВ (после неосложненного ЧКВ парентеральный антикоагулянт можно отменить): - если начата в/в инфузия НФГ, во время процедуры использовать обычные в/в болюсы НФГ под контролем активированного времени свертывания крови; - если начато подкожное введение эноксапарина, в пределах 8 ч после подкожной инъекции при ЧКВ дополнительных антикоагулянтов не вводить; в пределах 8-12 ч после подкожной инъекции или если была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина – перед процедурой ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг; после 12 ч от последней инъекции во время ЧКВ можно использовать любой антикоагулянт; - если начато подкожное введение фондапаринукса, во время процедуры использовать стандартные в/в болюсы НФГ |

Таблица 4. Антиромботическая терапия при различных подходах к реперфузионному лечению ИМпST

| Способ реперфузионного лечения | Антиромботическое лечение |
|------------------------------------|---|
| Первичное ЧКВ | АСК + прасугрел (при коронарном стентировании у больных моложе 75 лет, без инсульта/ТИА в анамнезе, не получавших клопидогрел), тикагрелор или клопидогрел (при невозможности использовать прасугрел или тикагрелор) + во время процедуры в/в инфузия бивалирудина или в/в болус(ы) эноксапарина или в/в болус(ы) НФГ под контролем активированного времени свертывания крови (при невозможности использовать бивалирудин или эноксапарин) ± в отдельных случаях в/в введение блокатора ГП IIb/IIIa тромбоцитов |
| Отсутствие реперфузионного лечения | АСК + клопидогрел + подкожные инъекции фондапаринукса до 8 суток, более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ, если нет существенно нарушенной функции почек, высокого риска кровотечения. При недоступности фондапаринукса – эноксапарин. |

Приложение 13. Правила перехода с парентерального введения антикоагулянтов на антагонисты витамина К

- Не отменяя парентерального введения антикоагулянта, начать прием антагониста витамина К (предпочтительно варфарина). В начале лечения варфарин препарат применяется в дозе 5-10 мг в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы, ориентируясь на достигнутый уровень МНО. Меньшие стартовые дозы варфарина рекомендуются при высоком риске кровотечений, у пожилых, имеющих низкую МТ, при СН, исходном нарушении функции печени, приеме амиодарона. Один из возможных алгоритмов подбора дозы варфарина представлен в таблице.

Если два последовательных значения МНО находятся в границах терапевтического диапазона, МНО стоит определять 2-3 раза в неделю в течение ближайших 1-2 недель.

При сохранении терапевтических значений МНО доза антагониста витамина К считается подобранной и в дальнейшем МНО определяется 1 раз в 4 недели; в дальнейшем при стойких терапевтических значениях МНО, стабильном состоянии больного, отсутствии серьезных изменений в питании и медикаментозном лечении возможно определение МНО 1 раз в 3 месяца.

Дополнительный контроль МНО требуется при нарушенной функции печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, выраженных изменениях в диете и употреблении алкоголя, а также при сопутствующем применении препаратов, влияющих на эффективность антагонистов витамина К.

- Отменить парентеральное введение антикоагулянта можно не ранее, чем через 5 суток совместного применения с антагонистом витамина К и не ранее, чем значения МНО будут стойко находиться в границах терапевтического диапазона (при двух последовательных определениях с интервалом в сутки).

Таблица 5. Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО* (таблетки по 2,5 мг)

| | | |
|---|---|--|
| Первые два дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина | | |
| 3 день | Утром определить МНО. | |
| | МНО <1,5 | Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО 1,5-2,0 | Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО 2,0-3,0* | Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО 3,0-4,0 | Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО >4,0 | Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня. |
| 4-5 день | Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня. | |

Примечание: * терапевтический диапазон МНО при применении антагонистов витамина К без антиагрегантов составляет 2,5-3,5 (у больных с высоким риском кровотечений 2,0-3,0), при их сочетании с антиагрегантами 2,0-2,5.

Приложение 14. Начальная энергия электрического разряда при устранении аритмий, не связанных с остановкой кровообращения

| Аритмия | Форма разряда | |
|--|---------------|-------------|
| | Бифазная | Монофазная |
| Фибрилляция предсердий | 120-150 Дж | 200 Дж |
| Трепетание предсердий | 70-120 Дж | 100 (50) Дж |
| Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия | 70-120 Дж | 100 (50) Дж |
| Тахикардия с широкими комплексами QRS | 120-150 Дж | 200 Дж |

Приложение 15. Вторичная профилактика ИМ

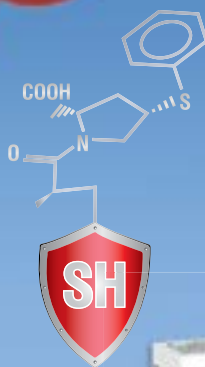
| Вмешательство | Цель |
|--|---|
| Отказ от курения | Полное прекращение курения. Избегать пассивного курения. |
| Нормализация АД | АД должно быть <140 (и не ниже 110)/90 мм рт. ст). Для медикаментозной коррекции АД предпочтительны β-адреноблокаторы и/или иАПФ. |
| Нормализация ИМТ | ИМТ 18,5-24,9 кг/м ² (Ограничение калорий при ИМТ >30 кг/м ²). Окружность талии: для женщин <80-88 см, для мужчин <94-102 см |
| Контролируемые ФН | При отсутствии противопоказаний – аэробная физическая активность умеренной интенсивности, по крайней мере, в течение 30 мин не менее 5 дней в неделю. Показано участие в программах по физической реабилитации. |
| Нормализация липидного обмена | Снижение ХС ЛНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Препаратами выбора для снижения уровня ХС являются статины, которые следует использовать неопределенно долго. |
| Лечение СД | Уровень HbA _{1c} ≤7,0%. |
| Антиагреганты | АСК 75-100 мг 1 раз/сут неопределенно долго в сочетании с клопидогрелом 75 мг 1 раз/сут или тикагрелором 90 мг 2 раза/сут или прасугрелом 10 мг 1 раз/сут вплоть до 1 года после ЧКВ со стентированием (с обязательным минимумом в 1 месяц после установки голометаллического стента и 3-6 месяцев после установки стента, выделяющего лекарства). После тромболитической терапии и у больных, не получивших реперфузионного лечения, вплоть до 1 года с обязательным минимумом 14 дней – 1 месяц (вплоть до выписки из стационара). При невозможности применения АСК из-за аллергии или возникновения выраженных желудочно-кишечных расстройств может рассматриваться неопределенно долгий прием клопидогрела. |
| Антикоагулянты | У больных с показаниями к длительному применению антикоагулянтов следует использовать сочетание АСК с антагонистом витамина К (варфарином) с целевыми значениями МНО 2,5-3 или монотерапию антагонистом витамина К с целевым МНО 2,5-3,5 (при высоком риске кровотечения 2-3). После коронарного стентирования у больных с показаниями к длительному применению антикоагулянтов в течение 1-6 месяцев использовать тройную антитромботическую терапию (сочетание АСК, клопидогрела и антагониста витамина К с целевым МНО 2-2,5). У отдельных больных с низким риском кровотечений, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов, может быть оправданным сочетание АСК, клопидогрела и низкой дозы рикарксабана (2,5 мг 2 раза/сут) |
| Блокаторы β-адренергических рецепторов | У больных, не имеющих противопоказаний, могут использоваться неопределенно долго, в особенности при сниженной сократимости ЛЖ. Предпочтение отдается препаратам селективного действия. |
| ИАПФ | Следует использовать у неопределенно у всех больных, перенесших ИМпST и не имеющих противопоказаний к иАПФ. Предпочтение следует отдавать лекарственным средствам и дозам с доказанным положительным влиянием на прогноз (прежде всего – на смертность) у больных, перенесших ИМ. |
| Блокаторы рецептора ангиотензина II | У больных с клиническими проявлениями СН и/или ФВ ≤40% вместо ИАПФ может использоваться валсартан, особенно если имеется непереносимость ИАПФ. |
| Антагонисты альдостерона | У больных с ФВ ≤40% в сочетании с признаками СН или СД следует использовать эплеренон при условии, что уровень креатинина в крови у мужчин <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин, а уровень калия в крови <5 ммоль/л. У принимающих эплеренон необходимо регулярно контролировать уровень калия в крови. Альтернативой эплеренону может быть спиронолактон. |

СПИСОК ЧЛЕНОВ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ:

д.м.н. Аверков О.В. (Москва), академик РАМН, проф. Алемян Б.Г. (Москва), проф. Аронов Д.М. (Москва), проф. Архипов М.В. (Екатеринбург), проф. Барбараш О.Л. (Кемерово), проф. Белялов Ф.И. (Иркутск), проф. Болдуева С.А. (Санкт-Петербург), проф. Бойцов С.А. (Москва), проф. Васильева Е.Ю. (Москва), проф. Габинский Я.Л. (Екатеринбург), проф. Галявич А.С. (Казань), проф. Говорин А.В. (Чита), проф. Гиляревский С.Р. (Москва), проф. Голицын С.П. (Москва), проф. Грацианский Н.А. (Москва), проф. Гринштейн Ю.И. (Красноярск), проф. Довгалецкий П.Я. (Саратов), к.м.н. Ерегин С.Я. (Ярославль), проф. Затейщиков Д.А. (Москва), академик РАМН, проф. Карпов Р.С. (Томск), проф. Карпов Ю.А. (Москва), д.м.н. Комаров А.Л. (Москва), проф. Космачева Е.Д. (Краснодар), проф. Коц Я.И. (Оренбург), проф. Куимов А.Д. (Новосибирск), проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград), проф. Марков В.А. (Томск), академик РАМН, проф. Мартынов А.И. (Москва), академик РАМН, проф. Моисеев В.С. (Москва), академик РАМН, проф. Оганов Р.Г. (Москва), проф. Панченко Е.П. (Москва), к.м.н. Певзнер Д.В. (Москва), проф. Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург), проф. Репин А.Н. (Томск), проф. Руда М.Я. (Москва), проф. Самко А.Н. (Москва), проф. Сеницын В.Е. (Москва), д.м.н. Староверов И.И. (Москва), проф. Сулимов В.А. (Москва), проф. Сыркин А.Л. (Москва), проф. Терещенко С.Н. (Москва), проф. Туев А.В. (Пермь), проф. Хрипун А.В. (Ростов-на-Дону), проф. Хрусталева О.А. (Ярославль), академик, проф. Чазов Е.И. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Чазова И.Е. (Москва), проф. Шалаев С.В. (Тюмень), проф. Шальнова С.А. (Москва), проф. Шпектор А.В. (Москва), д.м.н. Явелов И.С. (Москва), к.м.н. Яковлев А.Н. (Санкт-Петербург), проф. Якушин С.С. (Рязань).

зофеноприл **Зокардис®**

- Эффективный 24-часовой контроль АД при мягкой и умеренной гипертензии^{1,2}
- Противоишемическое действие³
- Антиоксидантные свойства⁴
- Антиатеросклеротический потенциал⁵



Нормализует давление, защищает сердце!^{1,6-9}

Зокардис® – ингибитор АПФ с доказанным кардиопротективным действием для эффективного лечения АГ и снижения риска сердечно-сосудистых событий^{1*}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗОКАРДИС®. Международное непатентованное название препарата: зофеноприл. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензин - превращающего фермента ингибитор (АПФ). **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Фармакодинамика: Зофеноприл - антигипертензивный препарат, механизм его действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания которого ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. При этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое артериальное давление, пост- и преднагрузка на миокард. Усиливает коронарный и почечный кровоток. Время наступления гипотензивного эффекта при приеме внутрь - 1 ч, достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется до 24 ч. Фармакокинетика: Зофеноприл кальция быстро и полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме и подвергается почти полному превращению в зофеноприлат, максимальная концентрация которого в крови достигается через 1,5 часа после приема пероральной дозы Зокардиса®. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** 1. Артериальная гипертензия мягкой и умеренной средней степени тяжести. 2. Острый инфаркт миокарда с признаками или симптомами сердечной недостаточности у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к зофеноприлу и другим ингибиторам АПФ, наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ, порфирия, выраженные нарушения функции печени, беременность, период лактации, в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), тяжелая почечная недостаточность. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Зокардис® назначают внутрь независимо от времени приема пищи (до, во время или после еды), запивая достаточным количеством жидкости. Артериальная гипертензия: Стартовая (начальная) доза - 15 мг (2 табл. Зокардис® 7,5 или ½ табл. Зокардис® 30) 1 раз в сут. Поддерживающая доза - 30 мг (4 табл. Зокардис® 7,5 или 1 табл. Зокардис® 30) 1 раз в сут. Максимальная суточная доза - 60 мг (2 табл. Зокардис® 30) однократно или в два приема. Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии). Лечение препаратом Зокардис® следует начинать в течение 24 часов после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжать в течение 6 недель. Следует применять следующую схему дозирования: 1-й и 2-й день: 1 таб. Зокардис® 7,5 каждые 12 часов, 3-й и 4-й день: 2 таб. Зокардис® 7,5 каждые 12 часов, с 5-ого дня и далее: 4 таб. Зокардис® 7,5 каждые 12 часов. В случае чрезмерного снижения АД в начале лечения или в течение первых 3 дней после инфаркта миокарда, первоначальную дозу не увеличивают или отменяют. Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой, по 7,5 мг и 30 мг. По 7 или 14 таблеток в блистер из ПВХ / алюминиевая фольга. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению (от 23.01.2013)

*Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний доказано на всех этапах проекта SMILE, проведенном на пациентах, перенесших ОИМ.

¹ Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17-24. ² G. Leonetti et al., Blood Pressure. 2006; 15 (Suppl 1): 18-26. ³ Ferrari R et al. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1992; 20 (5): 694-704. ⁴ Napoli C. et al. // Am. Heart J. 2004; 148 (1): e5. ⁵ Napoli C. et al. // Am. Heart J. 2008; 156 (6): 1154. e1-8. ⁶ Subisi A. et al.; Cardiovasc Drug Rev 1999; 17(2): 115-133. ⁷ Malacco E., Giusti A.; Hypertension 1998; 16 (Suppl 2), 19. ⁸ Borghi C. et al.; Am Heart J 2007; 153 (3): 445. e 7-14. ⁹ Borghi C. et al., Expert Dev. Cardiovasc. Ther., 2012; 10 (8): 973-982.

ЦИТОКИНЫ ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ СУБПОПУЛЯЦИЙ МАКРОФАГОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ И СТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В СОННЫХ АРТЕРИЯХ ЧЕЛОВЕКА

В.С. Шишкина^{1,2}, М.А. Челомбитко¹, Ю.Е. Ефремова², А.В. Федоров¹, О.П. Ильинская^{1,2}, Э.М. Тарарак²

¹ Государственное учебно-научное учреждение Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
² НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

CYTOKINES OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MACROPHAGES SUBPOPULATIONS AND THEIR ROLE IN FORMATION AND STABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN HUMAN CAROTID ARTERIES

V.S. Shishkina^{1,2}, M.A. Chelombitko¹, Yu.E. Efremova², A.V. Fedorov¹, O.P. Ilyinskaya^{1,2}, E.M. Tararak²

¹ Biology faculty, Moscow State University of M.V. Lomonosov

² Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ распределения ряда биологически активных медиаторов, цитокинов и хемокинов, характеризующих функциональную активность про- (M1) и противовоспалительной (M2) субпопуляций макрофагов (Mφ) в различных типах атеросклеротических поражений и исследовать их возможную роль в формировании и стабилизации поражений в сонных артериях человека.

Материалы и методы: морфогистологическую оценку типов поражений проводили согласно классификации Г. Стари. Выявление функциональной активности M1 и M2 Mφ проводили с помощью иммуноферментного анализа, исследуя содержание про- (CCL3, MCP-1, IL-1b, IL-6 и IL-8) и противовоспалительных цитокинов (CCL18, CCL24 и TGFβ-1) в гомогенатах поражений различных типов (липидное пятно/полоса, атерома, фиброатерома, фиброзное, фиброкальцинозное и осложненное поражение).

Результаты: показано, что во всех типах поражений выявляются обе субпопуляции Mφ. Однако преобладание тех или иных факторов в разных поражениях различно и может свидетельствовать о повышении функциональной активности одной из субпопуляций Mφ и ее важной роли на данном этапе формирования атеросклеротического очага. В липидных пятнах/полосах были выявлены высокие уровни обеих групп цитокинов, характерных для воспалительного процесса. В атеромах обнаружено снижение уровня CCL3 (маркерного хемокина M1 Mφ) и повышение CCL24 (маркерного хемокина M2 Mφ).

Заключение: полученные данные свидетельствуют о повышении активности M2 Mφ, обеспечивающих хронизацию процесса. Высокие уровни провоспалительных факторов и низкие – противовоспалительных в фиброатеромах говорят о преобладании активности в них M1 Mφ, поддерживающих

SUMMARY

Aim: distribution of several biologically active mediators, cytokines and chemokines contributing to functional activity of pro- (M1) and anti-inflammatory (M2) subpopulations of macrophages (Mφ) in different types of atherosclerotic lesions was analyzed, and its potential role in formation and stabilization of human carotid plaques was investigated.

Subjects and methods: morphological assessment of lesion types was done according to the H. Stary classification. Functional activity of M1 and M2 Mφ subpopulations was analyzed by ELISA with determination of pro- (CCL3, MCP-1, IL-1b, IL-6 and IL-8) and anti-inflammatory (CCL18, CCL24 and TGFβ-1) cytokines content in homogenized lesions of different types (fatty dot or streak, atheroma, fibroatheroma, fibrous, fibrocalcific and complicated lesions).

Results: both Mφ subpopulations were revealed in all types of lesions. However in various lesion types different factors were prevalent suggesting an increased functional activity of a given subpopulation in each case and its important role in a given step of atherosclerotic plaque formation. In fatty dots or streaks high levels of both inflammation associated groups of cytokines were revealed. A decreased level of CCL3 (M1 Mφ marker chemokine) and an increased level of CCL24 (M2 Mφ marker chemokine) in atheroma suggested an increase of M2 Mφ activity leading to chronicity.

Conclusion: high levels of pro-inflammatory factors and low levels of anti-inflammatory ones in fibroatheroma suggested a prevalence of M1 Mφ activity which escalates the inflammatory process, destabilizes fibrous cap and leads to its potential rupture. In complicated lesions high levels of pro-inflammatory cytokines were observed along with high levels of anti-inflammatory cytokines implying M2 Mφ activation which provides tissue reparation and

острый воспалительный процесс, способствующий дестабилизации фиброзной покрышки и ее возможному разрыву. В осложненном поражении наряду с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, обнаружен также высокий уровень противовоспалительных, свидетельствующий об активации Мф М2, обеспечивающих процессы репарации ткани и способствующих стабилизации атеросклеротического очага. Низкие уровни всех цитокинов в фиброзных и фиброкальцинозных бляшках отражают низкую функциональную активность обеих субпопуляций Мф, что способствует поддержанию их стабильного состояния. Сделано заключение, что баланс сил между функциональной активностью М1- и М2- субпопуляций существенно влияет на процессы формирования, стабилизацию или развитие осложненного атеросклеротического поражения.

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, про- и противовоспалительные субпопуляции макрофагов; про- и противовоспалительные цитокины.

atherosclerosis stabilization. Low levels of all cytokines in fibrous and fibrocalcific plaques suggested a low functional activity of both Mf subpopulations leading to stabilization of lesions. In conclusion, the balance between functional activities of M1 and M2 Mf subpopulations significantly affected processes of formation, stabilization and proliferation of atherosclerotic lesions.

Keywords: atherosclerosis, carotid arteries, pro- and anti-inflammatory macrophages subpopulations, pro- and anti-inflammatory cytokines.

Сведения об авторах

| | |
|--|--|
| Ильинская Ольга Петровна | к.б.н., доцент кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; в.н.с. лаб. клеточной и молекулярной кардиологии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Ilyinskaya2005@mail.ru |
| Челомбитько Мария Александровна | асп. кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. atma69@yandex.ru |
| Ефремова Юлия Евгеньевна | к.м.н., н.с. отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. intalia8@yandex.ru |
| Федоров Артем Валериевич | н.с. кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. artawe@mail.ru |
| Тарарак Эдуард Михайлович | д.м.н., проф., зав. отделом клеточной биологии лаборатории молекулярной и клеточной кардиологии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. etararak@mail.ru |
| Ответственный за связь с редакцией: Шишкина Валентина Сергеевна | н.с. кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; н.с. лаб. клеточной и молекулярной кардиологии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. ShishkinaValya@mail.ru; тел. 8(903)1114617, 8(495)9394567; Москва, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская 15а |

Введение

В современных исследованиях процесса развития атеросклеротических бляшек большое значение отводится воспалению, поскольку в самом атеросклеротическом поражении обнаруживаются основные клетки-участники этого процесса – моноциты/макрофаги (Мц/Мф) и Т-лимфоциты (Т-Лц), продуцирующие факторы регуляции воспалительного ответа [1,2]. Проникновение в субэндотелиальное пространство Мц, их последующая дифференцировка в Мф и активация служат ключевыми моментами развития атеросклеротической бляшки (АСБ). В экспериментах *in vitro* показано, что в зависимости от получаемых сигналов Мф могут проявлять как про-, так и противовоспалительные свойства, синтезируя разные наборы цитокинов. Так, Мф провоспалительного фенотипа (М1) развиваются в ответ на стимуляцию такими факторами, как IFN γ , TNF α и LPS, что повышает секрецию ими соответствующих провоспалительных цитокинов IL-12, IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL3,

MCP1 и снижает секрецию IL-10, тем самым поддерживая Тх1-зависимый иммунный ответ и активируя воспалительную реакцию, в которой они проявляют высокую цитотоксическую активность [3,4,5]. Напротив, Мф противовоспалительного фенотипа (М2) развиваются в ответ на действие IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β , что ведёт к высокой продукции ими противовоспалительных цитокинов IL-10, CCL18, CCL24 и TGF- β и подавлению секреции провоспалительных, способствуя подавлению острой воспалительной реакции и восстановлению ткани [3,4,5]. Кроме того, *in vivo* Мф М2 стимулируют ангиогенез и усиливают перестройку и репарацию ткани путём синтеза факторов, стимулирующих гладкомышечные клетки и фибробласты к пролиферации и синтезу соединительнотканного матрикса [5].

По данным последних исследований одновременное присутствие как про-, так и противовоспалительных Мф выявлено в различных эндартерэктомированных образцах артерий человека, а также в бляшках аорт атеросклеротических моделей

мышей [6,7,8,9]. Свое участие в атерогенезе Мф опосредуют путем секреции широкого спектра цитокинов, влияющих на клетки бляшек [1,2], однако роль специализированных субпопуляций Мф М1 и М2 в процессе формирования, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического поражения до сих пор остается практически неизученной. Для понимания патогенетических процессов, сопровождающих прогрессивное развитие АСБ в интиме артерий и специфической роли в этих процессах фенотипически и функционально различных субпопуляций Мф М1 и М2 важное значение приобретает изучение спектра синтезируемых ими цитокинов и других регуляторных молекул. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение распределения ряда биологически активных медиаторов, цитокинов и хемокинов, характерных для обеих субпопуляций Мф, в различных типах атеросклеротических поражений.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили пораженные атеросклерозом участки сонных артерий человека, изъятые в ходе операций каротидной эндартерэктомии в отделении неотложной сосудистой хирургии института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. Исследовано 16 таких образцов от 10 мужчин (средний возраст 59 ± 6 года) и 6 женщин (средний возраст 73 ± 5 года) с верифицированным гемодинамически значимым каротидным стенозом (степень стеноза $69 \pm 14\%$). Биоптаты, состоявшие из интимы и меди, в общей сложности содержали 27 АСБ удлиненной формы с участками поражений разных типов от липидного пятна/полосы до осложненного поражения, которые разрезали поперек на фрагменты шириной 5 – 7 мм ($n = 94$) и замораживали в парах жидкого азота. Для морфологического анализа готовили криосрезы, которые после фиксации в смеси метанол: хлороформ: ледяная уксусная кислота (6:3:1) окрашивали для общеморфологической оценки типов поражений гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и масляным красным О. Типы атеросклеротических поражений классифицировали по Г. Стари [10].

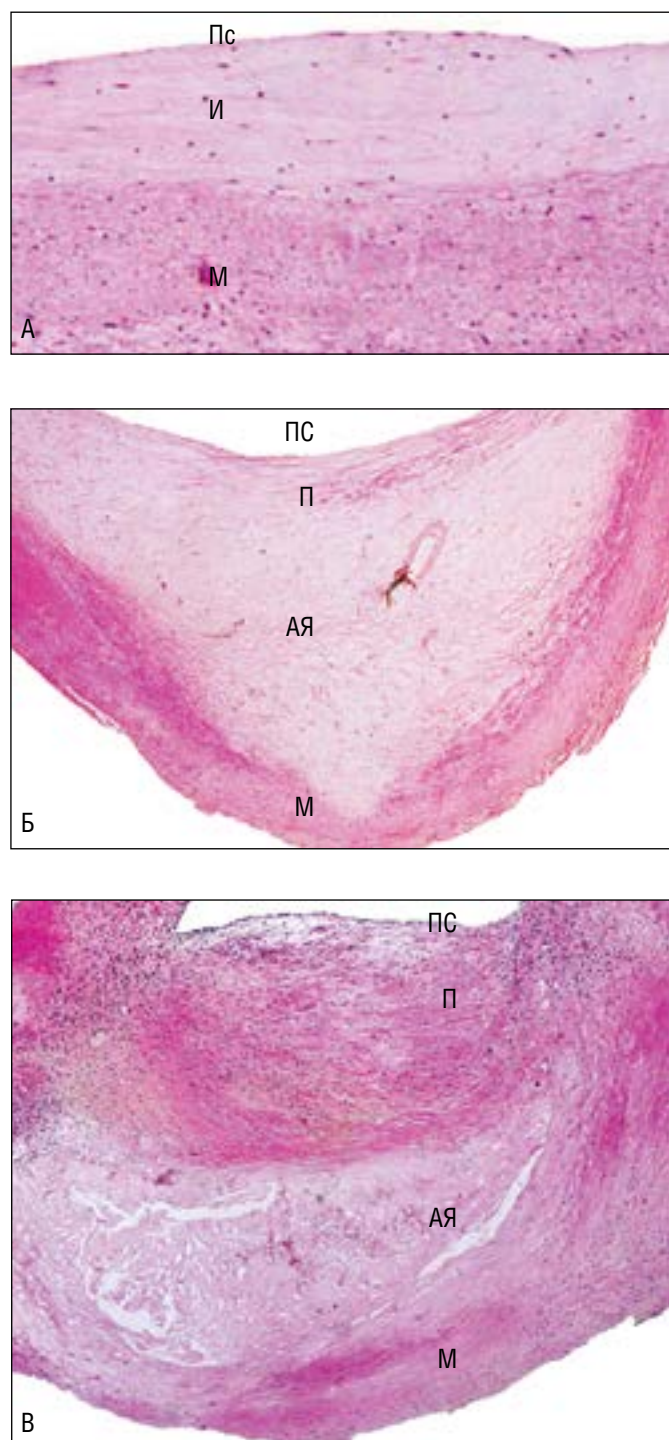
Для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) замороженные в жидком азоте фрагменты образцов атеросклеротических поражений различного типа гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере при $pH = 7,4$ (500 мкл буфера: 100 мкг ткани), содержавшем коктейль ингибиторов протеаз. В 1мл буфера содержались в конечной концентрации 1mM диэтилтритола, 1mM PMSF, 10μg леупептина (Sigma, США). Супернатант после гомогенизации и центрифугирования хранили при $-700C$. ИФА проводили согласно протоколам производителей, используя готовые наборы для выявления в тканевых гомогенатах хемокинов CCL3, CCL18 и CCL24, маркерных белков Мц/Мф CD14 и CD163 (RandD, США), цитокинов MCP-1, IL-1b, IL-6 (BD, Франция), IL-8 и фактора роста TGFβ-1 (BMS, Франция). Концентрации всех факторов нормализовали на количество общего белка в супернатанте, которое определяли по методу Брэдфорда.

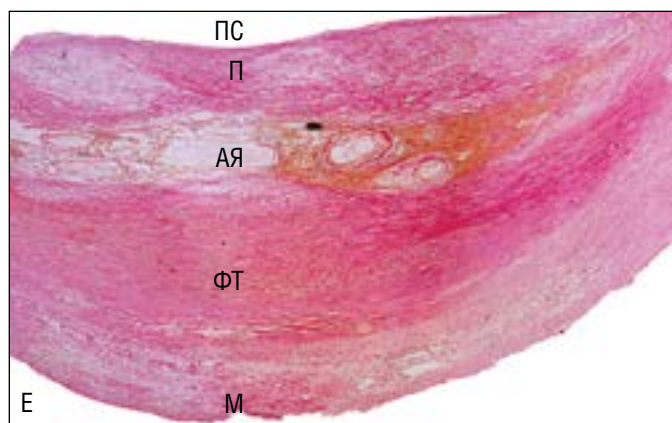
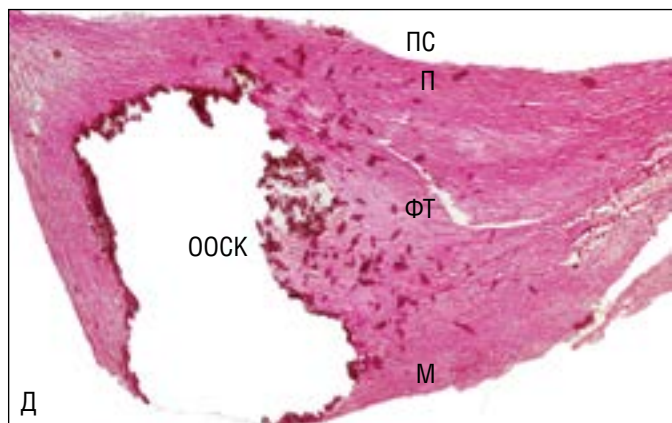
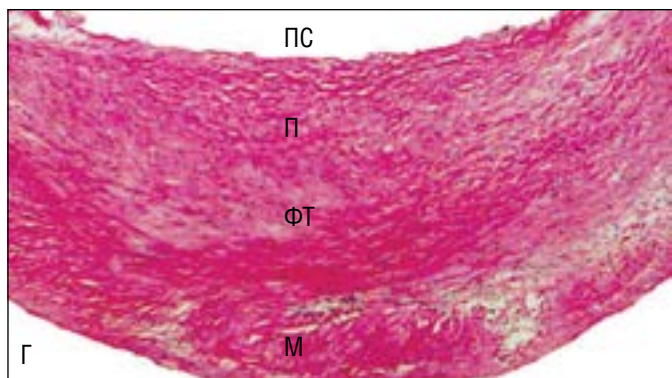
Статистическую обработку полученных цифровых значений проводили с помощью программы STATISTICA 7.0, используя двусторонний непараметрический критерий Манна-Уитни при статистической достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Морфологический анализ операционного материала позволил выявить следующие типы атеросклеротических поражений, которые в дальнейшем были подвергнуты ИФА: липидные пятна/полоски – 5, атеромы – 4, фиброатеромы – 26, фиброзные поражения – 31, фиброкальцинозные – 6, осложненные – 22 (рис. 1).

Рис. 1. Поперечные гистологические срезы фрагментов сонных артерий с разными типами атеросклеротических поражений.





А – липидное пятно; Б – атерома; В – фиброатерома; Г – фиброзное поражения, Д – фиброкальцинозное, Е – осложненное. Пс – просвет сосуда, П – фиброзная покрышка, АЯ – атероматозное ядро, ФТ – фиброзная ткань, Гр – геморрагия, ООСК – область отложения солей кальция, М – медиа. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 25$.

Известно, что Мф служат основным источником широкого спектра цитокинов в ходе прогрессивного развития АСБ, оказывающих паракринное влияние как на клетки собственной популяции, так и на другие типы клеток [1,2]. В соответствии со своей функциональной активностью про- и противовоспалительные Мф секретируют разные наборы цитокинов. Так, у М1 Мф повышена секреция соответствующих провоспалительных цитокинов, напротив М2 Мф усиленно синтезируют противовоспалительные факторы и подавляют секрецию провоспалительных [3,4,5]. Среди М2 Мф, различают несколько функциональных подтипов: М2а Мф, которые развиваются in

vitro в ответ на стимуляцию IL-4, IL-13; М2b Мф – иммунными комплексами, LPS и/или IL-1 β ; и М2с Мф – под действием IL-10, TGF- β и глюкокортикоидов. Эти подтипы М2 Мф различаются по наборам поверхностных маркеров и синтезируемым ими цитокинов. Так, для М2а Мф характерным поверхностным маркером является CD206 (маннозный рецептор), для М2b – CD86 и МНСII, а для М2с – CD163 (скэвенджер-рецептор к гемоглобин-гаптоглобиновому комплексу). Все перечисленные подтипы М2 Мф продуцируют высокий уровень IL-10 и низкий IL-12; а Мф М2а и М2с помимо выше перечисленных факторов, секретируют высокие уровни CCL18 и TGF- β ; подтип М2b – CCL1; а М2а еще и CCL24 [3,5]. Все указанные подтипы М2 Мф по-разному проявляя свою активность, в целом способствуют подавлению острой воспалительной реакции и восстановлению ткани.

По мнению большинства авторов присутствие и активность субпопуляций М1 и М2 Мф у человека наиболее ярко отражают секретируемые ими про- (IL-1 β , 6, 8, CCL3, MCP-1) и противовоспалительные цитокины (CCL18, CCL24 и TGF- β -1) [3,4,5]. Известно, что помимо Мф эти цитокины с разной интенсивностью секретируют и другие клетки бляшки: Т-Лц, гладкомышечные, эндотелиальные, однако исследователи полагают, что именно Мф оказывают основное действие на развитие и патогенез АСБ. По-видимому, задача остальных клеток в большей степени состоит в создании необходимого микроокружения для дифференцировки и активации по про- или противовоспалительному пути самих Мф, без которых не происходит развития очага атеросклеротического поражения [2,11,12]. Помимо перечисленных цитокинов маркером М2 Мф является белок CD163. Этот белок выявляется на М2с субпопуляции Мф, выполняющих иммунорегуляторную функцию [3].

В данной работе выявление функциональной активности М1 и М2 субпопуляций Мф проводили с помощью ИФА, исследуя содержание про- (CCL3, MCP-1, IL-1 β , IL-6 и IL-8) и противовоспалительных цитокинов (CCL18, CCL24 и TGF- β -1) в гомогенатах указанных выше типов атеросклеротических поражений.

Исследование распределения маркерных белков Мц/Мф – CD14, основного маркера Мц, и CD163, маркера М2с Мф, выявило их повышенное содержание в выраженных нестабильных атеросклеротических поражениях – атеромах, фиброатеромах и осложненных бляшках по сравнению со стабильными (табл. 1), что коррелирует с высоким содержанием Мц/Мф в этих бляшках. При этом уровень белка CD14, корецептора к толл-подобному рецептору 4 (TLR4), связывающего липополисахарид, был достоверно выше в этих поражениях по сравнению со стабильными фиброзными (в 2,2, 2,6 и 2,4 раза, соответственно) и фиброкальцинозными, соответственно в 2,8, 3,4 и 3,2 раза. Данный факт свидетельствует о постоянном поступлении в нестабильные бляшки Мц из кровотока. Аналогичное распределение было показано и для белка CD163, маркера М2с Мф [5]. Минимальное его количество было в фиброзных и фиброкальцинозных бляшках, а максимальное – в осложненных поражениях. Достоверно более высокое содержание (в 2,3 и 3,2) его было выявлено в фиброатеромах и осложненных поражениях по сравнению с фиброзными, а по сравнению с фиброкальцинозными – в 2,4 и 3,4 раза, соответственно.

Полученные нами данные о наличие белка CD163 на всех стадиях развития атеросклеротического поражения согласу-

ются с ранее опубликованными работами. Показано, что экспрессия CD163 наблюдается как в ранних, так и в прогрессирующих атеросклеротических поражениях, полученных при аутопсиях сонных и коронарных артерий человека, в том числе атеротромботических и геморрагических АСБ [13]. В нашем исследовании максимальное содержание белка CD163, маркера М2с Мф, было обнаружено в осложненном поражении, а минимальное – в стабильных фиброзных и фиброкальцинозных. Данный факт подтверждают эксперименты на моноцитах человека *ex vivo*, в которых продемонстрирована способность CD163+Мф удалять гемоглобин-гаптоглобиновые комплексы с помощью специфического рецептора CD163, а также секретировать IL-10, который способствует запуску противовоспалительного ответа. Предполагают, что эти свойства обеспечивают основное атеропротекторное действие подтипа М2с Мф [14]. Таким образом, можно предположить, что высокое содержание CD163 в осложненном поражении обусловлено, с одной стороны, процессом удаления с помощью М2с Мф гемоглобин-гаптоглобиновых комплексов, образовавшихся в результате кровоизлияния, из межклеточного матрикса, а с другой – запуском ими противовоспалительного ответа, способствующего репарации поврежденной артериальной стенки. То есть, функциональная активность подтипа М2с Мф способствует стабилизации осложненного поражения.

Показано, что острый воспалительный процесс в атеросклеротических поражениях обусловлен деятельностью Мф провоспалительного фенотипа, синтезирующих ряд соответствующих провоспалительных цитокинов, важнейшими из которых являются IL-1 β , IL-6 и IL-8. В частности показано, что IL-1 β стимулирует адгезию, миграцию лейкоцитов через эндотелиальные клетки и синтез провоспалительных цитокинов; IL-6 является индуктором острой фазы воспалительного ответа и тканевого повреждения; а IL-8 играет ключевую роль в миграции лейкоцитов и активации гладкомышечных и эндотелиальных клеток в очаге воспаления [12,15]. Исследование распределения тех же цитокинов в разных типах атеросклеротических поражений позволило нам обнаружить их повы-

шенное содержание в фиброатеромах и осложненных поражениях по сравнению с фиброзными и фиброкальцинозными (табл. 1). Уровень IL-6 был самым высоким в атеромах, фиброатеромах и осложненных поражениях, существенно отличаясь от его содержания в фиброкальцинозных бляшках, соответственно в 12,9, 7,1 и 11,2 раза. В фиброзных поражениях уровень этого белка был высоким, однако в 2,4 раза ниже, чем в атеромах и в 2,1 раза, чем в осложненных бляшках. Максимальное содержание IL-8 наблюдали в осложненных поражениях, достоверно превышающее его уровень в фиброзных и фиброкальцинозных бляшках в 4,1 и 10,1 раз, соответственно. Более высокое содержание по сравнению с теми же бляшками (в 2,4 и 5,8 раз, соответственно) было выявлено и в фиброатеромах. В атеромах в среднем также наблюдался высокий уровень IL-8, однако достоверных различий с остальными типами поражений выявлено не было. Во всех типах атеросклеротических поражений, кроме фиброкальцинозных уровень IL-1 β был высоким. Максимальное содержание его было отмечено в фиброатеромах, превышающее в 5,6 раза его уровень в фиброкальцинозных бляшках.

Полученные нами данные о высоком содержании провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 в таких типах поражений как атерома, фиброатерома и осложненная бляшка и сравнительно низком – в фиброзных и фиброкальцинозных согласуются с результатами многочисленных работ, посвященных роли этих цитокинов в развитии АСБ. Так, атерогенная роль IL-1 β , IL-6 IL-8 была показана как в клинических исследованиях, так и на различных животных моделях [12,15]. В частности показано, что нокаут по гену IL-1 β у ApoE-дефицитных мышей вызывал уменьшение площади атеросклеротических поражений в аортах и снижение уровня мРНК факторов адгезии (VCAM-1 и MCP-1) в стенке аорты. Нокаут по гену его антагониста (IL-1ra), конкурентно связывающего его рецептор, напротив, вызвал многократное увеличение площади липидных полос в аорте и преобладание в них пеннистых клеток и Мф. Введение рекомбинантного IL-6 мышам дикого типа C57Bl/6, находящихся на атерогенной диете, уси-

Таблица 1. Распределение белков CD14 (маркер Мц) и CD163 (маркер М2с Мф) и провоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, синтезируемых Мф М1 в разных типах атеросклеротических поражений (M \pm m)

| Мц и Мф | Фактор | Типы поражений по Stary (2000) (n = 94) | | | | | | P < 0,05 |
|----------------------|--------------|--|-------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|
| | | II (1) | IV (2) | V (3) | VI (4) | VII (5) | VIII (6) | |
| | | Липидное пятно/полоса (n = 5) | Атерома (n = 4) | Фибро-атерома (n = 26) | Осложнен. (n = 22) | Фиброзное (n = 31) | Фибро-кальц. (n = 6) | |
| Содержание фактора * | | | | | | | | |
| Мц | CD14 | 13,6 \pm 4,5 | 28,2 \pm 9,4 | 33,9 \pm 4,0 | 31,2 \pm 3,4 | 13,2 \pm 2,4 | 9,9 \pm 2,2 | 5 – 2, 3, 4 6 – 2, 3, 4 |
| М2с Мф | CD163 | 65,5 \pm 18,1 | 66,2 \pm 18,0 | 85,2 \pm 9,5 | 120,0 \pm 19,2 | 37,0 \pm 5,8 | 35,2 \pm 10,2 | 5 – 3, 4 6 – 3, 4 |
| Цито-кины Мф М1 | IL-1 β | 64,5 \pm 49,9 | 57,9 \pm 28,8 | 84,1 \pm 14,1 | 62,0 \pm 29,7 | 74,9 \pm 16,98 | 14,9 \pm 4,7 | 6 – 3 |
| | IL-6 | 44,8 \pm 42,2 | 164,3 \pm 56,6 | 90,1 \pm 15,3 | 142,3 \pm 42,1 | 69,2 \pm 22,3 | 12,7 \pm 4,2 | 5 – 2, 4 6 – 2, 3, 4 |
| | IL-8 | 118,8 \pm 58,7 | 255,8 \pm 133,2 | 242,9 \pm 47,6 | 425,9 \pm 174,9 | 102,95 \pm 22,0 | 42,2 \pm 25,1 | 5 – 3, 4 6 – 3, 4, 4 |

Примечания. IL – интерлейкины, CD14 – корецептор к ЛПС, CD163 – рецептор к гемоглобин-гаптоглобину, C – концентрация фактора. * Содержание белков CD14 и CD163 указано в ng / tg, а IL-1 β , IL-6 и IL-8 – в pg / tg.

ливалось формирование жировых полос в интиме аорты и их площадь. А вот нокаут по его гену у ApoE-дефицитных мышей возраста до года вызывал формирование в их аортах кальцифицированных поражений, а после года приводил к усилению атеросклероза аорт, что, по мнению исследователей, могло быть обусловлено снижением привлечения лейкоцитов в бляшку и усилением синтеза коллагена [12]. Клинические исследования участия этих цитокинов в атерогенезе также показали, что повышенный уровень IL-8 (фактор миграции лейкоцитов в зону воспаления) в плазме крови у пациентов коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [15], а IL-6 – с нестабильной стенокардией и острым коронарным синдромом [12]. Максимальное содержание IL-8, во много раз превышающее уровни остальных исследованных факторов в других типах поражений, нами было обнаружено в осложненных, т.е. нестабильных поражениях, способных вызывать клинические проявления (табл. 1). Кроме того, высокое содержание IL-8 было найдено в таких выраженных поражениях, как атеромы и фиброатеромы. Этот факт может быть обусловлен как активным ангиогенезом, который поддерживается данным цитокином, в этих бляшках, так и его участием в развитии местной воспалительной реакции [15]. Известно, что IL-1 β вызывает, а IL-8 усиливает продукцию клетками бляшки широкого спектра цитокинов и молекул адгезии. В то же время IL-1 β стимулирует выработку матрикс-деградирующих ферментов (металлопротеаз, коллагеназ) [16], а IL-8 может локально ингибировать экспрессию ими ингибитора металлопротеаз 1 (TIMP1) [15]. Эти свойства цитокинов могут представлять потенциальную угрозу для разрыва АСБ, которая влечет за собой тромбоз артерии. Таким образом, полученные нами данные о высоких уровнях провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-6 в атеромах, фиброатеромах и осложненных бляшках могут свидетельствовать об идущих

в них активных воспалительных процессах и потенциальной нестабильности таких поражений. Так как основным источником этих цитокинов в АСБ являются провоспалительные Мф [2,4,5], то полученные результаты могут свидетельствовать о высокой функциональной активности этой макрофагальной субпопуляции в указанных типах поражений.

Помимо интерлейкинов важное значение в развитии, прогрессии и нестабильности атеросклеротического поражения имеют хемокины. В качестве основных маркеров функциональной активности провоспалительных Мф используются провоспалительные хемокины: MCP1, являющийся основным Мц- и Т-Лц- специфическим хемоаттрактантом, и CCL3, участвующий в привлечении и активации полиморфонуклеарных лейкоцитов. Функциональная активность противовоспалительных Мф связана с секрецией противовоспалительного хемокина CCL18, привлекающего Т-Лц и участвующего в дифференцировке и активации Мц в Мф M2, а также – CCL24, хемоаттрактанта для эозинофилов [3,4]. Исследование хемокинового профиля указанных выше типов атеросклеротических поражений выявило ряд особенностей распределения в них указанных хемокинов (табл. 2).

Исследование содержания MCP1 в разных типах атеросклеротических поражений выявило самое низкое содержание его в стабильных фиброкальцинозных бляшках. Эти поражения также характеризовались низким содержанием белков-маркеров Мц/Мф CD14 и CD163, а также других цитокинов. Полученный факт можно объяснить как низким содержанием различных типов клеток, так и, возможно, их низкой функциональной активностью. Уровень MCP1 в другом типе стабильных бляшек – фиброзных поражениях, был относительно высоким, однако в 2,6 раза ниже по сравнению с потенциально нестабильными фиброатеромами. В остальных типах поражений уровень MCP1 был высоким. Содержание

Таблица 2. Распределение про- (MCP1 и CCL3) и противовоспалительных хемокинов (CCL18 и CCL24) и TGF β -1, синтезируемых Мф M1 и M2, в разных типах атеросклеротических поражений (M \pm m)

| Мф | Факторы | Типы поражений по Stary (2000) (n = 94) | | | | | | p < 0,05 |
|--------------------------------------|----------------|--|--------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | | II (1) | IV (2) | V (3) | VI (4) | VII (5) | VIII (6) | |
| | | Липидное пятно/пол. (n = 5) | Атерома (n = 4) | Фибро-атерома (n = 26) | Осложнен. (n = 22) | Фиброзное (n = 31) | Фибро-кальц. (n = 6) | |
| Содержание фактора (pg / mg белка *) | | | | | | | | |
| M1 | MCP1 | 874,1 \pm 139,9 | 786,5 \pm 346,9 | 1532,5 \pm 303,7 | 765,9 \pm 107,6 | 594,2 \pm 101,5 | 179,3 \pm 45,1 | 6 - 1, 2, 3, 4, 5 5 - 6 |
| | CCL3 | 148,1 \pm 21,5 | 38,7 \pm 18,3 | 103,1 \pm 23,7 | 63,8 \pm 11,7 | 46,9 \pm 10,0 | 23,2 \pm 9,9 | 1 - 2, 4, 5, 6 3 - 5, 6 |
| M2 | CCL18 | 29,5 \pm 7,7 | 5,9 \pm 1,0 | 7,3 \pm 1,4 | 8,5 \pm 1,75 | 7,9 \pm 1,0 | 3,7 \pm 0,4 | 1 - 2, 3, 4, 5, 6 |
| | CCL24 | 19,7 \pm 13,0 | 100,7 \pm 50,2 | 32,3 \pm 11,4 | 87,7 \pm 36,7 | 15,3 \pm 7,4 | 10,8 \pm 9,9 | 2 - 1, 3, 5, 6 5 - 3, 4 6 - 4 |
| | TGF β -1 | 1174,3 \pm 181,2 | 823,5 \pm 416,4 | 693,2 \pm 157,4 | 1104,5 \pm 417,1 | 859,3 \pm 173,7 | 243,5 \pm 171,3 | 1 - 3, 6 |

Примечания: CCL – хемокины, MCP1 – моноцитарный хемотаксический белок, TGF β -1 – трансформирующий фактор роста β ; C – концентрация хемокина. *Содержание хемокина CCL18 указано в pg / mg.

провоспалительного хемокина CCL3 оказалось наиболее высоким в липидных пятнах/полосах, особенно по сравнению с атеромами, осложненными, фиброзными и фиброкальцинозными поражениями в 3,8 2,3 3,2 и 6,4 раза, соответственно. В фиброатеромах также был выявлен его высокий уровень, достоверно превышающий его содержание в 2,2 раза по сравнению с фиброзными и в 4,5 раза – с фиброкальцинозными.

Атерогенная роль этих провоспалительных хемокинов подтверждается результатами работ, посвященных роли этих хемокинов в атерогенезе. Так, было показано, что ингибирование синтеза MCP-1 введением векторной конструкции предотвращает развитие атеросклероза у ApoE-дефицитных мышей или усиливает стабильность АСБ, предотвращая ее разрыв за счёт усиления синтеза межклеточного матрикса, снижения активности металлопротеаз (MMP-2, MMP-9, MMP-12), синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF β), количества липидов и Мф в ней [17]. Напротив, повышенная продукция MCP-1 лейкоцитами, в особенности Мц/Мф, усугубляет течение атеросклероза, выражающееся в увеличении площади АСБ, содержании в них липидов и Мф в аортах ApoE-дефицитных мышей [12]. Эти факты подтверждают полученные нами данные об особенностях распределения MCP-1 в АСБ: низкое содержание его в стабильных фиброзных и фиброкальцинозных бляшках и высокое – в потенциально нестабильных атеромах, фиброатеромах и осложненных поражениях, где этот фактор наряду с остальными провоспалительными интерлейкинами усугубляет течение атеросклероза. Высокое содержание CCL3 в липидных полосах и фиброатеромах и низкое в остальных поражениях свидетельствует о различной роли этого хемокина на разных этапах развития АСБ. Полученные нами факты подтверждают ранее опубликованными работами. Исследование этого фактора в экспериментальном атеросклерозе у мышей выявило, что нокаут гена CCL3 у мышей с гиперлипидемией приводит к уменьшению площади, занимаемой АСБ в аорте [18].

Исследование распределения противовоспалительного хемокина CCL18, являющегося основным маркерным цитокином всех Мф M2 [3,4], выявил его самый высокий уровень в липидных пятнах/полосах по сравнению со всеми остальными типами поражений (табл. 2). Анализ содержания противовоспалительного хемокина CCL24, маркера Мф M2a [3], выявил его высокий уровень в атеромах и осложненных бляшек по сравнению с другими типами поражений. Напротив, существенно более низкий уровень CCL24 был выявлен в фиброзных и фиброкальцинозных поражениях по сравнению с атеромами – в 6,6 и 9,3 раза, с фиброатеромами – в 2,1 и 3,0 раза и с осложненными бляшками – в 5,7 и 8,1 раза, соответственно.

Полученные данные о наличии CCL18 во всех типах атеросклеротических поражений подтверждаются и другими исследователями. Ранее было показано, что Мф в АСБ синтезируют CCL18 [6], который способствует привлечению туда Т-Лц, дифференцировке Мц и активации их в Мф M2 [3]. Известно, что этот хемокин обладает профибротическими свойствами, участвует в активации присутствующих в бляшке Мц в M2 Мф, и может выступать в роли одного из факторов, переводящих острый воспалительный процесс в хронический [19]. В нашем исследовании его максимальное содержание было в липидной полосе, после чего уровень CCL18 резко падал, что может быть связано с участием его в хронизации острого воспалительного процесса и формированием атеромы. Снижение уровня CCL18 в атероме и остальных типах атероскле-

ротических поражениях может быть связано с проявлением активности других противовоспалительных хемокинов. Так, в нашем исследовании в более выраженном по сравнению с липидной полосой поражении, атероме, а также в осложненных поражениях было выявлено высокое содержание CCL24. Наличие во всех типах атеросклеротических поражений хемокинов CCL18 и CCL24 свидетельствует о разной степени проявления в них функциональной активности противовоспалительных Мф. Роль CCL24 в атерогенезе и формировании АСБ на сегодняшний день остается невыясненной. В одной из работ показано, что содержание хемокина CCL24 наряду с CCL11 в отличие от CCL26, анализ которых был проведен ими в плазме крови пациентов с атеросклерозом, не коррелировало с клиническими проявлениями сердечно – сосудистых заболеваний [20]. Более поздние исследования выявили наличие рецептора для CCL24 – CCR3 на основных матрикс-синтезирующих клетках АСБ: фибробластах и гладкомышечных. Исследование функциональной активности CCL24 *in vitro* показало, что добавление его к культуре фибробластов обеспечивало приобретение ими миграционного фенотипа, характеризующегося усилением секреции коллагеназ, эластаз и металлопротеаз [21], а также миграции в раневом монослое [22]. Полученные нами данные о присутствии CCL24 во всех типах АСБ могут свидетельствовать о еще неизвестной роли CCL24 в атерогенезе. Наиболее высокое содержание CCL24 нами было обнаружено в атеромах и осложненных поражениях, где с одной стороны, идет повышенный синтез протеаз фибробластами и гладкомышечными клетками, необходимый для миграции этих клеток в процессе реорганизации фиброзной покрышки бляшки, что может способствовать стабилизации таких поражений. А с другой стороны, высокий уровень этого хемокина свидетельствует о высокой функциональной активности M2a Мф [3], синтезирующих противовоспалительные факторы (IL-10, TGFB-1), запускающие пролиферацию и синтез белков внеклеточного матрикса этими же клетками.

Исследование содержания ростового фактора TGFB-1, высокая продукция которого в основном обеспечивается активностью M2 Мф, являющегося противовоспалительным, иммуносупрессорным и фиброгенным цитокином [3,4,12], выявило его максимальный уровень в липидных полосах и осложненных поражениях наряду с высоким содержанием в атеромах и фиброзных поражениях, а минимальный – в фиброатеромах и фиброкальцинозных бляшках, где его уровень был достоверно ниже, чем в липидных полосах, соответственно, в 1,7 и 4,8 раза.

Различное содержание TGFB-1, наблюдаемое в ходе развития АСБ согласуется с результатами ранее опубликованных работ. Показано, что низкий уровень TGFB-1 в крови может быть причиной развития нестабильных АСБ у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом [23]. Кроме того, на модели атеросклероза у мышей продемонстрировано, что введение рекомбинантного рецептора TGF-RII, конкурентно связывающего TGFB-1, ApoE-дефицитным мышам в течение длительного периода приводит к увеличению количества бляшек с повышенным содержанием Т-Лц и Мф и сниженным коллагена [12]. Напротив, гиперэкспрессия TGFB-1 способствует уменьшению размеров поражения, содержания в них Т-Лц, липидов, а также снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и MMP13, усилению экспрессии TIMP2 и синтеза коллагена [24]. То есть, TGFB-1 играет важную роль в регуляции динамического баланса между воспалительной реакцией,

регулируемой M1 Мф и процессом фиброза, находящимся под контролем M2 Мф. Высокое содержание TGF β -1 в атеромах, фиброзных и осложнённых поражениях свидетельствует о высокой активности в них субпопуляции M2 Мф, что способствует подавлению воспаления в них и усилению синтеза матрикса, т.е. стабилизации бляшек.

Высокие уровни противовоспалительных факторов – CCL24 и TGF β -1, маркеров функциональной активности противовоспалительных Мф, выявленные нами в атеромах, могут способствовать образованию фиброзной покрышки над липидным ядром и прогрессии поражения в сторону фиброатеромы, а в осложнённых поражениях – обеспечивать процессы репарации ткани. Напротив, низкие уровни CCL24 и TGF β -1 в фиброатеромах говорят о снижении в них функциональной активности M2 Мф, что при одновременно повышенной активности M1-клеток может потенциально способствовать нестабильности таких поражений.

Заключение

Во всех типах поражений (липидное пятно/полоса, атерома, фиброатерома, фиброзное, фиброкальцинозное и осложнённое поражение) выявлены как про-, так и противовоспалительные цитокины, свидетельствующие о наличии во всех типах поражений M1 и M2 Мф. Однако преобладание тех или иных групп цитокинов в разных типах поражений различно и может свидетельствовать о повышении функциональной активности той или иной субпопуляции Мф и ее важной роли в таком типе поражения. Так в липидных пятнах/полосах были выявлены высокие уровни как про- (MCP1, CCL3, и IL-1 β), так и противовоспалительных (CCL18 и TGF β -1) цитокинов, что свидетельствует об активном воспалительном процессе. В атеромах происходит снижение уровня CCL3 (маркерного хемокина

M1 Мф) и повышение CCL24 (маркерного хемокина M2 Мф), что свидетельствует о повышении активности субпопуляции Мф M2, что наряду с высокими уровнями MCP1, IL-1 β , IL-6 и IL-8 может способствовать хронизации процесса и прогрессии поражения в фиброатерому. Высокие уровни провоспалительных факторов IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL3, MCP1 (маркеры M1 Мф) и низкие противовоспалительных – CCL18, CCL24 и TGF β -1 (маркеры M2 Мф) в фиброатеромах могут свидетельствовать о преобладании в этих бляшках субпопуляций M1 Мф, способствующих острому воспалительному процессу, что может вести к дестабилизации поражения и, как следствие, к разрыву покрышки. В наиболее выраженном поражении – осложнённом, выявляются наряду с высокими уровнями провоспалительных цитокинов также высокие уровни противовоспалительных факторов CCL24 и TGF β -1, характеризующих активацию субпопуляции Мф M2, что может свидетельствовать о процессах репарации, способствующих стабилизации поражения. Низкие уровни всех цитокинов в фиброзных и фиброкальцинозных бляшках отражают, с одной стороны, низкое содержание клеток в таких поражениях, а с другой – их слабую функциональную активность, что способствует стабильному состоянию таких бляшек.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства г. Москвы, Госконтракт №.8/3-280н-10 от 27 мая 2010 г. и грантом РФФИ № 13-04-00463 ФА от 2013 г.

Авторы выражают благодарность д.м.н., зав. отдел. сосудистой хирургии ГБУЗ «ГКБ № 20» ДЗМ г. Москвы Ахметову Владимиру Вениаминовичу за предоставленный для изучения материал.

1. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013. Vol. 38. N 6. P. 1092-1104.
2. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12. N 3. P. 204-212.
3. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in Immunology*. 2004. Vol. 25. N 12. P. 677-686.
4. Mantovani A., Garlanda C., Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 1419-1423.
5. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 453-461.
6. Bouhlef M.A., Derudas B., Rigamonti E. et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metabolism*. 2007. Vol. 6. P. 137-143.
7. Wilson H.M., Macrophages heterogeneity in atherosclerosis - implications for therapy. *J. Cell Mol. Med.* 2010. Vol. 14. N 8. P. 2055-2065.
8. Wolfs I.M., Donners M.M., de Winther M.P. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarisation. *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. N 5. P. 763-771.
9. Moore K.J., Sheedy F.J., Fisher E.A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 13. N 10. P. 709-721.
10. Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1177-1178.
11. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K. et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014. Vol 41. N 1 P. 14-20.
12. Tedgui A. Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 515-581.
13. Zuwała-Jagiełło J. Haemoglobin scavenger receptor: function in relation to disease. *Acta Biochim. Pol.* 2006. Vol. 53. N 2. P. 257-268.
14. Philippidis P., Mason J.C., Evans B.J. et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and hem oxygenase-1 synthesis: anti-inflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. N 1. P.119-126.
15. Apostolakis S., Vogiatzi K., Amanatidou V., Spandidos D.A. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. 2009. Vol. 84. P. 353-360.
16. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research*. 2008. Vol. 79. P. 360-376.
17. Liu X.L., Zhang P.F., Ding S.F. et al. Local gene silencing of monocyte chemoattractant protein-1 prevents vulnerable plaque disruption in apolipoprotein E-knockout mice. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. N 3. P. 1-10.
18. Kennedy A., Gruen M.L., Gutierrez D.A., et al. Impact of macrophage inflammatory protein-1a deficiency on atherosclerotic lesion formation, hepatic steatosis, and adipose tissue expansion. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. N 2. P. 1-12.
19. Narița D., Seclaman E., Ursoniu S. et al. Expression of CCL18 and interleukin-6 in the plasma of breast cancer patients as compared with benign tumor-patients and healthy controls. *Rom. J. MorpholEmbryol.* 2011. Vol. 52. P. 1261-1267.
20. Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A. et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28 N 11. P. 1909-1919.
21. Kodali R.B., Kim W.J., Galaria I.I. et al. CCL11 (Eotaxin) induces CCR3-dependent smooth muscle cell migration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1211-1216.
22. Isgrò M., Bianchetti L., Marini M.A. et al. The C-C motif chemokine ligands CCL5, CCL11, and CCL24 induce the migration of circulating fibrocytes from patients with severe asthma. *Mucosal. Immunol.* 2013. Vol. 6. P. 718-727.
23. Grainger D.J. TGF-β and atherosclerosis in man. *Cardiovascular Research*. 2007. Vol. 74. P. 213-222.
24. Frutkin A.D., Otsuka G., Stempien-Otero A. et al. TGFβ-1 limits plaque growth, stabilizes plaque structure, and prevents aortic dilation in apolipoprotein e-null mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 1251-1257.



ПОЧУВСТВУЙ БУДУЩЕЕ. НАЧНИ СЕЙЧАС

Новый взгляд на антиагреганты

 **БРИЛИНТА®**
тикагрелор таблетки

Информация для работников здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАВЛЯЕТ ИНТЕНСИФИКАЦИЮ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

А.К. Тихазе¹, О.А. Одиноква², Г.Г. Коновалова¹, Л.В. Недосугова², В.З. Ланкин¹

¹ НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

² ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России

THE INTENSIFICATION OF FREE RADICAL PEROXIDATION OF LOW DENSITY LIPOPROTEINS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

A.K. Tikhaze¹, O.A. Odinkova², G.G. Konovalova¹, L.V. Nedosugova², V.Z. Lankin¹

¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Изучить изменения параметров окислительного стресса у больных сахарным диабетом типа 2 с выраженными нарушениями углеводного обмена до и после проведения сахароснижающей терапии.

Материалы и методы: В исследование было включено 16 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 (СД-2) с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c > 9%, которые ранее не получали сахароснижающую терапию. До и после 3-х месячной терапии, направленной на нормализацию углеводного обмена, исследовали основные показатели углеводного/липидного обмена и окислительного стресса, включая уровни HbA1c, малонилдиальдегида (МДА) и окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови, а также активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу (СОД), глутатионпероксидазу (GSH-пероксидаза) и каталазу.

Результаты: Показано, что уровни ХС ЛНП и ХС ЛВП не изменяются в процессе эффективной сахароснижающей терапии больных СД-2, однако отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина на 13% и коэффициента атерогенности на 26%. В то же время, уровни окЛНП и МДА в крови больных СД-2 после сахароснижающей терапии существенно снижались (на 25% и 47% соответственно), а активность эритроцитарной GSH-пероксидазы достоверно возрастала на 28%, тогда как активности СОД и каталазы достоверно не изменялись.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о том, что при диабете происходит интенсификация свободнорадикальных процессов и последующее накопление активных форм карбониллов (reactive carbonyl species – RCS), которые вызывают атерогенную модификацию ЛНП и могут способ-

SUMMARY

Aim: To study changes in the parameters of oxidative stress in patients with type 2 diabetes with disorders of carbohydrate metabolism before and after the sugar-lowering therapy.

Subjects and methods: The study included 16 patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM-2) with the level of glycated hemoglobin HbA1c > 9% who have not previously received sugar-lowering therapy. Before and after 3-month therapy aimed at normalizing glucose metabolism, examined the basic parameters of carbohydrate/lipid metabolism and oxidative stress, including the levels of HbA1c, malonyldialdehyde (MDA) and oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) in blood plasma, and the activity of erythrocyte antioxidant enzymes, including superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-peroxidase) and catalase.

Results: It was shown that the levels of LDL cholesterol and HDL cholesterol is not change in the process of effective sugar-lowering therapy in patients with type 2 diabetes, although there was a significant reduction of total cholesterol level on 13% and atherogenic coefficient on 26%. At the same time, oxLDL and MDA levels (on 25% and 47%, respectively) in the blood of patients with type 2 diabetes after sugar-lowering therapy decreased, and the activity of erythrocyte GSH-peroxidase significantly increased on 28%, whereas the activity of SOD and catalase were not significantly changed.

Conclusions: These results indicate that under diabetes there is the intensification of free radical processes with subsequent accumulation of reactive carbonyl species (RCS), which induced the atherogenic modification of LDL and facilitate manifestation of atherosclerotic lesions in vascular wall.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, reactive carbonyl species, oxidized LDL, lipohydroperoxides, malondialdehyde, type 2 diabetes mellitus.

ствовать манифестированию атеросклеротических поврежденных стенок сосудов.

Ключевые слова: окислительный стресс, активные формы кислорода, активные формы карбониллов, окисленные ЛНП, липоидпероксиды, малоновый диальдегид, сахарный диабет типа 2.

Сведения об авторах

| | |
|--|---|
| Тихазе Алла Карловна | д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, e-mail: tikhaze@cardio.ru |
| Одиноква Ольга Александровна | аспирант кафедры эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России |
| Коновалова Галина Георгиевна | к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел. раб.8-495-414-65-17, e-mail: gavakon5050@mail.ru |
| Недосугова Людмила Викторовна | д.м.н., профессор кафедры эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, тел. раб.8-495-530-33-17, e-mail: rogulin@rambler.ru |
| Ответственный за связь с редакцией: Ланкин Вадим Зиновьевич | д.б.н., профессор, руководитель лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва, 121552 ул. 3-я Черепковская 15а, e-mail: lankin@cardio.ru. |

Известно, что окислительный стресс играет важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза [1,2]. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности (ЛНП) способствует их захвату моноцитами-макрофагами стенки сосуда, при которой макрофаги трансформируются в пенистые клетки [1,2]. Учитывая тот факт, что скопление пенистых клеток в стенке сосуда способствует развитию ее первичного (липоидозного) повреждения [1,2], образование окислительно модифицированных ЛНП следует признать важной составляющей механизма предатерогенных повреждений стенки сосуда. Ранее нами было показано, что культивируемые макрофаги человека способны эффективно захватывать не окисленные (липопероксид-содержащие) частицы ЛНП, а ЛНП, модифицированные вторичным продуктом свободнорадикального окисления липидов – малоновым диальдегидом (МДА) [3]. В настоящее время установлено, что в плазме крови пациентов с сахарным диабетом накапливаются отличные от МДА низкомолекулярные природные дикарбонилы (reactive carbonyl species – RCS), такие как глиоксаль и метилглиоксаль, образующиеся при автоокислении глюкозы и окислительном метаболизме глюкозы с образованием триозофосфатов соответственно [4]. Нами обнаружено, что наличие глюкозы в среде инкубации ЛНП резко интенсифицирует свободнорадикальное окисление этих липид-белковых надмолекулярных комплексов [5]. Есть основания полагать, что усиленное образование глиоксаля, в значительной степени сопряжено со свободнорадикальной деструкцией молекул глюкозы в процессе ее автоокисления, индуцированного липидными алкокси- и гидроперокси-радикалами [6]. Кроме того, в соответствии с полученными нами данными, соокисление полиеновых фосфолипидов наружного слоя частиц ЛНП с глюкозой, содержащейся в среде инкубации, сопровождается генерированием

супероксидных анион-радикалов [5]. Необходимо отметить, что взаимодействие метилглиоксаля с концевыми аминокетильными группами апоБелка ЛНП (апоВ-100) в процессе его модификации также может сопровождаться усиленным образованием супероксидных радикалов [7,8]. Из сказанного следует, что накопление дикарбониллов, образующихся в процессе окислительных превращений глюкозы при сахарном диабете, может усиливать проявления окислительного стресса вследствие вторичного образования активных форм кислорода. Более того, этот процесс может носить автокаталитический характер [9]. Таким образом, развитие мощного окислительного стресса при сахарном диабете может быть объяснено участием глюкозы и продуктов ее окисления (включая RCS) в индукции этого процесса. Действительно, метформин кроме сахароснижающего действия обладает способностью усиливать утилизацию метилглиоксаля и при этом, как показано нами, подавляет проявления окислительного стресса у больных сахарным диабетом в большей степени, чем препараты, обладающие только сахароснижающим действием [5,8].

Известно, что сахарный диабет является фактором риска возникновения атеросклероза, причем при наличии диабета отмечено прогрессирование атеросклеротических повреждений в стенке сосудов [10]. Если исходить из важной роли модифицированных ЛНП в атерогенезе [1,8], следует обратить особое пристальное внимание на полученные нами данные о том, что дикарбонилы, образующиеся при окислительных превращениях глюкозы (такие как глиоксаль и метилглиоксаль) являются более атерогенными, чем МДА, образующийся при свободнорадикальном окислении полиеновых липидов [7,8]. Несмотря на структурное сходство с МДА (глиоксаль является гомологом МДА, а метилглиоксаль – его изомером), дикарбонилы, образующиеся при окислительных превраще-

ниях глюкозы, могут вызывать модификацию ЛНП, при которой эти частицы захватываются макрофагами с большей эффективностью, чем ЛНП, модифицированные МДА [7,8]. Исходя из этого, мы высказали гипотезу о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете, связанным с участием дикарбонил-модифицированных ЛНП в формировании предатерогенных поврежденных сосудистой стенки [9]. Целью настоящей работы было исследование изменения параметров окислительного стресса (включая степень окислительной модификации ЛНП) у больных сахарным диабетом типа 2 с выраженными нарушениями углеводного обмена при действии сахароснижающей терапии.

Материалы и методы исследования

В рамках обследования, проводимого в Первом Московском госмедуниверситете им. И.М. Сеченова Минздрава РФ на базе Городской клинической больницы №67 г. Москвы в 2012-2013 гг. было выявлено более 152 больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2) с ИБС и артериальной гипертензией II степени, не имеющих каких-либо других тяжелых сопутствующих заболеваний. Для настоящего исследования была отобрана группа из 16 пациентов с впервые выявленным СД-2 (9 мужчин/7 женщин; возраст $55,4 \pm 1,4$ лет; индекс массы тела $30,7 \pm 1,2$ кг/м²), не получавших ранее сахароснижающую терапию и имеющих высокий уровень HbA_{1c} (>10%). Пациентам на момент госпитализации назначали инсулинотерапию в интенсивном режиме с последующим переводом на монотерапию метформин (4 пациента) или комбинированную терапию метформин с инсулином (3 пациента), либо метформин в комбинации с производными сульфаниламочевин – ПСМ (9 пациентов). За целевой уровень контроля гликемии принимали уровень HbA_{1c} <7,5%. До начала исследования и через 3 месяца после достижения целевого контроля гликемии у пациентов определяли параметры углеводного/липидного обмена и окислительного стресса. Для биохимических и иммунохимических исследований использовали венозную кровь здоровых доноров, взятую натощак в присутствии 1 мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта, после чего получали плазму крови и лизат эритроцитов. Для получения плазмы цельную кровь центрифугировали в рефрижераторной центрифуге при 800g в течение 10 мин, для получения лизата эритроцитов цельную кровь разбавляли охлажденным 5 мМ К,Na-фосфатным буфером pH 7,4 и выдерживали на льду в течение 15 мин [11]. Образцы плазмы и лизата эритроцитов хранили до проведения анализов в рефрижераторе при -70°C не более 3-х месяцев.

Уровень глюкозы в сыворотке крови, содержание общего холестерина (общий ХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой (ХС ЛВП) плотности определяли, используя тест-наборы фирмы BioSystems (Испания) и химический анализатор фирмы Beckman Coulter AU 680 (США). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли ex tempore методом капиллярного электрофореза на приборе Capillarys 2 фирмы Sebia (Франция).

Уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови больных СД-2 определяли иммунохимически при помощи иммуноферментных тест-наборов Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), используя планшетный спектрофотометр BioTek EL808 (США) в соответствии с [12].

Содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (2-tiobarbituric acid reacting substances – TBARS), уровень которых отражает преимущественно концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли в сыворотке крови при помощи тест-наборов фирмы «АГАТ» (Россия).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли с использованием тест-наборов RANSOD фирмы RANDOX (США), производя измерения на спектрофотометре Hitachi 220A (Япония).

Активность эритроцитарной селен-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-пероксидаза) определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по скорости окисления NADPH при 340 нм с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата как описано ранее [11], используя химический анализатор FP-901 фирмы LabSystem Oy (Финляндия). При расчете начальной скорости вводили поправку на неферментативное окисление GSH за 3 мин реакции. За единицу активности GSH-пероксидазы принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмоль GSH/мин в условиях эксперимента [11].

Активность каталазы в лизате эритроцитов измеряли при 240 нм на спектрофотометре Hitachi 220A (Япония) по скорости расходования H₂O₂ при 20°C в течение 1 мин как описано ранее [11], принимая коэффициент молярной экстинкции H₂O₂ равным 43,6М⁻¹см⁻¹. За единицу активности принимали количество фермента, необходимое для утилизации 1 мкмоль H₂O₂ в мин.

Содержание гемоглобина (Hb) в эритроцитах определяли цианогемоглобиновым методом с использованием тест-наборов фирмы Lachema (Чехия) на спектрофотометре Hitachi 220A (Япония).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы AtteStat. В табл. 1 и 2 результаты представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей; на рис.1 результаты представлены в виде средних значений

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 до и после проведения сахароснижающей терапии в течение 3-х месяцев

| Показатель | До лечения (n=16) | Через 3 мес. после начала лечения (n=16) | P |
|------------------------------|--------------------|--|----------|
| HbA _{1c} , % | 10,48 (9,98-11,13) | 7,06 (6,72-7,77) | P<0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 8,60 (7,14-10,10) | 7,29 (5,61-9,04) | нд |
| Общий ХС, ммоль/л | 5,81 (4,78-6,86) | 4,88 (4,5-5,42) | P<0,03 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 3,72 (2,68-4,37) | 2,97 (2,60-3,48) | нд |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 1,00 (0,85-1,12) | 1,05 (0,98-1,21) | нд |
| Коэффициент атерогенности, % | 4,78 (4,19-5,44) | 3,50 (2,90-4,34) | P<0,001 |

Примечание: результаты представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей.

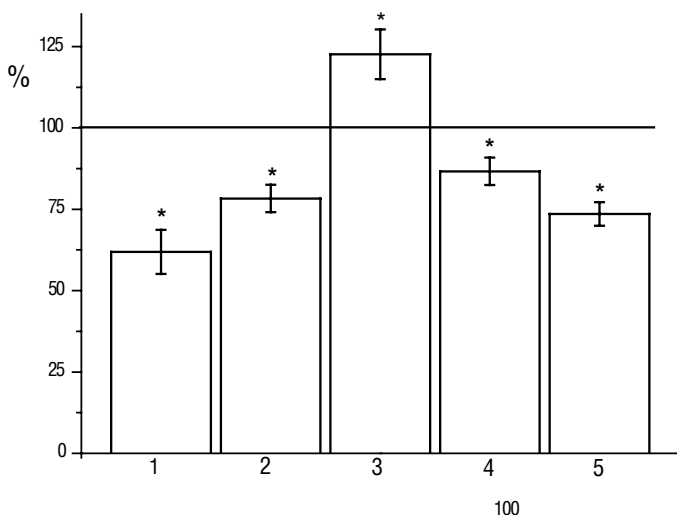
Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 до и после проведения сахароснижающей терапии в течение 3-х месяцев

| Показатель | До лечения (n=16) | Через 3 мес. после начала лечения (n=16) | P |
|--------------------|--------------------------|--|----------|
| МДА, мкмоль/л | 5,38 (3,59-6,51) | 2,87 (2,56-3,28) | P<0,0001 |
| окЛНП, ед/л | 62,66 (51,79-69,64) | 47,00 (38,45-56,92) | P<0,001 |
| СОД, ед/г Hb | 1083,52 (960,48-1338,60) | 1185,49 (1022,32-1306,32) | нд |
| Каталаза, ед/мг Hb | 177,39 (152,65-87,04) | 178,04 (158,12-12,28) | нд |
| GSH-Px, ед/г Hb | 2,89 (2,60-3,68) | 3,70 (3,24-3,97) | P<0,03 |

Примечание: результаты представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей.

и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Анализ межгрупповых различий по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни; корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмэна. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Рис.1. Изменения показателей окислительного стресса и липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 после проведения сахароснижающей терапии в течение 3-х месяцев (в % от соответствующих показателей до терапии, которые приняты за 100%):



1 – малоновый диальдегид, 2 – окислительно модифицированные ЛНП, 3 – глутатионпероксидаза, 4 – общий холестерин, 5 – коэффициент атерогенности.

Примечание: для расчетов использовали средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

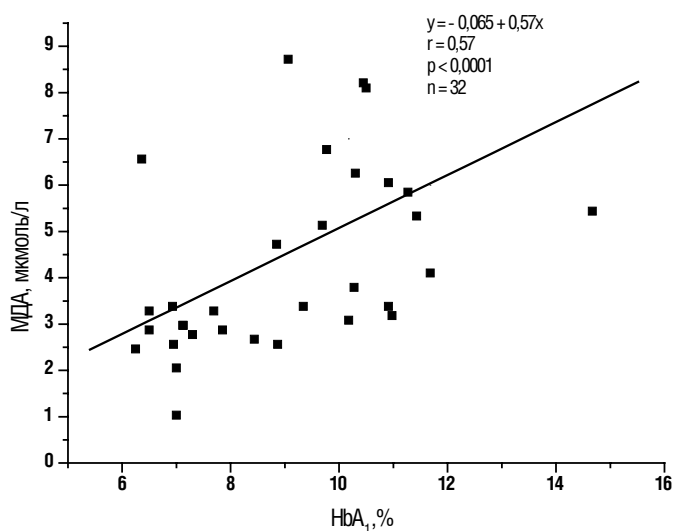
Результаты и их обсуждение

Данные, представленные в табл. 1 свидетельствуют о том, что исходно исследуемые больные характеризовались значительными нарушениями углеводного обмена (весьма высокий уровень гликированного гемоглобина и содержания глюкозы), а также имели определенные нарушения липидного обмена, в частности, повышенный уровень ХС ЛНП. Результаты, отражающие изменение основных параметров углеводного и липидного обмена после проведения эффективной сахароснижающей терапии больных СД-2 в течение 3-х месяцев приведены в табл. 1, из которой видно, что достижение целевого уровня HbA1c (снижение на 31%) не сопровождалось достоверным изменением концентрации глюкозы натощак в плазме крови (рис.1), причем содержание глюкозы в крови больных

оставалось повышенным и после курса сахароснижающей терапии (табл.1). Уровень общего ХС в крови больных СД-2 после проведения сахароснижающей терапии незначительно, но достоверно снижались (на 13%), тогда как уровни ХС в ЛНП и в ЛВП достоверно не изменялись (табл.1). Соответственно, коэффициент атерогенности достоверно снижались на 26% (табл.1, рис.1). Одновременно, после сахароснижающей терапии существенно изменялись основные показатели окислительного стресса в крови исследованных пациентов с СД-2 (табл.2, рис.1), такие как уровни МДА и окисленных ЛНП, повышенное содержание которых характерно для такого рода больных, как было отмечено нами ранее [5,8,9]. Так, содержание вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов - МДА в крови больных после терапии падало на 38%, а уровень окислительно модифицированных ЛНП снижался на 22% (табл.2, рис.1). В предшествующих исследованиях нами было отмечено, что содержание первичных продуктов свободнорадикального окисления липидов – липогидропероксидов в ЛНП плазмы крови больных СД-2 аномально высоко, даже по сравнению с таковым в ЛНП больных ИБС с гиперхолестеринемией [8], наличие окислительного стресса у которых подтверждено с использованием различных методических подходов [2]. Существенное снижение концентрации МДА в крови больных СД-2 после нормализации углеводного обмена было отмечено нами ранее [5], причем было показано, что содержание окисленных фосфолипидов в частицах ЛНП также достоверно уменьшалось [5]. Очевидно, что снижение уровня липогидропероксидов в наружном слое частиц ЛНП должно сопровождаться одновременным уменьшением их дальнейшей окислительной трансформации с образованием RCS (в частности, МДА), которые являются одними из основных модификаторов структуры апопротеина В-100 ЛНП [2,7]. В соответствии с этим, значительное снижение уровня окЛНП при компенсации углеводного обмена у больных СД-2, обнаруженное в настоящем исследовании (табл.2, рис.1) не является неожиданным. Наличие СД-2 характеризуется снижением активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов, которое, в значительной степени, может быть связано с ингибирующим действием низкомолекулярных RCS, накопление которых в плазме крови этих больных отмечалось неоднократно [7,8], причем, как было показано нами ранее, нормализация углеводного обмена сопровождается частичным восстановлением активности некоторых антиоксидантных ферментов [11]. Действительно, в настоящем исследовании мы выявили достоверное увеличение активности эритроцитарной GSH-пероксидазы (на 23%) после проведения сахароснижающей терапии больных СД-2 (табл.2, рис.1). В то же время, активности эритроцитарных СОД и каталазы при нормализации углеводного обмена у исследованных нами пациентов достоверно

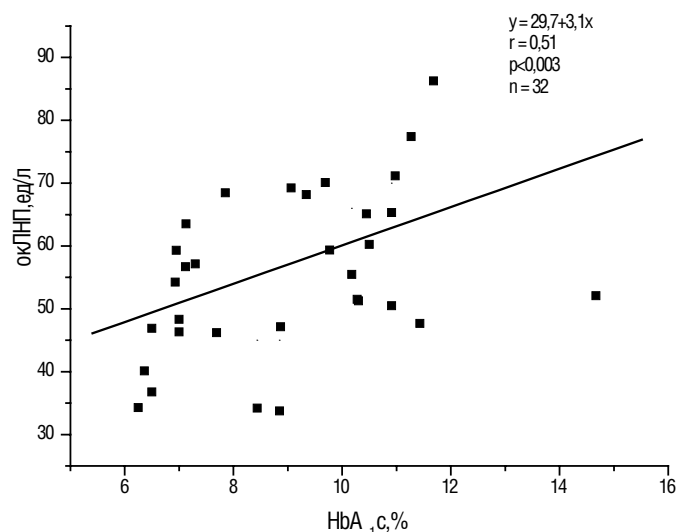
но не изменялись (табл.2). Этот факт может быть связан со сравнительно коротким периодом наблюдения в настоящем исследовании, причем следует отметить, что, отсутствие изменений активности каталазы может быть также объяснено сравнительной рефрактерностью каталазы к действию RCS [11]. Следует отметить, что при исследовании коррелятивных связей в настоящем исследовании (рис.2 и рис.3) выявлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и уровнем окЛНП (табл.3), а также между уровнем HbA_{1c} и уровнем МДА (табл.3).

Рис.2. Корреляции между уровнем гликированного гемоглобина и содержанием малонового диальдегида в плазме крови больных сахарным диабетом типа 2



Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что терапевтические мероприятия, направленные на нормализацию углеводного обмена у больных СД-2 с неизбежностью должны способствовать и подавлению окислительного стресса. Более того, такие маркеры окислительного стресса, как окЛНП и МДА могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров СД-2 и их определение, вероятно, может использоваться для более полной характеристики патофизиологического статуса этих пациентов. Несмотря на то, что уменьшение проявлений окислительного стресса у больных СД-2 при сахароснижающей терапии происходит без введения

Рис.3. Корреляции между уровнем гликированного гемоглобина и содержанием окислительно модифицированных ЛНП в плазме крови больных сахарным диабетом типа 2



в схему лечения каких-либо антиоксидантов (табл. 2, рис.1, а также [8]), дополнительное использование антиоксидантных препаратов и скэвинджеров RCS, с нашей точки зрения, является актуальным и перспективным. Поскольку интенсификация процессов свободнорадикального окисления при СД-2 приводит к атерогенной окислительной модификации ЛНП [8], можно полагать, что успешная сахароснижающая терапия должна способствовать также подавлению прогрессирования атеросклеротических повреждений стенки сосудов у больных СД-2.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 12-04-00419

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмэна между HbA_{1c} и показателями углеводного/липидного обмена и окислительного стресса (n=32)

| Показатель | r | P |
|---------------------------|-------|-----------|
| Глюкоза | 0,42 | P<0,02 |
| Коэффициент атерогенности | 0,66 | P<0,00005 |
| ХС- общий | 0,42 | P<0,02 |
| ХС-ЛНП | 0,34 | P<0,06 |
| ХС-ЛВП | -0,23 | P=0,21 |
| МДА | 0,57 | P<0,0003 |
| окЛНП | 0,51 | P<0,003 |
| СОД | -0,14 | P=0,43 |
| Каталаза | -0,18 | P=0,33 |
| GSH-Px | -0,45 | P<0,01 |

Список литературы

1. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med* 1991;23(5):561-7.
2. Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease. In: *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*, NATO Science Series vol.344 (Tomasi A. etc., eds) IOS Press, Amsterdam etc., 2003, pp. 218-231.
3. Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Kumskova E. M.. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2012, 365(1-2): 93-98.
4. Niedowicz D.M., Daleke D.L. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochem Biophys* 2005;43(2):289-330.
5. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Nedosugova L.V. The Influence of Glucose on the Free Radical Peroxidation of Low Density Lipoproteins in Vitro and in Vivo. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2011, 5 (3): 284-292.
6. Spiteller G. Peroxyl radicals are essential reagents in the oxidation steps of the Maillard reaction leading to generation of advanced glycation end products, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 2008, 1126: 128-133.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И., Шепелькова Г.С., Шумаев К.Б., Панасенко О.М., Коновалова Г.Г., Беленков Ю.Н. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия* 2007; 72(10):1330-1341.
8. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Kumskova E.M., Shumaev K.B. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: *Rathboun J.E.(ed.) Handbook of lipoprotein research*. NOVA Sci.Publish.,Inc., NY, 2010; pp.85-107.
9. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Shumaev K.B., Kumskova E.M., Viigimaa M. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2014 395(1-2): 241-252.
10. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care* 2010; 33(3):442-449.
11. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Nedosugova L.V. The Effect of Natural Dicarbonyls on Activity of Antioxidant Enzymes in Vitro and in Vivo, *Biomedical Chemistry*, 2012, 6 (1): 81-86.
12. Lankin V., Viigimaa M., Tikhaze A., Kumskova E., Konovalova G., Abina J., Zemtskovskaya G., Kotkina T., Yanushevskaya E., Vlasik T. Cholesterol-rich low density lipoproteins are also more oxidized, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2011, 355(1-2): 187-191.

Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ

Дистанционное обучение

Общее
усовершенствование
от 144 часов

Сертификационные
циклы
144 часа

КАРДИОЛОГИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

Тематическое
усовершенствование
72-144 часа

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ
АРИТМОЛОГИЯ



телефон: (495) 414 - 6759, (499) 149 - 0298

сайт: www.cardiodo.ru

e-mail: oporncpc@list.ru goldst2013@mail.ru

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Синкевич Н.С., Талицкий К.А., Стукалова О.В., Карпов Ю.А

НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

DIAGNOSTIC AND THERAPY EFFICIENCY EVALUATION OF CHRONIC LIMB ISCHEMIA PERFORMED BY MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY

Sinkevich N.S., Talitskiy K.A., Stukalova O.V., Karpov Y.A.

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

АННОТАЦИЯ

Распространенность хронической ишемии нижних конечностей в общей популяции составляет от 3 до 10%. Являясь основной причиной нетравматических ампутаций, заболевания периферических артерий приводят к инвалидизации трудоспособного населения, представляя собой серьезную медицинскую и социальную проблему, в связи с чем остро стоит вопрос своевременной диагностики и совершенствования терапевтических подходов. В настоящее время большое значение имеет разработка новых высокочувствительных и специфичных методов оценки состояния скелетных мышц на уровне метаболических процессов и тканевой перфузии при помощи методов магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, магнитно-резонансная томография, 31P магнитно-резонансная спектроскопия.

ABSTRACT

The prevalence of chronic limb ischemia ranges from 3 up to 10%. As the main cause of non-traumatic amputations, peripheral artery disease leads to a working-age population decrease. This is a serious health and social problem, which causes the urgent need to improve timely diagnostic and therapeutic approaches. Nowadays a great importance to develop new methods for sensitive and specific assessment of skeletal muscle perfusion and metabolic processes exists. MRI provides a non-invasive tissue perfusion and metabolic activity evaluation.

Key words: chronic limb ischemia, magnetic-resonance imaging, 31P magnetic-resonance spectroscopy.

Сведения об авторах

| | |
|---|---|
| Талицкий Константин Александрович | м.н.с. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел.: +7(495)414-65-61 |
| Стукалова Ольга Владимировна | с.н.с. отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел.: +7(495)414-63-97 |
| Карпов Юрий Александрович | д.м.н., проф., руководитель отдела ангиологии, 1-й зам. генерального директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава Россия, тел.: +7(495)140-98-39 |
| Ответственный за связь с редакцией: Синкевич Надежда Сергеевна | аспирант отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел.: +7(495) 414-68-33, e-mail: n.s.sinkevich@gmail.com, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а |

Распространенность стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в общей популяции по данным ряда эпидемиологических исследований составляет от 3 до 10%, возрастая до 15-20% в группе пациентов старше 70 лет [1,2]. Расчетная ежегодная частота развития критической ишемии

конечностей варьируется от 500 до 1000 случаев на 1 миллион населения [3].

Диагностика хронической ишемии нижних конечностей на основании ведущего клинического симптома - перемежающейся хромоты - обычно не представляет трудностей, одна-

ко зачастую заболевание протекает в латентной форме или проявляется атипичной симптоматикой, что требует применения инструментальных методов диагностики [4]. По данным Edinburgh Artery Study симптомы перемежающейся хромоты присутствовали лишь у 4,5% из более чем 1500 пациентов, в 8% случаев выявлялись значимые нарушения кровотока при отсутствии клинической симптоматики, а более 16% имели отклонения от нормы по данным инструментальных методов исследования (сниженный лодыжечно-плечевой индекс давления (ЛПИД) и/или патологические изменения по данным пробы с реактивной гиперемией) [5]. В крупном исследовании PARTNERS было обследовано около 7000 человек (пациенты старше 70 лет, а также лица в возрасте 50-69 лет с факторами риска развития атеросклероза). Поражение периферических артерий было диагностировано у 29% обследованных, причем лишь у 5,5% пациентов впервые выявленное заболевание сопровождалось классической клинической картиной перемежающейся хромоты [6]. Похожие данные были получены и в некоторых других крупных эпидемиологических исследованиях [7].

По данным Межобщественного согласительного документа по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (TASC II) у 5-10% пациентов с бессимптомным или малосимптомным течением хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) в течение пяти лет развивается клиническая картина критической ишемии нижних конечностей (III-IV стадии по классификации Фонтейна) [8]. 20-25% пациентов с критической ишемией конечностей подвергаются ампутации пораженной конечности, 50-60% переносят реконструктивные сосудистые операции и/или эндоваскулярные вмешательства, остальные лечатся консервативно. В среднем через год лишь у 20-25% пациентов из всех трёх групп терапии не наблюдается первичной конечной точки [9].

Являясь основной причиной нетравматических ампутаций, заболевания периферических артерий приводят к инвалидизации трудоспособного населения, представляя собой серьезную медицинскую и социальную проблему, в связи с чем остро стоит вопрос своевременной диагностики и совершенствования терапевтических подходов.

В настоящее время существуют различные методы диагностики заболевания на разных стадиях его развития. В первую очередь должны быть определены предрасполагающие факторы и факторы риска развития атеросклеротического поражения периферических артерий. К ним относятся курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет, а также наследственная предрасположенность и малоподвижный образ жизни. Оценка ЛПИД - широко применяемый в рутинной практике метод, основанный на определении отношения артериального давления на нижних конечностях к артериальному давлению на плечевой артерии. Изначально предложенный в 1950 году как маркер периферического атеросклероза [10], впоследствии ЛПИД стал использоваться для диагностики атеросклероза иной локализации, а также в качестве прогностического показателя для сердечно-сосудистых заболеваний даже в отсутствии периферического атеросклероза [11].

Снижение ЛПИД, измеренного после физической нагрузки по стандартному протоколу на 15-20%, позволяет достоверно судить о наличии у пациента окклюзирующего поражения периферических артерий. Однако, у пациентов с выраженным кальцинозом артериальной стенки (например, при сахарном

диабете, сердечной недостаточности) давление на берцовых артериях значительно повышено, что связано с их несжимаемостью даже при высокой степени надува манжеты [12]. В таких случаях данный метод не имеет диагностической ценности, вынуждая прибегать к дополнительным, зачастую более ресурсоемким методам исследования.

Дуплексное сканирование периферических артерий - метод ультразвуковой визуализации, позволяющий оценить степень и локализацию стенотического поражения и тип кровотока. К очевидным преимуществам исследования относятся его высокие чувствительность и специфичность, а также сравнительная дешевизна и доступность широкому слою населения. Однако данный метод является оператор-зависимым и не позволяет оценить состояние кровотока на уровне микроциркуляторного русла, что не позволяет использовать его в полной мере для оценки результатов консервативной терапии.

Мультиспиральная компьютерная томография является высокочувствительным и специфичным методом оценки состояния сосудов нижних конечностей, стентов и шунтов, однако при выполнении исследования могут определяться артефакты. Также метод не позволяет визуализировать мышечную перфузию, предполагает определенную лучевую нагрузку и введение йодсодержащего контрастного вещества, что ограничивает его использование у некоторых групп пациентов.

Золотым стандартом диагностики долгое время считалась субтракционная ангиография, однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2011 года по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий предпочтение отдается менее инвазивным методам диагностики.

В настоящее время большое значение имеет разработка новых высокочувствительных и специфичных методов оценки состояния скелетных мышц на уровне метаболических процессов и тканевой перфузии, что на сегодняшний день возможно при помощи методов магнитно-резонансной томографии.

Магнитно-резонансная томография в исследовании сосудов

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - широко используемый метод диагностики, основанный на физическом явлении ядерного магнитного резонанса, то есть на изменении электромагнитных свойств ядер атомов водорода под действием магнитного поля высокого напряжения. Современные методики МРТ дают возможность не только визуализировать анатомические структуры, но и неинвазивно исследовать метаболические процессы и перфузию ткани, что невозможно сделать, используя общедоступные методы диагностики хронической ишемии нижних конечностей.

Получение высококонтрастных изображений системы артерий нижних конечностей от бифуркации брюшной аорты до дистальных сосудов стопы возможно при помощи магнитно-резонансной ангиографии (МРА) как с контрастным усилением, так и без. В первом случае получение изображений основано на уменьшении времени T1 релаксации после введения гадолиний - содержащего контрастного препарата. По данным метаанализа 32 методологических исследований, в которых принимали участие более 1000 человек, магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением имела высокую чувствительность (94,7%) и специфичность (95,6%)

в диагностике сегментарных стенотических и окклюзирующих поражений артерий, показав высокую точность в диагностике клинически значимых нарушений периферического кровоснабжения у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей [13]. В настоящее время активно развиваются техники бесконтрастной визуализации сосудов при помощи МРТ, в частности, для исследования сосудов нижних конечностей применяется метод синхронизации получаемого сигнала с сердечным циклом [14].

Двухмерная времяпролётная (Time-of-flight, ToF) МРА, основанная на использовании крови в качестве естественного контраста за счет отличных от окружающих тканей магнитных свойств, также исследовалась применительно к сосудам нижних конечностей [15]. Высокоинтенсивный сигнал движущейся крови в данном случае формируется за счет подавления сигнала от неподвижных тканей с использованием импульсной последовательности «градиентное эхо» с коротким временем спин-релаксации. Другая методика, фазово-контрастная МРА, позволяет визуально оценить скорость кровотока и его направление, однако выполнение исследования в этом режиме занимает большое количество времени, что не всегда хорошо переносится пациентами, также метод весьма чувствителен к минимальным движениям испытуемого и страдает от значительного количества артефактов.

Новый перспективный метод QUISS-MRA (Quiescent-interval single-shot MRA) позиционируется как быстрый, относительно простой и вместе с тем высокоэффективный способ визуализации, нечувствительный к движениям пациента, пульсовой волне и особенностям кровотока [16]. Метод изучался в ряде пилотных исследований и показал сравнимую с МРА с контрастным усилением диагностическую точность [17].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (TASC II) магнитно-резонансная ангиография наряду с дуплексным сканированием артерий и компьютерной томографией рекомендована в качестве диагностического метода в том случае, когда требуется точная анатомическая локализация поражения (уровень доказательности B). Таким образом, метод может быть использован для планирования способа и объема реваскуляризации конечности [18].

МРТ-перфузия: основные принципы

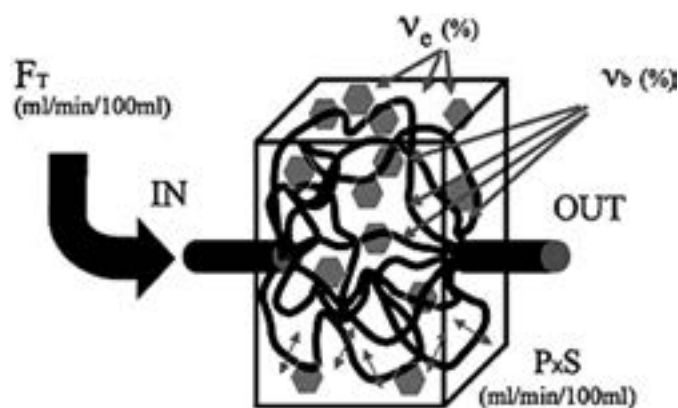
Исследование перфузии ткани при помощи магнитно-резонансной томографии – перспективный диагностический метод, основанный на получении серии изображений на фоне введения контрастного препарата, не проникающего через цитоплазматическую мембрану во внутриклеточное пространство (гадолиния диэтилпентаацетата (GdDTPA)) с последующим исследованием кинетики его накопления и выведения.

Фармакокинетика контрастных препаратов различна и зависит от состояния микроциркуляторного русла, а также типа, дозировки и способа введения вещества. Получаемые данные могут быть проанализированы различными методами с применением визуальных критериев (качественный анализ), полуколичественно или используя физиологические показатели микроциркуляции.

Понятие перфузии ткани составляют два независимых процесса - циркуляция крови в сосудистом русле и накопление в интерстициальном пространстве. Процесс тканевой перфузии (при использовании контрастного препарата, не способ-

ного проникать в интерстициальное пространство) имеет три основных этапа: переход контрастного вещества из артериол в капиллярную сеть, циркуляция в капиллярном русле и переход в венозную систему. Так как молекулы контрастного препарата заполняют микроциркуляторное русло постепенно, по углу наклона кривой интенсивности сигнала можно судить о степени капиллярного кровотока. Момент, когда концентрация контрастного препарата в крови достигает максимума, соответствует уровню максимальной тканевой перфузии. После достижения пика концентрация препарата в крови постепенно снижается за счет почечной элиминации, формируя характерный спад кривой интенсивности сигнала. В случае, когда стенка капилляра проницаема для контрастного агента, степень пропотевания вещества в интерстиций подчиняется закону Фика и зависит от осмотического градиента, проницаемости сосудистой стенки и общей площади поверхности соприкосновения. Вещество проникает в межклеточное пространство до тех пор, пока его концентрация в крови не станет ниже (за счет параллельно протекающего процесса почечной элиминации), после чего начинается обратное пропотевание контраста в капиллярное русло и последующее полное его выведение [19].

Рисунок 1. Основные параметры микроциркуляции [19]



На рисунке 1 представлены основные параметры микроциркуляции. К ним относятся количество крови, поступающее за единицу времени в единицу объема ткани (воксел), что соответствует тканевому кровотоку (FT); объем крови, содержащийся в капиллярной сети воксела (V_b); интерстициальный объем (V_e). Скорость пропотевания вещества через стенку капилляра вычисляется как произведение степени проницаемости и общей площади поверхности стенок капилляров воксела ($P \times S$). Используя современные математические модели, можно провести качественный, полуколичественный или количественный анализ процессов тканевой перфузии и интерстициального накопления контрастного препарата.

МР-перфузия: от эксперимента к клиническому применению

Использование магнитно-резонансной томографии для исследования скелетной мускулатуры берет свое начало в конце 80х годов XX века. В серии работ по получению и анализу изображений скелетных мышц в покое и при нагрузке J.L. Fleckenstein с соавторами показали нарастание интенсивности сигнала T1 и T2- взвешенных изображений работающей скелетной мышцы [20]. Исследования проводились на аппаратах

с напряженностью магнитного поля 0.32 Тл без контрастного усиления изображения. В качестве объекта исследования выступали здоровые добровольцы.

Годом позже были опубликованы результаты экспериментального исследования Adzamlı и соавт., изучавших МР-изображения различных типов мышечных волокон у кроликов до и после введения GdDTPA. Поскольку GdDTPA распределяется в межклеточном пространстве, которого, соответствии с меньшим диаметром волокон, больше в красной мышечной ткани, была получена существенная разница контрастности изображений, исчезающая через 30 минут после введения контрастного препарата [21]. Это исследование показало возможность использования МРТ с контрастным усилением для изучения функциональных изменений мышечной ткани, связанных с различной степенью перфузии крови и объемом экстрацеллюлярного пространства.

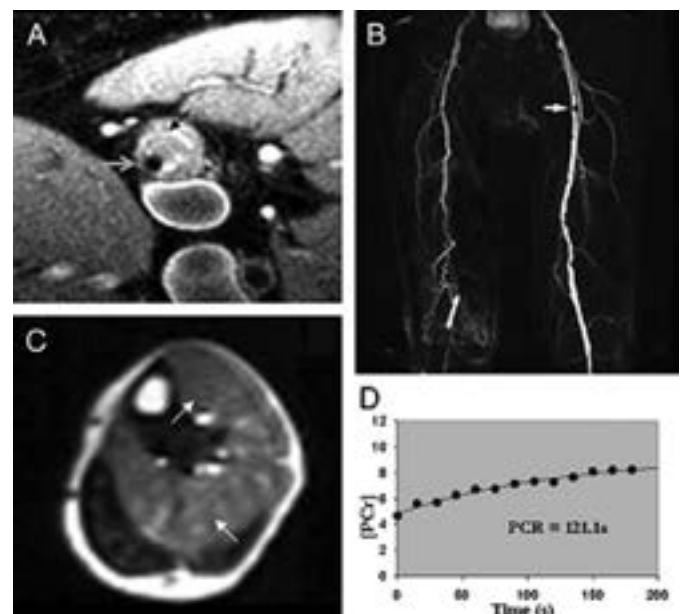
Впервые возможность использования магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в оценке перфузии ишемизированных скелетных мышц была продемонстрирована в исследовании Yanping Luo и соавт [22]. Модель ишемии нижних конечностей создавалась путем перевязки бедренной артерии крысы. Острое нарушение перфузии конечности и последующее медленное восстановление оценивались по уровню максимального поглощения тканью контрастного препарата. Для сравнения использовалось определение скорости кровотока методом радиоактивных микросфер [23]. Значительное снижение мышечной перфузии наблюдалось в течение часа после лигирования артерии, в дальнейшем в течение 40 дней наблюдалось постепенное возрастание перфузии ишемизированных мышц, достигшее, лишь 60% перфузионного объема здоровой конечности. Учитывая сильную корреляционную связь МР-перфузии с данными измерений кровотока методом меченых микросфер, был сделан вывод о перспективности метода для оценки перфузии мышц конечностей в условиях острой и хронической ишемии.

Целью работы, выполненной группой ученых во главе с Леппек в 2004 году, было определение возможностей динамической МРТ с контрастным усилением для оценки перфузии нижних конечностей в покое и после физической нагрузки у различных групп испытуемых [24]. В исследовании принимали участие 5 человек: пациентка с окклюзирующим поражением периферических артерий атеросклеротического характера, пациент, страдающий ишемической болезнью сердца без признаков недостаточности кровоснабжения нижних конечностей, здоровый доброволец и двое профессиональных спортсменов. Все испытуемые выполняли сгибание-разгибание стопы при помощи специально сконструированного педального эргометра. Динамическая МРТ с контрастным усилением выполнялась в покое и сразу после нагрузки. Мышечная работа вызывала значимые изменения в степени наклона, фазы накопления, пиковой фазы и фазы выведения кривой интенсивности сигнала для малоберцовой мышцы; изменения показателей кривой для передней большеберцовой и икроножной мышц были выражены значительно слабее. У пациентки, страдающей периферическим атеросклерозом с клиникой перемежающейся хромоты IIb стадии по классификации Фонтейна, исследование проводилось до и после чрескожной транслюминальной ангиопластики симптомной артерии. После проведения хирургического лечения наблюдалась более высокая скорость достижения пиковой интенсивности сигнала, что свидетельствовало об увеличении

притока контрастного препарата вследствие улучшения тканевой перфузии. Таким образом, в данной работе была показана возможность использования метода для определения мышечного резерва перфузии у различных групп пациентов, был сделан вывод о возможности оценки состояния мышц по данным кривой интенсивности сигнала после нагрузки и о перспективности использования динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в оценке эффективности терапии окклюзирующих поражений периферических артерий.

С 2007 по 2013 годы группа ученых из Университета Вирджинии опубликовала серию работ по исследованию перфузии скелетных мышц методом МРТ с динамическим контрастным усилением, где подробно была изложена техника проведения исследования и методика обработки полученных результатов. Так, для выполнения нагрузочной пробы использовался специально сконструированный МР-совместимый педальный эргометр, а для анализа данных – особое программное обеспечение. Для получения кривой интенсивности сигнала от мышц выбирались три области интереса в различных группах мышц голени. Максимальная интенсивность сигнала оценивалась визуально в течение первого прохождения контрастного препарата. Для оценки второго исследуемого показателя – артериальной функции – выбиралась область, соответствующая просвету сосуда. Кривые интенсивности сигнала создавались методом линейного приближения.

Рисунок 2. Результаты обследования пациента с атеросклерозом артерий нижних конечностей различными методами МРТ



(A) МР-томограмма поверхностной бедренной артерии (ПБА) в поперечном сечении. Серая стрелка указывает на просвет сосуда, черная - на его стенку, в толще которой определяется атеросклеротическая бляшка, значимо сужающая просвет. (B) - МР-ангиограмма ПБА, стрелкой указано место стенозирования сосуда (в поперечном сечении на фрагменте А). (C). Динамическая МР-перфузия скелетных мышц после выполнения физической нагрузки на фоне введения контрастного препарата. Обращает на себя внимание неоднородность сигнала от мышечной ткани. (D) – график восстановления пика фосфокреатина [26].

В работе 2007 года принимали участие 11 пациентов со слабо и умеренно выраженной клиникой перемежающейся хромоты и здоровые добровольцы. В 67% случаев наибольший прирост перфузии на фоне нагрузки в обеих группах наблюдался в передней большеберцовой мышце, которая чаще всего и использовалась затем для расчета индекса перфузии, определяемого как отношение угла наклона кривой интенсивности сигнала от мышцы к таковому кривой артериальной функции. По данным статистического анализа методом линейной регрессии, ни лодыжечно-плечевой индекс давления, ни степень выполняемой нагрузки не показали корреляции с индексом перфузии в обеих группах [25]. Однако метод показал способность отличать больных периферическим атеросклерозом от здоровых, что послужило толчком для дальнейших исследований в этом направлении.

В более крупном исследовании, в котором принимали участие 85 пациентов с клиникой перемежающейся хромоты, помимо исследования перфузии с динамическим контрастным усилением, испытываемым выполнялась магнитно-резонансная томография с исследованием объема сосудистой стенки (в режиме "black blood" МРТ), магнитно-резонансная ангиография и ³¹P-магнитно-резонансная спектроскопия. На рисунке 2 представлены результаты проведенного обследования.

В данном исследовании тканевая перфузия продемонстрировала положительную корреляционную связь с дистанцией теста шестиминутной ходьбы [26].

Несмотря на то, что показатели перфузии в покое воспроизводимы в группе пациентов с ХИНК и здоровых добровольцев, их недостаточно для получения достоверных различий между двумя этими группами, тогда как мышечная перфузия и перфузионный индекс после нагрузки в обеих группах, показывая хорошую воспроизводимость, достоверно различаются и могут быть использованы в дальнейших исследованиях [27].

Исследование мышечного метаболизма

Одновременно с исследованием мышечной перфузии, внимание ученых стала привлекать возможность неинвазивной оценки мышечного метаболизма, показатели которого также могут быть использованы в определении степени тяжести окклюзирующего поражения периферических артерий и эффективности проводимого лечения.

Скелетная мускулатура - это единственная ткань в организме человека, чьи энергетические потребности во время сократительной активности могут возрасти в 10-50 раз и более. Взаимосвязь потребления скелетными мышцами кислорода с синтезом АТФ и, в конечном итоге, с проведенной эффективной работой, является важным фактором оценки общих энергетических потребностей организма и способностью к тому или иному уровню физической нагрузки [28]. Эффективность мышечной работы зависит от различных факторов и может снижаться с возрастом или при развитии такой патологии как ожирение или сердечная недостаточность [29,30]. Энергетический обмен скелетной мышечной ткани *in vivo* давно стал предметом изучения. Пилотные работы на эту тему были опубликованы в 1980-х годах и заключались в изучении химического сдвига концентрации АТФ относительно неорганического фосфата методом ³¹P-магнитно-резонансной спектроскопии в процессе изометрического сокращения мышц нижней конечности крысы [31,32].

³¹P-магнитно-резонансная спектроскопия (³¹P-MPC) - перспективный метод, позволяющий неинвазивно оценить

динамику концентрации основных энергетических фосфатсодержащих метаболитов в зависимости от физиологического состояния мышцы, будь то состояние покоя, ишемия или контрактильная активность. Метод основан на получении сигнала от ядер фосфора ³¹P, содержащихся в макроэргических фосфатах, таких как фосфокреатин (ФК), аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат (АТФ) [33, 34].

Синтез АТФ в скелетной мускулатуре в обычных условиях происходит аэробно, то есть при помощи митохондриального окислительного фосфорилирования. Однако, при нарушении поступления кислорода в клетки (хроническая ишемия и/или контрактильная активность) в мышечной ткани происходит переключение на анаэробный механизм ресинтеза АТФ. Митохондриальная недостаточность в скелетной мускулатуре, возникающая на фоне ишемии, обусловлена морфологическими дефектами органелл, такими как гиперплазия и пролиферация крист, а также паракристаллические включения [35]. Более поздние исследования выявили повреждения ДНК и нарушения в дыхательной цепи митохондрий, полученных из биоптатов ишемизированных мышц [36].

МР-спектроскопия по фосфору: теоретические основы

В скелетной мускулатуре АТФ анаэробно может синтезироваться тремя путями - креатинфосфокиназным, гликолитическим и миокиназным. Первый путь основан на получении энергии путем реакции перефосфорилирования креатинфосфата, концентрация которого в мышечной ткани в 3-4 раза выше концентрации АТФ. Фосфокреатин относится к макроэргическим соединениям, при гидролизе 1 его моля высвобождается 42.5 кДж энергии (к примеру, при гидролизе АТФ - чуть более 30 кДж/моль). Локализуясь непосредственно на сократительных нитях миофибрилл, фосфокреатин способен быстро вступать в катализируемую ферментом креатинфосфокиназой реакцию:

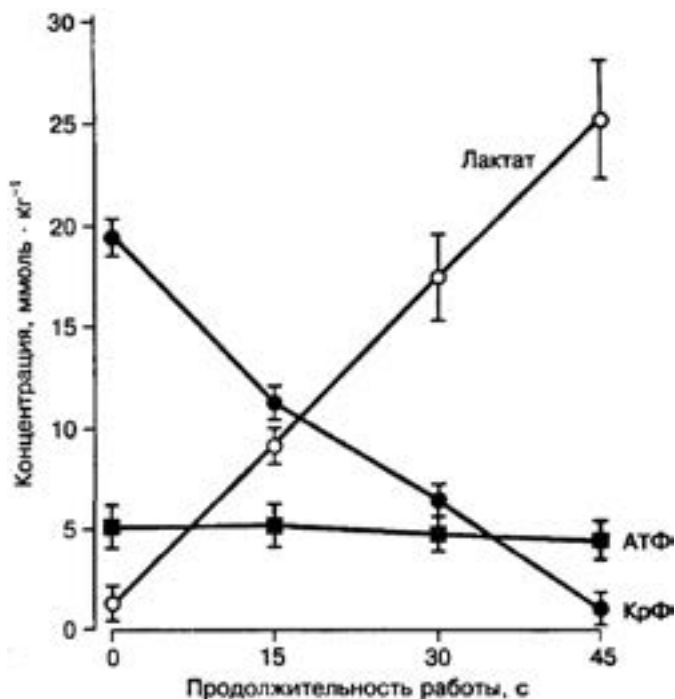


Эффективность креатинфосфокиназной реакции и её максимальная мощность крайне велики, тогда как метаболическая ёмкость её относительно невысока. Этот механизм обеспечивает энергией кратковременную высокоинтенсивную работу, после чего запасы фосфокреатина истощаются, равновесие креатинфосфокиназной реакции смещается влево, а дальнейшее энергообеспечение мышечной активности берут на себя гликолитический и окислительный пути.

Анаэробный гликолиз представляет собой процесс синтеза АТФ с использованием внутриклеточных запасов гликогена и глюкозы, поступающей из кровотока, с расщеплением их до конечных продуктов - молочной кислоты, воды и АТФ (3 и 2 молекулы АТФ из молекулы гликогена и глюкозы соответственно). Метаболическая ёмкость гликолиза поддерживает до 6 минут непрерывной мышечной работы.

Миокиназный путь обусловлен отщеплением от АДФ фосфатной группы и переносом её на другую молекулу АДФ образованием АМФ и АТФ и активируется при выраженном мышечном утомлении, когда запасы АТФ существенно истощены [37]. Взаимосвязь концентраций АТФ, фосфокреатина и лактата от времени мышечной работы представлена на рисунке 3.

Рисунок 3. Взаимосвязь концентраций АТФ, фосфокреатина и лактата от времени мышечной работы [37]



Путем измерения концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, неорганического фосфата, а также внутриклеточного рН с минимальным временным разрешением до, во время и после мышечной работы, ³¹P-MPC способна определить скорость энергетического обмена. Наиболее высокий пик на спектрограмме соответствует фосфокреатину (рис.4-5). Справа от него — три пика аденозинтрифосфата, соответствующие имеющим различный химический сдвиг трем его атомам фосфора (α, β, γ), слева — пик неорганического фосфата. Последний играет роль внутриклеточного буфера и меняет свою концентрацию в зависимости от рН среды. Так, ацидоз приводит к приближению пика неорганического фосфата к пику фосфокреатина, алкалоз — наоборот, что является чувствительным методом неинвазивного измерения рН ткани *in vivo* [38]. Пик АДФ ввиду низкой базальной концентрации метаболита на спектрограмме не фиксируется, однако, его уровень вычисляется математически.

Рисунок 4. Фосфорный спектр [39]

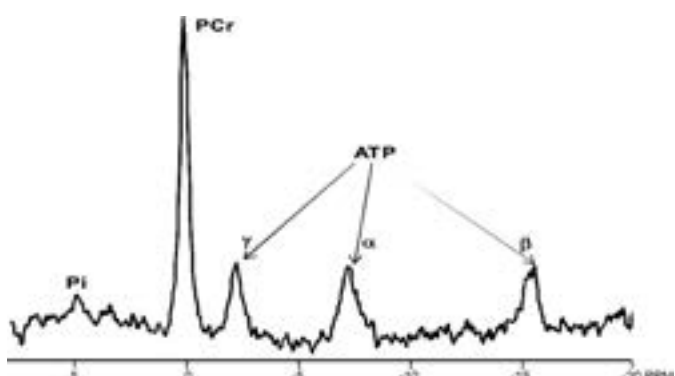
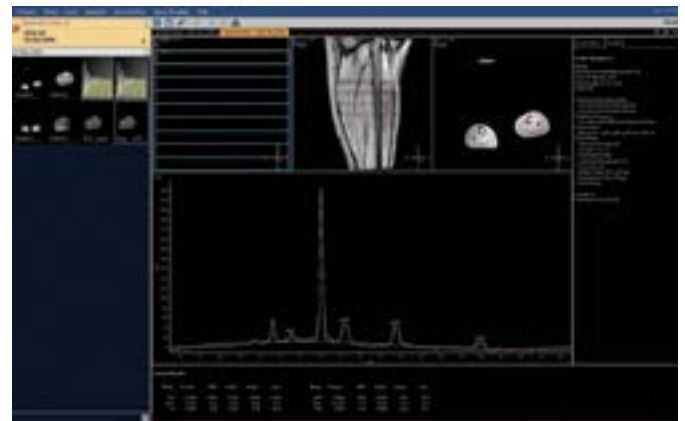


Рисунок 5. Обработка результатов ³¹P-MPC



На рисунке 5 показана спектрограмма мышц левой нижней конечности здорового добровольца, обследованного в отделе томографии РКНПК.

Во время контрактальной активности концентрация фосфокреатина снижается пропорционально увеличению концентрации неорганического фосфата, затем происходит быстрая фаза восстановления, в течение которой концентрации метаболитов возвращаются к исходному уровню. В то же время концентрация АДФ во время нагрузки возрастает за счет дефосфорилирования АТФ, а затем возвращается к исходно низкому уровню. Время восстановления пика фосфокреатина и АДФ может быть использовано для оценки митохондриальной функции и состояния скелетной мышцы в целом.

МР-спектроскопия: практическое применение

В исследовании Pirinos и соавт., проведенном в 2000 году, принимали участие 12 человек с умеренно выраженной клиникой перемежающейся хромоты (ЛПИД 0.5-0.8) и 14 здоровых добровольцев, составивших группу контроля [40]. Всем им была выполнена ³¹P-MPC и нагрузочная проба на тредмиле. Во время проведения ³¹P-MPC испытуемые трижды выполняли пробу со статической нагрузкой (подошвенное сгибание в течение 90 с при помощи специально сконструированной педали). С показателями здоровых добровольцев сравнивались время восстановления пика фосфокреатина, АТФ и внутриклеточный рН во время нагрузки и восстановления. В связи с небольшой интенсивностью нагрузки, неспособной в достаточной степени снизить доставку кислорода в клетки, достоверных различий указанных показателей во время плантарной флексии не наблюдалось. Однако, восстановление пика фосфокреатина в ишемизированной мышце протекало достоверно дольше, чем в контрольной группе (137±41 vs 44±3 с), так же как и время восстановления АДФ (60±10 vs 29±2 с).

В исследовании Isbell и соавт. участвовали 20 пациентов с симптомной хронической ишемией нижних конечностей и 14 здоровых добровольцев [41]. Исследователями было предложено использование константы восстановления фосфокреатина, рассчитываемой по моноэкспоненциальной зависимости концентрации ПК от времени. Также оценивались значения рН и отношение ПК/АТФ. Константа времени восстановления пика фосфокреатина в группе пациентов с ХИНК оказалась больше, чем в группе контроля (91.0 с vs 34.7 с). В группе комбинированной конечной точки среднее время восстановления пика ПК было достоверно выше (121 с vs 71.9 с), тогда

как основной используемый показатель – ЛПИД - достоверно не отличался. Таким образом, было показано, что время восстановления пика фосфокреатина после нагрузки может быть использовано для стратификации риска неблагоприятных исходов и необходимости оперативного вмешательства в течение последующего года.

В уже упомянутом исследовании J.D. Anderson и соавт. [26], в котором принимали участие 85 пациентов с ХИНК, помимо МРТ с динамическим контрастным усилением испытуемым выполнялась 31P-МРС для определения кинетики восстановления уровня фосфокреатина после нагрузки. Для характеристики мышечного метаболизма использовались такие показатели, как константа времени восстановления пика ФК, pH, отношение ФК/АТФ в группе пациентов с ХИНК и здоровых добровольцев. Тяжесть ишемии оценивалась по данным нагрузочной пробы на тредмиле, теста шестиминутной ходьбы. В исследовании была показана корреляция ФК с временем нагрузки на тредмиле.

В РКНПК также проводилось исследование по изучению метаболизма скелетных мышц методом 31P-МРС [42,43]. У 20 пациентов с перемежающейся хромотой определялись индекс ФК, время полувосстановления ФК и внутриклеточный pH. При выполнении изотонической нагрузки отмечалось достоверное снижение индекса ФК и внутриклеточного pH [42].

МР-спектроскопия в оценке эффективности лечения

На сегодняшний день эффективная медикаментозная терапия хронической ишемии нижних конечностей помимо назначения статинов и антиагрегантов связана с применением ингибитора фосфодиэстеразы III типа цилостазола, приводящим к увеличению дистанции безболевого ходьбы, максимальной дистанции ходьбы и значимому улучшению качества жизни пациентов [44].

Однако, существует и ряд новых перспективных методов консервативного лечения, такие как терапевтический ангиогенез, включающий в себя генную и клеточную терапию. Оценка эффективности такого рода лечения подчас бывает затруднительна ввиду сложности выбора оптимальных конечных точек. По данным опубликованного в 2009 году мета-анализа шести крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности генной и клеточной терапии у пациентов с различной степенью клинического проявления хронической ишемии нижних конечностей, достоверных различий по основным конечным точкам в группе пациентов с перемежающейся хромотой без критической ишемии конечностей не наблюдалось, хотя зачастую такие пациенты отмечали субъективное улучшение [45]. Выполненное в РКНПК исследование мышечной перфузии методом МРТ с динамическим контрастным усилением, выполненное до и через три месяца после введения в ишемизированные мышцы гена фактора роста сосудистого эндотелия, показало значимое улучшение перфузии, которое коррелировало с приростом проходимой дистанции, ЛПИД, плотностью коллатералей и тканевым напряжением кислорода [46].

В 2012 году было опубликовано исследование, целью которого была оценка эффективности чрескожного вмешательства на периферических артериях у пациентов с ХИНК методом МРТ с динамическим контрастным усилением и 31P-МРС [47]. 20 пациентам с ХИНК (ЛПИД 0.62 ± 0.17) за два месяца до

и через 10 месяцев после чрескожного вмешательства были выполнены МРТ с контрастным усилением, 31P-МРС и тест шестиминутной ходьбы. Константа времени восстановления фосфокреатина измерялась сразу после нагрузки, а мышечная перфузия – на её пике. После проведения реваскуляризации было выявлено значимое улучшение по таким показателям, как константа времени восстановления пика ФК (0.93 ± 33 с vs 52 ± 34 с) и лодыжечно-плечевой индекс давления, тогда как показатели тканевой перфузии и нагрузочной пробы существенно не изменились.

Заключение

Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением и 31P-магнитно-резонансная спектроскопия являются перспективными объективными неинвазивными методами оценки эффективности терапии пациентов с ХИНК, тогда как интерпретация результатов общепринятых методов исследования зачастую бывает затруднена. Показатели мышечной перфузии и метаболизма могут служить независимыми предикторами эффективности лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, что особенно актуально при выборе между оперативным и медикаментозным лечением при высоком операционном риске. В настоящее время существует необходимость проведения исследований возможностей МРТ в оценке результатов консервативного лечения симптомной ХИНК, что в дальнейшем может послужить основой для составления практических рекомендаций по рутинному использованию этих методик у данной группы пациентов.

Список литературы

1. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985. Vol. 71, N 3. P. 510-515.
2. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995. Vol. 91, N 5. P.1472-1479.
3. Рекомендации Европейского Общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; Приложение №4.
4. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей под ред. Чазова Е.И., Карпова Ю.А., 2-е издание, гл.44. М.: Литтерра, 2014 г.
5. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH et al. Eginburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991. Vol. 20, N 2. P. 384-92.
6. Hirsch A, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001. Vol. 286, N 11. P. 1317-1324.
7. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004. Vol. 110, N 6. P. 738-743.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007. Vol. 33, N 1. P. 1-75.
9. Setacci C, Ricco JB. Guidelines for critical limb ischemia and diabetic foot-introduction. *European Society for Vascular Surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011. Vol. 42, N 2. P. 1-3.
10. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci*. 1950. Vol. 220. P. 117-126.
11. Fowkes FG, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined

- with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008. Vol.300. P. 197–208.
12. Aboyans V, Criqui M, Abraham P et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement. *Circulation*. 2012. Vol. 126. P. 2890-2909.
 13. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2010. Vol. 153, N 5. P. 325-34.
 14. Offerman EJ, Koktzoglou I, Glielmi C et al. Prospective self-gated nonenhanced magnetic resonance angiography of the peripheral arteries. *Magn Reson Med*. 2013;69(1):158-62.
 15. Kaufman JA, McCarter D, Geller SC, Waltman AC. Two-dimensional time-of-flight MR angiography of the lower extremities: artifacts and pitfalls. *AJR Am J Roentgenology*. 1998. Vol. 171. P.129–135.
 16. Edelman R, Sheehan J, Dunkle E et al. Quiescent-Interval Single-Shot Unenhanced Magnetic Resonance Angiography of Peripheral Vascular Disease: Technical Considerations and Clinical Feasibility. *Magn Reson Med*. 2010. Vol. 63, N 4. P. 951–958.
 17. Hodnett PA, Koktzoglou I, Davarpanah AH et al. Evaluation of Peripheral Arterial Disease with Nonenhanced Quiescent-Interval Single-Shot MR Angiography. *Radiology*. 2011. Vol. 260. P. 282–293.
 18. Буняков С.Ю., Яковлева Е.К., Майстренко Д.Н., Тютин Л.А. Контрастная магнитно-резонансная ангиография и магнитно-резонансная томография мышц голени в диагностике и планировании оперативного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 4. С. 115-121.
 19. Cuenoda CA, Balvayb D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013. Vol. 94. P. 1187-1204.
 20. Fleckenstein JL, Canby RC, Parkey RW, Peshock RM. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle in normal volunteers. *AJR Am J Roentgenology*. 1988. Vol. 151, N 2. P.231–237.
 21. Adzamlı IK, Jolesz FA, Bleier AR et al. The effect of gadolinium DTPA on tissue water compartments in slow- and fast-twitch rabbit muscles. *Magn Reson Med*. 1989. Vol. 11, N 2. P. 172-181.
 22. Yanping L, Mohning K, Hradil V et al. Evaluation of tissue perfusion in a rat model of hind-limb Muscle Ischemia Using Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002. Vol. 16, N 3. P. 277-283.
 23. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis*. 1977. Vol. 20, N 1. P. 55-79.
 24. Leppek R, Hoos O, Sattler A et al. MR-Imaging of lower leg muscle perfusion. *Herz*. 2004. Vol. 29, N 1. P. 32-46.
 25. Isbell D, Epstein F, Zhong X et al. Calf Muscle Perfusion at Peak Exercise in Peripheral Arterial Disease: Measurement by First-Pass Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007. Vol. 25, N 5. P. 1013–1020.
 26. Anderson JD, Epstein F, Meyer C et al. Multifactorial Determinants of Functional Capacity in Peripheral Arterial Disease Uncoupling of Calf Muscle Perfusion and Metabolism. *JACC*. 2009. Vol. 54, N 7. P. 628-635.
 27. Jiji RS, Pollak AW, Epstein F et al. Reproducibility of rest and exercise stress contrast-enhanced calf perfusion magnetic resonance imaging in peripheral arterial disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013. Vol. 15, N 14.
 28. Zheng J, An H, Coggan AR et al. Noncontrast Skeletal Muscle Oximetry. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2013. Vol. 71, N 1. P. 318-325.
 29. Levy WC, Maichel BA, Steele NP et al. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 6. P. 917–926.
 30. Conley KE, Amara CE, Jubrias SA, Marcinek DJ. Mitochondrial function, fibre types, and ageing: new insights from human muscle in vivo. *Exp Physiol* 2007. Vol. 92. P.333–339.
 31. Brindle KM, Blackledge MJ, Challiss RA, Radda GK. ³¹P NMR magnetization-transfer measurements of ATP turnover during steady-state isometric muscle contraction in the rat hind limb in vivo. *Biochemistry*. 1989. Vol. 3, N 11. P. 4887–4893.
 32. Shoubridge EA, Bland JL, Radda GK. Regulation of creatine kinase during steady-state isometric twitch contraction in rat skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1984. Vol. 805, N 1. P. 72-78.
 33. Мазаев В.В., Стукалова О.В., Терновой С.К., Чазова И.Е. ³¹P-магнитно-резонансная спектроскопия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2012. №3. С. 67-73.
 34. Мазаев В.В., Стукалова О.В., Терновой С.К., Чазова И.Е. Оценка энергетического метаболизма миокарда у больных с гипертрофией левого желудочка на фоне артериальной гипертонии методом фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013. Т. 3. № 1 (9). С. 36-43.
 35. Marbini A, Gemignani F, Scoditti U et al. Abnormal muscle mitochondria in ischemic claudication. *Acta Neurol Belg*. 1986. Vol. 86, N 5. P. 304-310.
 36. Bhat HK, Hiatt WR, Hoppel CL, Brass EP. Skeletal muscle mitochondrial DNA injury in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Circulation*. 1999. Vol. 99, N 6. P. 807-812.
 37. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н. Биохимия мышечной деятельности. М.: Олимпийская литература, 2000. 503 с.
 38. Moon RB, Richards JH. Determination of intracellular pH by ³¹P magnetic resonance. *J Biol Chem*. 1973. Vol. 248, N 20. P. 72,76-78.
 39. Nunes PM, Van de Weijer T, Veltien A et al. Increased intramyocellular lipids but unaltered in vivo mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle of adipose triglyceride lipase-deficient mice. *Am J of Physiol Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 303. E71-E81.
 40. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV et al. Phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy suggests a mitochondrial defect in claudicating skeletal muscle. *J Vasc Surg*. 2000. Vol. 31, N 5. P. 944-952.
 41. Isbell DC, Berr SS, Toledano AY et al. Delayed calf muscle phosphocreatine recovery after exercise identifies peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006. Vol. 47, N 11. P. 2289-95.
 42. Синицин В.Е., Терновой С.К., Веселова Т.Н. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии по фосфору в изучении энергетического метаболизма скелетных мышц. *Российский физиологический журнал*. 2002. № 3. С. 348-355.
 43. Устюжанин Д.В., Абраменко А.С., Мазаев В.В., Стукалова О.В. МР-спектроскопия по фосфору у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012. Т. 2. № 2 (6). С. 611.
 44. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol*. 2002. Vol. 90, N 12. P. 1314-1319.
 45. De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A et al. Meta-Analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2009. Vol. 24, N 5. P. 321-328.
 46. Talitskiy K, Stukalova O, Bulkina O et al. Magnetic resonance imaging is useful for the estimation of therapeutic angiogenesis effect in patients with chronic limb ischemia. *JACC*. 2012. Vol.59(13s1):E2069-E2069.
 47. West AM, Anderson JD, Epstein FH et al. Percutaneous intervention in peripheral artery disease improves calf muscle phosphocreatine recovery kinetics: A pilot study. *Vasc Med*. 2012. Vol. 17, N 1. P.3-9.

ВОСПАЛЕНИЕ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ

О.Н. Герасимова¹, Е.Н. Данковцева^{2,3}, С.Н. Наконечников⁴, Д.А. Затейщиков^{2,3,5}

¹ ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ,

² ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы»,

⁴ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

⁵ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России

INFLAMMATION AND CHRONIC HEART FAILURE: THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR

O.N. Gerasimova¹, E.N. Dankovtseva^{2,3}, S.N. Nakonechnikov⁴, D.A. Zateyshchikov^{2,3,5}

¹ Federal State Budget Institution «Central Clinical Hospital» of General Affairs Department of the President of Russian Federation

² Federal State Budget Institution «Training and Research Medical Centre» of General Affairs Department of the President of Russian Federation

³ State Budget Healthcare Institution «City Clinical Hospital №51» of Moscow Healthcare Department

⁴ Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

⁵ Federal State Budget Institution «Federal research Clinical center for specialized types of health care and medical technologies» of Federal Medical and Biology Agency, Russia

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящен современным представлениям о роли воспаления в развитии сердечной недостаточности. Описаны современные представления о роли фактора некроза опухолей (ФНО) в процессах воспаления, приведены данные, касающиеся генетических вариантов, способных влиять на уровень экспрессии ФНО. Анализируются данные, касающиеся участия ФНО в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности, и прогностическое значение его определения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фактор некроза опухолей, полиморфизм гена TNF.

ABSTRACT

This review is devoted to the modern concept of the role of inflammation in the development of heart failure. It describes the current understanding of the role of tumor necrosis factor (TNF) in inflammation, and genetic variability in the expression of TNF. Analyzed data on the involvement of TNF in the development and progression of cardiovascular diseases, including congestive heart failure, and prognostic value of its measurement.

Keywords: chronic heart failure, tumor necrosis factor, TNF gene polymorphism.

Сведения об авторах

| | |
|---|--|
| Данковцева Елена Николаевна | к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, зав. кардиологическим отд. для больных хронической сердечной недостаточностью ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы», e-n-d@bk.ru |
| Наконечников Сергей Николаевич | д.м.н., ученый секретарь ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, snn_cardio@mail.ru |
| Затейщиков Дмитрий Александрович | д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ профессор; заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы»; ведущий научный сотрудник лаборатории генетики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России, dz@bk.ru |

**Ответственный
за связь с редакцией:
Герасимова
Ольга Николаевна**

зав. кардиологическим отд. ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, ogxxx@mail.ru

Оценка прогноза входит в перечень обязательных мероприятий по ведению больного хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а его улучшение – ключевая цель лечения. К настоящему моменту выявлено значительное число факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами этого заболевания. Наиболее значимые немодифицируемые факторы неблагоприятного прогноза при ХСН – это старший возраст, пол, ишемическая этиология заболевания, ряд сопутствующих состояний (сахарный диабет, депрессия, когнитивные расстройства, тяжелые болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек и др.). Кроме того, значительное число факторов изменяется параллельно улучшению прогноза и могут использоваться как маркеры эффективности лечения. Так, уменьшение функционального класса, увеличение переносимости нагрузки, нормализация ритма и частоты сердечных сокращений, снижение уровня натриуретических пептидов, и т. п. ассоциировано с уменьшением времени до развития неблагоприятного исхода. Среди многочисленных механизмов, участвующих в развитии ХСН, отдельного внимания заслуживают иммунологические процессы. Тот факт, что факторы, традиционно изучаемые иммунологами, изменяются при ХСН – известно достаточно давно, однако истинное значение таких изменений неясно. Выявлена также и роль варибельности структуры генов, кодирующих белки, участвующие в иммуногенезе.

Целью настоящего обзора является систематизация данных, касающихся участия процессов воспаления, и, в особенности, фактора некроза опухолей (ФНО) в развитии ХСН.

Иммунные реакции в патогенезе сердечной недостаточности

К настоящему моменту систематизировано значительное число наблюдений, описывающих возможную роль медиаторов воспаления в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности.

Первой работой, в которой обнаружена повышенная активность воспаления при ХСН, считается наблюдение Элстера, Браунвальда и Вуда, которые в 1956 г опубликовали сообщение, в котором описали увеличение С-реактивного белка (СРБ) у 40 больных ХСН. Здесь же описано снижение у некоторых больных СРБ на фоне компенсации заболевания [1]. Однако, обратили внимание на этот феномен значительно позже, в 1990 г., когда Levine с соавт. [2] обнаружили увеличенный уровень ФНО у больных тяжелой ХСН, осложненной кахексией. Именно тогда появилась гипотеза, что нарушение воспалительного ответа может быть ключевым патофизиологическим процессом в прогрессировании заболевания.

Реакции, которые относят к разряду воспалительных, участвуют в

- развитию дисфункции левого желудочка,
- прямом негативном влиянии на сократительную способность миокарда
- развитию гипертрофии миокарда,

- развитию фиброза миокарда
- нарушениях митохондриальных процессов генерации энергии [3].

С реакциями воспаления связывают ускорение апоптоза, развитие дисфункции эндотелия, приводящее, в том числе, к тромбозам и осложнениям. Анемия и кахексия у таких больных также, по некоторым данным, следствие воспаления [3].

Выдвинуто несколько гипотез, описывающих причины активации воспалительного ответа.

Во-первых, таким триггером могут служить липополисахариды бактерий кишечника, при этом, флора кишечника может постепенно меняться в виду частых госпитализаций обогатиться больничными штаммами [4]. Кроме того, отек кишечной стенки при застойной СН может способствовать более легкому проникновению бактериальных эндотоксинов из просвета кишки в кровь, с последующей стимуляцией иммунного ответа [5]. Серьезное подтверждение этому было найдено при изучении активной и пассивной абсорбции из кишечника у больных ХСН. Оказалось, что активная абсорбция существенно снижается у больных ХСН, имеющих признаки застоя, по сравнению с теми, у кого застой отсутствует, при этом, пассивная абсорбция не страдает. Удалось обнаружить ассоциацию уровня липополисахаридов со степенью застоя – у больных с признаками задержки жидкости в организме происходит одновременное увеличение уровня липополисахаридов, ФНО и его растворимого рецептора первого типа [6]. Подобные данные, касающиеся ассоциации уровня липополисахаридов (степень эндотоксемии) и ФНО, СРБ и уровнем металлопротеиназы были получены у 230 больных ХСН, развившейся вследствие перенесенного инфаркта миокарда [7]. Адекватная диуретическая терапия может приводить к снижению концентрации эндотоксинов, что также косвенно подтверждает роль отека кишечной стенки в развитии воспаления при ХСН [8].

Вторая (альтернативная) гипотеза заключается в том, что активация врожденного иммунитета при ХСН имеет место и без непосредственного участия инфекционных возбудителей [9], то есть, не является иммунным ответом на конкретный патоген. Данная гипотеза основывается на данных, указывающих, что при сердечной недостаточности миокард способен экспрессировать значительное количество ФНО и его рецепторов. Экспрессия ФНО и рецепторов первого и второго типа изучалась на материале, полученном у больных во время трансплантации сердца по поводу терминальной стадии ХСН. Оказалось, что по сравнению со здоровым миокардом, в миокарде больного ХСН экспрессия рецепторов ФНО снижена, но отмечается экспрессия ФНО, которой нет в здоровом миокарде [10].

Что именно ответственно за развитие этого феномена, неясно. Одним из них может быть гемодинамическая перегрузка, характерная для ХСН.

Еще один возможный стимул, запускающий воспаление – ишемия, увеличивающая продукцию цитокинов. В экспериментах на изолированных сердцах крыс удалось обнаружить

продукцию ФНО в период реперфузии, при этом концентрация ФНО коррелировала как с гемодинамическими параметрами, так и со степенью повреждения миокарда [11]. Недостатком всех этих предположений является тот факт, что гиперпродукция цитокинов в одном органе не может в достаточной степени объяснить полиорганное поражение и системный характер воспаления при ХСН.

Наконец, некоторые исследователи полагают, что активация воспаления – одно из проявлений дисбаланса автономной нервной системы [12]. Действие катехоламинов зависит от времени их экспозиции. Так кратковременное увеличение их концентрации приводит к угнетению экспрессии ФНО, а длительное – наоборот, к увеличению [13]. Косвенным подтверждением этой гипотезы является корреляция между уровнем ФНО сыворотки и параметрами вариабельности ритма сердца у больных ХСН [14].

Оксид азота является с одной стороны одним из ключевых эндотелиальных факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, с другой стороны – одним из токсических факторов, повреждающих ткани и запускающих развитие апоптоза. NO синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтетаз. Оксид азота либо запускает систему гуанилатциклазы и работает как основной фактор релаксации эндотелия, либо взаимодействует с пероксидом, образуя пероксинитрид. Пероксинитрид в свою очередь является мощным генотоксическим веществом и имеет очень существенное значение в регуляции экспрессии фермента поли(АДФ)рибозо-полимеразы. Дальнейший механизм прогрессирования сердечной недостаточности может быть связан с тем, что ФНО, ИЛ-1 и интерфероны активируют индуцибельную NO-синтетазу (iNOS), стимулируя синтез оксида азота в эндотелии миокардиальных капилляров и в кардиомиоцитах. Это ведет к апоптозу последних и избыточному отложению внеклеточного коллагена, усиливает прямое токсическое и отрицательное ино- и хронотропное действие оксида азота на миокард, провоцирует его гипертрофию, активацию матриксных металлопротеиназ, провоцируя его контрактильную дисфункцию, фиброз и, следовательно, ремоделирование [15].

Иммунная активация при ХСН сопряжена с окислительным стрессом, который может иметь и самостоятельное патогенетическое значение в прогрессировании повреждения миокарда. При длительном персистировании последнего в организме больного вырабатываются антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (о-ЛНП). При наблюдении в течение примерно 5 лет было установлено, что этот параметр гуморального иммунитета является статистически значимым предиктором госпитализаций, осложнений и смертности у больных ХСН, по силе превосходящим NT pro-BNP [16].

При ХСН выявлены нарушения и со стороны системы комплемента. Эндотелиальная дисфункция у больных ХСН (измеренная по повышению уровня растворимого E-селектина) сопровождается активацией системы комплемента, о которой свидетельствует повышение концентрации растворимого мембраноатакующего комплекса (sMAC) в плазме больных ХСН, причем только ишемической этиологии; ни тот, ни другой биомаркер, однако, не коррелировали с двухлетней выживаемостью больных [17].

В развитии иммуно-воспалительной активации участвуют не только компоненты гуморального, но и, в неразрывной связи с ними, - клеточного иммунитета. Обнаружена вовлеченность лейкоцитов и тромбоцитов в реакции воспаления

при ХСН. Кроме того, функция сердца, по-видимому, может изменяться не только в связи с повреждением кардиомиоцитов, но и в связи с кардиофибробластами. Кардиофибробласты не только поддерживают функцию сердца, но и обеспечивают физиологическое постстрессовое ремоделирование. В развитии ХСН участвуют и иммунные клетки – Т-лимфоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ростка, которые регулируют как провоспалительные сдвиги, так и репаративные процессы при ХСН [18]. Иначе говоря, определенный прогресс в понимании роли воспаления в развитии ХСН будет возможным, при проведении исследований межклеточных взаимодействий между кардиомиоцитами, Т-лимфоцитами, моноцитами и других клеток воспаления [19].

Наконец, лечение больных ХСН, продемонстрировавшее благоприятное влияние на выживаемость, по-видимому, может одновременно влиять на интенсивность воспаления. Так показано, что на фоне применения карведилола уменьшается экспрессия CD127a на Т-клетках в сравнении с бисопрололом и небивалолом [20].

Фактор некроза опухолей и семейство ассоциированных молекул

История изучения роли воспаления при ХСН началась с обнаружения повышенного уровня ФНО у таких больных, поэтому именно этот цитокин привлекает особое внимание.

Фактор некроза опухолей представляет собой небольшой белок, состоящий из 233 аминокислот. Вначале он синтезируется как трансмембранный белок типа II (N-конец белка находится внутри клетки), в виде гомотримера он интегрируется в мембрану, весом примерно в 26 кДа. С помощью металлопротеиназы (ФНО-конвертирующий фермент) отщепляется экстрацеллюлярный домен, образуя растворимый ФНО массой примерно 17кДа. Основное место синтеза ФНО – моноциты и макрофаги. Кроме того, он синтезируется в тучных клетках, фибробластах, клетках эндотелия. Трансмембранный ФНО также активен, выступая в двух лицах – в качестве лиганда и рецептора [21]. Из семейства рецепторов ФНО два представителя – R1 и R2 взаимодействуют и с мембранной, и с растворимой формой ФНО. Различия между рецепторами заключаются в том, что рецептор первого типа постоянно экспрессирован в большинстве тканей, тогда как экспрессия рецептора второго типа весьма вариабельна и обычно происходит в клетках иммунной системы. Степень его активации максимальна при взаимодействии с мембранной формой ФНО, однако последствия таких различий пока не ясны.

ФНО является мощным провоспалительным цитокином и играет решающую роль в процессе воспаления, являясь активным участником реакций иммунного ответа и апоптоза. Он стимулирует экспрессию интерлейкина 1, интерлейкина 6, интерлейкина 8. Этот цитокин влияет на функциональные свойства эндотелия, участвует в метаболизме липидов, в процессах свертывания крови, в формировании инсулинорезистентности и т.д. К настоящему времени описано гомологичных ФНО около 20 белков и 30 рецепторов, все они составляют суперсемейство ФНО [22]. Считается, что ФНО может быть одним из ключевых факторов, обеспечивающих взаимодействие эндотелия и лейкоцитов.

ФНО - важный регулятор транскрипции, влияя на ядерный транскрипционный фактор NF-κB, а также индуцирует апоптоз.

В целом, практически все клетки в той или иной степени взаимодействуют с ФНО, что делает его ключевым медиатором воспаления. При этом, в зависимости от условий он может активировать противоположные по сути процессы, в одних ситуациях провоцируя деструкцию ткани, в другом – ее регенерацию.

Значительное количество работ посвящено вопросам регуляции экспрессии ФНО. Она имеет многоуровневый характер. Процесс транскрипции резко активируется с помощью липополисахаридов. Затем, регуляция подвергается время жизни мРНК, на которой синтезируется первичная структура ФНО. Эта регуляция осуществляется за счет создания условий для большей или меньшей стабильности мРНК. Кроме того, имеет значение скорость, с которой конвертирующий ФНО фермент отщепляет экстрацеллюлярный домен от трансмембранного, образуя растворимую форму.

Оксидативный стресс – еще один стимул очень быстрого выделения ФНО. Как было показано на модели изолированного сердца крысы, реперфузионное повреждение резко увеличивает образование ФНО [23]

Ген ФНО картирован на хромосоме 6p21.3, имеет размер 2762 последовательных нуклеотидов и содержит 4 экзона. Описано значительное число полиморфных маркеров гена ФНО, значительная часть которых ассоциировано с вариабельностью экспрессии этого цитокина.

Значительное число полиморфных маркеров гена ФНО локализуется в промотерной зоне (-1031Т/С, -863С/А, -857С/Т, -575G/А, -376G/А, -308G/А, -244G/А, and -238G/А). Поскольку был продемонстрирован наследственный характер вариабельности уровня ФНО, связь этой вариабельности с состоянием некодирующей части гена вполне логична. Именно выраженность изменения уровня ФНО является фактором, ассоциированным с некоторыми заболеваниями. Вариабельность структуры гена в этой области может приводить к различному средству к транскрипционным факторам.

Показано, что носительство редкого аллеля А наиболее изученного промотерного полиморфного маркера G(-308)А гена TNF ассоциировано с более выраженной транскрипционной активностью, по сравнению с носительством генотипа GG [24]. Показано, что промотерный полиморфизм G(-308)А гена TNF ассоциирован с уровнем СРБ. [25]. Иначе говоря, есть основания предполагать, что наследственные особенности ФНО могут определять степень воспалительного ответа.

Возможное участие ФНО

в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

На сегодняшний день накоплено значительное количество данных, указывающих, что система ФНО может принимать участие в развитии значительного числа сердечно-сосудистых заболеваний.

Считается, что ФНО является участником всех звеньев атерогенеза и обнаруживается в крови в более высоких концентрациях у больных ИБС [26]. Результаты многих исследований свидетельствуют о прогностическом значении уровня ФНО в сыворотке крови. Выявлена зависимость между риском развития ИМ и внезапной коронарной смерти, а также ишемии миокарда после коронарного шунтирования, с повышенным уровнем ФНО [27, 28].

В исследовании CARE, в котором у больных, перенесших инфаркт миокарда продемонстрировано профилактическое

действие правастатина в отношении повторных коронарных эпизодов, было также обнаружено, что степень эффективности лечения существенно выше у имеющих высокий уровень провоспалительных маркеров (СРБ). В дополнительном исследовании был также изучен уровень ФНО. Оказалось, что у тех больных, у которых в последующем развился повторный коронарный эпизод, исходный уровень ФНО был достоверно повышен [29].

В популяционном исследовании, включившем в себя три когорты проекта MONICA, найдена ассоциация повышенного уровня маркеров воспаления (ФНО, интерлейкины 6 и 18) с развитием ИБС. Увеличение уровня ФНО соответствовало увеличению относительного риска ИБС на 13% [30].

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях обнаруживается достоверно более высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, чем его следовало бы ожидать при анализе традиционных факторов риска. Одно из объяснений этого феномена, как раз, заключается в том, что повышенный уровень ФНО, характерный для аутоиммунного поражения, создает этот дополнительный риск.

Соблюдение диетических рекомендаций, направленных против атеросклероза (Средиземноморская диета), ассоциируется с более низким уровнем ФНО. Этот факт может указывать, что потенциальным механизмом благоприятного действия Средиземноморской диеты является ее воздействие на активность воспалительных реакций [31].

В то же время, не все находят подобные закономерности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Так, не было выявлено ассоциации маркера гена G-308А с инфарктом миокарда в исследовании спланированном по протоколу «случай-контроль» [32]. Аналогично, в Китае также не было найдено подобных закономерностей [33].

ФНО и сердечная недостаточность

В настоящее время накоплен значительный материал в отношении ФНО, который, по современным представлениям является и участником патогенеза ХСН и прогностическим маркером. Самое большое количество работ посвящено изучению ФНО как возможного патогенетического фактора ХСН и предиктора прогноза. При исследовании образцов миокарда, полученных во время оперативного вмешательства на сердце, было выявлено, что ФНО экспрессируется только в кардиомиоцитах больных ХСН, при отсутствии признаков сердечной недостаточности ФНО в миокарде не выявлялся [34].

Ишемия вследствие микроэмболизации может быть стимулом, вызывающим выброс ФНО из миокарда, сопровождающийся угнетением сократимости. При экспериментальной микротромбоэмболии коронарных сосудов в сочетании с блокадой NO-синтазы отрицательный инотропный эффект ФНО нивелируется [35].

Все осложняется еще и тем, что, по-видимому, действие ФНО различается в зависимости от силы стимула, его разновидности и многих других неизвестных до настоящего времени обстоятельств. Все это приводит к тому, что экспрессия ФНО и активация его рецепторов могут выступать в роли кардиопротекторов, и в роли прямого повреждающего миокард агента. Избыточная экспрессия ФНО и последующая стимуляция рецепторов 1 типа к ФНО (TNF-R1) вызывают нарушение сократимости, гипертрофию, фиброз и апоптоз клеток, в то время как более низкая концентрация ФНО с последующей стимуляцией рецепторов 2 типа к ФНО (TNF-R2) может иметь защитный характер [36].

Повышенные уровни ФНО в сыворотке у больных ХСН ассоциированы и со сниженной вариабельностью сердечного ритма, которая также ухудшает прогноз [14].

Хотя в целом уровни ФНО у больных ХСН не отличаются от таковых у здоровых лиц, существует значимая и тесная ($r=0,6$ и выше) ассоциация между уровнями натрийуретических пептидов и концентрацией ФНО-альфа, причем эти корреляции не зависели от степени тяжести ХСН и Эхо-КГ параметров желудочковой дисфункции. Было обнаружено быстрое увеличение риска прогрессирования ХСН при повышении концентрации ФНО 5 пг/мл [37].

Роль рецепторов к ФНО в этом случае до конца не ясна. Их увеличенная концентрация может быть, как чувствительным маркером прогрессирования ХСН, так и важным фактором контррегуляции эффектов ФНО или фактором, потенцирующим отдаленные эффекты ФНО [38].

Уровень ФНО при ХСН как потенциальный предиктор неблагоприятного исхода

Описано более 100 факторов, которые могут быть ассоциированы с неблагоприятным исходом ХСН [39]. На их основании созданы несколько моделей оценки состояния – описывающих прогноз для амбулаторной группы больных ХСН – Heart Failure Survival Score [40], Seattle Heart Failure Model [41], и для госпитализированных больных – EVEREST Risk Model [42], шкала EFFECT [43], шкала ADHERE [44], ESCAPE Discharge Score [45], шкала – калькулятор the Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator [46]. Из перечисленных шкал стоит отметить Сиеловскую модель. Кроме таких факторов неблагоприятного прогноза, как функциональный класс ХСН, ишемическая этиология, потребность и доза диуретика, фракция выброса левого желудочка, систолическое артериальное давление, уровень натрия, мочевой кислоты, гемоглобина и холестерина, она содержит в себе количество лимфоцитов, что косвенно может указывать на значение воспалительных реакций для течения ХСН.

Некоторыми исследовательскими группами продемонстрирована возможность использования уровня растворимого ФНО как прогностического маркера при ХСН. При исследовании когорты больных из базы Finnish Acute Heart Failure Study (FINN-AKVA) на предмет ассоциации ФНО, других маркеров воспаления (интерлейкинов 6 и 10), традиционных факторов (натрийуретические пептиды) с частотой смерти среди 423 больных с острой декомпенсацией ХСН было обнаружено, что ФНО наряду с интерлейкином 6 и мозговым натрийуретическим пептидом, возрастом и хронической почечной недостаточностью являются независимыми предикторами смерти в течение года после острой декомпенсации [47].

ФНО и кахексия при ХСН

Кахексия – дефицит массы тела, обусловленный потерей жировой ткани, массы мышечной и костной тканей – тяжелое осложнение ХСН, указывающее на неблагоприятный прогноз вне зависимости от функционального класса заболевания, 50% больных ХСН после развития кахексии к 18-му месяцу погибают [48]. В противоположность этому наблюдению, при ожирении наблюдается своеобразный парадокс – повышенная масса тела у больных ХСН, если индекс массы тела не превышает 35, обладает своеобразным «защитным» действием, по крайней мере ассоциируется с меньшей смертностью. Только превышение индекса массы тела границы в 35 приводит к исчезновению

этого эффекта [49]. Однако самое интересное, что ожирение при этом является фактором риска развития ХСН [50]. Критерием развития кахексии считают потерю массы тела, превышающую 5% (иногда 7,5%) в предшествующие 6-12 мес, не связанную с потерей жидкости. Это осложнение встречается в 10-15% случаев, преимущественно у больных со сниженной фракцией выброса [51]. В консенсусном документе, в котором описывается то, как следует определять кахексию, названы следующие ее причины: анорексия, гипогонадизм, резистентность к инсулину, анемия и, наконец, воспаление [52]. Надо, правда, признать, что в этом же документе указано на отсутствие понимания причин этого осложнения.

По мнению экспертов, составивших этот консенсусный документ диагноз «кахексия» может быть установлен в случае, если имеется потеря массы в течение предшествующих 12 месяцев на 5 и более процентов (или снижение индекса массы тела $<20 \text{ kg/m}^2$, в том случае, когда нельзя документировать степень потери веса), не связанная с потерей жидкости при проведении диуретической терапии, и три дополнительных критерия из следующих:

- Мышечная слабость
- Усталость (физическое и/или психическое утомление при выполнении физической нагрузки; невозможность ее продолжить с той же интенсивностью и результативностью)
- Анорексия, определяемая как ограничение поступления калорий с пищей (менее 20 ккал/кг или менее 70% от обычного для больного уровня потребления) вследствие сниженного аппетита.
- Снижение «безжировой массы тела», которую можно определить с помощью измерения биоимпеданса, либо просто учесть истощение мышечной ткани, на которое указывает уменьшение окружности плеча менее 10 перцентилей для данного возраста и пола. Существует также возможность расчитать «безжировую массу» по экскреции креатинина [53].
- Лабораторные критерии
 - o Увеличение биомаркеров воспаления – СРБ ($>5.0 \text{ mg/l}$), IL-6 $>4.0 \text{ pg/ml}$)
 - o Анемия ($<12 \text{ g/dl}$)
 - o Снижение уровня альбумина сыворотки крови ($<3.2 \text{ g/dl}$)

При постановке диагноза «кахексия вследствие ХСН» следует исключить потерю веса из-за голодания, синдрома мальабсорбции, депрессии, гипертиреоза. Кроме того, необходимо учитывать и возрастную потерю мышечной массы.

Считается целесообразным по отдельности учитывать жировую и безжировую массы тела, пересчитывая из по аналогии с индексом массы тела в индексы безжировой и жировой массы, которые, математически, должны составить в сумме индекс Кетле [54].

В этом же документе предложено деление кахексии на три категории – легкую (потеря веса 5–10%), умеренную (потеря веса 10-15%) и выраженную (потеря более 15%). Правда, подобное деление является условным и его имеет смысл использовать лишь в исследовательских целях.

Есть основания предполагать, что кахексия должна быть самостоятельной целью лечения при ХСН. Развитие кахексии, как считают, свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, катехоламиновой, кортизола). Изучение закономерностей развития этого осложнения выявило, что воспалительные реакции здесь могут иметь особую роль.

Именно у этих больных обнаружена наиболее сильная

ассоциация с уровнем ФНО, увеличение степени кахексии совпадало с увеличением уровня этого маркера [38, 55]. Результатом является нарушение баланса анаболических и катаболических процессов, происходящих в мышечной ткани, которое приводит к кахексии [56].

Считается, что в лечении кахексии целесообразно использовать дополнительное питание в сочетании со средствами, улучшающими аппетит, анаболические стероиды, физические тренировки. Имеется мнение, что в лечении больных ХСН с сердечной кахексией необходимо комбинировать медикаментозную коррекцию нейрогормональных расстройств, блокаду цитокинов [57, 58]. Физические тренировки могут, кроме всего прочего, уменьшить уровень ФНО в крови больных ХСН [59].

Надо отметить, однако, что ни один из подходов к лечению кахексии при ХСН пока не одобрен официально.

Лечение больных ХСН, направленное на систему ФНО

Очевидно, что наиболее точно правильность наших представлений по поводу места того или иного фактора в развитии заболевания отражают результаты применения этих представлений для лечения.

Исследование АТТАСН было посвящено возможности применения инфликсимаба – химерного моноклонального антитела к ФНО у больных с тяжелой систолической сердечной недостаточностью. Исследование закончилось неудачей. Несмотря на устойчивое снижение уровня СРБ и интерлейкина 6, малые дозы лекарства не оказывали влияние на течение ХСН, большие продемонстрировали значимое увеличение побочных реакций [60]. Авторы высказывали мнение, что отсутствие клинического эффекта является следствием кратковременности проводимого лечения.

Еще один подход был исследован в проектах RECOVER и RENAISSANCE, в которых применяли этанерсепт – рекомбинантный рецептор к растворимому ФНО. Связываясь с ФНО этанерсепт исключал циркулирующий ФНО из дальнейших реакций воспаления. В данном исследовании также не удалось продемонстрировать преимуществ такого подхода к лечению ХСН [61]. На этом фоне несколько лучше выглядят результаты исследования ACCCLAIM, в котором изучены возможности неспецифической иммуномодуляции с помощью аутогемотрансфузии, при применении которой наблюдалось увеличение времени до первой госпитализации среди больных II функционального класса и у тех, чья сердечная недостаточность развивалась не вследствие инфаркта миокарда [62]. Первичная конечная точка в исследовании в целом встречалась с одинаковой частотой в группе вмешательства и плацебо. По-видимому, на разных этапах ХСН воспалительные реакции играют не одинаковую роль. Это же относится и к происхождению ХСН и еще раз подтверждает банальную мысль о том, что не смотря на выраженное сходство клинической картины ХСН как терминального синдрома различных сердечно-сосудистых заболеваний, исходная причина сердечной недостаточности, все же продолжает играть роль до самого конца.

Таким образом, несмотря на значительную историю исследований роли ФНО в развитии сердечной недостаточности, механизм этого участия нельзя признать расшифрованным. Дальнейшие работы, исследующие этот вопрос, принципиально необходимы для индивидуализированной оценки прогноза и, возможно, для дифференцированного лечения больных ХСН.

Список литературы

1. Elster SK, Braunwald E, Wood HF: A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *American Heart Journal* 1956, 51(4):533-541.
2. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine* 1990, 323(4):236-241.
3. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P: Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 2012, 122(1):23-35.
4. Былова Н. А., Кафарская Л. И., Черная ЗА: Роль Сl. difficile в развитии системного воспаления у часто госпитализирующихся пациентов с ХСН *Сердечная недостаточность* 2011(12 № 1):31-35.
5. Paulus WJ: Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* 2000, 1(2):50-56.
6. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, Kalra PR, Buhner S, Herrmann R, Springer J et al: Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012, 157(1):80-85.
7. Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинин М. Н., Мазур ЕС: Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2012(13, № 4):233-236.
8. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353(9167):1838-1842.
9. Frantz S, Bauersachs J, Kelly RA: Innate immunity and the heart. *Current pharmaceutical design* 2005, 11(10):1279-1290.
10. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL: Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996, 93(4):704-711.
11. Meldrum DR, Cleveland JC, Jr, Cain BS, Meng X, Harken AH: Increased Myocardial Tumor Necrosis Factor-{alpha} in a Crystalloid-Perfused Model of Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg* 1998, 65(2):439-443.
12. Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA: Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – Pathophysiological links. *Cardiovascular Research* 2006, 70(3):434-445.
13. Muller-Werdan U, Werdan K: Immune modulation by catecholamines--a potential mechanism of cytokine release in heart failure? *Herz* 2000, 25(3):271-273.
14. Nikolic VN, Jevtovic-Stoimenov T, Stokanovic D, Milovanovic M, Velickovic-Radovanovic R, Pesic S, Stojiljkovic M, Pesic G, Ilic S, Deljanin-Ilic M et al: An inverse correlation between TNF alpha serum levels and heart rate variability in patients with heart failure. *J Cardiol* 2013, 62(1):37-43.
15. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P: Role of inflammation in the progression of heart failure.

- Curr Cardiol Rep* 2007, 9(3):236-241.
16. Charach G, George J, Afek A, Wexler D, Sheps D, Keren G, Rubinstein A: Antibodies to oxidized LDL as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2009, 15(9):770-774.
 17. Bjerre M, Kistorp C, Hansen TK, Faber J, Lip GY, Hildebrandt P, Flyvbjerg A: Complement activation, endothelial dysfunction, insulin resistance and chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J* 2010, 44(5):260-266.
 18. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P: Systemic inflammation in heart failure—the whys and wherefores. *Heart Fail Rev* 2006, 11(1):83-92.
 19. Fujii K, Nagai R: Contributions of cardiomyocyte-cardiac fibroblast-immune cell interactions in heart failure development. *Basic Res Cardiol* 2013, 108(4):357.
 20. Shaw SM, Coppinger T, Waywell C, Dunne L, Archer LD, Critchley WR, Yonan N, Fildes JE, Williams SG: The effect of beta-blockers on the adaptive immune system in chronic heart failure. *Cardiovasc Ther* 2009, 27(3):181-186.
 21. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S-i, Tsukamoto H, Shimoda T: Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology* 2010, 49(7):1215-1228.
 22. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH: Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-665
 23. Gilles S, Zahler S, Welsch U, Sommerhoff CP, Becker BF: Release of TNF- α during myocardial reperfusion depends on oxidative stress and is prevented by mast cell stabilizers. *Cardiovasc Res* 2003, 60(3):608-616.
 24. Bayley JP, Ottenhoff TH, Verweij CL: Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes and immunity* 2004, 5(5):315-329.
 25. Araujo F, Pereira AC, Mota GF, Latorre Mdo R, Krieger JE, Mansur AJ: The influence of tumor necrosis factor -308 and C-reactive protein G1059C gene variants on serum concentration of C-reactive protein: evidence for an age-dependent association. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2004, 349(1-2):129-134.
 26. Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, Kobielski-Gembala I: Serum tumour necrosis factor- α , interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coronary artery disease* 2003, 14(6):431-438.
 27. Корженевская К.В., Гавришова Н.А., Панов А.В., Сесь Т.П., Алексеева Г.В., Козлов ВВ: Содержание α -фактора некроза опухолей и трансформирующего β -фактора роста 1-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология* 2011, 51(6):16-20.
 28. Павликова Е.П., Мерай ИА: Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2003, 43(8):68-71.
 29. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E: Elevation of Tumor Necrosis Factor- α and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation* 2000, 101(18):2149-2153.
 30. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, Di Angelantonio E, Gudnason V, Rumley A, Lowe GDO et al: Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal* 2014, 35(9):578-589.
 31. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martinez P, Salas-Salvado J, Covas MI, Toledo E, Andres-Lacueva C, Llorach R et al: The Mediterranean Diet Pattern and Its Main Components Are Associated with Lower Plasma Concentrations of Tumor Necrosis Factor Receptor 60 in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. *J Nutr* 2012, 142(6):1019-1025.
 32. Padovani JC, Pazin-Filho A, Simoes MV, Marin-Neto JA, Zago MA, Franco RF: Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction. *Thrombosis research* 2000, 100(4):263-269.
 33. Chu H, Yang J, Mi S, Bhuyan SS, Li J, Zhong L, Liu S, Tao Z, Li J, Chen H: Tumor necrosis factor- α G-308 A polymorphism and risk of coronary heart disease and myocardial infarction: A case-control study and meta-analysis. *Journal of cardiovascular disease research* 2012, 3(2):84-90.
 34. Doyama K, Fujiwara H, Fukumoto M, Tanaka M, Fujiwara Y, Oda T, Inada T, Ohtani S, Hasegawa K, Fujiwara T et al: Tumour necrosis factor is expressed in cardiac tissues of patients with heart failure. *Int J Cardiol* 1996, 54(3):217-225.
 35. Thielmann M, Dorge H, Martin C, Belosjorow S, Schwanke U, van de Sand A, Konietzka I, Buchert A, Kruger A, Schulz R et al: Myocardial Dysfunction With Coronary Microembolization: Signal Transduction Through a Sequence of Nitric Oxide, Tumor Necrosis Factor- α , and Sphingosine. *Circ Res* 2002, 90(7):807-813.
 36. Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G: TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev* 2011, 16(1):49-69.
 37. Яровова Е.С., Кастанаян А.А., Иванов ИВ: Влияние иммунного воспаления на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Современные проблемы науки и образования* 2012(4):1-8.
 38. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA et al: Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999, 20(9):683-693.
 39. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, Cook NR, Felker GM, Francis GS, Hauptman PJ et al: Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012, 125(15):1928-1952.
 40. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T-M, Wong K-L, Goin JE, Mancini DM: Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation. *Circulation* 1997, 95(12):2660-2667.
 41. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD et al: The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006, 113(11):1424-1433.
 42. Allen LA, Gheorghiade M, Reid KJ, Dunlay SM, Chan PS, Hauptman PJ, Zannad F, Konstam MA, Spertus JA: Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2011, 4(4):389-398.
 43. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV: Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*

- : the journal of the American Medical Association 2003, 290(19):2581-2587.
44. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ: Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005, 293(5):572-580.
 45. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, Rogers JG, Leier CV, Stevenson LW: Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 55(9):872-878.
 46. Lupon J, de Antonio M, Vila J, Penafiel J, Galan A, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A: Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS one* 2014, 9(1):e85466.
 47. Miettinen KH, Lassus J, Harjola VP, Siirila-Waris K, Melin J, Punnonen KR, Nieminen MS, Laakso M, Peuhkurinen KJ: Prognostic role of pro- and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008, 10(4):396-403.
 48. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997, 349(9058):1050-1053.
 49. Puig T, Ferrero-Gregori A, Roig E, Vazquez R, Gonzalez-Juanatey JR, Pascual-Figal D, Delgado J, Alonso-Pulpon L, Borrás X, Mendez A et al: Prognostic value of body mass index and waist circumference in patients with chronic heart failure (Spanish REDINSCOR Registry). *Revista espanola de cardiologia* 2014, 67(2):101-106.
 50. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB: Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Progress in cardiovascular diseases* 2014, 56(4):409-414.
 51. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012, 33(14):1787-1847.
 52. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G et al: Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition* 2008, 27(6):793-799.
 53. Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, Twardowski ZJ, Khanna R, Ponferrada L, Collins A: Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1994, 4(7):1475-1485.
 54. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C: Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2002, 26(7):953-960.
 55. Vaz Perez A, Doehner W, von Haehling S, Schmidt H, Zimmermann AV, Volk HD, Anker SD, Rauchhaus M: The relationship between tumor necrosis factor-alpha, brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2010, 141(1):39-43.
 56. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K: Heart failure-induced cachexia. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2013, 100(5):476-482.
 57. Anker SD, von Haehling S: Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004, 90(4):464-470.
 58. Арутюнов Г.П., Костюкевич ОИ: Питание больных с хронической сердечной недостаточностью, проблемы нутритивной поддержки, решенные и нерешенные аспекты. *Международный медицинский журнал* 2006, №4: 48-53.
 59. Smart NA, Larsen AI, Le Maitre JP, Ferraz AS: Effect of exercise training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure. *Cardiology research and practice* 2011, 2011:532620.
 60. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- α , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation* 2003, 107(25):3133-3140.
 61. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L et al: Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004, 109(13):1594-1602.
 62. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrandt P, Keren A, Motro M, Moye LA, Otterstad JE et al: Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008, 371(9608):228-236.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТРАНСФЕМОРАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

К.А. Груздев, А.А. Марголина, М.Г. Лепилин

НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

ANAESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT OF TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

K.A. Gruzdev, A.A. Margolina, M.G. Lepilin

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

АННОТАЦИЯ

В представленном обзоре изложены проблемы анестезиологического обеспечения транскатетерного протезирования аортального клапана трансфemorальным доступом на основании данных современной литературы. Приводятся данные о предоперационном обследовании и предоперационной подготовке больного к транскатетерной операции. Обсуждаются возможные виды анестезии. Изложены спорные вопросы о преимуществах и недостатках местной и общей анестезии. Рассматриваются проблемы мониторинга кардиохирургического пациента. Подчеркивается роль анестезиолога на основных этапах операции. Показана роль чреспищеводной эхокардиографии.

Ключевые слова: анестезия, транскатетерное протезирование, аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана.

ABSTRACT

The present review describes the problems of anesthetic management for transcatheter aortic valve implantation with transfemoral access on the basis on the data of modern literature. It provides the details of preoperative examination and management of patients who undergo transcatheter operations. In review discussed the possible types of anesthesia. Outlined controversial issues on the advantages and disadvantages of local and general anesthesia. Debated monitoring types of the cardiac patient. Emphasizes the role of an anesthesiologist at the main stages of the operation. Actively discussed the role of transesophageal echocardiography.

Key words: anesthesia, transcatheter aortic valve replacement, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation.

Сведения об авторах

| | |
|--|---|
| Марголина Анна Арнольдовна | к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории анестезиологии и защиты миокарда НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России |
| Лепилин Михаил Григорьевич | профессор, д.м.н., заведующий лабораторией анестезиологии и защиты миокарда НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России |
| Ответственный за связь с редакцией: Груздев Кирилл Алексеевич | аспирант лаборатории анестезиологии и защиты миокарда НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, +7 495 4146810, kirillgruzdev@gmail.com 121433 г. Москва, Малая Филевская улица 10-2-40 |

Введение

С момента первого успешного транскатетерного протезирования аортального клапана прошло более десяти лет. Впервые транскатетерное протезирование аортального клапана было выполнено 57-летнему мужчине в 2002 году французским врачом Алланом Крибье [1].

Медицинские технологии развиваются быстро. Количе-

ство транскатетерных операций во всем мире стремительно возрастает. Появляются новые виды клапанов и системы доставки аортального протеза. Хирургами разрабатываются новые доступы к сердцу и клапанному аппарату. Совершенствование хирургической техники ведет к снижению уровня хирургической агрессии, а операция становится менее инвазивной, и время ее выполнения существенно сокращается.

В настоящее время операция транскатетерного протезирования аортального клапана включена в европейские рекомендации по лечению клапанных болезней сердца. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов и европейского общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов показанием к транскатетерному протезированию аортального клапана служит критический аортальный стеноз у больных высокого хирургического риска. К такой категории можно отнести больных с тяжелой сопутствующей патологией и риском летального исхода по шкале EuroScore 20% и более, риском по шкале STS в 10% и более, а также с наличием противопоказаний к хирургическому открытому протезированию аортального клапана [2, 3, 4].

Несмотря на возрастающее количество транскатетерных операций на клапанах сердца, не существует единого мнения и четких определений по выбору анестезиологической тактики и видов анестезии у больных, которым планируется проведение транскатетерного протезирования аортального клапана [5].

Предоперационное обследование и подготовка

Каждый пациент, которому предстоит операция на сердце и сосудах, должен быть тщательно обследован и подготовлен. Крайне важным является тщательное изучение истории болезни. Комплексное обследование пациентов направлено на оценку общего состояния здоровья и выявление сопутствующей «некардиальной» патологии и, в целом, соответствует алгоритму обследования всех хирургических больных [5, 6].

Специфическое обследование пациентов направлено на выявление степени тяжести аортального стеноза, оценку функции сердца, диагностику заболеваний коронарных и периферических артерий. Оценивают размер аортального кольца, состояние аорты, расстояние от коронарных устьев до аортального кольца. Поставленные цели достигаются выполнением трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, ангиографии коронарных артерий и аорты, периферических артерий, а также выполнением мультиспиральной компьютерной томографии сердца и сосудов или магнитно-резонансной томографии сердца [7].

Перед операцией назначение достаточной, но не агрессивной премедикации является крайне важным моментом. Адекватная премедикация ослабляет физиологические механизмы стресса и позволяет избежать тахикардии, что снижает вероятность развития ишемии миокарда до индукции анестезии. Напротив, чрезмерная премедикация вызывает избыточную вазодилатацию, что приводит к уменьшению конечно-диастолического объема левого желудочка, снижению конечно-диастолического давления в левом желудочке, которые необходимы для преодоления систолического градиента давления в аорте. Следует избегать артериальной гипотензии и тахикардии, поддерживать синусовый ритм. Таким образом, в схему премедикации может быть включена комбинация опиоидов и бензодиазепинов, а также пероральное назначение бета-адреноблокаторов. [8, 9].

В схему предоперационной подготовки может входить назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 300 мг с целью уменьшения риска тромбообразования. Большое значение имеет коррекция водного баланса до операции. Предпочтительнее проводить внутривенную регидратацию, особенно у больных с хронической почечной патологией, что может уменьшить повреждение почек, связанное с введением контраста. Также необходимо подготовить 2 дозы донорской крови [4, 10].

Мониторинг пациента

Больные с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которым планируется проведение операции на сердце характеризуются большим количеством гемодинамических сдвигов во время операции. Жизненно важные показатели должны отслеживаться непрерывно на протяжении всей операции, что достигается применением расширенного мониторинга в операционной. Стандартный мониторинг кардиохирургического пациента включает инвазивное измерение артериального давления, центрального венозного давления, электрокардиографию, пульсоксиметрию, оценку скорости диуреза, чреспищеводную эхокардиографию, измерение температуры, периодическое измерение газового и электролитного состава артериальной крови [8].

Стандартный мониторинг кардиохирургического пациента признан всеми авторами, однако не существует единого мнения и опубликованных рекомендаций по использованию дополнительного мониторинга при транскатетерном протезировании аортального клапана. Катетеризация легочной артерии для измерения давления и сатурации смешанной венозной крови может оказаться полезной для выявления сердечной недостаточности и оценки кислородного баланса. Вопрос о катетеризации легочной артерии, как и при хирургическом протезировании аортального клапана, решается индивидуально с учетом всех рисков и наличия сопутствующей патологии [11]. С другой стороны, по мнению ряда специалистов, катетеризация легочной артерии остается «золотым» стандартом в анестезиологии при кардиохирургических операциях. Особенно у больных, которым выполняется коррекция клапанной патологии. А определение сатурации смешанной венозной крови оказывается высокочувствительным и специфичным методом в выявлении послеоперационной сердечной недостаточности [12].

В рамках дополнительного нейромониторинга в кардиохирургии может применяться церебральная оксиметрия, которая позволяет проводить раннюю диагностику неврологических осложнений, а также помогает провести их профилактику [13].

Анализируя опыт, P. G. Guinot., R. D. Covello. и соавт. катетеризация легочной артерии проводилась при наличии низкой фракции изгнания левого желудочка, а также при наличии гипертензии в малом круге кровообращения [14, 15]. Так, L. Bergman, использовал рутинную катетеризацию легочной артерии для измерения сердечного выброса до и после имплантации аортального клапана [16].

Лабораторный мониторинг во время операции транскатетерного протезирования играет немаловажную роль и подразумевает периодическое определение газового состава крови, количество гемоглобина, гематокрита и времени активированного свертывания крови [17]. В литературе есть указания на рекомендуемое значение времени активированного свертывания крови и уровня гемоглобина в интраоперационном периоде при транскатетерном протезировании аортального клапана. В работе P. G. Guinot., было показано, что целевые значения времени активированного свертывания крови составляли 250 секунд и более, а показанием к переливанию донорской крови служил уровень гемоглобина 80 г/л и ниже [14].

Роль чреспищеводной эхокардиографии

В многочисленных работах подчеркивается роль чреспищеводной эхокардиографии в интраоперационном периоде при транскатетерном протезировании аортального клапана.

Чреспищеводная эхокардиография позволяет непрерывно проводить диагностику и оценивать функциональные возможности сердца. Интраоперационное эхокардиографическое исследование условно делится на 3 фазы, каждая из которых имеет свои особенности. Базовое исследование проводят после индукции анестезии. Оценке подлежат глобальная и локальная сократимость миокарда, размеры камер сердца, выраженность гипертрофии миокарда, функция клапанов, в особенности аортального и митрального. Рассчитываются размер аорты и аортального кольца, определяется наличие или отсутствие кальциноза створок, аортального кольца и аорты, а также подвижных бляшек в аорте. На базовом этапе исследования необходимо подтвердить наличие критического аортального стеноза, опираясь на стандартные эхокардиографические критерии. На этапе имплантации клапана следует оценить положение проводников в аорте и левом желудочке, положение баллона в процессе выполнения вальвулотомии и степень сформированной аортальной регургитации. Кроме того, Чп-ЭХО позволяет оценивать позицию клапана в аортальном кольце, что помогает оператору выполнить успешную имплантацию. Первостепенная роль принадлежит оценке функции клапана, и его положения после проведенного протезирования. Проводят расчет среднего градиента на аортальном клапане, вычисляют площадь отверстия. Придают значение наличию центральной и параклапанной регургитации на аортальном клапане. Важна оценка функции митрального клапана и расстояние от аортального протеза до устьев коронарных артерий [18, 19]. В дополнение ко всему, чреспищеводная эхокардиография позволяет проводить быструю диагностику осложнений и помогает определиться с тактикой ведения у гемодинамически нестабильных пациентов, а также проводить эффективный подбор и коррекцию терапии [10, 20].

На необходимость использования Чп-ЭХО указывал J. Fassl, по мнению которого, интраоперационная чреспищеводная эхокардиография позволяет корректно оценить размеры аортального кольца и выбрать правильный размер клапана, тем самым уменьшая риск возникновения параклапанных и центральной регургитации и в целом улучшает результат операции [21]. Противоположенные данные приводит R. Vagur и соавт. В исследовании было включено 100 больных, которым выполнялось транскатетерное протезирование аортального клапана. Больные были разделены на 2 группы. В первой группе операция проводилась с использованием чреспищеводной эхокардиографии, во второй группе эхокардиографическое исследование не проводилось. Было показано, что в послеоперационном периоде отмечались сходные данные касательно функции аортального протеза и наличия аортальной регургитации. Однако, в группе где выполнялось Чп-ЭХО, требовался меньший объем вводимого контрастного вещества [22].

В работе R. D. Covello и соавт., было показано, что чреспищеводное исследование сердца использовалось в «особых» случаях, при наличии патологии аорты, сопутствующей патологией других клапанов сердца, а также в случаях высокого риска осложнений [15].

Виды анестезии и их особенности

Возможность выполнения транскатетерного протезирования аортального клапана трансфemorальным доступом располагает к использованию как местной анестезии, в сочетании с медикаментозной седацией, или без нее, так и общей анестезии. Однако в литературе описаны противоречивые

данные по выбору вида анестезии у больных, которым выполняется транскатетерное протезирование аортального клапана трансфemorальным доступом. Таким образом, вопрос выбора анестезиологической тактики при трансфemorальном транскатетерном протезировании аортального клапана остается открытым и до конца не ясен.

По наблюдениям специалистов большинство центров начинали выполнять транскатетерное протезирование аортального клапана трансфemorальным доступом в условиях общей анестезии. Данная техника анестезии была оправданной в связи с отсутствием опыта и позволяла оператору «оттачивать» свои навыки. Кроме того на начальном этапе многие технические и клинические аспекты не были до конца изучены. Нельзя не отметить, что неподвижность пациента во время вальвулотомии и имплантации клапана играла существенную роль. Также преимущества общей анестезии объяснялись частой необходимостью проведения интенсивной терапии и реанимационных мероприятий во время операции. Публикуя опыт проведения 40 операций трансфemorальным доступом, R.M. Ree и соавт., указывают, что у первых четырех пациентов операция проводилась в условиях местной анестезии в сочетании с седацией, однако последующие 36 случаев были выполнены в условиях общей анестезии. Данный вид анестезии был обоснован необходимостью хирургического гемостаза, так как клиника рутинно использовала хирургическое выделение бедренной артерии и артериотомию [23].

В исследовании, проведенном M. Behan и соавт., большая часть операций проводилась в условиях местной анестезии лидокаином в месте доступа и седации на основе постоянной инфузии ремифентанила. Поводом к рутинному использованию местной анестезии послужил неудачный опыт пилотных операций в условиях общей анестезии, так как один пациент умер от респираторных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких. По мнению автора трансфemorальное транскатетерное протезирование аортального клапана в большинстве случаев может быть выполнено в условиях местной анестезии, что позволяет сократить время пребывания в стационаре и уменьшить время реабилитации пациентов [24].

Значительный интерес представляет работа K. Bufton и соавт., по изучению частоты использования разных видов анестезии в Соединенных Штатах Америки и Европе. В исследовании принимали участие анестезиологи из 82 медицинских центров. В США были опрошены анестезиологи из 62 учреждений, и только 3 из них использовали местную анестезию в сочетании с седацией. Два из трех центров проводили легкую седацию с оценкой по шкале Ramsey в 3-4 балла и не использовали интраоперационно чреспищеводную эхокардиографию. Один центр использовал глубокую седацию в 5-6 баллов по одноименной шкале и выполнял ЧП-ЭХО-КГ. Оставшиеся 59 центров отдавали предпочтение общей анестезии. В 6 центрах пробовали проводить местную анестезию, но с течением времени стали отдавать предпочтение общей анестезии в связи с неблагоприятным опытом. Противоречивые данные получены по результатам опроса врачей в Европе. Только 6 центров из 20 отдавали предпочтение общей анестезии. Один центр использовал только местную анестезию и мониторинг в операционной, другой выполнял транскатетерное протезирование аортального клапана без присутствия анестезиологов. Остальные 12 центров использовали местную анестезию и седацию с оценкой в 2-3 балла по шкале Ramsay. Большинство центров не проводили ЧП-ЭХО-КГ у седатированных пациен-

тов. Однако 2 центра все же использовали глубокую седацию и выполняли чреспищеводное исследование, на фоне вентиляции под положительным давлением с помощью модифицированной лицевой маски. Согласно данным многоцентрового исследования общая анестезия в США по частоте использования значительно превалирует над местной анестезией с седацией, последняя используется в 5% случаев. При этом седация и местная анестезия получила большее распространение в Европе [25].

На возможные преимущества общей анестезии указывал J. Fassl. Общая анестезия исключает двигательную активность пациента во время операции. Интубация трахеи позволяет надежно обеспечить проходимость дыхательных путей. Кроме того, осложнения связанные с операцией, возникают быстро и неожиданно, и требуют немедленного лечения, не теряя времени на индукцию анестезии и интубацию трахеи, что проще выполнимо в условиях общей анестезии [21].

Сходные данные продемонстрировал в своей работе A. Dewhurst. По мнению автора, для обеспечения неподвижности пациента во время основных этапов операции требуется глубокий уровень седации, что затрудняет обеспечение проходимости дыхательных путей в группе местной анестезии. В связи с чем, автор рекомендует использовать общую анестезию [26].

О преимуществах общей анестезии при транскатетерном протезировании аортального клапана говорится в работе P. G. Guinot и соавт. По мнению исследователя, общая анестезия является предпочтительной, в связи с необходимостью проведения чреспищеводного исследования сердца, а также в связи с хирургическим выделением сосудов и артериосекцией. Кроме того постоянное присутствие датчика в пищеводе вызывает высокий уровень ноцицептивной стимуляции. Немаловажен и тот факт, что на этапе проведения высокочастотной электрокардиостимуляции снижается церебральное перфузионное давление, а в условиях общей анестезии потребность мозга в кислороде снижена. Кроме того, высокочастотная стимуляция может вызывать неприятные ощущения у пациентов находящихся в сознании [14].

Потенциальные недостатки общей анестезии могут быть обоснованы риском респираторных осложнений связанных с интубацией трахеи и ИВЛ, нарушением когнитивных функций у пожилых больных, отрицательным влиянием высоких доз анестетиков на сердечно-сосудистую систему [27, 28]. Однако влияние анестетиков на показатели системной гемодинамики зависит, как и от исходного состояния сердечно-сосудистой системы, так и от вида общей анестезии. По мнению отечественных исследователей, использование комбинированной общей анестезии с применением севофлюрана является предпочтительнее общей анестезии на основе пропофола у пожилых больных [29].

Проанализировав результаты 125 операций транскатетерного протезирования аортального клапана, B. Dehédin и соавт. показали, что в группе местной анестезии интраоперационная потребность в катехоламинах составляла 23%, в группе общей анестезии 90%, $p < 0.001$. Необходимость в восполнении объема циркулирующей крови была выше в группе общей анестезии и составила в среднем 22 мл/кг, в группе местной анестезии объем инфузий составлял 11 мл/кг, $p < 0.001$. Частота использования психотропных препаратов в группе местной и общей анестезии была одинаковой и составляла 9% и 8% соответственно. В группе общей анестезии один больной умер от легочной инфекции [30].

Мнение о том, что местная анестезия в сочетании с седацией может быть безопаснее общей анестезии, встречается в работе итальянских исследователей. По их мнению, общая анестезия может спровоцировать нестабильность гемодинамики и вызвать декомпенсацию кровообращения, что крайне неблагоприятно для больных высокого риска. Кроме того, авторы указывают на возможность возникновения респираторных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких, таких как пневмоторакс, легочные ателектазы и ИВЛ-индуцированное повреждение легких, что может спровоцировать декомпенсацию функции внешнего дыхания, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями легких. Предельное преимущество местной анестезии состоит в возможности контролировать функцию центральной нервной системы. Данные авторы, в структуре периоперационных осложнений, значительное место уделяют эмболиям сосудов головного мозга фрагментами кальция. Таким образом, у пациентов в сознании или в состоянии неглубокой седации, диагностика острых нарушений мозгового кровообращения не вызывает трудностей, и позволяет незамедлительно начать лечение [31].

Проанализировав результаты 74 операций, L. J. Motloch и соавт. показали, что местная анестезия с внутривенной седацией, безопасна и также эффективна как и общая анестезия. Местная анестезия выполнялась у 41 больного, без присутствия анестезиолога, общая анестезия в 33 случаях. Не было получено значимых различий между 30-дневной летальностью в обеих группах. После имплантации пиковый и средний градиент на аортальном клапане был выше в группе местной анестезии. Частота использования симпатомиметиков была выше в группе общей анестезии. В группе местной анестезии время выполнения операции было меньшим по сравнению с группой общей анестезии, а время пребывания в стационаре сокращалось на 3 суток [32].

Противоречивые данные приводятся в работе J. Fassl. Так теоретические преимущества местной анестезии в виде постоянного неврологического мониторинга, отсутствия необходимости в интубации трахеи и ИВЛ, более ранней реабилитации пациентов нивелируются частой потребностью в переходе к общей анестезии и экстренной интубации в связи с возникающими осложнениями [21].

Следует отметить, что в исследовании немецких анестезиологов, частота перехода к общей анестезии из группы местной составила 17% [27].

В результате исследования M. Yamamoto и соавт. были получены данные о частоте перехода к общей анестезии. Цифра составила 4.6%. Среди причин выступали острая тампонада сердца, остановка сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда. Исходя из вышесказанного, авторы не связывают необходимость в переходе к общей анестезии с различиями в виде анестезии и все-таки рекомендуют к использованию местную анестезию, аргументируя это сокращением времени операции и анестезии, более ранней реабилитацией пациентов в группе местной анестезии. Совершенствование хирургической техники ведет к снижению частоты случаев перехода к общей анестезии [33].

Заключение

Исследования, посвященные выбору вида анестезии при транскатетерном протезировании аортального клапана, демонстрируют разные подходы к проведению анестезиологического обеспечения у данной категории больных.

Исходя из опыта зарубежных авторов видно, что операция транскатетерного протезирования аортального клапана выполняется как в условиях общей анестезии, так и в условиях местной анестезии в сочетании с медикаментозной седацией. Очевидно, что транскатетерная операция должна выполняться в условиях гибридной операционной с участием опытного анестезиолога вне зависимости от выбранного вида анестезии. До сих пор вопрос предпочтительного вида анестезии остается открытым в связи с большим количеством противоречивых данных. Анестезиолог должен учитывать индивиду-

альные особенности больного, степень тяжести основной и сопутствующей патологии, риски связанные с проведением анестезии и риск хирургического вмешательства. В любом случае выбор вида анестезии должен быть нацелен на безопасность больного.

Анализируя работы в данной области, становится очевидным, что вопрос выбора вида анестезии при транскатетерном протезировании аортального клапана остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Cribier A, Eltchaninoff H., Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-3008.
2. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Oct;42(4):S1-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs455. Epub 2012 Aug 25.
3. Masson J-B., Kovac J., Schuler G. et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation. Review of the Nature, Management, and Avoidance of Procedural Complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(9): 811-820.
4. Sfeir P. M., Abchee A. B., Ghazza Z. et al. Endovascular Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Evolving Standard. *J Cardiothorac Anesth* 2013; 27 (4): 765-778.
5. Covello R.D., Landoni G., Michev I. Percutaneous aortic valve implantation: the anesthesiologist perspective. *HSR Proc Intensive Care Cardiovascular Anesth* 2009; 1(2): 28-38.
6. Huffmyer J., Tashjian J., Raphael J., et al. Management of the Patient for Transcatheter Aortic Valve Implantation in the Perioperative Period. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 16: 25-40.
7. Bohula May E. A., Faxon D. Transcatheter aortic valve replacement: History and current status. *Trends Cardiovasc Med* 2013; 23 (5): 172-178.
8. Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. KAPLAN'S CARDIAC ANESTHESIA: SIXTH EDITION. ELSEVIER SAUNDERS. St. Louis, Missouri. 2011., 1120 p.
9. Хенсли – мл. Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П. Практическая кардиоанестезиология: третье издание. Москва 2008. Перевод с английского под ред. Академика РАМН, профессора А.А. Бунятына. С. 1104.
10. Klein A. A., Webb S. T., Tsui S. et al. Transcatheter aortic valve insertion: anaesthetic implications of emerging new technolog. *Br J Anaesth* 2009; 103 (6): 792-799.
11. Heinze H., Sier H., Schäfer U. et al. Percutaneous aortic valve replacement: overview and suggestions for anesthetic management, *J Clin Anesth* 2010; 22: 373-378.
12. Holm J., Hakanson R.E., Vanky F. et al. Mixed venous oxygen saturation is a prognostic marker after surgery for aortic stenosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(5): 589-595.
13. Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Церебральная оксиметрия в кардиохирургии. *Общая реаниматология* 2012; 8(2): 67-73.
14. Guinot P. G., Depoix J. P., Etchegoyen L. et al. Anesthesia and Perioperative Management of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Analysis of 90 Consecutive Patients With Focus on Perioperative Complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(5): 752-761.
15. Covello R.D., Maj G., Landoni G. et al. Anesthetic Management of Percutaneous Aortic Valve Implantation: Focus on Challenges Encountered and Proposed Solutions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23 (3): 280-285.
16. Fassl J., Augoustides J. G. Transcatheter Aortic Valve Implantation—Part 2: Anesthesia Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(4): 691-699.
17. Guarracino F., Covello R. D., Landoni G., et al. Anesthetic Management of Transcatheter Aortic Valve Implantation With Transaxillary Approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(3): 437-443.
18. Patel P. A., Fassl J., Thompson A. et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement - Part 3: The Central Role of Perioperative Transesophageal Echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26 (4): 698-710.
19. Smith LA, Monaghan MJ. Monitoring of procedures: peri-interventional echo assessment for transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging* 2013; 14(9): 840-850.
20. Дзыбинская Е.В., Кричевский Л.А., Харламова И.Е. и соавт. Чреспищеводная эхокардиография в оценке показаний и противопоказаний к ранней активизации после ревааскуляризации миокарда. *Общая реаниматология* 2011; 7(1): 42-47.
21. Fassl J. Pro: Transcatheter Aortic Valve Implantation Should Be Performed With General Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26(4): 733-735.
22. Bagur R., Rodés-Cabau J., Doyle D., et al. Usefulness of TEE as the Primary Imaging Technique to Guide Transcatheter Transapical Aortic Valve Implantation. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2011; 4(2): 115-124.
23. Ree R. M., Bowering J. B., Schwarz S. K.W. Case series: Anesthesia for retrograde percutaneous aortic valve replacement - experience with the first 40 patients. *Can J Anesth* 2008; 55(11): 761-768.
24. Behan M., Haworth P., Hutchinson N., et al. Percutaneous Aortic Valve Implants Under Sedation: Our Initial Experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 1012-1015.
25. Buffon K. A., Augoustides J. G., Cobey F. C. Anesthesia for Transfemoral Aortic Valve Replacement in North America and Europe. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(1): 46-49.
26. Dewhurst A., Rawlings T. Percutaneous valve replacement and repair in the adult: Techniques and anaesthetic considerations. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2009; 20: 155-159.
27. Bergmann L., Kahlert P., Eggebrecht H., et al. Transfemoral aortic valve implantation under sedation and monitored anaesthetic care – a feasibility study. *Anaesthesia* 2011; 66: 977-982.
28. Ruggeri L., Gerli C., Franco A., et al. Anesthetic management for percutaneous aortic valve implantation: an overview of worldwide experiences. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2012; 4(1): 40-46.
29. Перов О.И., Бугровская О.И., Городовикова Ю.А. и соавт. Особенности центральной гемодинамики у пациентов пожилого возраста при общей анестезии севофлураном. *Общая реаниматология* 2011; 7(3): 19-22
30. Dehédin B., Guinot P. G., Ibrahim H., et al. Anesthesia and Perioperative Management of Patients Who Undergo Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Observational Study of General Versus Local/Regional Anesthesia in 125 Consecutive Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(6): 1036-1043.
31. Guarracino F., Landoni G. Con: Transcatheter Aortic Valve Implantation Should Not Be Performed Under General Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26(4): 736-739.
32. Motloch L. J., Rottlaender D., Reda S., et al. Local versus general anesthesia for transfemoral aortic valve implantation. *Clin. Res. Cardiol* 2012; 101(1): 45-53.
33. Yamamoto M., Meguro K., Mouillet G. et al. Effect of Local Anesthetic Management With Conscious Sedation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 111(1): 94-99.

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиангинальное средство. **Показания к применению*.** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы*.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приёма пищи. **Стабильная стенокардия:** Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью*.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** **Противопоказано:** сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон. **Не рекомендуется:** с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации*.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие*.** **Очень часто:** изменения световосприятия (фотопсия). **Часто:** нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. **Нечасто:** ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. **Очень редко:** фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Неуточненной частоты:** обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка*.** **Фармакологическое действие*.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I_f-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Серджик»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)
*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, О.Ю. Нарусов, С.Н. Терещенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

USE OF NEW BIOMARKERS IN RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH HEART FAILURE

V.N. Protasov, A.A. Skvortsov, D.E. Koshkina, O.Y. Narusov, S.N. Tereshchenko

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящен рассмотрению прогностической значимости современных биомаркеров сердечной недостаточности (СН), таких как растворимый ST-2рецептор, межрегиональный фрагмент проадреномедулина (MR-proADM) и копептин. Описаны природа биомаркеров, их участие в патогенезе СН, а также значительный вклад данных биомаркеров в индивидуальную оценку риска больных СН. Особо важно подчеркнуть, что статья суммирует результаты исследований, объясняющих использование мультимаркерного подхода для стратификации риска больных СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркер, стратификация риска, прогноз, мультимаркерный подход, NT-proBNP, растворимый ST2 рецептор, копептин.

ABSTRACT

This review is devoted to consideration of the prognostic significance of new biomarkers of heart failure (HF) such as soluble ST-2, midregional fragment proadrenomedullin (MR-proADM) and copeptin. The biomarkers nature, involvement in the HF pathogenesis and significant contribution of these biomarkers in the assessment of individual risk in patients HF are described. It is particularly important that this review summarizes the results of studies obtained using a multimarker approach for HF risk stratification.

Key words: heart failure, biomarker, risk stratification, prognosis, multimarker approach, NT-proBNP, soluble ST-2, MR-proADM, copeptin.

Сведения об авторах

| | |
|---|--|
| Скворцов Андрей Александрович | д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России |
| Кошкина Дарья Евгеньевна | аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России |
| Нарусов Олег Юрьевич | к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России |
| Терещенко Сергей Николаевич | д. м. н., проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел.: 8-495-414-61-17 |
| Ответственный за связь с редакцией: Протасов Владимир Николаевич | аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, E-mail: ProtavN@mail.ru, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а |

Введение

Сердечная недостаточность (СН) по-прежнему остается одной из самых важных проблем общественного здравоохранения. Широкая распространенность, высокая заболеваемость и смертность, а также растущие экономические из-

держки уже давно вывели данную патологию из рамок сугубо медицинской, в сферу проблем социального значения [1]. Негативная тенденция продолжает сохраняться и на данный момент. Так, например, в США в 2010 году по сравнению с 2000 годом было отмечено увеличение случаев госпитализа-

ций по поводу ХСН в группе пациентов моложе 65 лет с 9,4 до 10,8 на 10 тыс. человек [2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении и диагностике СН, прогноз у декомпенсированных больных остается по-прежнему неблагоприятным и ассоциируется с высокой смертностью. По данным Euro Heart Failure Survey Study (n=2981) риск сердечно-сосудистой смертности в группе декомпенсированных больных в течение первого года составляет 28%. Высоким остается и риск повторной госпитализации в течение 1 и 6 месяцев после выписки и составляет 20% и 50% соответственно [3].

Проблема оценки прогноза у пациентов с СН по-прежнему привлекает пристальное внимание специалистов. Объясняется это, прежде всего, низкой возможностью повлиять на прогноз пациентов с СН в реальной клинической практике, несмотря на использование всех доступных на сегодняшний день средств терапевтического воздействия. Совершенствование системы стратификации риска позволяет надеяться на преодоление сложившейся проблемы, что, в свою очередь, поможет более точно стратифицировать весьма разнородную по своему составу группу пациентов с СН.

Современными требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность. Такая персонализация риска позволит определить наиболее уязвимых пациентов, в отношении которых наиболее оправдана тактика интенсификации терапевтических вмешательств [4].

В последние годы огромное внимание уделяется биомаркерам, как к средствам получения необходимой информации, многие маркеры уже протестированы как риск-стратифицирующие инструменты [5].

На сегодняшний день наибольшую доказательную базу имеет мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Хорошо известно, что повышение концентрации натрийуретических пептидов (НП) напрямую связано с гемодинамическим стрессом. У больных с сердечной недостаточностью высокий уровень НП при выписке, является жестким независимым маркером неблагоприятного прогноза - смерти и повторного обращения по поводу декомпенсации ХСН [6,7].

В современной практике BNP и NT-proBNP нашли широкое применение. Это связано с тем, что они обладают высокой диагностической способностью, а также хорошо коррелируют с неблагоприятным прогнозом, как в группе декомпенсированных, так и стабильных больных ХСН. По данным исследования ICON, которое является наиболее ранним протоколом с NT-proBNP, была установлена его высокая чувствительность и специфичность (68% и 72% соответственно) в отношении краткосрочной (76-ти дневной) смертности у декомпенсированных больных. В том же исследовании была выявлена его высокая отрицательная прогностическая значимость, составлявшая 96% [8].

Несмотря на это, натрийуретические пептиды все же далеки от понятия идеального маркера. Лимитирующими факторами являются относительно низкая стабильность молекулы BNP, широкая биологическая вариабельность, которая характерна как для BNP, так и для NT-proBNP, большой диапазон так называемой «серой зоны», а так же влияние возрастных и гендерных особенностей, массы тела. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с диагностированной ХСН может послужить причиной их ошибочной стратификации в группу более высокого риска, что объясняется повышением данных

маркеров при многих заболеваниях. Так, например, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма у пациентов без сердечной недостаточности (СН) может быть причиной гипердиагностики СН в 12% случаев, пневмония/бронхит – 12%, ОКС – 12%, аритмия/брадикардия – 8%, рак легкого – 8%, ТЭЛА – 3% и т.д. [9]. В этой связи система стратификации риска, основанная лишь на этих параметрах, остается недостаточно точной, что и объясняет растущее внимание к роли других циркулирующих биомаркеров, таким как растворимый ST2-рецептор, межрегиональный проаденомедуллин, тропонин, копептин, галектин-3 и другие.

В этом отношении многомаркерная стратегия представляет большой интерес в связи с потенциально более широкими возможностями в стратификации риска больных ХСН. Многомаркерный подход оправдан необычайной сложностью и многогранностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе патофизиологии ХСН, что, естественно, не может быть объективно отражено каким-то одним, даже наиболее «универсальным» маркером. В то же время, комбинированное использование нескольких параметров способно более точно отражать ключевые звенья патогенеза, а следовательно, и течение заболевания у каждого конкретного пациента.

Однако на сегодняшний день вопросов по данной проблеме существует больше, чем ответов. Будет ли иметь реальное преимущество использование многомаркерной панели? Будет ли прогностическая значимость комбинации маркеров превышать информативность каждого из них в отдельности, и, в какой степени? Сколько маркеров, а главное, какая именно их комбинация наиболее оптимальна для оценки прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью? Будет ли оправдан такой подход с экономической точки зрения?

В настоящем обзоре проведен анализ исследований с использованием многомаркерного подхода, с оценкой роли наиболее новых и, на наш взгляд, интересных биомаркеров в решении проблемы стратификации риска у пациентов с СН. Параллельно этой статье выходит еще один наш обзор, посвященный роли маркеров повреждения (высокочувствительный тропонин, и нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин) у больных ХСН, которые так же могут быть использованы в стратификации риска при применении многомаркерной стратегии.

Растворимый ST2-рецептор

Одним из относительно недавних концептуальных достижений в плане понимания патогенеза СН стало осознание того, что такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α и ИЛ-1, могут влиять на прогрессирование ремоделирования сердца у больных ХСН. Так же существует большое количество доказательств, как клинических, так и экспериментальных, свидетельствующих о важной роли воспалительных процессов в прогрессирующем снижении сократительной способности миокарда при СН [10].

Традиционно считалось, что провоспалительные цитокины вырабатываются иммунной системой, однако, проведенные исследования показали наличие локальной продукции ряда цитокинов в миокарде, в том числе и в кардиомиоцитах (КМЦ), в ответ на различные формы повреждения сердца. Первичная роль этих молекул состоит в восстановлении поврежденного миокарда. Однако сочетание высоких концентраций цитокинов и длительного воздействия на ткани сердца может приводить к развитию СН. Они инициируют повреждение КМЦ,

не мышечных клеток, а так же изменения в миокардиальном внеклеточном матриксе [11].

Ранее сделанный вывод о том, что уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с СН повышен и прямо коррелирует с неблагоприятным исходом [12] вызвал интерес к дальнейшему изучению роли цитокинов и их рецепторов при СН. Система интерлейкинов является ведущим звеном, принимающим участие в процессах воспаления. В то же время активностью определенных звеньев этой системы отражает степень иммунного ответа.

ST2-рецептор является членом рецептор-подобных протеинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1, [13,14]. Известно о двух изоформах ST2-рецептора - трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2). Лигандом для обоих изоформ рецептора служит цитокин ИЛ-33. Экспрессия гена sST2-рецептора значительно увеличивается в фибробластах и КМЦ, подвергшихся механической деформации [15]. Аналогичные изменения происходят и с ИЛ-33, повышенная концентрация которого выявляется в условиях миокардиального стресса [16].

Теоретическая концепция кардиопротективной роли ST2-рецептора заключается в том, что перегрузка давлением способствует повышенному синтезу ИЛ-33, который в свою очередь через механизм лиганд-рецепторного взаимодействия с ST2L оказывает защитное действие, выражающееся в сдерживании процессов гипертрофии и фиброза миокарда. В противоположность ST2L, активация sST2-рецептора не обладает кардиопротективным эффектом, в виду того, что последний не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного доменов [17], способных индуцировать какой-либо биологический эффект. Предполагается, что сигнализация ST2L/sST2 - ИЛ-33 играет важную роль в регуляции ответа миокарда на биомеханическую перегрузку [18-21]. В этом сложном процессе ST2-рецептор, реализует механизм иммунологической толерантности, внося тем самым вклад в формирование тканевого ответа на воздействие ИЛ-33. При увеличении концентрации ST2-рецептора происходит изменение внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению фиброза, прогрессированию гипертрофии и/или дилатации полостей сердца, и, в итоге, к снижению сократительной способности миокарда.

В наиболее ранних клинических исследованиях было доказано, что сывороточный уровень ST2-рецептора значительно увеличивается в ранние сроки после острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, стабильной и декомпенсированной ХСН. Так же была выявлена обратно пропорциональная зависимость между уровнем ST2-рецептора и фракцией выброса левого желудочка у больных с перенесенным ИМ [15].

Уже на первых этапах клинического изучения, исследователями было обращено внимание на наличие связи между сывороточным уровнем ST2-рецептора и неблагоприятным исходом у пациентов с ХСН [22, 23]. С этого момента о ST2-рецепторе стали говорить как о новом прогностическом маркере СН. Mueller T. с соавт. в 2008 году опубликовали результаты небольшого протокола годичного наблюдения за группой пациентов (n=137), поступивших в стационар с острой декомпенсацией ХСН. Результаты данного исследования подтвердили выдвинутое ранее предположение о связи между повышенной концентрацией ST2-рецептора и риском смерти от любых причин у больных тяжелой ХСН. С этого момента ST2-рецептор был признан независимым маркером смертности пациентов с СН.

Несколько позже были предоставлены данные более крупного проспективного протокола Rehman SU, Mueller T. с коллегами, целью которого было изучение характеристик рецептора интерлейкина семейства ST2 у пациентов с острой СН. В исследовании приняли участие 346 пациентов, поступивших с симптомами острой СН в отделение неотложной помощи [24, 25]. В ходе проведенного анализа была выявлена умеренная корреляция между концентрацией ST2-рецептора и такими классическими факторами, как тяжесть СН, фракция выброса левого желудочка, клиренсом креатинина, концентрацией BNP, NT-proBNP и СРБ. Помимо этого, в исследовании была показана прямо пропорциональная зависимость смертности больных с СН от роста концентрации ST2-рецептора. Уровень ST2-рецептора был значительно выше у пациентов, которые умерли в течение 1 года наблюдения, по сравнению с пациентами, которые оставались живы к концу периода наблюдения (0,87 нг/мл и 0,40 нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Независимо от наличия различных клинических и биохимических предикторов (включая BNP, NT-proBNP и СРБ), в многомерной модели Кокса ST2-рецептор сохранял свою прогностическую значимость, причем в равной степени у пациентов с СН с сохраненной и нарушенной систолической функцией левого желудочка. Важно, что комбинированное использование ST2-рецептора и BNP повышает прогностическую ценность этих биологических пептидов в сравнении с их раздельным определением, и 1-летняя смертность была максимальной у пациентов, имевших наиболее высокие значения концентраций обоих биомаркеров (42% против 28% во всей группе, $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность для ST2-рецептора в ходе данного исследования составили 72% и 56% соответственно, положительная прогностическая ценность 39%, но отрицательная прогностическая значимость достигала 96% (при использовании пороговой точки 0,20 нг/мл).

Необходимо отметить, что концентрация ST2-рецептора у больных не зависела от этиологии СН (ишемической и не ишемической), возраста пациентов и массы тела. Данный факт придает еще большую ценность данному параметру, так как повышает надежность его определения в условиях реальной клинической практики.

Позднее, Boisot S с соавт., в своем исследовании продемонстрировали, что измерение концентрации ST2-рецептора в динамике за время госпитализации определяет последующий риск смерти у больных декомпенсированной ХСН (n=150) [26]. Согласно результатам данного протокола 90-дневный риск смерти больных ХСН был значительно меньше у пациентов со снижением концентрации ST2-рецептора на 15,5% и более за время лечения по сравнению с остальными пациентами - 7% против 33% соответственно. При этом прогностическая значимость ST2-рецептора в данном исследовании не зависела от концентраций BNP и NT-проМНП.

С нашей точки зрения важным является тот факт, что, несмотря на относительно небольшую выборку пациентов в проведенных клинических протоколах, все их результаты свидетельствовали о роли ST2-рецептора как независимого предиктора неблагоприятного прогноза у больных с декомпенсированной СН.

Необходимо отметить, что приведенные выше результаты клинических протоколов касались пациентов с тяжелой декомпенсированной или острой СН, что в свою очередь не позволяло экстраполировать данные этих исследований на основную популяцию пациентов с симптомами стабильной

ХСН. В этом отношении прояснить ситуацию помогает калифорнийское исследование, опубликованное в 2010 году Logi B.D., с соавт. [27]. В нем приняло участие 588 амбулаторных пациентов с СН. Целью исследования являлось определение взаимосвязи между уровнем ST2-рецептора и структурно-функциональным состоянием миокарда. В этом исследовании, как и в ранее опубликованных результатах Rehman SU и Ky B, было подтверждено, что сочетание повышенных концентраций ST2-рецептора и BNP имело большую прогностическую значимость по сравнению со случаями повышения активности лишь одного маркера. Так, у пациентов, имевших одновременное увеличение концентрации и ST2 и BNP, риск 1-летней смертности (11%) был соответственно в 2,6 и в 5,5 раза выше по сравнению с повышением активности только одного из этих маркеров (5%) или нормальными значениями указанных пептидов (2%).

Кроме того, впервые была выявлена прямая корреляция между уровнем ST2-рецептора и увеличением правых отделов сердца и систолическим давлением правого желудочка. Результаты данного исследования, во-первых, продемонстрировали высокую значимость повышения концентрации ST2-рецептора в прогнозировании 1-летней смертности (отрезное значение в данном исследовании составило 28,25 нг/мл), во-вторых, подчеркнули дополнительное преимущество совместного определения концентрации ST2-рецептора и BNP перед раздельным измерением активности этих маркеров.

Наиболее крупным исследованием по изучению предсказующей значимости уровня ST2-рецептора при стабильном течении ХСН, является исследование Ку В. и соавт., выполненном при длительном наблюдении за амбулаторными больными (n=1141) [28]. Как и в предыдущем исследовании, была доказана высокая диагностическая значимость ST2-рецептора при ХСН, и комбинированное измерение концентраций ST2-рецептора и NT-proBNP оказалось на 14,9% (p=0,017) более информативным для определения риска, в отличие от раздельного определения этих маркеров.

Относительно недавно опубликованы результаты исследования, в ходе которого проводилось прямое сравнение долгосрочной прогностической значимости ST2-рецептора и галектина-3, у пациентов со стабильным течением СН. Согласно результатам исследования ST2-рецептор превзошел «конкурента» и продемонстрировал независимую связь с сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,25 [95% ДИ 1,05-1,53], p=0,014) [29]. Более того, в отличие от галектина-3, включение ST2-рецептора в полную модель, с поправкой на смертность от всех причин, сопровождалось достоверным улучшением точности прогноза больных ХСН.

Межрегиональный проадреномедуллин

Адреномедуллин (ADM) представляет собой пептид из 52 аминокислот, имеющий шестичленную кольцевую структуру, что позволяет его относить к семейству кальцитонина. Пептид открыт Kitamura в 1993 году при изучении экстракта феохромоцитомы человека. В последующем высокий уровень иммуноактивности адреномедулина был обнаружен в предсердиях, надпочечниках и гипофизе. В желудочках сердца, почках, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, фибробластах, адипоцитах также определяется активность данного биомаркера, однако она выражена в меньшей степени [30, 31]. ADM обладает мощным вазодилатирующим, инотропным и натрийуретическим эффектом. Синтез пептида увеличивается

при перегрузке левого желудочка объемом и росте давления наполнения сердца [32]. Доказано, что плазменная концентрация ADM повышается при ССЗ и СН, а степень его повышения прямо пропорциональна тяжести заболевания [33-37]. Появляются все более убедительные данные, свидетельствующие о том, что адреномедуллин играет компенсаторную роль при СН, устраняя негативное влияние длительной чрезмерной активации вазоконстрикторных систем, принимающих участие в патогенезе СН. Эффект применения адреномедулина при СН в клинике и в эксперименте носил дозозависимый характер и сопровождался снижением уровня артериального давления и давления наполнения левого желудочка, увеличением сердечного выброса, улучшением функции почек, а так же снижением активности альдостерона плазмы [30].

Определение концентрации ADM и его широкое клиническое применение затруднено вследствие биологической неустойчивости молекулы в плазме крови, - период полураспада его составляет около 22 минут. В этой связи было необходимо разработать иммунологические стабильные анализы, эквивалентно связанные с синтезом адреномедулина [38-40]. Одним из них является межрегиональный фрагмент молекулы проадреномедулина - MR-proADM, пептид с последовательностью из 45 – 92 аминокислот. В отличие от адреномедулина молекула MR-proADM более стабильная, что облегчает её определение в крови и упрощает клиницистам получение необходимой информации.

Необходимо заметить, что доказательная база по ADM в отношении пациентов с СН начала формироваться с середины 90х годов XX века. В этих ранних исследованиях было доказано, что ADM, как биомаркер, обладает не только высокой диагностической значимостью, но также является независимым прогностическим маркером у пациентов с острой и хронической СН [41-43]. Несколько позднее Gegenhuber и соавт. показали, что MR-proADM, независимо от возраста, наличия/отсутствия гипотонии, почечной недостаточности, систолической дисфункции ЛЖ, является маркером однолетней смертности от любых причин у пациентов с острой декомпенсацией СН, по своей силе сопоставимым с BNP [44].

Продолжающиеся научные изыскания в отношении MR-proADM поставляли все новые и новые интересные данные по его прогностической значимости. Так, в опубликованных в 2007 году Potocki с соавт. результатах проспективного исследования по изучению роли MR-proADM у пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи с симптомом острой одышки, была выявлена прямая зависимость между уровнем MR-proADM и 30-дневной смертностью. В группе исследуемых преимущественно оказались пациенты высокого сердечно-сосудистого риска с острой декомпенсацией СН (54%), имеющие в анамнезе ИБС, СД, гипертоническую болезнь, нарушенную функцию почек. Помимо пациентов с СН в эту группу входили такие нозологии как ХОБЛ (20%), пневмония (11%), ТЭЛА (3%), канцероматоз легких (2%), гипервентиляционный синдром (2%) и другие (8%). Прогностическая точность определения активности MR-proADM в данном исследовании превышала по точности BNP (чувствительность 81% и 63% соответственно (p=0,009)) и NT-proBNP (76% (p=0,38)). Этот факт интересен тем, что новый маркер сохранял высокую чувствительность к риску развития смерти в течение года наблюдения на достаточно разнородной когорте пациентов, объединенных остро возникшей одышкой. Прогностическая значимость MR-proADM в этом исследовании не

зависела от концентрации НУП, а одновременное включение в модель и MR-proADM и NT-proBNP позволило исследователям более точно стратифицировать риск пациентов с острой одышкой независимо от её этиологии [45].

Данные Potocki были полностью подтверждены в проведенном несколько позднее исследовании BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) [46]. Это одно из крупнейших на сегодняшний день, международное, многоцентровое исследование, включавшее 1641 пациентов. В это исследование также были введены больные, поступавшие в отделения неотложной помощи с острой одышкой различной этиологии. В данном исследовании MR-proADM в концентрации 1,985 нмоль/л, по своей чувствительности, превзошел все известные клинические факторы риска при СН, так же как и такие современные биохимические эталоны как BNP и NT-proBNP по способности предопределять риск смерти от всех причин у пациентов с ОН в течение ближайших 90 и, что особенно важно, ближайших 30 дней после госпитализации (74% против 62% и 64% соответственно, $p < 0,00001$). В очередной раз исследователям удалось показать очевидное преимущество добавления MR-proADM к существующим прогностическим моделям, что сопровождалось почти 10% реклассификацией и перераспределением пациентов между группами риска и значительно увеличивало ценность прогноза. Данное исследование было так же интересно и тем, что впервые была предпринята попытка серийного определения концентрации MR-proADM и его использование в качестве суррогатного маркера эффективности проводимой терапии. Однако эти результаты требуют отдельного обсуждения и выходят за рамки обозначенной темы.

Копептин

В последние годы значительно вырос исследовательский интерес к казалась бы, уже хорошо изученному звену системы нейрогормональной регуляции (НГР) – каскаду пептидов вазопрессина. Повышенное внимание к системе вазопрессина в первую очередь было обусловлено открытием нового инструмента, отражающего активность данной системы у больных с сердечно-сосудистой патологией. Этим новым инструментом является Копептин – С-концевой фрагмент провазопрессина. Он представляет собой гликозилированный полипептид, состоящий из 39 аминокислот. Синтез данного пептида происходит в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса в эквивалентных концентрациях с провазопрессином. Использование вазопрессина и провазопрессина в широкой клинической практике затруднено в связи с быстрым периодом их деградации, даже в условиях *in vitro* при температуре -20°C [47]. В то же время, появление нового стабильного анализа позволяет использовать его в качестве суррогатного маркера вазопрессина, и предвещает широкое применение этого биомаркера не только в научной, но и клинической практике.

За относительно непродолжительное время для копептина была сформирована достаточная доказательная база, которая демонстрирует возможность данного маркера в предоставлении дополнительной ценной информации при определении прогноза больных ХСН.

Исследования, проведенные при ХСН убедительно доказали, что повышение концентрации копептина значительно ухудшает долгосрочный прогноз пациентов [48, 54]. Stoiser и соавт. при длительном наблюдении больных с тяжелой СН

после выписки из стационара впервые показали, что копептин является отличным предиктором неблагоприятного прогноза у больных ХСН [48]. Его предсказующее значение в отношении риска смерти и достижении комбинированной конечной точки (смерть/госпитализация из-за ХСН) оказалось выше, чем у BNP. Однако концентрация BNP имела более высокую чувствительность в определении риска повторной госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности.

Несколько позднее Gegenhuber A. с соавт., в исследовании, выполненном у 137 пациентов с симптомами декомпенсации СН, попытались сравнить прогностическую значимость BNP и новых маркеров: копептина, MR-proADM и MR-проПНП. Анализ результатов показал равную прогностическую ценность всех четырех анализируемых маркеров ($p < 0,001$). Тем не менее, в многофакторном анализе повышение плазменных концентраций именно этих «новых» маркеров в большей мере предопределяло риск смерти пациентов в течение года наблюдения, в сравнение с BNP [49].

В исследовании Neuhold S. было проведено тестирование прогностической значимости копептина на более разнородной выборке пациентов с ХСН (NYHA I-IV ФК), при прямом сравнении с натрийуретическими пептидами [50]. В этом клиническом испытании на основании концентрации копептина, ранжированного по квартилям, все пациенты были разбиты на 4 группы ($< 5,75$ пмоль/л, $5,75-11,2$ пмоль/л, $11,3-21,7$ пмоль/л, и $> 21,7$ пмоль/л). Причем выживаемость больных в этом исследовании напрямую зависела от степени активации данного биомаркера, а прогностическая ценность определения копептина оказалась выше, чем BNP и NT-proBNP. В дальнейшем, полученные в этом исследовании данные были практически полностью подтверждены исследованием Voors A.A. с соавторами [51].

Комбинированное использование копептина с другими биомаркерами способно повысить точность прогностической информации. В исследовании Tentzeris I с соавт., выполненном у пациентов ($n=172$) со стабильным течением ХСН, изучалась прогностическая значимость копептина и высокочувствительного тропонина-Т при длительном наблюдении [52]. Анализ выживаемости убедительно продемонстрировал, что концентрация каждого из маркеров по отдельности хорошо коррелировала с достижением пациентами основной конечной точки. Важно отметить, что комбинированный анализ значений данных маркеров был в значительной степени связан с неблагоприятным исходом и не зависел от значений NT-proBNP (95% ДИ $p < 0,001$). В опубликованном позднее Шведском исследовании изучалось совместное применение копептина и NT-proBNP в качестве прогностических маркеров у пожилых пациентов с СН [53]. В этом исследовании Alehagen U с соавт., за период наблюдения в течение 13 лет показали, что использование комбинации копептина и NT-proBNP с большей вероятностью предопределяет риск смерти от всех причин, по сравнению с отдельным использованием данных маркеров. Таким образом, результаты целого ряда проведенных за последние годы клинических испытаний обосновывают потенциальную значимость копептина в качестве прогностического маркера у больных с ХСН.

Многомаркерный подход при стратификации риска больных ХСН

Парадигма одновременного измерения нескольких биомаркеров, заключается в том, что добавление второго и каждого последующего отобранного маркера в общую модель сопровождается повышением точности прогноза.

Одним из ранних опубликованных протоколов, в основу которого был положен данный подход, был выполнен Ishii J с соавт. В исследование было введено 98 декомпенсированных пациентов III-IV ФК ХСН [55]. При длительном наблюдении классическая комбинация маркеров BNP и тропонина-Т показала себя с наилучшей стороны в качестве предиктора сердечной смерти ($p < 0,05$) и сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,01$). Позднее, аналогичные данные в отношении способности этой комбинация (HS-TnT и NT-proBNP) предопределять прогноз больных ХСН были продемонстрированы в исследовании Marta de Antonio при обследовании амбулаторных пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [56].

Следует отметить, что результаты не всех исследований выявили закономерность между количеством включенных в анализ маркеров и увеличением точности прогноза больных ХСН [57-58]. Тем не менее, выводы большинства классических клинических испытаний, выполненных в этом направлении имеют положительные и сопоставимые между собой результаты.

В ретроспективный анализ исследования BASEL (The B-Type natriuretic peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation), в панель маркеров были включены BNP, тропонин-I и СРБ. При длительном наблюдении была выявлена прямая корреляция между увеличением числа и концентрации определяемых биомаркеров, и риском повторной госпитализации и смерти больных СН [59].

Похожим, но не менее интересным является крупное исследование MARKED (Multi mARKeR Emergency Dyspnea), целью которого было определение прогностической значимости многомаркерной стратегии в оценке риска больных с остро возникшей одышкой [60]. Данное исследование интересно тем, что, во-первых, оно отвечает всем критериям мультимаркерного подхода, во-вторых, был использован широкий спектр панели маркеров, отражающий основные патофизиологические звенья СН (HS-CRP, HS-TnT, Cys-C, NT-proBNP, Gal-3). В группе наблюдения ($n=603$) большинство пациентов имели факторы сердечно-сосудистого риска [гипертония (70%), СД (29%)], практически у 50% ранее была диагностирована ИБС и более чем у одной трети пациентов в анамнезе регистрировались симптомы СН. В 57% случаев причиной одышки являлась декомпенсация симптомов СН. Согласно полученным результатам была выявлена высокая связь между повышением концентрации всех изучаемых маркеров и 90-дневной смертностью пациентов с симптомами остро возникшей одышки. Пограничными значениями в этом исследовании были выбраны следующие концентрации маркеров: NT-proBNP - 4500 пг/мл, HS-TnT - 0,04 мкг/л, Cys-C - 1,125 мг/л, высокочувствительный С-реактивный белок - 25 мг/л и галектин-3 - 25 мкг/л. Принципиально важной находкой этого клинического испытания явился тот факт, что введение в модель оценки прогноза пациентов каждого последующего маркера параллельно росту его концентрации наблюдалось увеличение риска смерти больных за 90 дней наблюдения: 0,7%, 4,5%, 10,4%, 25,2%, 49,1% соответственно при повыше-

нии одного, двух, трех, четырех и пяти биомаркеров ($p < 0,001$). Данная тенденция прослеживалась и при более длительном периоде наблюдения, и через 1 год после госпитализации риск смерти пациентов с остро возникшей одышкой составлял соответственно 6,8%, 11,5%, 23,2%, 45,5% и 61,8% ($p < 0,001$).

Подводя итог, хочется в очередной раз обратить внимание на важность и актуальность темы, обозначенной рамками представленного обзора. Необходимо отметить, что на сегодняшний день ценность многих современных маркеров для стратификации риска больных ХСН по-прежнему остается нерешенным вопросом и требует дальнейшего изучения. Накопленный мировой опыт в настоящее время основывается лишь на результатах отдельных и по современным меркам сравнительно небольших клинических испытаний, в которых были изучены различные по своему набору многомаркерные панели. Вследствие такой неоднородности, как по составу маркеров, так и по оцениваемым конечным точкам, приведенные выше результаты протоколов сложно сопоставимы между собой и не позволяют на сегодняшний день до конца определить идеальный состав маркеров неблагоприятного прогноза. К тому же в разных исследованиях авторы использовали различные отрезные значения концентраций маркеров, полученных в ROC анализе для генеральной совокупности каждого конкретного исследования. Поэтому, на данный момент, не существует рекомендованного порога концентрации для рассмотренных в статье маркеров, который бы имел тесную доказанную связь с риском того или иного исхода. Для решения этого вопроса необходимо проведение масштабного клинического испытания с тщательно отобранной панелью биомаркеров.

Однако, несмотря на невысокую статистическую мощь проведенных на сегодняшний день исследований, есть все основания полагать, что применение в клинической практике многомаркерного подхода обоснованно и оправдано. Остается все меньше сомнений в том, что использование «мультимаркера» предоставляет информацию, по своей ценности выходящую за пределы возможности одномаркерной стратегии оценки риска у пациентов кардиологического профиля в целом и СН в частности. На наш взгляд, ключевым преимуществом использования данной стратегии является своевременное выявление больных высокого и крайне высокого риска развития различных неблагоприятных СС событий, нуждающихся в наиболее активной персонализированной терапевтической тактике наблюдения и лечения.

1. 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(3): 121–181.
2. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for Congestive Heart Failure: United States, 2000–2010. *NCHS Data Brief* . 2012; 108 (10):1-8.
3. Manzano-Fernández S1, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, et al. Complementary Prognostic Value of Cystatin C, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1753–1759.
4. Ginnessi D. Multimarker approach for heart failure management: Perspectives and limitations. *Pharmacological Research* 2011;64 11–24.
5. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148–2159.
6. Logeart D., Thabut G., Jourdain P. et al. Predischarge B type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re admission after decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:635—641.
7. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A., Yusuf S. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart.* 2006;27:65—75.
8. Januzzi, J.L., van Kimmenade, R., Lainchbury, J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27(3):330-7.
9. Van Kimmenade, R.R.J., Pinto, Y.M., Bayes-Genis, A. et al. Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:386-90.
10. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure—the whys and wherefores. *Heart Fail Rev* 2006;11:83–92.
11. Mann DL: Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-998.
- 12 Deswal A. Petesen NJ, Feldman AM, et al: Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-2059.
13. Yanagisawa K, Tsukamoto T, Takagi T, et al. Murine ST2 gene is a member of the primary response gene family induced by growth factors. *FEBS Lett* 1992;302:51-53.
14. Kieser A, Goodnight J, Kolch W, et al. Identification of the primary growth response gene, ST2/T1, as a gene whose expression is differentially regulated by different protein kinase C isozymes. *FEBS Lett* 1995;372:189-193.
15. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–2966.
16. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–490.
17. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538-1549.
18. Diez J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:209–216.
19. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997;59:551–571.
20. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2002;91:1103–1113.
21. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:58–60.
22. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:2186–2190.
23. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003;107:721–726.
24. Januzzi JL Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948–954.
25. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606–612.
26. Boissot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, Maisel AS, Fitzgerald RL. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail* 2008;14:732–738.
27. Lori B.D., Clopton P., Iqbal N: Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *American Heart Journal* 2010;160:721–728.
28. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, Dries D, Tang WH, Wu AH, Fang JC, Boxer R, Sweitzer NK, Levy W, Goldberg L, Jessup M, Cappola TP. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;4:180–187.
29. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J et al, Head-to-head comparison of two myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 vs. Galectin-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):158-66.
30. Nakamura M, Yoshida H, Makita S, et al: Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 95: 1214-1221.
31. Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, et al: Adrenomedullin and heart failure. *Regul Pept* 2003;112:51-60.
32. Jogasaki M, Burnett JC Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci* 2000;66:855–872.
33. Jogasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996;97:2370–2376.
34. Von Haehling S, Filippatos GS, Parassotiriou J, et al. Mid-

- regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:484–491.
35. Masson S, Latini R, Carbonieri E, et al., on behalf of the GISSI-HF Investigators. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:338–347.
 36. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patient with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem* 2010;43:714–719.
 37. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger G, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional proA-type natriuretic peptide, mid-regional proadrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Failure* 2007;13:42–9.
 38. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25:1369–1372.
 39. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005;51:1823–1829.
 40. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S. KRYPTOR®. *Clin Biochem* 2009;42:725–728.
 41. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–1929.
 42. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37:1781–87.
 43. Pousset F, Masson F, Chavirovskaia O et al: Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1009–1914.
 44. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B et al: Comparative evaluation of b-type natriuretic peptide, mid-regional pro-a-type natriuretic peptide, mid-regional proadrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patient with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:42–49.
 45. Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T et al: Mid-regional pro-adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptide in the risk stratification of patient with acute dyspnea: on observation study. *Crit Care.* 2009;13:122.
 46. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al: Midregion Prohormone Adrenomedullin and Prognosis in Patients Presenting With Acute Dyspnea: Results From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2062–2076.
 47. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3973–3978.
 48. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36(11):771–778.
 49. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007;13(1):42–49.
 50. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):266–272.
 51. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009;30:1187–1194.
 52. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(7):726–733.
 53. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* 2011;305(20):2088–2095.
 54. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. *Clin Chem* 2010;56(1):121–126.
 55. shii J, Nomura M, Nakamura Y, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:691–695.
 56. Marta de Antonio, Josep Lupon, Amparo Galan, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J* 2012;163:821–828.
 57. Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, Lennon L, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(1):56–64.
 58. Dunlay S M., Gerber Y, Weston S.A., et al. Prognostic Value of Biomarkers in Heart Failure Application of Novel Methods in the Community. *Circ Heart Fail.* 2009;2:393–400.
 59. Christ M, Laule K, Klima T, et al. Multimarker strategy for risk prediction in patients presenting with acute dyspnea to the emergency department. *International Journal of Cardiology* 2008;126:73–78.
 60. Luc W. Eurlings, Sandra Sanders-van Wijk, Roland van Kimmenade et al., Multimarker Strategy for Short-Term Risk Assessment in Patients With Dyspnea in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1668–1677.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | ДАТА | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|--|-----------------------|----------------------------------|---|
| Декабрь 2014 г. | | | |
| II Всероссийский Конгресс по Легочной Гипертензии | 11.12.2014-12.12.2014 | Москва, Россия | http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-2014 |
| 2nd World Congress of Clinical Lipidology | 05.12.2014-07.12.2014 | Vienna, Austria | http://www.clinical-lipidology.com/ |
| Январь 2015 г. | | | |
| 20th International AF Symposium – 2015 | 08.01.2015-10.01.2015 | Orlando, FL, United States | http://afsymposium.com/ |
| At The Leading Edge: New Frontiers in Pulmonary Hypertension and ECMO 2015 | 08.01.2015-08.01.2015 | New York City, NY, United States | http://columbiasurgerycme.org/event_ecmo_20150108.html |
| The Best of EuroEcho-Imaging 2014 | 09.01.2015-09.01.2015 | Online, France | http://www.escardio.org/education/eLearning/webinars/echocardiography/Pages/highlights2014.aspx |
| 9th International Conference Acute Cardiac Care 2015 | 18.01.2015-20.01.2015 | Tel Aviv, Israel | http://www.isas.co.il/cardiac-care2015/?hit=wca |
| 6th Asia PCR Singapore Live 2015 | 22.01.2015-24.01.2015 | Suntec City, Singapore | http://www.asiapcr.com/ |
| Advances In Nuclear Cardiology & Cardiac CT: 30th Annual Case Review With The Experts 2015 | 23.01.2015-25.01.2015 | Los Angeles, CA, United States | http://www.cedars-sinai.edu/Education/Continuing-Medical-Education/Courses/2015-Advances-in-Nuclear-Cardiology--Cardiac-CT-30th-Annual-Case-Review-with-the-Experts-with-101-Evidence-based-Cases.aspx |
| Highlights of the International Congress on Thrombosis | 29.01.2015-31.01.2015 | Sharm El-Sheikh, Egypt | http://www.geyseco.es/ict2015/ |
| CardioRhythm 2015 | 30.01.2015-01.02.2015 | Hong Kong, Hong Kong | http://www.cardiorhythm.com/?hit=wca |

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | ДАТА | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|---|-----------------------|-------------------------------|---|
| Февраль 2015 г. | | | |
| VI ежегодная международная конференция «Гибридные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний» | 02.02.2015-03.02.2015 | Москва, Россия | http://www.michs.info/ru/ |
| 22nd Annual Arrhythmias & the Heart: A Cardiovascular Update 2015 | 02.02.2015-06.02.2015 | IKoloa, HI, United States | http://www.mayo.edu/cme/hicardiacupdate |
| The 11th Meeting of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Disease | 04.02.2015-06.02.2015 | TelAviv, Israel | http://www.cardio-israel.com/ |
| International Stroke Conference 2015 | 11.02.2015-13.02.2015 | Nashville, TN, United States | http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/International-Stroke-Conference_UCM_316901_SubHomePage.jsp |
| Advanced Invasive Cardiac Electrophysiology | 12.02.2015-14.02.2015 | Sophia Antipolis, France | http://www.escardio.org/education/live-events/courses/heart-rhythm/advanced-invasive-cardiac-electrophysiology/Pages/welcome.aspx?hit=wca |
| 20th Annual Cardiology at Cancun: Topics in Clinical Cardiology 2015 | 23.02.2015-27.02.2015 | Cancun, Mexico, United States | http://www.mayo.edu/cme/cvtopics2015 |
| Resistant Hypertension Course | 26.02.2015-28.02.2015 | Berlin, Germany | http://www.escardio.org/communities/EAPCI/congress-meetings/Pages/resistant-hypertension-course.aspx?hit=wca |

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | ДАТА | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|---|-----------------------|------------------------------|---|
| Март 2015 г. | | | |
| Primary Care: ECG and Arrhythmia Interpretation w/ Focus on a Clinical Approach 2015 | 08.03.2015-15.03.2015 | Galveston, TX, United States | http://www.continuingeducation.net/coursedescription.php?topic=ECG_CME_Cruise_Caribbean_March_2015 |
| 22nd Annual Echocardiographic Workshop on 2-D and Doppler Echocardiography at Vail 2015 | 09.03.2015-12.03.2015 | Vail, CO, United States | http://www.mayo.edu/cme/cardiovascular-diseases-2015R838 |
| American College Of Cardiology 64th Annual Scientific Session & Expo 2015 (ACC 2015) | 14.03.2015-16.03.2015 | San Diego, CA, United States | http://accscientificsession.cardiosource.org/ACC.aspx |
| XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония–2015» | 18.03.2015-20.03.2015 | Кемерово, Россия | http://www.gipertonik.ru/kongress-18-mart-20-mart-2015 |
| Cardiac Pacing, ICD and Cardiac Resynchronisation | 19.03.2015-21.03.2015 | Vienna, Austria | http://www.escardio.org/education/live-events/courses/heart-rhythm/cardiac-pacing-ICD/Pages/cardiac-pacing.aspx?hit=wca |
| 83rd European Atherosclerosis Society (EAS) Congress 2015 | 22.03.2015-25.03.2015 | Glasgow, United Kingdom | http://www.isas.co.il/cardiac-care2015/?hit=wca |
| Четвертый Международный форум кардиологов и терапевтов | 24.03.2015-23.03.2015 | Москва, Россия | www.cardioprogress.ru |
| 6th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus (FIXED 2015) | 26.03.2015-29.03.2015 | Berlin, Germany | http://2015.fixedcombination.com/ |

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | ДАТА | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|---|-----------------------|---------------------------------|---|
| Апрель 2015 г. | | | |
| 4th CardioSleep Congress – A Focus on Heart Failure & Sleep Apnea | 10.04.2015-11.04.2015 | Paris, France | http://www.cardiosleep.org/about-us/?hit=wca |
| 19th Tashkent International Healthcare Exhibition TIHE 2015 | 14.04.2015-16.04.2015 | Tashkent, Uzbekistan | http://www.ite-uzbekistan.uz/vis/tihe/rus/index.php |
| Образовательный форум «Российские дни сердца» 2015 | 15.04.2015-17.04.2015 | Москва, Россия | http://scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2015/ |
| The 8th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy | 15.04.2015-18.04.2015 | Berlin, Germany | http://www.comtecmed.com/dip/2015/ |
| Atrial Fibrillation – from atrial extrasystoles to atrial cardiomyopathy | 16.04.2015-17.04.2015 | Stockholm, Sweden | https://akkonferens.slu.se/afsymposium2015/?hit=wca |
| Cardiac MRI & CT | 16.04.2015-18.04.2015 | Cannes, France | http://cardiacmri-ct.medconvent.at/?hit=wca |
| Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2015 | 29.04.2015-02.05.2015 | Abu Dhabi, United Arab Emirates | http://www.apsc2015.com/ |
| ESC Working Groups on Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart Meeting 2015 | 30.04.2015-03.05.2015 | Varenna, Italy | http://www.escardio.org/communities/Working-Groups/myofunction/meetings/Pages/annual-meeitng-2015.aspx?hit=wca |

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | ДАТА | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|----------------------|------|------------------|--------------------|
|----------------------|------|------------------|--------------------|

Май 2015 г.

| | | | |
|--|-----------------------|---------------------------------|---|
| ESC in AbuDhabi | 01.05.2015-02.05.2015 | Abu Dhabi, United Arab Emirates | http://www.escardio.org/congresses/global-activities/Pages/welcome.aspx?hit=wca |
| ICNC 12, Nuclear Cardiology and Cardiac CT | 03.05.2015-05.05.2015 | Madrid, Spain | http://www.escardio.org/congresses/icnc12/Pages/welcome.aspx?hit=wca |
| EuroHeartCare 2015 | 08.05.2015-09.05.2015 | Dubrovnik, Croatia | http://www.escardio.org/congresses/euroheartcare-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca |
| Asia Pacific Cardiorenal Forum | 08.05.2015-09.05.2015 | Sydney, Australia | http://cardiorenal.com.au/ |
| 24th European Stroke Conference (ESC 2015) | 12.05.2015-15.05.2015 | Vienna, Austria | http://www.eurostroke.eu/ |
| Euro PRevent 2015 | 14.05.2015-16.05.2015 | Lisbon, Portugal | http://www.escardio.org/congresses/europrevent-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca |
| Euro PCR 2015 | 19.05.2015-22.05.2015 | Paris, France | http://eventegg.com/europcr-2015/ |
| HeartFailure 2015 | 23.05.2015-26.05.2015 | Seville, Spain | http://www.escardio.org/congresses/heart-failure-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca |

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | ДАТА | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|---|-----------------------|----------------------------|---|
| Июнь 2015 г. | | | |
| 11th Asia Pacific Congress of Hypertension | 04.06.2015-07.06.2015 | Nusa Dua Bali, Indonesia | http://www.apch2015.org/home.do |
| Юбилейная Всероссийская научно–практическая конференция (55 ежегодная сессия РКНПК) «Возможности современной кардиологии» | 09.06.2015-10.06.2015 | Москва, Россия | http://cardioweb.ru/conferentions/item/531-yubilejnaya-vsrossijskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-55-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-vozmozhnosti-sovremennoj-kardiologii |
| Научно-практическая конференция с международным участием "ПРОФИЛАКТИКА 2015" | 11.06.2015-11.06.2015 | Москва, Россия | http://www.cardioprevent.ru/annual-conference/year2015/default.asp |
| Шестой Всероссийский съезд аритмологов | 11.06.2015-13.06.2015 | Новосибирск, Россия | http://vnoa.ru/events/the-sixth-all-russian-congress-of-arrhythmology/ |
| 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 2015 | 12.06.2015-15.06.2015 | Milan, Italy | http://www.esh2015.org/ |
| EHRA EUROPACE-CARDIOSTIM 2015 | 21.06.2015-24.06.2015 | Milan, Italy | http://www.escardio.org/congresses/ehra-europace-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca |
| 42nd International Congress on Electrocardiology– ICE2015 | 24.06.2015-27.06.2015 | Comandatuba, Bahia, Brazil | http://www.electrocardiologyice2015.com.br/index.php?hit=wca |
| Nursing Topics: Arrhythmia Management and EKG Interpretation with Clinical Examples for Nursing 2015 | 27.06.2015-04.07.2015 | Boston, MA, UnitedStates | http://www.continuingeducation.net/coursedescription.php?topic=EKG_Arrhythmia_Nursing_CME_Bermuda_Cruise_June_2015 |

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «Кардиологический Вестник»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила

Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет - чёрный, размер шрифта -14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Титульный лист

(все на русском и английском языках)
должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, ученое звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Резюме

(на русском и английском языках)
должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте

статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется "и соавт." (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращенное название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

Примеры оформления пристатейной литературы:

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.

Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Статья в журнале

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология. 1996. № 4. С. 15-22.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456-460.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается.

**Статьи следует присылать по адресу:
121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15а
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
vestnik@cardioweb.ru**



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



XI ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной гипертонии

**18-20 марта 2015 года
г. Кемерово**

**ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДО 15 ЯНВАРЯ 2015 Г.
WWW.GIPERTONIK.RU**

ЭГИЛОК С

метопролола сукцинат



Снижение смертности и частоты повторного инфаркта¹

¹ Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эгилорк® С.

Активное вещество: метопролола сукцинат. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная ХСН III–IV функциональный класс (ФК) с нарушением систолической функции левого желудочка. Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией. Профилактика приступов мигрени. **Противопоказания.** AV-блокада II и III степеней, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин), синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), феторемиицидоз без одновременного приема альфа-адренергических блокаторов. **Способ применения и дозы.** ЭГИЛОК® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки. **Артериальная гипертензия:** 50–100 мг один раз в сутки. **Максимальная суточная доза при АГ** – 200 мг/сут. **Стенокардия:** 100–200 мг ЭГИЛОК® С один раз в сутки. **Стабильная ХСН с различными клиническими проявлениями и нарушениями систолической функции левого желудочка:** **Стабильная ХСН, II ФК.** Рекомендуемая начальная доза препарата ЭГИЛОК® С первые 2 нед 25 мг один раз в сутки. После 2 нед терапии доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки, и далее может удваиваться каждые 2 нед. Поддерживающая доза для длительного лечения 200 мг препарата ЭГИЛОК® С один раз в сутки. **Стабильная ХСН, III–IV функциональный класс.** Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед 12,5 мг препарата ЭГИЛОК® С (½ таблетки по 25 мг) один раз в сутки. Через 1–2 нед доза может быть увеличена до 25 мг препарата ЭГИЛОК® С один раз в сутки. Затем через 2 нед доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 нед до достижения максимальной дозы 200 мг препарата ЭГИЛОК® С один раз в сутки. **Нарушения ритма сердца.** 100–200 мг один раз в сутки. **Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда.** Целевая доза – 100–200 мг/сут, в один (или два) приема. **Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией:** 100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. **Профилактика приступов мигрени:** 100–200 мг один раз в сутки.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции.



РН: ЛП-001351

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России, 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



На правах рекламы

МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴**
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ** при применении в течение первого часа⁵
- ✓ Сравнимая **ЭФФЕКТИВНОСТЬ** с первичным ЧКВ*⁶



1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation. 2003; 108: 135-142 (Валентин Л, Гольдштейн П, Армстронг П.В. и соавт. Кровообращение. 2003; 108: 135-142). 2. Danchin N, et al. Circulation. 2004; 110: 1909-1915 (Данчин Н. и соавт. Кровообращение. 2004; 110: 1909-1915). 3. Acute Coronary Syndrome Study: 2010 Decision Resources Inc (Исследование по острому коронарному синдрому: Ресурсы решения инж. 2010). 4. Morrison L.J. et al. JAMA. 2000; 283 (20): 2686-2692 (Моррисон Л.Дж. и соавт. Журнал американской медицинской ассоциации. 2000; 283: 2686-2692). 5. Verheugt F.W.A. et al. Eur Heart J. 2006; 27: 901-904 (Верхегт Ф.В.А. и соавт. Европейский журнал сердца. 2006; 27: 901-904). 6. Paul W, Armstrong M.D. N Engl J Med. 2013; 368:1379-1387 (Пол В, Армстронг М.Д. Новый английский медицинский журнал. 2013; 368: 1379-1387). Все материалы опубликованы на английском языке.

*Первичное чрескоронарное вмешательство.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МЕТАЛИЗЕ®

Рег. номер: П N016055/01, МНН: тенектеплаза. Лифолизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг и 50 мг. В 1 мл разведенного раствора содержится 1000 ЕД (5 мг) тенектеплазы. Показания. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противопоказания. Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез, одновременный прием пероральных антикоагулянтов (международное нормализованное отношение >1.3); заболевания центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе (новообразование, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы, длительная или травматичная средне-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель, тяжелое нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аневризма артерии или мальформация артериального/венозного порока развития сосудов, новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев. Беременность и лактация. Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин отсутствует. Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком. Способ применения и дозы. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Препарат МЕТАЛИЗЕ несовместим с раствором декстрозы. Побочные эффекты. Наружное кровотечение (как правило, из мест пункции кровеносных сосудов); внутреннее кровотечение; в любой части или полости тела; анафилактические реакции, реперфузионные аритмии, снижение артериального давления, повышение температуры тела, жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов, необходимость в переливании крови. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействия с другими препаратами. Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий МЕТАЛИЗЕ с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ОИМ. Условия хранения. При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.